

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

“RESTRICCIÓN CALÓRICA Y MIMÉTICOS EN EL ENVEJECIMIENTO”

Requisito previo para optar por el Título de Médico

Modalidad: Artículo Científico

Autor: Díaz Núñez Kevin Paúl

Tutora: Md. Esp. Cevallos Teneda Andrea Carolina

Ambato – Ecuador

Mayo, 2025

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutora del Artículo Científico sobre el tema:

"**RESTRICCIÓN CALÓRICA Y MIMÉTICOS EN EL ENVEJECIMIENTO**" desarrollado por Díaz Núñez Kevin Paúl, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, mayo del 2025

LA TUTORA

Firmado electrónicamente por:
ANDREA CAROLINA CEVALLOS TENEDA
Validar únicamente con FirmaEC

Cevallos Teneda Andrea Carolina

Md. Esp. Medicina Familiar y Comunitaria

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión "**RESTRICCIÓN CALÓRICA Y MIMÉTICOS EN EL ENVEJECIMIENTO**", como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos

Ambato, mayo del 2025

EL AUTOR



Díaz Núñez Kevin Paúl

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Md. Esp. Cevallos Teneda Andrea Carolina con CC: 1804488797 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "**RESTRICCIÓN CALÓRICA Y MIMÉTICOS EN EL ENVEJECIMIENTO**", Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, mayo 2025

Firmado electrónicamente por:
ANDREA CAROLINA CEVALLOS TENEDA
Validar únicamente con FirmaEC

.....

Md. Esp. Teneda Cevallos Andrea Carolina

CC: 1804488797

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Díaz Núñez Kevin Paúl con CC: 1805449582 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "**RESTRICCIÓN CALÓRICA Y MIMÉTICOS EN EL ENVEJECIMIENTO**", Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, mayo 2025

Firmado electrónicamente por:
KEVIN PAUL DIAZ NUÑEZ
Validar únicamente con FirmaEC

.....

Díaz Núñez Kevin Paúl

CC: 1805449582

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban en el informe del Proyecto de Investigación: "**RESTRICCIÓN CALÓRICA Y MIMÉTICOS EN EL ENVEJECIMIENTO**", de Díaz Núñez Kevin Paúl, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Mayo 2025

Parar su constancia firma

……

Presidente

.....…… .....……

1er Vocal 2 do Vocal

www.cienciadigitaleditorial.com

Certificado N°: 1902

El, Dr.C. Efraín Velasteguí López. PhD. Director y editor de la revista electrónica "**Anatomía Digital"**, (ISSN 2697-3391) alojada en http://www.anatomiadigital.org

ACREDITA QUE:

El artículo **"Restricción calórica y miméticos en el envejecimiento"** evaluado por pares ciegos (doble-blind), que consta de 20 páginas en formato PDF, cuyos autores son: Kevin Paúl Díaz Núñez. & Andrea Carolina Cevallos Teneda., ha sido aceptado para su publicación en el Vol 8 Num 2. **Procedimientos Médicos,** de Abril - Junio 2025.

http://www.anatomiadigital.org

Lo que se hace constar en Ambato 5 de marzo de 2025

El Director

Fdo.: Efraín Velasteguí López

Ambato - Ecuador
099 823 5485
publicaciones@cienciadigital.org

Para verificar la validez del certificado ingrese a : www.cienciadigitaleditorial.com/búsqueda o escanee el **código QR**

DEDICATORIA

El presente Artículo de Revisión se lo dedico a mi madre, la persona más resiliente que he conocido, que sin importar la circunstancia que en la que se encuentre, ha tenido aquellas palabras de aliento que más de una vez necesité a lo largo de mi carrera. Mi esfuerzo no es tan siquiera una parte del que usted realizaba día a día de forma incansable con el propósito de ver a su hijo como profesional. A mis hermanos por su carisma único que en incontables ocasiones me ayudó a salir de la rutina y renovar mi energía. A mi abuelita por enseñarme con el ejemplo el valor del trabajo duro y lo gratificante que puede llegar a ser.
Se lo dedico además a la segunda familia con la que me encontré al empezar mi carrera que más de una vez estuvieron de forma incondicional para ayudarme a salir de momentos difíciles y por hacerme sentir uno más de ellos.

Díaz Núñez Kevin Paúl

AGRADECIMIENTO

En primero lugar le agradezco a Dios por todas las ocasiones en las que se manifestó en mi vida en forma de pequeños milagros, haciéndome saber lo afortunado que soy y lo agradecido que debo estar con la vida por todo lo que me ha brindado. Agradezco a mi familia por su apoyo incondicional y desinteresado, mismo que me ayudo a sacar a flote esta parte importante de mi proyecto de vida.

Deseo también expresar mi más sincero agradecimiento a mi tutora, Dra. Andrea Carolina Cevallos Teneda, por su constancia y diligente labor, quien con su sabiduría, paciencia y dedicación me ha guiado en cada uno de los pasos en la elaboración del presente escrito. Agradezco de sobremanera el tiempo, compromiso y confianza que depositó en mí.

Además, reconozco con humildad que, en ocasiones, puede que no haya estado a la altura de las expectativas depositadas en mí. Sin embargo, cada paso dado en este camino ha estado motivado por el compromiso, el esfuerzo y el deseo de aprender y mejorar día a día. A todos quienes creyeron en mí, gracias infinitamente por su confianza. Espero que este trabajo refleje, al menos en parte, el respeto y la gratitud que siento por ustedes.

Díaz Núñez Kevin Paúl

“RESTRICCIÓN CALÓRICA Y MIMÉTICOS EN EL ENVEJECIMIENTO”

RESUMEN

El envejecimiento de la población mundial ha impulsado la búsqueda de estrategias para prolongar la salud y retrasar enfermedades relacionadas con la edad. La restricción calórica, que reduce la ingesta calórica sin desnutrición, es la intervención dietética geroprotectora más estudiada. Sin embargo, la dificultad de mantenerla ha dirigido la investigación hacia fármacos que imiten sus efectos, conocidos como miméticos de la restricción calórica.

Objetivo: Examinar el potencial de la restricción calórica y sus miméticos para retrasar el envejecimiento, evaluando su impacto en la salud y longevidad, y analizando sus bases científicas y posibles aplicaciones terapéuticas.

