



Revisión

Bases moleculares del efecto la restricción calórica sobre la activación de sirtuina-1 y la longevidad. Una revisión narrativa*Molecular basis of the effect of caloric restriction on sirtuin-1 activation and longevity. A narrative review***Fernanda Cortés-Palma,¹ Daniela Tehozol-Limón,¹ Roger Gutiérrez-Juárez²**¹ Pasante de Médico Cirujano, FES Zaragoza, UNAM. Las dos primeras autoras colaboraron equitativamente a la elaboración del artículo.² Profesor titular de la Carrera de Médico Cirujano, FES Zaragoza, UNAM**RESUMEN**

Introducción. El envejecimiento es un proceso natural e inevitable en el que intervienen diversos factores cuya comprensión detallada permitiría desarrollar estrategias para alargar la vida útil reduciendo las enfermedades y discapacidades, y disminuir el impacto que estas representan. En este sentido, la restricción calórica (RC) es una de las estrategias que ha demostrado su efectividad sobre un incremento en la longevidad a través de la activación de sirtuina-1 (SIRT1). **Objetivo.** Presentar el estado del arte del conocimiento de las bases moleculares del efecto la restricción calórica sobre la activación de sirtuina-1 y la longevidad. **Desarrollo.** La RC es una intervención nutricional en la cual se disminuye la cantidad de calorías en la dieta, sin llegar a la desnutrición, con el objetivo de mejorar la salud metabólica del individuo. Las sirtuinas regulan la expresión de genes y el metabolismo celular. Específicamente, la sirtuina 1 (SIRT1) es la sirtuina de mayor interés debido a su papel como sensor nutricional y regulador de la proliferación celular. La RC promueve su activación, dando como resultado un aumento de la sensibilidad a la insulina, lo que convierte a SIRT1 en un potente regulador del metabolismo de los macronutrientes, contribuyendo a disminuir la incidencia de enfermedades relacionadas con el envejecimiento y, posiblemente, a aumentar la esperanza de vida. Además, SIRT1 puede ser activada por moléculas naturales exógenas como el resveratrol, y por proteínas endógenas como AROS; o inhibida por proteínas endógenas como DBC1. **Conclusión.** La restricción calórica se perfila como una estrategia altamente eficaz, para prevenir o retardar las comorbilidades del envejecimiento. Sin embargo, su verdadero potencial reside en la explotación farmacológica o nutracéutica de las moléculas reguladoras de SIRT1. Éstas mimetizan los efectos de la RC sin cambios extremos en el estilo de vida.

Palabras clave: Sirtuinas, restricción calórica, envejecimiento, metabolismo, sensibilidad a la insulina.

ABSTRACT

Introduction. Aging is a natural and inevitable biological process in which intrinsic as well as extrinsic factors are involved. An in-depth understanding of these factors is essential in the development of strategies aimed at extending life and promoting a more productive and enjoyable old age. In this sense, caloric restriction (CR) is one of the strategies that has demonstrated its effectiveness in increasing longevity through the activation of sirtuin-1 (SIRT1). **Aim.** Present the state of the art of knowledge of the molecular bases of the effect of caloric restriction on sirtuin-1 activation and longevity. **Narrative.** CR is a nutritional intervention in which the number of calories in the diet is markedly reduced, but not to the extent of producing malnourishment. Sirtuins regulate gene expression and cellular metabolism. SIRT1 is a sirtuin family member that has attracted a great deal of interest due to its role as a nutrient sensor and a regulator of cell proliferation. Its activation by CR increases insulin sensitivity making SIRT1 a powerful regulator of the metabolism of carbohydrates and lipids, potentially contributing not only to decreasing the development of aging related diseases but also to improving life expectancy. Moreover, SIRT1 can be activated by both exogenous compounds like resveratrol, or endogenous proteins such as AROS; lastly, it can also be inhibited by endogenous factors like the protein DBC1. **Conclusion.** CR is emerging as a promising albeit not practical strategy to effectively prevent or delay the development of age-related comorbidities. Nevertheless, its true potential resides in the pharmacological or nutraceutical exploitation of SIRT1 regulators. Some of them may mimic CR but without the need for extreme lifestyle changes.

Keywords: Sirtuins, caloric restriction, aging, metabolism, insulin sensitivity.

Correspondencia: Roger Gutiérrez-Juárez

E.mail: roger.gutierrez@zaragoza.unam.mx

Artículo recibido: 26 de junio de 2023

Artículo aceptado: 15 de diciembre de 2023

Cortés-Palma F, Tehozol-Limón D y Gutiérrez-Juárez R. Bases moleculares del efecto la restricción calórica sobre la activación de sirtuina-1 y la longevidad. Una revisión narrativa. *CyRS*. 2023; 5(2): 54-74. <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2023.5.2.6>

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso biológico complejo que representa el inevitable punto final a la existencia de un organismo, pero ¿Qué significa envejecer? ¿Cómo definimos el envejecimiento? No existe una definición unánime sobre el concepto de envejecimiento, sin embargo, todos tenemos una idea razonablemente clara de los cambios observados durante el envejecimiento. Pensemos en que es el resultado de un proceso intrínseco en el que nuestras interacciones con el medio ambiente, como la luz solar, las toxinas, y los compuestos que consumimos en nuestras dietas, causan cambios en la estructura y función de nuestras células, y todas las moléculas que las componen. Con el paso del tiempo, la capacidad de respuesta celular al estrés disminuye, aumenta el desequilibrio homeostático y el organismo se vuelve más vulnerable a las patologías relacionadas con el envejecimiento.¹ Las respuestas a esos factores están determinadas por nuestra composición genética individual y única. Envejecer, por lo tanto, no es un proceso lineal ni uniforme, cada persona envejece a un ritmo distinto que no depende sólo de la edad cronológica sino de la edad biológica, las cuales no siempre coinciden.² La edad biológica dependerá, por lo tanto, de nuestra gené-

tica y de las acciones para el cuidado de nuestra salud que adoptemos durante el curso de nuestras vidas.