Metodología: Revisión bibliográfica cualitativa basada en literatura sobre restricción calórica y miméticos de la misma, en relación con el envejecimiento. Se recopilaron datos de bases científicas como PubMed, LILACS y Cochrane, centrados en estudios clínicos de los últimos cinco años. Los hallazgos se sintetizan en una revisión narrativa.

Resultados: La restricción calórica mostró mejoras significativas en salud y longevidad en modelos experimentales y humanos, reduciendo peso, niveles de insulina, temperatura corporal y estrés oxidativo. Promovió la autofagia mediante la inhibición de mTOR y activación de AMPK. Los miméticos de la restricción calórica, como la metformina y rapamicina, también demostraron efectos antienvejecimiento al modular vías de detección de nutrientes y reducir el daño oxidativo, sugiriendo su potencial como alternativas a la restricción calórica.

Conclusión: La restricción calórica y sus miméticos, ha demostrado promover la longevidad y la calidad muscular activando vías metabólicas clave en el proceso de envejecimiento. Aunque actúan de manera distinta, promueven la autofagia y la protección antioxidante, lo que sugiere la necesidad de enfoques combinados para optimizar sus efectos antienvejecimiento.

PALABRAS CLAVES: RESTRICCIÓN CALÓRICA, MIMÉTICOS, ENVEJECIMIENTO, AUTOFAGIA, LONGEVIDAD.

“CALORIC RESTRICTION AND MIMETICS IN AGING”

ABSTRACT

Introduction: The aging of the global population has driven the search for strategies to prolong health and delay age-related diseases. Calorie restriction, which reduces caloric intake without malnutrition, is the most studied geroprotective dietary intervention. However, the difficulty of maintaining it has directed research toward drugs that mimic its effects, known as calorie restriction mimetics.

Objective: To examine the potential of calorie restriction and its mimetics to delay aging, evaluating their impact on health and longevity, and analyzing their scientific basis and potential therapeutic applications.

Methodology: A qualitative literature review based on literature on calorie restriction and its mimetics in relation to aging. Data was compiled from scientific databases such as PubMed, LILACS, and Cochrane, focusing on clinical studies from the last five years. The findings are summarized in a narrative review. **Results:** Calorie restriction showed significant improvements in health and longevity in experimental and human models, reducing weight, insulin levels, body temperature, and oxidative stress. It promoted autophagy by inhibiting mTOR and activating AMPK. Calorie restriction mimetics, such as metformin and rapamycin, also demonstrated anti-aging effects by modulating nutrient-sensing pathways and reducing oxidative damage, suggesting their potential as alternatives to calorie restriction**.**

Conclusion: Calorie restriction and its mimetics have been shown to promote longevity and muscle quality by activating key metabolic pathways in the aging process. Although they act differently, they promote autophagy and antioxidant protection, suggesting the need for combined approaches to optimize their anti-aging effects.

KEY WORDS: CALORIE RESTRICTION, MIMETICS, AGING, AUTOPHAGY, LONGEVITY.

INTRODUCCIÓN

El rápido crecimiento de la población mundial que envejece ha generado motivación para la investigación de los mecanismos subyacentes al envejecimiento y la búsqueda de posibles medidas para ampliar la duración de salud y retrasar la aparición de enfermedades relacionadas con la edad (1). Concepto conocido como envejecimiento saludable que integra campos de fisiología del envejecimiento y modulación molecular.

En la actualidad el envejecimiento se reconoce como la contracción gradual del espacio homeodinámico (2). Expresión que surge de la homeodinámica, término en boga que ha reemplazado al de homeostasis, fundamentado en que los sistemas biológicos no son permanentes o inmutables, ni se hallan en equilibrio, sino son un ajuste continuo y dinámico, donde la capacidad de amortiguación de los sistemas biológicos determina la salud de un organismo. El entendimiento de este aspecto del envejecimiento ha llevado a adoptar estrategias enfocadas en la prevención (3).

En el campo de dichas intervenciones preventivas, la reducción sostenida de la ingesta calórica sin desnutrición denominada restricción calórica RC, se ha consolidado como la intervención dietética geroprotectora mejor estudiada (4). La restricción calórica tiene como objetivo principal incrementar la longevidad o esperanza de vida, pudiendo las intervenciones dietéticas reducir la incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles (5). Principalmente aquellas asociadas a la hipernutrición crónica (4). Uno de los factores más relevantes en el surgimiento de enfermedades crónicas asociadas con la edad, como obesidad, diabetes mellitus tipo II y enfermedades cardiovasculares (6).

Hoy en día se encuentran en investigación y desarrollo algunos fármacos dirigidos a retrasar los mecanismos celulares y moleculares asociados con el envejecimiento, tales como la disminución de la remodelación y la autofagia o el incremento de metilación de proteínas, estos fármacos se conocen como imitadores de restricción o miméticos de restricción calórica MRC, que surgen como una opción relevante a considerar ante la dificultad de mantener de forma consistente la RC (7). Estos compuestos a pesar de tener niveles de evidencia limitada y no haber iniciado ensayos en humanos, merecen especial atención como campo de investigación, por lo cual se incluyen en este estudio.

MÉTODOS

Estudio diseñado con un enfoque cualitativo basado en una revisión narrativa de la literatura científica, con el propósito de analizar y sintetizar la evidencia disponible sobre la restricción calórica (RC) y sus miméticos (MRC) en relación con los procesos de envejecimiento y determinar si existe una correlación positiva entre la restricción calórica o el uso de miméticos de la restricción calórica y un envejecimiento saludable. Con el fin de validar o descartar la mencionada hipótesis se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de información en bases de datos científicas reconocidas, incluidas PubMed, LILACS, Cochrane Library, Scopus y Web of Science. La estrategia de búsqueda se construyó