La comprensión adecuada de los mecanismos involucrados en el proceso del envejecimiento permitiría desarrollar estrategias para alargar la vida útil, reducir las enfermedades y discapacidades asociadas. También permitiría disminuir el impacto económico y social que producen las enfermedades que acompañan a la vejez. Debido al interés socioeconómico que reviste el crecimiento de la población adulta mayor a nivel mundial en la última década, la investigación en gerontología ha tenido un notable repunte. En años recientes, López-Otín *et al.* (2013)³ hicieron una contribución seminal al proponer un modelo que agrupa los principales factores distintivos “*hallmarks*” del envejecimiento (Figura 1) en las 9 categorías siguientes: 1) Inestabilidad genómica, 2) Desgaste de los telómeros, 3) Alteraciones epigenéticas, 4) Pérdida de proteostasis, 5) Detección de nutrientes desregulada, 6) Disfunción mitocondrial, 7) Senescencia celular, 8) Agotamiento de células troncales y 9) Comunicación intercelular alterada.^{3,4} Posteriormente, un grupo de científicos del *National Institute of Health*

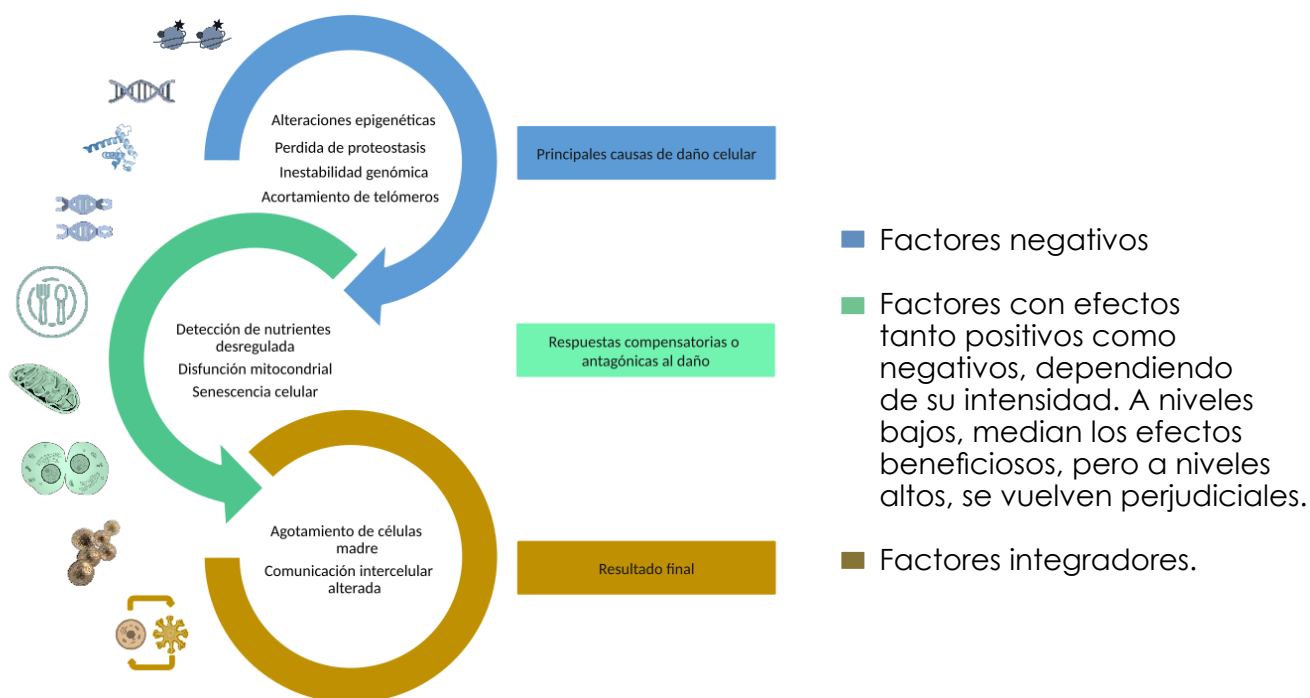


Figura 1. Los nueve principales factores distintivos del envejecimiento agrupados por jerarquía de daño.

(NIH) publicó un artículo clave para el entendimiento del proceso de envejecimiento en el que se proponen el concepto de los llamados 7 pilares del envejecimiento, que incluyen: 1) Epigenética 2) Metabolismo 3) Daño macromolecular 4) Inflamación 5) Respuesta al estrés 6) Proteostasis y 7) Células troncales y regeneración celular.⁵ Estos factores que impulsan el envejecimiento no son independientes, sino que son procesos altamente entrelazados, y la interacción entre cada uno de ellos es fundamental para la evolución del proceso de envejecimiento (Cuadro 1).

Cuadro 1. Artículos que introdujeron conceptos nuevos a la investigación sobre el envejecimiento.

Autor/ año	Objetivo	Tipo de estudio	Conclusiones
López-Otín <i>et al.</i> (2013) ³	Enumerar los principales factores distintivos del envejecimiento en diferentes organismos, con especial énfasis en el envejecimiento de los mamíferos.	Ensayo	Se propusieron 9 factores distintivos de envejecimiento 1) inestabilidad genómica, 2) desgaste de los telómeros, 3) alteraciones epigenéticas, 4) pérdida de proteostasis, 5) detección de nutrientes desregulada, 6) disfunción mitocondrial, 7) senescencia celular, 8) agotamiento de células madre y 9) comunicación intercelular alterada. Se agruparon los 9 factores distintivos del envejecimiento en 3 categorías, factores primarios, factores antagonicos y factores integradores
Kennedy <i>et al.</i> (2014) ⁵	Describir los vínculos que existen entre el envejecimiento y las enfermedades crónicas	Ensayo	Se proponen los 7 pilares del envejecimiento: 1) Epigenética 2) Metabolismo 3) Daño macromolecular 4) Inflamación 5) Respuesta al estrés 6) Proteostasis y 7) Células madre y regeneración celular
López-Otín <i>et al.</i> (2023) ⁴	Nueva edición de las señas de identidad del envejecimiento que incorpore los principales conocimientos obtenidos una década después.	Revisión	Se hizo una actualización de los factores distintivos, resultando 12 factores distintivos de envejecimiento: 1) Inflamación crónica 2) Disbiosis 3) Inestabilidad genómica 4) Desgaste de los telómeros 5) Alteraciones epigenéticas 6) Pérdida de proteostasis 7) Macroautofagia discapacitada 8) Detección de nutrientes desregulada 9) Disfunción mitocondrial 10) Senescencia celular 11) Agotamiento de células madre 12) Comunicación intercelular alterada

ESTRATEGIAS ANTIENVEJECIMIENTO

Si bien el envejecimiento es un proceso fisiológico que no puede evitarse, si se puede fomentar y mantener una capacidad funcional que permita el bienestar en la vejez, para que la persona mayor sea capaz de hacer, por sí misma, en las mejores condiciones y durante el máximo tiempo posible, las cosas a las que le damos valor.