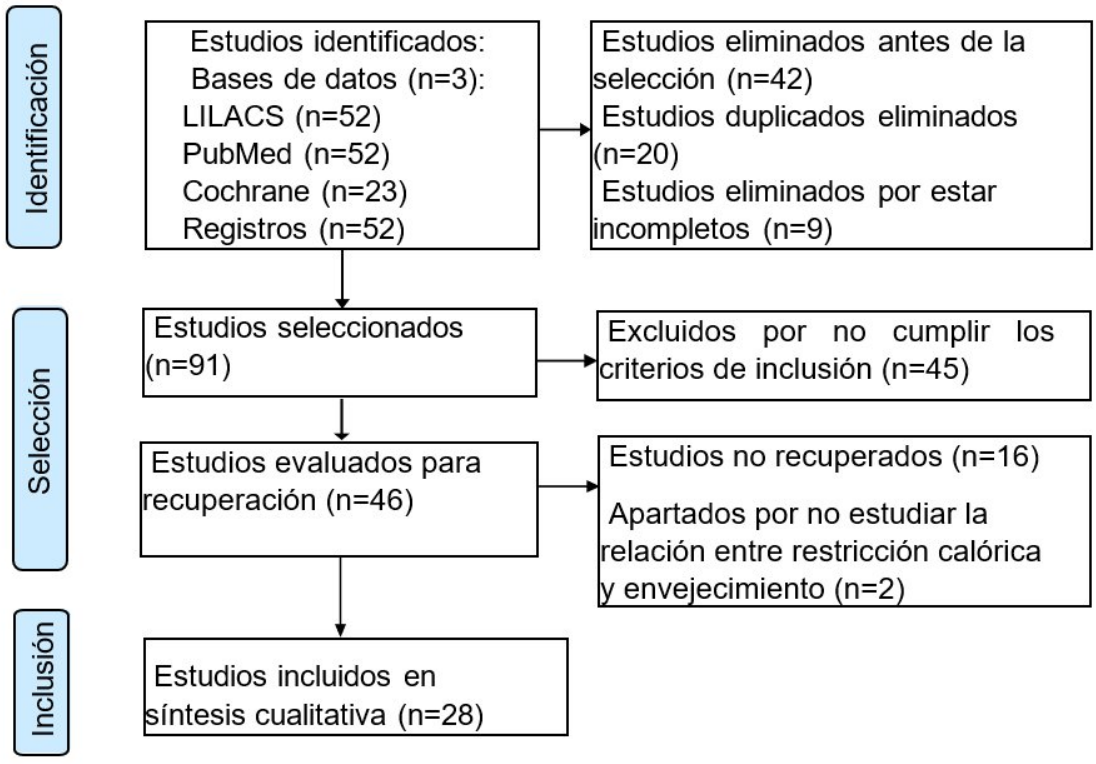
utilizando el algoritmo ((Aging) OR (Envejecimiento)) AND ((Caloric Restriction) OR (Restricción calórica)) AND ((Caloric Restriction Mimetics) OR (Miméticos de restricción calórica)).

Los criterios de inclusión considerados fueron: publicaciones en inglés o español que abordaran la RC, los MRC y su relación con el envejecimiento; estudios realizados en poblaciones adultas sanas; y trabajos publicados en revistas científicas entre diciembre de 2019 y diciembre de 2024. Por otro lado, se excluyeron aquellos estudios que combinaban intervenciones dietéticas, como el ayuno intermitente o el ejercicio, sin un análisis independiente de la RC o los MRC. Asimismo, se descartaron publicaciones con bajo rigor metodológico, duplicados y estudios enfocados en poblaciones con comorbilidades que pudieran influir en los resultados.

La selección de estudios siguió un proceso riguroso en varias etapas. En primer lugar, se eliminaron los artículos duplicados utilizando software especializado. Posteriormente, se realizó una revisión inicial del título y el resumen de cada artículo, evaluando su relevancia en función de criterios previamente establecidos. Los estudios seleccionados pasaron a una revisión exhaustiva del texto completo, durante la cual se verificó su adecuación al marco metodológico y los objetivos del estudio, “como se muestra en la figura 1”.

Los estudios relevantes se obtuvieron en texto completo para su revisión. Los hallazgos son presentados en forma de una revisión narrativa que cubre la información actual disponible sobre los efectos de CR en el envejecimiento de la población general.

Figura 1. Flujograma de selección de artículos



RESULTADOS

La restricción calórica es una intervención no farmacológica ni genética propuesta en modelos experimentales, capaz de incrementar la esperanza de vida y mejorar la salud. Consiste en la reducción crónica de la ingesta calórica total sin llegar a la desnutrición (8). Se la reconoce también como una reducción sostenida en la ingesta de energía de los requerimientos energéticos previos a la intervención, mientras se mantiene un suministro de nutrientes suficiente para lograr la estabilidad de peso (9).

En humanos se ha documentado que la RC tiene la capacidad de contrarrestar ciertas alteraciones relacionadas con la edad. En adultos sanos sin patologías subyacentes, mejoró la calidad de vida al ocasionar una pérdida de peso de entre el 10% y el 13%. Los niveles de insulina, la temperatura corporal, el gasto energético en reposo, la actividad del eje tiroideo y el estrés oxidativo se redujeron (8). La justificación para iniciar RC es disminuir la tasa metabólica, energía empleada por el organismo en reposo para mantener las funciones corporales (9).

Los programas de restricción calórica por lo general pueden durar de 24 horas a 3 semanas y se caracterizan por proporcionar el 30% de las demandas totales de energía (10). Los niveles típicos de RC en ratones y ratas oscilan entre el 10 y el 50%, mientras que en humanos la mayoría de los estudios apuntan a una RC del 10 al 25 % por día, la RC sin alteraciones temporales significativas de los patrones alimentarios diarios se puede lograr reduciendo el tamaño de las comidas (4). La RC consiste en reducir la disponibilidad de calorías en hasta un 50%, sin embargo, sus límites deben entenderse bien antes de aplicarla a un humano (11).

Otras intervenciones dietéticas

Ayuno

El término ayuno intermitente incluye diferentes programas dietéticos a corto y largo plazo con ciclos regulares entre el momento de comer y el ayuno. (9). Es un término vagamente definido que se aplica a diferentes regímenes de ayuno arrítmico, rítmico o recurrente, en los que la reducción de calorías no se logra reduciendo el tamaño de las comidas, sino saltándose una o varias comidas consecutivas. Se caracteriza por un cambio metabólico de la dependencia de la glucosa a la metabolización de los lípidos, el uso de ácidos grasos libres y la producción de cuerpos cetónicos en el hígado. Inicia de forma gradual después de 12 a 36 h de abstinencia de alimentos, dependiendo del almacenamiento basal de glucógeno hepático, los niveles de actividad y otros factores (4). Existen varios tipos de ayuno intermitente con duraciones desde 12 horas comiendo y 12 horas de ayuno, hasta 4 horas comiendo y 20 horas de ayuno o se puede aplicar semanalmente con 5 días de comida y 2 días de ayuno (12).