Hasta ahora, la única intervención que ha demostrado disminuir los marcadores del proceso de envejecimiento, mejorar la salud y prolongar la vida en todas las especies investigadas, incluidos los humanos, es la restricción calórica (RC) (Figura 2).⁶⁻⁹ Se ha postulado que la disminución en la ingesta de nutrientes puede ayudar a reducir el envejecimiento de las células, ya que ralentiza el proceso de senescencia,

disminuye la producción de radicales libres (RL) y especies reactivas de oxígeno (EROs) y reduce la inflamación. Además, disminuye la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs, *Advanced Glycation End-products*) que provienen del metabolismo anormal de la glucosa, de los alimentos y su preparación, lo que a su vez disminuye el estrés oxidante (EOx). Al ser una intervención que puede interferir con el envejecimiento, la RC ha alimentado la fascinación, el interés y la investigación en el campo biomédico.^{10,11}

ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA RESTRICCIÓN CALÓRICA

Hace aproximadamente 70 años, se realizaron los primeros experimentos en ratas que sugerían los potenciales beneficios de la RC sobre la esperanza de vida y la salud.¹²⁻¹⁴ La RC es una intervención nutricional en la que se disminuye la cantidad de calorías ingeridas en la dieta sin llegar a la desnutrición.¹⁵ Los investigadores pioneros en la investigación de la RC, McCay y Crowell, sabían por estudios previos que el crecimiento retardado tenía efectos sobre el aumento en la esperanza de vida en ratas (Cuadro 2).^{12,13} Posteriormente, realizaron un estudio con el objetivo de determinar el efecto del crecimiento retardado sobre la duración total de la vida en los roedores, y medir sus efectos sobre el tamaño final del cuerpo.¹⁴ Para su estudio utilizaron 106 ratas para demostrar que se podía retardar el crecimiento de estas mediante la restricción de calorías en la dieta, por lo que tras destetarlas, las dividieron en tres grupos a los que alimentaron de formas diferentes. Un primer grupo se tomó como control y se le alimentó a libre demanda (*ad libitum*); a un segundo grupo se le diseñó una dieta que restringía el aporte de calorías, pero tenía cantidades adecuadas de vitaminas, minerales y nutrientes, la cual se implementó desde el destete; y a un tercer grupo se le permitió comer *ad libitum* por dos semanas después del destete para posteriormente ser restringido del mismo modo que el segundo grupo. Al final del estudio se observó que las ratas del grupo control, que fueron alimentadas *ad libitum*, vivieron un promedio de 642 días, mientras que las ratas del grupo que fueron restringidas de calorías desde el destete vivieron un promedio de 798 días. Finalmente, las ratas que fueron restringidas de calorías dos semanas después del destete vi-

vieron un promedio de 860 días. En estudios previos, estos investigadores observaron que sus colonias de ratas macho vivían un promedio de 500 días. En este estudio, la mayor duración alcanzada por cualquier individuo fue de 1,421 días. Incluso quedaban miembros vivos de los grupos que estuvieron bajo RC, aun cuando todos los miembros del grupo control ya habían muerto. Estos datos indican claramente que algún factor, entonces desconocido, tendió a promover la longevidad en los grupos sometidos a RC.¹⁴ Los hallazgos de McCay y colaboradores fueron un hito en los estudios de biología del envejecimiento. Años más tarde, otro grupo de investigadores empezaba a informar que la RC, además de aumentar la esperanza de vida, tenía más beneficios, tales como la una serie de cambios fisiológicos en primates y roedores, que incluían disminución de los niveles de glucosa y colesterol en suero, aumento en la sensibilidad a la insulina, y disminución en el consumo de oxígeno y la temperatura corporal, aumento del recambio de proteínas, y disminución del daño macromolecular.¹⁵ Al mismo tiempo, se investigaba un grupo de genes denominados SIR (silent information regulation) que actuaban como determinantes de la esperanza de vida en las células troncales de levadura, encontrando que especialmente la sobreexpresión de uno de ellos, denominado SIR2, aumentaba la vida útil de las levaduras.¹⁶ Posteriormente, se identificó a Sir2 como un silenciador transcripcional con actividad enzimática de desacetilasa de histona dependiente de NAD.¹⁷

Inicialmente, se pensaba que los beneficios de la RC se debían a una reducción en la tasa metabólica que a su vez disminuía la producción de EROs. Sin embargo, se planteaba la posibilidad de que los efectos antienvjecimiento tuvieran un mecanismo molecular más específico, relacionado con el silenciamiento génico y la estabilidad del ADN. Así, se demostró que al restringir las calorías, disminuyendo la cantidad de glucosa que se le ofrecía como alimento a levaduras, aumentaba considerablemente la expresión de Sir2 y concomitantemente se presentaba un aumento de la longevidad.¹⁸

Para extender sus observaciones, Guarante *et al.* (2001)¹⁹ se propusieron investigar si en otros organismos la Sir2 también tenía efectos antienvjecimiento relacionados con su papel como regulador silencia-



Cuadro 2. Efectos de la restricción calórica y el resveratrol: Estudios pre-clínicos y clínicos.

Autor/ Año	Objetivo	Población	Parámetros medidos	Hallazgos
McCay <i>et al.</i> (1935) ¹³	Determinar el efecto del crecimiento retardado sobre la duración total de la vida en ratas y medir el tamaño final del cuerpo del animal.	Grupo control (n=34 ratas) Ad libitum dos semanas + RC (n=36 ratas) RC desde el destete (n=36 ratas)	Días totales vividos Tamaño final de las ratas Peso final de corazón, hígado, bazo, y riñones Densidad ósea	El grupo control creció y pesó más que el grupo bajo el regimen de RC. Los grupos bajo el regimen de RC vivieron más días que el grupo control. Los huesos de los grupos bajo RC fueron más pequeños y frágiles que los de los grupos control
Baur <i>et al.</i> (2006) ⁵¹	Investigar los efectos del resveratrol sobre la salud en ratones alimentados con una dieta hipercalórica	Ratones con dieta estándar (n=60) Ratones con dieta hipercalórica (n=55) Ratones con dieta hipercalórica suplementada con resveratrol (n=55)	Perfil lipídico, insulina, glucosa, IGF-I, IGFBP-1, leptina, adiponectina, amilasa, AST, ALT, creatinina, fosfoquinasa, lactato deshidrogenasa, bilirrubina, albumina, creatinina, ciclooxigenasa, temperatura corporal	El resveratrol incrementa notablemente la esperanza de vida de ratones con dieta hipercalórica El resveratrol produce mayor sensibilidad a la insulina, aumento de la AMPK y PGC-1, reduce los niveles de IGF-I. Mejora la función motora y disminuye la cantidad de lesiones hepáticas producidas por la esteatosis hepática al consumir una dieta hipercalórica.