La alimentación con restricción de tiempo es un patrón de alimentación que implica restringir la ingesta de alimentos a períodos de tiempo específicos del día, generalmente entre 8 y 12 h cada día. El ayuno en días alternos implica no consumir calorías en los días de ayuno y alternar los días de ayuno con un día de ingesta ilimitada. El ayuno modificado en días alternos consiste en consumir menos del 25% de las necesidades energéticas iniciales en días de “ayuno”, alternados con un día de ingesta de alimentos sin restricciones. El ayuno periódico hace referencia a ayunar únicamente uno o dos días a la semana y consumir alimentos ad libitum (a libre demanda) entre 5 a 6 días a la semana (5). La restricción dietética, describe más bien la restricción de macronutrientes (p. ej., proteínas, carbohidratos y aminoácidos) en lugar de la ingesta general de alimentos (4).

Envejecimiento

La salud y supervivencia de un organismo orgánico es un proceso de equilibrio dinámico entre el proceso de daño y reparación, ocurrencia y mantenimiento. El concepto tradicional homeostasis, no contiene procesos dinámicos y la complejidad de interacciones de los sistemas biológicos. Por lo que se ha reemplazado por homeodinámica dado que los sistemas biológicos no son permanentes o inmutables. Sus principales características son el control de daños, respuesta al estrés y remodelación. El envejecimiento se define como la contracción gradual del espacio homeodinámico. Esta comprensión del envejecimiento ha llevado a un cambio en nuestro enfoque de las intervenciones para el envejecimiento (2).

El envejecimiento también se conceptualiza como una disminución gradual de las funciones de los órganos y el cuerpo, que conduce a la vulnerabilidad a los desafíos ambientales y al aumento del riesgo de enfermedad y muerte (7). El envejecimiento se caracteriza por dos aspectos que guardan relación: el mal funcionamiento de procesos biológicos básicos acompañado del paralelo deterioro funcional. Recientemente se ha planteado que el envejecimiento está determinado por nueve procesos biológicos: inestabilidad genómica, desgaste de los telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis, detección desregulada de nutrientes, disfunción mitocondrial, senescencia celular, agotamiento de las células madre y comunicación intercelular alterada (1).

Envejecimiento primario, reconocido como el proceso inevitable relacionado con la tasa metabólica y la acumulación de daño oxidativo. Justifica la reducción de funciones fisiológicas asociadas a la edad debido al gasto energético fundamentado en la teoría de la tasa de vida y al estrés oxidativo consolidado por la teoría del envejecimiento por radicales libres. El envejecimiento secundario abarca el estrés ambiental extrínseco que acelera el envejecimiento primario y aumenta la mortalidad asociada a enfermedades, como estilos de vida poco saludables y enfermedades (13).

Restricción calórica como intervención nutricional para el envejecimiento saludable

Autofagia

Mecanismos celulares relacionados con la autoalimentación que favorece que las células puedan eliminar proteínas agregadas y mal plegadas, así como orgánulos lesionados. Investigaciones a nivel molecular revelan que niveles bajos de energía y la privación de nutrientes esenciales como glucosa y aminoácidos pueden conducir al agotamiento de ATP e inducción de la autofagia (10).

La autofagia es el mecanismo de remodelación de células eucariotas mediada por lisosoma a través del cual se reciclan sus componentes dañados o disfuncionales. Se ha demostrado que la RC promueve la autofagia y se cree que el mecanismo por el cual se relaciona este proceso y las vías de detección de nutrientes es la vía del objetivo de la rapamicina mTOR, una serina/treonina quinasa. La deficiencia de nutrientes que se produce durante la RC inhibe la vía mTOR y regula negativamente mTOR1, esta última se encarga de inhibir la autofagia por medio de la fosforilación e inhibición del complejo ULK (12).

La autofagia está regulada por señales de detección de nutrientes. La señalización de la autofagia está modulada principalmente por vías de señalización de detección de nutrientes. La insulina y el IGF (factor de crecimiento similar a la insulina) inducen la activación de la señalización del objetivo de la rapamicina (mTOR) en los mamíferos e inhiben el inicio de la autofagia. La activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) mediante un aumento de la relación AMP/ATP durante la inanición aumenta directamente la autofagia e inhibe el complejo mTOR (14).

Efectos sobre vías de detección de nutrientes

En los últimos años las vías de células sensibles a los nutrientes han captado el interés dado su potencial como dianas terapéuticas en la prevención de enfermedades relacionadas con la edad. Se reagrupan principalmente en las vías IGF (factor de crecimiento similar a la insulina) /insulina, TOR (objetivo de la rapamicina) y AMPK (proteína quinasa activada por AMP) (1).

La RC tiene la capacidad de activar a la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), misma que inhibe la actividad quinada de (mTOR) un represor de la autofagia (8). Todas las células detectan la disponibilidad de micronutrientes y reaccionan ante una mayor o menor disponibilidad a través de varias vías interconectadas, incluidas las controlados por el objetivo mecánico de la rapamicina (mTOR) y la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). Mtor respuesta a aminoácidos y factores de crecimiento. La AMPK, por otro lado, se activa en condiciones de baja energía y estimula la cetogénesis, la oxidación de ácidos grasos, la captación de glucosa y la inhibición de la lipogénesis en varios tipos de células (4).

La acetilación de proteínas es un importante regulador de la autofagia. El mantenimiento de des acetilación rítmica por CR está hipotéticamente

relacionado con un aumento de los niveles de NAD+. La restricción calórica des acetila histonas H3 y H4. La inanición aguda induce una reducción de la acetilación de proteínas citoplasmáticas en células mononucleares de sangre periférica, dado que se acopla a la disminución de la acetiltransferasa EP300, así como a la activación de la desacetilasa SIRT 1. Tanto la desacetilación de histonas como la de proteínas citosólicas pueden afectar la expresión y actividad, respectivamente, de proteínas fundamentales para la autofagia. La inhibición de EP300 generalmente resulta en la inhibición de mTORC1 y en la activación de AMPK. Sugiriendo que la desacetilación de proteínas puede provocar una reacción autofágica dominante independiente de otros sistemas reguladores (8).

Se ha demostrado que, la presencia de nutrientes celulares induce la estimulación del receptor de insulina y del IGF-1R generando una cascada de fosforilación que activa AKT que induce el metabolismo de la glucosa a través de GSK-3β, suprime una amplia gama de respuestas celulares. a través del factor de transcripción FOXO (Forkhead box) y estimula la síntesis de proteínas activando TORC1, lo que conduce a la síntesis de proteínas y al crecimiento celular. En contraste cuando la célula se ve privada de nutrientes o en condiciones de baja energía, los niveles de AMPK aumentan e inhiben la síntesis de proteínas a través de TORC1, reduciendo los procesos anabólicos e induciendo la respiración mitocondrial (1).

Estrés oxidativo

Del oxígeno empleado por las mitocondrias para la producción de ATP entre el 1% a 3% genera especies reactivas de oxígeno. Al inducir la RC una desaceleración de la tasa metabólica se prolonga en consecuencia la vida útil al reducir el daño oxidativo a nivel celular y tisular (9). Los elementos reactivos del oxígeno ROS se producen como subproductos cuya acumulación tóxica aumenta el estrés oxidativo en las células conforme avanza la edad, se relaciona con estrés del retículo endoplasmático, estado generado por la acumulación de proteínas mal plegadas (12).

Los niveles elevados de ROS y los productos del estrés oxidativo se relacionan con una disfunción progresiva de las mitocondrias. Puede deberse al daño del ADN mitocondrial o a la oxidación y daño de las proteínas mitocondriales. La falla en los mecanismos de regulación de la producción de ROS en las mitocondrias puede conducir a sus efectos perjudiciales en el envejecimiento y el cáncer (3). La eficiencia mitocondrial se considera beneficiosa porque el consumo de oxígeno mitocondrial es proporcional a la producción de especies reactivas de oxígeno, es decir, el daño oxidativo, por lo cual es trascendental la dinámica mitocondrial (9).

Efecto sobre metabolismo energético

La restricción calórica al disminuir la cantidad de sustratos ricos en energía alivia la fuerza motriz de los protones disminuyendo su fuga al espacio intermembrana de las mitocondrias, además la reducción de proteínas desacopladoras puede

reducir la fuga de protones, a través de estos procesos se disipa menor energía en forma de calor, requiriendo menor cantidad de sustratos ricos en energía (9).

En base a la teoría de la “tasa de vida”, aquellos individuos con tasas metabólicas más elevadas tienen menor esperanza de vida y viceversa. Teniendo en cuenta que es una característica específica de cada especie, no extrapolable. Con la RC la reducción de ingesta calórica se produce más rápido que la reducción del gasto energético, generándose un déficit energético agudo, sin embargo, la masa corporal es proporcional al gasto energético por lo que con el tiempo se aproximan hasta el equilibrio. Dicha reducción de la tasa metabólica puede relacionase con respuestas hormonales a RC en hormonas tiroideas, leptina e insulina. Dado que las concentraciones de leptina son proporcionales a la masa grasa con la intervención se redujo las concentraciones de la hormona. La adaptación metabólica producto de la RC se relacionó con concentraciones menores de insulina y menor resistencia a la misma (9)(11).

RC y senescencia celular

La RC influye sobre el ciclo celular, su relación subyace en que, debido a la naturaleza energéticamente costosa de la proliferación celular, por lo cual guardan una correlación negativa. Se ha planteado la hipótesis de que la disminución de la proliferación celular con CR aumentará el tiempo que las células pasan en la fase G0/G1 del ciclo celular, donde las células dañadas tendrán más tiempo para reparar el ADN antes de entrar en la fase S. Por otro lado, aumento de la proliferación celular se ha asociado con un menor tiempo para la reparación del ADN, lo que aumenta el riesgo de una síntesis no reparada del ADN, lo que eventualmente aumenta el daño al ADN (12).

Miméticos de restricción calórica

Se ha dedicado un interés considerable a identificar compuestos farmacéuticos o suplementos dietéticos que produzcan efectos similares a los de la RC, esto dado que las intervenciones antienvejecimiento requieren disciplina y esfuerzos sostenidos. Es así como, se ha demostrado que varios compuestos orgánicos modulan las vías antienvejecimiento de manera similar a la RC y el ayuno intermitente y se los conoce como miméticos de RC (7).

Los miméticos de la restricción calórica MRC se definen como compuestos que activan la autofagia al promover la desacetilación de proteínas celulares. Por lo que, entre los criterios para considerarse como MRC están: 1. Agotar AcCoA, 2. Inhibir las acetiltransferasas y 3. Estimular desacetilasas. (8). Son compuestos farmacológicamente activos que imitan algunos efectos similares a los de RC en células y organismos (4). Además, pueden proporcionar condiciones similares a las de restricción calórica sin la necesidad de dietas estrictas (10).

El concepto de miméticos de RC (MRC) fue propuesto por primera vez en 1998 en un estudio de 2-desoxi-D-glucosa. Convencionalmente se clasifican como ascendentes, aquellos que suprimen la producción de energía, y de tipo posterior

los que regulan o modulan genéticamente las proteínas de señalización intracelular (15). Los criterios para definir los miméticos de la restricción calórica inicialmente son los siguientes: capacidad de imitar los efectos metabólicos, hormonales y fisiológicos de la restricción calórica; activar las vías de respuesta al estrés que se presentan en la RC y mejorar la protección frente al estrés. En este contexto los principales candidatos son inhibidores del metabolismo de grasas y carbohidratos a nivel intestinal, inhibidores de la glucólisis intracelular, estimuladores de la vía AMPK, activadores de sirtuina, inhibidores de la vía mTOR y poliaminas (16).

Metformina, biguanida sintética, fármaco antidiabético eficaz por vía oral y sensibilizante a la insulina primera línea para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Compuesto que atrae la atención dados sus efectos mediados por la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). Inhibe transitoriamente la cadena respiratoria mitocondrial, aumenta la relación AMP/ATP intracelular y activa la AMPK, lo que mejora el metabolismo de la glucosa (13). Esto por medio de 3 mecanismos: activación alostérica mediante la unión de AMP a la subunidad Y, promoción de la fosforilación de Thr-172 e inhibición de la desfosforilación de Thr-172 (17).