Cuadro 2. Efectos de la restricción calórica y el resveratrol: Estudios pre-clínicos y clínicos.

Autor/ Año	Objetivo	Población	Parámetros medidos	Hallazgos
Mitchell <i>et al.</i> (2019) ⁷⁴	Demostrar que un largo período diario de ayuno mejora la salud y supervivencia de los ratones machos, independientemente de la ingesta calórica, la composición de la dieta y el peso corporal.	Grupo control (n=90 ratones) Restricción calórica 30% (n=121 ratones) Una sola comida (n=81 ratones)	Glucosa, insulina, HOMA, Beta hidroxibutirato, Evaluación metabólica, Fenotipificación metabólica, necropsia, histopatología	La esperanza de vida aumento en un 11% para el regimen de una sola comida y 28% para la RC en comparación con el grupo control. La RC mejora la sensibilidad a la insulina considerablemente y eleva los niveles de beta hidroxibutirato Un ayuno diario prolongado se asocia con retraso de aparición de patologías hepáticas La reducción calórica fue del 37%
Stekovic <i>et al.</i> (2020) ⁷	Demostrar que la RC mejora los marcadores fisiológicos y moleculares relacionados con el envejecimiento en humanos sanos	Ayuno intermitente a largo plazo (6 meses) (n=30 personas) Ayuno intermitente a corto plazo (4 semanas) (n=30 personas) Grupo control (n=30 personas)	Gasto energético, Ingesta calórica, Masa corporal, Masa grasa, Masa magra, Grasa en el tronco, Perfil de lípidos, Masa ósea, Biometría hemática, Beta hidroxibutirato, Presión arterial, Calificación de Framingham Hormonas tiroideas, Metionina, ICAM-1, Análisis Metabolómico, Análisis Proteómico	Los pacientes con ayuno intermitente disminuyeron sus marcadores de riesgo cardiovascular, se redujó particularmente la grasa del tronco, mejoró la relación masa grasa-magra y aumentó el b-hidroxibutirato, incluso en días sin ayuno. En los días de ayuno, el aminoácido pro-envejecimiento metionina, entre otros, se agotó periódicamente, mientras que los ácidos grasos poliinsaturados se elevaron. Encontraron niveles reducidos de ICAM-1, de lipoproteínas de baja densidad y el regulador metabólico triyodotironina después de un ADF a largo plazo. No se produjeron efectos adversos incluso después de > 6 meses

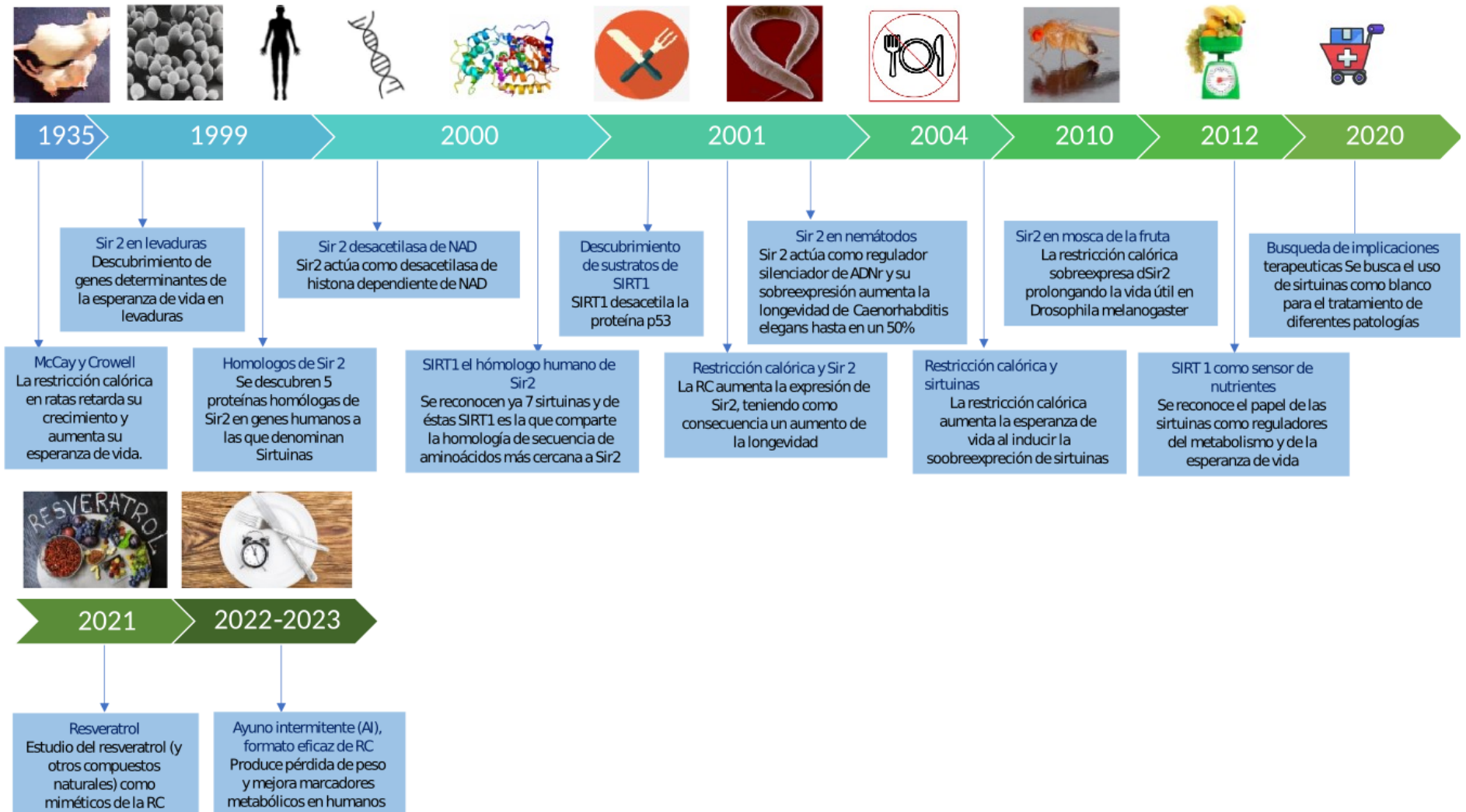


Figura 2. Línea del tiempo sobre los descubrimientos más relevantes a lo largo de la historia de la investigación sobre la Restricción Calórica y las Sirtuinas.