La evidencia respalda que la metformina puede aumentar la activación de AMPK al modular la producción de ATP en las mitocondrias y dado que la AMPK está regulada a la baja en muchos tipos de enfermedades metabólicas, la metformina mostró un efecto beneficioso particular en varias enfermedades metabólicas relacionadas con la edad (14).

Inhibidores del cotrasportador sodio glucosa2 (SGLT2) incluyen canaglifozina, dapaglifozina y empaglifozina. El cotransportador de sodio-glucosa (SGLT)-2 es una proteína integral de membrana codificada por el gen SLC7A2, que transporta la glucosa a través de las membranas celulares del riñón, su mecanismo de acción implica la inhibición de SGLT-2 en los túbulos renales proximales y la promoción de la excreción urinaria de glucosa mediante la inhibición de la reabsorción de glucosa. La glucosuria inducida produce una pérdida de aproximadamente 200 kcal/día, promoviendo así una pérdida de peso constante y genera un cambio progresivo hacia la utilización de sustratos grasos dando lugar a una marcada cetogénesis (13)(18).

Los inhibidores de SGLT2 activan un estado catabólico similar al ayuno, reduciendo la señalización de insulina al disminuir la glucemia. El bajo nivel de insulina aumenta la lipólisis, donde los ácidos grasos se someten a betaoxidación hepática, generando cetonas que pueden ser usadas por células de alta actividad metabólica para la producción de energía (19).

Las vías mTOR, AMPK y sirtuina-1 (SIRT1) son moduladores clave en el proceso de envejecimiento. La proteína quinasa mTOR es un regulador fundamental del crecimiento y el metabolismo celular, se trata de una serina-treonina quinasa de la familia relacionada con la fosfatidilinositol-3-OH quinasa, está controlada por nutrientes y hormonas y está mediada por la formación de dos complejos: el

complejo mTOR 1 y mTOR 2, ambos relacionados con el envejecimiento, se estimula en respuesta al incremento de insulina e IGF1. La proteína quinasa activada por AMP (AMPK) es un sensor del estado energético de la célula, se activa en respuesta al aumento de la relación AMP/ATP (18).

Los SGLT2i activan la AMPK, mediante la inhibición del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, incrementando los niveles de AMP celular y activando alostéricamente la AMPK a través de lafosforilación en Thr-172 por la quinasa hepática B1 (LKB1). Se ha planteado que la de AMPK y la regulación positiva de adiponectina suprimen la inflamación crónica. La regulación negativa de las vías de insulina/IGF1 y la señalización de mTOR a partir de una reducción de la glucosa y los aminoácidos circulantes promueven mecanismos de reparación celular que incluyen la autofagia y la proteostasis, que confieren resistencia al estrés celular y atenúan la senescencia celular (19).

Rapamicina, inicialmente descrita como fármaco inmunosupresor, hoy en día referido como un compuesto MRC. Se ha demostrado que la rapamicina se une directamente entre FKBP12 y las subunidades de mTOR quinasa de mTORC1, causando la inhibición de mTOR y su vía de señalización posterior, llamando considerablemente la atención porque la actividad y expresión de mTOR aumentan significativamente en el envejecimiento y en las enfermedades relacionadas con la edad (14). La rapamicina, en complejo con la proteína de unión a FK506 de 12 kDa (FKBP12), actúa inhibiendo la señalización mTOR y, por lo tanto, protege el músculo envejecido de la atrofia y la pérdida de calidad muscular al reducir el estrés oxidativo mitocondrial y el daño celular relacionado con la edad avanzada (20). Estos efectos de la rapamicina sobre la longevidad, explicados a través de la activación de la autofagia mediada por la inhibición de mTORC1, sugieren que la rapamicina podría usarse como un fármaco antienvejecimiento. Sin embargo, la rapamicina también presenta importantes efectos inmunosupresores que limitan su uso (21).

La rapamicina se descubrió como un agente antifúngico, y luego se identificó su actividad inmunosupresora y anticancerígena al inhibir el objetivo mecanicista de la rapamicina (mTOR), proteína que pertenece a la familia de fosfatidil 3 quinasa PI3K que regula no solo el crecimiento y la proliferación sino también el metabolismo y el envejecimiento. mTOR forma dos complejos proteicos distintos, mTORC1 y mTORC2; el primero es muy sensible a la rapamicina, mientras que el segundo sólo es crónicamente sensible a la rapamicina (2).

DISCUSIÓN

Como se propone en el estudio actual la RC es una intervención capaz de incrementar la esperanza de vida y mejorar la salud en modelos experimentales (7). Una investigación realizada en C. elegans como modelo experimental demostró que una mezcla de 15 compuestos identificados como MRC por marcadores transcripcionales, generó un aumento porcentual significativo de la longevidad de hasta un 15% en la población estudiada. Además, muestra la seguridad de la intervención ya que la mezcla fue empleada durante 18 meses

sin crear diferencias en la mortalidad o morbilidad entre ninguno de los grupos (22).

En base al presente estudio que expone como la RC tiene la capacidad de activar AMPK, misma que inhibe la actividad mTOR, represor de la autofagia (7). Se ha demostrado que la RC promueve la autofagia y como se cree el mecanismo por el cual guardan relación con la detección de nutrientes es por medio de mTOR. Sin embargo, de acuerdo con el estudio la RC mejora la función y la calidad del músculo esquelético independientemente de la supresión de mTOR, dado que la inducción mediada por RC de genes de mantenimiento somático Xbp1 se asoció con acumulación de p62 y mayor integridad del músculo esquelético. Lo que destaca que la supresión mTOR1 no es la única responsable de los efectos beneficiosos de la RC en la homeostasis muscular (23).