dor de ADNr. Efectivamente, logró comprobar que en *Caenorhabditis elegans*, una especie de nemátodo, Sir2 extendía su vida adulta hasta en un 50% gracias a su acción en la regulación de la vía de señalización de insulina, que afecta algunos aspectos del metabolismo energético.⁹ Más adelante obtuvo datos que demostraban un vínculo directo entre los efectos de Sir2 que prolongan la vida útil y la RC en la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*,²⁰ consolidando el concepto de que estos mecanismos moleculares están conservados filogenéticamente, tal como se aprecia en la Figura 2.

DESCUBRIMIENTO DE LAS SIRTUINAS

Las sirtuinas son moléculas descubiertas en las levaduras *S. cerevisiae* y los gusanos *C. elegans* las cuales divergieron de un ancestro común hace mil millones de años, esto sugiere que todos los descendientes de ese ancestro, incluyendo los mamíferos habrían conservado los genes relacionados con Sir2, implicados en la regulación de la longevidad, lo que evidenciaría su papel biológico crucial.²¹ Lo anterior fue comprobado cuando se determinó la secuencia de aminoácidos de la proteína Sir2, y con base en la homología de secuencia se identificó una proteína similar a Sir2 en el núcleo y en menor medida en el citosol de células humanas. A este homólogo se le denominó inicialmente Sir2L (Sir2 Like).²² Posteriores estudios, llevaron a la identificación de toda una familia de 5 proteínas homólogas de Sir2 en mamíferos, a las que en conjunto se denominó sirtuinas (Cuadro 3).²³ En la actualidad, las sirtuinas constituyen una familia conformada por siete miembros designados como SIRT1-7, que comparten el dominio catalítico de ~275 aminoácidos con Sir2.²⁴ De las siete sirtuinas humanas, SIRT1 (*Silent mating type information regulator 2 homolog 1*) es el que tiene la mayor homología de secuencia de aminoácidos con Sir2,²³ son desacetilasas de proteínas dependientes de NAD que ejercen múltiples funciones en diversas localizaciones celulares, al desacetilar una amplia gama de moléculas de señalización, factores de transcripción, histonas y diversas enzimas.²⁵ SIRT1, SIRT6 y SIRT7 se localizaron en el núcleo, al igual que SIRT2. En tanto, SIRT3, SIRT4 y SIRT5, fueron halladas en la mitocondria. Debido a su localización en los diferentes compartimentos celulares, son ca-

paces de coordinar diversas respuestas celulares a la RC en todo el organismo.

LAS SIRTUINAS COMO SENSORES DE NUTRIENTES

La expresión de SIRT1 está modulada por factores nutricionales en diversos tejidos, por lo que se le considera un sensor de nutrientes, con la capacidad de influir epigenéticamente en la expresión de genes.²⁶ SIRT1 también está regulada por la disponibilidad de energía y, igual que Sir2, responde a la RC. El contenido de SIRT1 aumenta en muchos tejidos durante condiciones de privación de nutrientes.^{27,28} Esta ha sido la sirtuina más estudiada y la de mayor interés en mamíferos por haberse demostrado que el aumento de su expresión en diferentes tejidos tiene resultados benéficos como el aumento en la esperanza de vida y la disminución en la incidencia de trastornos patológicos relacionados con la edad (diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer, entre otros).²⁹

El ARNm de SIRT1 se expresa marcadamente en sitios metabólicamente relevantes como los núcleos hipotalámicos ventromediales, dorsomediales y paraventriculares, en el área postrema y el núcleo del tracto solitario en el cerebro posterior, pero sobre todo en el circuito neuronal de las melanocortinas, localizado principalmente en el núcleo arqueado del hipotálamo.²⁶ Específicamente, este ARNm se expresa principalmente en dos poblaciones de neuronas, las que expresan el péptido similar a la proteína Agouti (*AgRP, Agouti gene Related Peptide*) que promueve la ingesta de alimento en respuesta al apetito; y las que producen pro-opiomelanocortina (*POMC*) anorexigénica, cuyos productos peptídicos promueven la saciedad. En conjunto, ambas poblaciones neuronales tienen la función de regular el balance del metabolismo energético. De hecho, se ha visto que SIRT1 tiene un papel central en la regulación de ambas poblaciones de neuronas.²⁶⁻³⁰ Los niveles de SIRT1 en el hipotálamo se modifican en respuesta a la dieta. Con una restricción calórica, los niveles de SIRT1 se elevan en el hipotálamo dorsomedial y lateral, promoviendo un aumento de actividad física y temperatura corporal por la vía del receptor de orexina 2, el cual regula la ingesta de alimentos, de hecho, se encontró que los ratones desprovistos de SIRT1 en estas neuronas fueron susceptibles a desarrollar obesidad.³¹



Cuadro 3. Caracterización de la sirtuinas.