Como se expresa durante el estudio algunos MRC como la rapamicina actúan inhibiendo la señalización de mTOR, lo cual protege el músculo envejecido de la atrofia y la pérdida de calidad muscular al reducir el estrés oxidativo mitocondrial y el daño celular relacionado con la edad avanzada (20). Sin embargo, un estudio comparativo entre RC y rapamicina demuestra que ejercen efectos distintos, no superpuestos y frecuentemente aditivos en el envejecimiento del músculo esquelético (23). El fracaso de la rapamicina para recapitular los efectos de la RC y viceversa plantea una perspectiva de intervenciones múltiples aditivas. El estudio citado también menciona que el fenotipo muscular más consistente identificado en la investigación es el cambio de propiedad de fibras musculares rápidas a lentas resistentes a la fatiga y más resistentes a la atrofia relacionada con la edad, dicha modificación se aprecia tanto en RC como en la intervención con rapamicina, aunque en esta última de forma menos marcada (23).

En este mismo contexto un estudio realizado en ratones macho encontró que la CR mejoró la composición corporal y proporcionó protección parcial contra el deterioro funcional relacionado con la edad. Las vías enriquecidas por CR en ratones macho apoyan el mantenimiento y la reparación de los músculos y suprimen los procesos asociados con el envejecimiento muscular. La regulación negativa de las vías metabólicas de detección de nutrientes, incluido mTORC1, dio como resultado un mayor equilibrio y coordinación, sin tener ningún impacto en la cantidad de músculo. Estos resultados respaldan el papel de la rapamicina en el mantenimiento de las características de la función muscular sin la consiguiente pérdida de masa muscular (24).

En concordancia con los resultados del estudio actual que proponen que la autofagia se estimula mediante la inhibición del receptor de rapamicina mTOR. Un estudio de 2021 propone que la RC junto con NPY y grelina que son MRC, estimulan la autofagia a través de la inhibición de PI3K/AKT/ MTOR y la activación de ERK1/2-MAPK autofagia en cultivos primarios de neuronas corticales de rata (25).

El estudio actual identifica las vías mTOR, AMPK y sirtuina-1 (SIRT1) como moduladores clave en el proceso de envejecimiento. Un estudio por medio de

transferencia Western mostró que los niveles de proteína CK2α y CK2β aumentaron en la condición CR. El estudio también indicó de manera importante que CR reguló positivamente CK2 y SIRT1 en el nivel de transcripción, mientras que CK2 reguló positivamente SIRT1 en el nivel postranscripción. CK2, inducida por CR, estimula el inicio de la autofagia y la nucleación al inhibir la vía AKT-mTOR y activar las vías SIRT1-FoxO3a y SIRT1-LKB1-AMPK (26).

En un estudio que agrupó a los participantes en base a su capacidad de reparación de ADN, ya sea baja o alta previo la RC, se hizo evidente que los participantes del grupo bajo tenían un aumento significativo en SIRT1, mismo que participa en la regulación de la reparación del ADN mediante la modulación del estado de acetilación de XPA factor esencial para la reparación por escisión de nucleótidos. Es así como una mayor expresión de ARNm de SIRT1 puede conducir a una mayor desacetilación de XPA y posiblemente a una mayor tasa de reparación del ADN (27).

Como se plantea en el apartado de estrés oxidativo los niveles elevados de ROS se correlacionan con disfunción mitocondrial progresiva, es así que la falla en su regulación se ha relacionado con efectos perjudiciales en el envejecimiento (14). La acumulación de ROS producidos como subproductos incrementa el estrés oxidativo en las células conforme avanza la edad (11). Un estudio que abordaba la influencia de la expresión del ARNm de genes asociados al envejecimiento en PBMC determinó que una de las funciones más relevantes de SIRT3 es controlar la cantidad de ROS en la célula mediante la desacetilación y activación de SOD2, proceso que conduce a una eliminación de ROS, donde el estrés oxidativo estimula a SIRT3 para que desacetile FOXO3, afectando así la biogénesis mitocondrial y dando como resultado mayor protección contra el estrés oxidativo (27).

El estudio actual determina que el daño oxidativo es trascendental en la dinámica mitocondrial y que intervenciones en RC tienen la capacidad de atenuar el daño generado debido al estrés oxidativo. En este contexto un ensayo clínico que incluía 63 participantes encontró que la intervención con una mezcla de miméticos MRC incrementó el antioxidante y marcador celular GSH al igual que de la relación Glu/Gln, marcador de neurotransmisión excitatoria y bioenergética. El estudio plantea que el déficit de GSH mitocondrial del cerebro se corresponde con alteraciones en la función mitocondrial y la producción de energía (28).

El presente estudio sostiene que varios compuestos orgánicos modulan las vías antienvejecimiento de manera similar a la RC (6). Reconocidos como MRC. Un estudio de 2020 centrado en identificar supuestos miméticos de RC mediante marcadores transcriptacionales seleccionaron 15 compuestos integrados en el estudio en una mezcla y se estudió sus efectos en la firma transcriptómica en ratones y gusanos. El estudio extrae que el transcriptoma en corteza cerebral, corazón y músculo esquelético de ratones, tres tejidos reconocidos por estar fuertemente influenciados por el proceso de envejecimiento, cambia producto de la mezcla de micronutrientes, de forma similar a la causada por la RC en

relación con el perfil transcriptómico de ratones viejos no tratados (22). Un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo demuestra que una intervención de 6 semanas con una mezcla de micronutrientes que imitan los efectos biológicos de RC sobre la química cerebral de adultos sanos de mediana edad muestra una tendencia estadística hacia un aumento en NAA/H2O en mujeres que toman el suplemento, pero no en hombres. NAA es un supuesto marcador de integridad y función neuronal, lo que sugiere que la suplementación puede tener el potencial de promover la vialidad y la integridad neuronal, al menos en mujeres (28).

CONCLUSIONES

El estudio subraya el potencial significativo de la restricción calórica y sus miméticos como intervenciones viables para retrasar el envejecimiento y promover una mayor longevidad. A través de la reducción calórica sostenida, se ha demostrado que la RC mejora la salud metabólica, disminuye el estrés oxidativo, y activa mecanismos celulares clave como la autofagia, lo que contribuye a la preservación de la homeodinámica celular y la funcionalidad mitocondrial. Además, la RC modula vías de señalización fundamentales, como las vías mTOR, AMPK y SIRT1, que son cruciales en la regulación del envejecimiento.