Autor/ año	Objetivo	Método	Hallazgos
Frye <i>et al.</i> (1999) ²³	Identificar, caracterizar y describir el patrón de expresión del ADNc de las sirtuinas humanas	Comparación de secuencia mediante Gene Bank EST PCR	Clonación por homología de secuencia Comparación de ho- mología de secuencia Perfil de expresión en tejidos adultos y fetales mediante PCR para las 5 sirtuinas Se identificaron 5 sirtui- nas humanas Las 5 sirtuinas se expre- san ubicuamente en tejidos adultos y fetales SIRT1 tiene la secuencia de aminoácidos más homóloga a Sir2p Péptido señal de locali- zación intranuclear

Por otro lado, se ha demostrado que, durante el ayuno prolongado, SIRT1 desacetila a PGC-1 α y, por lo tanto, regula el metabolismo de la glucosa hepática. Los experimentos en células beta pancreáticas de ratones han demostrado que SIRT1 regula al alza la secreción de insulina en respuesta a la estimulación de la glucosa, mejora la tolerancia a la glucosa e inhibe a las células alfa, productoras de glucagon. SIRT1 también disminuye la adiposidad y la lipogénesis, además de aumentar la oxidación de ácidos grasos al reprimir el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ), inhibiendo el coactivador de transcripción 2 regulado por CREB (CRTC2 o TORC2) y desacetilando y activando el receptor activado por el proliferador de peroxisomas coactivador gamma 1-alfa (PGC-1 α) lo que conduce a una reducción del depósito de grasa en los adipocitos. Esto, a su vez, reduciría la obesidad, lo que conduce a la resolución de la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2.³²

La aceleración del proceso de envejecimiento por factores extrínsecos, como la ingesta excesiva de alimentos (sobrenutrición) son características del envejecimiento secundario. SIRT1 estimula la expresión de antioxidantes, repara las células dañadas por el EOx y previene la disfunción de las células mediante una amplia gama de actividades celulares, incluida la muerte celular programada, la autofagia, la migración celular y la diferenciación.³²

Las sirtuinas mitocondriales, SIRT3, SIRT4 y SIRT5 son potenciales reguladores maestros del metabolismo. Las sirtuinas mitocondriales detectan los niveles de nutrientes y oxidantes, y modulan numerosas vías metabólicas dentro de las mitocondrias, incluidas las reacciones de la cadena de transporte electrónico, el ciclo de Krebs (TCA), la oxidación de ácidos grasos, el catabolismo de aminoácidos y las respuestas al EOx.³³ Hasta el momento, SIRT3 es la sirtuina mitocondrial más estudiada con múltiples sustratos de desacetilasa, incluyendo a la acetil-CoA sintetasa 2 (AceCS2), LKB1, ornitina transcarbamilasa (OTC), FOXO3A y muchas otras. En particular, muchos de estos sustratos también se activan durante la RC, lo que sugiere un papel potencial de SIRT3 para la detección de nutrientes.³³ En este sentido, resulta interesante que la RC, intervención nutricional con claros efectos anti-envejecimiento en diversos organismos, es además un inductor potente de la expresión de SIRT1. La RC hace que los niveles de SIRT1 se eleven en varios tejidos, incluyendo cerebro, corazón, riñón, intestino, músculo y tejido adiposo blancos y marrón (Figura 3). Por el contrario, los niveles de SIRT1 disminuyen tras la ingesta de una dieta alta en grasas, misma que a su vez causa resistencia a la insulina.³¹ Sin embargo, la expresión de SIRT1 en el hígado está regulada de manera diferente; un estudio reciente mostró que la actividad de SIRT1 es reducida por RC y activada por una dieta alta en calorías en ratones.³² Este hallazgo sugiere que la regulación

nutricional de SIRT1 podría ser tejido-específica, y más compleja de lo que originalmente se pensaba.³² Como se dijo anteriormente, la RC es la única intervención nutricional, no farmacológica que ha demostrado extender la vida útil en múltiples especies. Recientemente, estudios controlados mostraron que la RC moderada en humanos mejora múltiples factores metabólicos y hormonales que están implicados en la patogénesis de la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, las principales causas de morbilidad, discapacidad y mortalidad en adultos mayores.^{7,8,33}

En años recientes, Stekovic *et al.* (2019)⁷ subsanaron la falta de evidencia sobre los beneficios de la RC en humanos. Con el fin de evaluar la efectividad y seguridad de dicha intervención realizaron un estu-

dio en humanos en el que examinaron los efectos del ayuno intermitente sobre parámetros cardiovasculares como la frecuencia cardíaca, niveles de colesterol, el riesgo de enfermedad cardiovascular además de sus efectos sobre la composición corporal, el metaboloma y el proteoma humano a corto y largo plazo. Obtuvieron como resultado que el ayuno intermitente mejoró los marcadores cardiovasculares, redujo la masa de grasa (particularmente la del tronco), mejoró la relación masa grasa/magra y aumentó marcadores anti-envejecimiento y disminuyó los pro-envejecimiento, incluso en días sin ayuno. Estos resultados arrojaron a la luz el impacto fisiológico del ayuno intermitente y respaldaron su seguridad, concluyendo que el ayuno intermitente podría eventualmente convertirse en una intervención clínicamente relevante.⁷



Figura 3. Efectos benéficos de la restricción calórica (RC) sobre diversos parámetros relacionados con el envejecimiento. La RC es la única intervención nutricional que ha demostrado claros efectos anti-envejecimiento en diversos organismos, siendo además, un inductor potente de la expresión de SIRT1 en varios tejidos, incluyendo cerebro, corazón, riñón, hueso, intestino, músculo y tejido adiposo blancos y marrón.



Durante los últimos años, se ha estudiado el ayuno intermitente como una alternativa equivalente a la RC para mejorar la salud en humanos. En un ensayo controlado aleatorio de tres brazos, de grupos paralelos y abierto, se investigó el papel del horario de las comidas y el ayuno prolongado en la extensión de los beneficios para la salud de la RC, desarrollando un novedoso enfoque de ayuno intermitente más alimentación temprana con restricción de tiempo, concluyendo que la incorporación de consejos sobre el horario de las comidas con ayuno prolongado condujo a mayores mejoras en el metabolismo de la glucosa postprandial en adultos con mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2. Con los resultados del estudio, se encontró que las mejoras en la tolerancia a la glucosa pueden ocurrir a través de una mejor sensibilidad a la insulina, aumento de la secreción de insulina o vaciamiento gástrico más lento. Asimismo, se observaron mayores reducciones en los ácidos grasos no esterificados (NEFA) en ayuno, lo que sugiere mejoras en la sensibilidad a la insulina del tejido adiposo, lo que también podría reducir los lípidos ectópicos y aumentar la captación periférica de glucosa.³⁷

En un estudio realizado por Waziry *et al.* (2023),³⁸ se reportaron resultados de un análisis post hoc de la influencia de la RC en las medidas de ADNm del envejecimiento en muestras de sangre del ensayo de Evaluación Integral de los Efectos a Largo Plazo de la Reducción de la Ingesta de Energía (CALERIE), un ensayo controlado aleatorizado. Descubriendo que la intervención de CALERIE redujo el ritmo del envejecimiento, según lo medido por el algoritmo DurnedinPACE DNAm, pero no provocó cambios significativos en las estimaciones de edad biológica medidas por varios relojes DNAm, incluidos PhenoAge y GrimAge, sin embargo, se concluyó que se requieren ensayos con seguimiento a largo plazo para establecer los efectos de la intervención en los criterios de valoración primarios de envejecimiento saludable, incluida la incidencia de enfermedades crónicas y la mortalidad.³⁸

Como sabemos, el consumo excesivo de alimentos ricos en carbohidratos combinado con patrones alimentarios adversos, contribuye al aumento de la incidencia del síndrome metabólico (SM). En un ensayo aleatorizado, se evaluaron los efectos de una dieta baja en carbohidratos (*LCD, Low Carbohydrate Diet*), un programa de alimentación con restricción de tiempo

(TRE) de 8 h y su combinación sobre el peso corporal y el área de grasa abdominal (es decir, resultados primarios) y resultados cardiometabólicos en participantes con SM. Los resultados demostraron que, aunque los tres tratamientos reducen significativamente el peso corporal, TRE produjo más beneficios en la obesidad visceral abdominal y los resultados cardiometabólicos, y provocó una mayor adherencia a la intervención en comparación con LCD. Además, se observaron efectos beneficiosos comparables sobre el peso corporal, la grasa visceral abdominal, el metabolismo de la glucosa, el perfil de lipoproteínas y la presión arterial, así como la adherencia. En conclusión, sin cambios en la actividad física, un TRE de 8 h con o sin LCD puede servir como un tratamiento efectivo para SM.³⁹

En una revisión sistemática realizada por Ezzati *et al.* (2023),⁴⁰ se concluyó que el ayuno intermitente puede ser un enfoque eficaz para la prevención primaria y secundaria de las enfermedades crónicas no transmisibles. Dicha revisión sobre el ayuno intermitente (AI) vs. RC diaria (RCD), combinados con energía indicó que, en general, las intervenciones de AI produjeron efectos beneficiosos similares para la pérdida de peso y los factores de riesgo de enfermedades crónicas en comparación con RCD, con evidencia limitada que sugiere que AI puede ser más efectivo que RCD para la pérdida de grasa y la sensibilidad a la insulina.⁴⁰

En otro estudio, se reportaron los efectos beneficiosos de la RC, los cuales incluyen una mayor longevidad y una menor carga de enfermedades. Sin embargo, la reducción del 40% de las calorías desde un estado *ad libitum* normal en muchos estudios con roedores muestran que la extensión de la vida se asocia con una mayor gravedad de las infecciones virales y parasitarias, incluida la mortalidad por sepsis polimicrobiana.⁴¹ El deterioro de la inmunidad puede deberse a que las funciones energéticamente costosas se prescinden de una RC grave a medida que los recursos energéticos se desvían hacia el mantenimiento de las células somáticas. El ensayo clínico de CALERIE fue diseñado para probar los efectos a largo plazo de 2 años de RC moderada en la fisiología, los biomarcadores del envejecimiento y los predictores de salud y longevidad en voluntarios sanos y se informó que una RC del 14% en humanos sanos mejoró la timopoyesis y se correlacionó con

la movilización de lípidos ectópicos intratímicos. La reprogramación transcripcional inducida por RC en el tejido adiposo implicó vías que regulan la bioenergética mitocondrial, las respuestas antiinflamatorias y la longevidad. La expresión del gen *Pla2g7* que codifica el factor activador de plaquetas acetil hidrolasa (*PLA2G7*) se inhibe en seres humanos sometidos a RC.⁴¹

MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE SIRT1

La RC ha permitido demostrar que la inducción de SIRT1 es uno de los mecanismos responsables de sus efectos benéficos sobre el metabolismo y el envejecimiento, su papel como intervención rutinaria para mejorar la salud resulta poco práctico, por lo que actualmente es difícil promoverla como un estilo de vida. Se están explorando alternativas en las cuales no sea necesario realizar restricciones en la dieta para obtener beneficios de la RC.

Recientemente, se desarrolló el concepto de miméticos de RC (MRC) para describir sustancias farmacológicamente activas que imitan algunos de los innumerables efectos de RC. Se han identificado varios candidatos de MRC químicamente diversos y las posibles fuentes abarcan múltiples áreas y clases químicas diferentes. Entre otros, los inhibidores glicolíticos (p. ej., D-alulosa, D-glucosamina), ácido hidroxicitrónico, precursores de NAD⁺, poliaminas (espermidina), polifenoles (resveratrol (RV), dimetoxicalconas, curcumina, epigallocatequina galato (EGCG), quercetina) y ácido salicílico califican como MRC candidatos, que están naturalmente disponibles a través de alimentos y bebidas. Sin embargo, aún no está claro cómo estas sustancias bioactivas contribuyen a los beneficios de las dietas saludables (Cuadro 4).⁴²

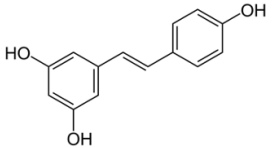
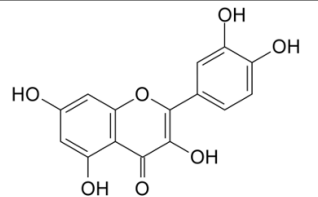
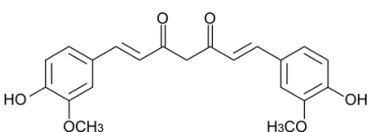
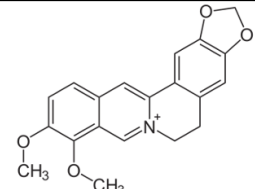
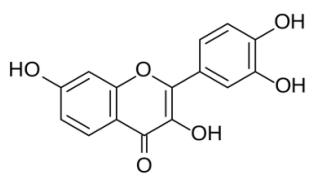
El RV es un compuesto polifenólico no flavonoide de varias plantas. Su producción constituye una respuesta defensiva ante infecciones por hongos y otro tipo de agresiones del medio ambiente como la luz ultravioleta o daños a la estructura de la uva.⁴³ Las fuentes naturales comunes de RV incluyen la piel de cacahuetes, uvas rojas, moras, arándanos, frijoles de soya, granadas, arándanos, soya, chocolate amargo, pistachos y *Polygonum cuspidatum* (nudo japonés), que a menudo se usan en suplementos de RV debido a la disponibilidad de sus altas concentraciones del mismo como se muestra en la (Figura 4).