Los miméticos de la RC ofrecen una alternativa prometedora al replicar los efectos antienvejecimiento de la RC sin la necesidad de adherirse a estrictas restricciones dietéticas, lo que podría hacer más accesibles estas intervenciones a un público más amplio. Sin embargo, aunque los beneficios son evidentes, se requieren más investigaciones para comprender completamente los mecanismos de acción, la seguridad a largo plazo y la efectividad clínica de estas intervenciones en humanos. Este conocimiento podría allanar el camino para el desarrollo de terapias antienvejecimiento más efectivas y personalizadas en el futuro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Giacomello E, Toniolo L. The Potential of Calorie Restriction and Calorie Restriction Mimetics in Delaying Aging: Focus on Experimental Models [Internet]. 2021 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 13(7):2346. Disponible en https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34371855/

2. Liu J. Antiaging agents: safe interventions to slow aging and healthy life span extension [Internet]. 2022 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 12(1):18. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35534591/

3. Mehdi M, Solanki P, Singh P. Oxidative stress, antioxidants, hormesis and calorie restriction: The current perspective in the biology of aging [Internet]. 2021 [citado 15 de Septiembre de 2024]; Disponible en: 95:104413. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33845417/

4. Hofer S, Carmona D, Mueller M, Madeo F [Internet]. 2022 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 14(1):e14418. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34779138/

5. Napoleão A, Fernandes L, Miranda C, Marum A. Effects of Calorie Restriction on Health Span and Insulin Resistance: Classic Calorie Restriction Diet vs. Ketosis-Inducing Diet [Internet]. 2021 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 13(4):1302. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33920973/

6. Kraus W, Bhapkar M, Huffman K, Pieper C, et al. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial [Internet]. 2019 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 7(9):673-683. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31303390/

7. Martel J, Chang S, Wu C, Peng H, et al. Recent advances in the field of caloric restriction mimetics and anti-aging molecules [Internet]. 2020 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 66:101240. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33347992/

8. Madeo F, Carmona D, Hofer S, Kroemer G. Caloric Restriction Mimetics against Age-Associated Disease: Targets, Mechanisms, and Therapeutic Potential [Internet]. 2019 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 29(3):592-610. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30840912/

9. Most J, Redman L. Impact of calorie restriction on energy metabolism in humans [Internet]. 2020 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 133:110875. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32057825/

10. Ros M, Carrascosa J. Current nutritional and pharmacological anti-aging interventions [Internet]. 2020 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 1866(3):165612. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31816437/

11. Pifferi F, Aujard F. Caloric restriction, longevity and aging: Recent contributions from human and non-human primate studies [Internet]. 2019 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 95:109702. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31816437/

12. Erbaba B, Arslan-Ergul A, Adams M. Effects of caloric restriction on the antagonistic and integrative hallmarks of aging [Internet]. 2021 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 66:101228. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33246078/

13. Flanagan E, Most J, Mey J, Redman L. Calorie Restriction and Aging in Humans [Internet]. 2020 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 40:105-133. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32559388/

14. Chung K, Chung H. The Effects of Calorie Restriction on Autophagy: Role on Aging Intervention [Internet]. 2020 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 11(12):2923. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31810345/

15. Shintani T, Shintani H, Sato M, Ashida H. Calorie restriction mimetic drugs could favorably influence gut microbiota leading to lifespan extension [Internet]. 2023 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 45(6):3475-3490. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37389698/

16. Ingram D, Roth G. Glycolytic inhibition: an effective strategy for developing calorie restriction mimetics [Internet]. 2021 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 43(3):1159-1169. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33184758/

17. Mohammed I, Hollenberg M, Ding H, Triggle C, et al. A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan [Internet]. 2021 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 12:718942. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34421827/

18. La Grotta R, Frigé C, Matacchione G, Olivieri F, et al. Repurposing SGLT-2 Inhibitors to Target Aging: Available Evidence and Molecular Mechanisms [Internet]. 2022 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 23(20):12325. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36293181/

19. Hoong C, Chua M. SGLT2 Inhibitors as Calorie Restriction Mimetics: Insights on Longevity Pathways and Age-Related Diseases [Internet]. 2021 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 162(8):bqab079. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33857309/

20. Orenduff M, Coleman M, Glenny E, Huffman K. Differential effects of calorie restriction and rapamycin on age-related molecular and functional changes in skeletal muscle [Internet]. 2022 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 165:111841. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35623538/

21. Ros M, Carrascosa J. Current nutritional and pharmacological anti-aging interventions [Internet]. 2020 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 1866(3):165612. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31816437/

22. Serna E, Mastaloudis A, Martorell P, Wood S, et al. A Novel Micronutrient Blend Mimics Calorie Restriction Transcriptomics in Multiple Tissues of Mice and Increases Lifespan and Mobility in C. elegans [Internet]. 2020 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 11(12):2923. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32075050/

23. Ham D, Börsch A, Chojnowska K, Lin S. Distinct and additive effects of calorie restriction and rapamycin in aging skeletal muscle [Internet]. 2020 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 13(1):2025.

24. Orenduff M, Coleman M, Glenny E, Huffman K. Differential effects of calorie restriction and rapamycin on age-related molecular and functional changes in skeletal muscle [Internet]. 2022 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 165:111841. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35623538/

25. Ferreira M, Carvalho A, Cavadas C, Aveleira C. PI3K/AKT/MTOR and ERK1/2-MAPK signaling pathways are involved in autophagy stimulation induced by caloric restriction or caloric restriction mimetics in cortical neurons [Internet].

2021 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 13(6):7872-7882. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33714946/

26. Park J, Jeong J, Bar Y. Protein Kinase CK2 Is Upregulated by Calorie Restriction and Induces Autophagy [Internet]. 2021 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 45(3):112-121. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34949740/

27. Matt K, Hochecker B, Schöller-Mann A, Bergemann J. mRNA expression of ageing-associated genes in calorie reduction is subject to donor variability and can be induced by calorie restriction mimetics [Internet]. 2020 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 26(3):253-262. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32552390/

28. Masraloudis A, Shenth C, Hester S, Wood S, et al. Supplementation with a putative calorie restriction mimetic micronutrient blend increases glutathione concentrations and improves neuroenergetics in brain of healthy middle-aged men and women [Internet]. 2020 [citado 15 de Septiembre de 2024]; 153:112-121. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32335159/