También hay plantas no comestibles que producen RV, así como algunos tipos de pasto, lirios y corteza de pino.⁴⁴ Actualmente está recibiendo una atención sustancial en todo el mundo, ya que el consumo de los alimentos y plantas recién mencionados, se asocia con numerosos beneficios para la salud.

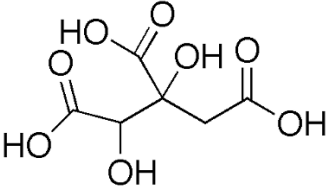
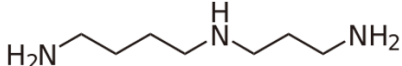
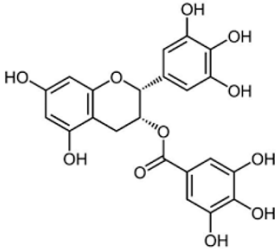
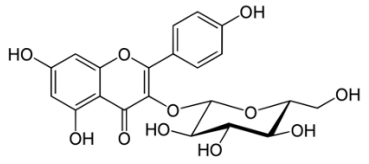
Resultados de varios estudios epidemiológicos han relacionado el consumo moderado de vino tinto con una mayor longevidad y la reducción de la incidencia de enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer aún frente al consumo de una dieta rica en grasas y carbohidratos, un fenómeno conocido como la "paradoja francesa."^{37,38} El concepto de paradoja francesa surgió a partir de estudios epidemiológicos que demuestran que a pesar de tener dietas ricas en grasas en algunas comunidades francesas, la frecuencia de cardiopatías isquémicas es relativamente moderada y notablemente menor que en la mayoría de los países industriales.³⁸⁻⁴⁰ La ingesta de grasas en la dieta de las comunidades francesas estudiadas parece ser casi la misma que la de los países con alta mortalidad coronaria. La paradoja radica en el contraste entre dicha dieta y una tasa moderada de mortalidad coronaria, bastante similar a la observada en algunos países mediterráneos en los que la ingesta de grasas en la dieta es mucho menor que en Francia. Al principio se especuló que el factor responsable podría ser el alto consumo de alcohol en Francia,^{39,41} más tarde, se sugirió que las personas que beben vino pueden estar mejor protegidas contra la muerte por enfermedad coronaria que aquellas que beben otras bebidas alcohólicas, posteriormente se demostró que el RV y sus metabolitos contenidos en el vino eran los responsables de estos beneficios.⁴²⁻⁴⁴ Para probar este concepto, en un estudio se sometió a un conjunto de ratones a diferentes regímenes de alimentación.⁴³ Un grupo fue alimentado con una dieta estándar, otro se alimentó con una dieta rica en grasas y a un tercer grupo se le alimentó con la misma dieta rica en grasas pero se suplementó con RV a concentraciones altas. En el estudio se encontró que el grupo de ratones que había sido suplementado con RV aumentó su esperanza de vida comparado con el grupo alimentado con una dieta rica en calorías sin RV, llegando casi a los mismos días de vida que el grupo con dieta estándar. Además, la sensibilidad a la insulina estaba marcadamente aumentada en los ratones suplementados y el RV previno las lesiones hepáticas inducidas por una dieta rica en grasas.⁴³



Cuadro 4. Miméticos de la Restricción Calórica (RC) de origen natural. Ejemplos de algunas sustancias farmacológicamente activas, consideradas candidatos prometedores y sus fuentes dietéticas relevantes, cuya función es parecida a la RC. Muchos de los candidatos MRC, activan la autofagia, prolongan la vida y la salud en organismos modelo y mejoran diversos síntomas de enfermedades sin la necesidad de reducir las calorías en la dieta.

Nombre del mimético	Estructura molecular	Fuentes dietéticas
Resveratrol		Uvas rojas, arándanos, frijoles, piel de cacahuates, moras, granadas.
Quercetina		Cebollas, manzanas, bayas
Curcumina		Carcuma longa
Berberina		Agracejo europeo, sello de oro, hilo de oro, uva de Oregón, filodendro y cúrcuma de árbol
Fisetina		Chocolate negro, cacao, cebollas

Cuadro 4. Miméticos de la Restricción Calórica (RC) de origen natural. Ejemplos de algunas sustancias farmacológicamente activas, consideradas candidatos prometedores y sus fuentes dietéticas relevantes, cuya función es parecida a la RC. Muchos de los candidatos MRC, activan la autofagia, prolongan la vida y la salud en organismos modelo y mejoran diversos síntomas de enfermedades sin la necesidad de reducir las calorías en la dieta.

Nombre del mimético	Estructura molecular	Fuentes dietéticas
Ácido hidroxicitrico		Garcinia e hibisco
Espermidina		Soya, queso, frutos secos, semillas, germen de trigo
Epigallocatequina galato (EGCG)		Té verde, manzanas, peras, bayas, cacao, habas
Astragalina		Varias plantas, incluyendo Astragalus, Cuscuta (cúscuta), Cassia alata



En conclusión, el RV tiene capacidad para prevenir los efectos nocivos del consumo excesivo de calorías y modular los mecanismos de daño celular, sugiriendo que el RV y las moléculas con propiedades similares podrían ser herramientas valiosas para el mejoramiento del equilibrio energético, la salud y la longevidad. También se ha demostrado que el RV tiene otros efectos no relacionados con los anteriores, por ejemplo, inhibe la tumorigénesis inducida por luz UV en células de piel.⁴⁵⁻⁴⁷ Uno de los mecanismos mediante los cuales el RV produce estos efectos anticancerígenos en mamíferos es a través de la estimulación de la actividad enzimática de SIRT1, que a su vez activa y favorece la sobreexpresión del gen p53, una proteína supresora de tumores.⁴⁸ SIRT1 desacetila muchos sustratos celulares adicionales además de p53, por ejemplo activa PGC-1 α (metabolismo calórico),⁴⁹ silencia proteínas Ku70 (pro-apoptosis)⁵⁰ regula la transcripción de FOXO y NF- κ B (proliferación y diferenciación celular, pro-oncogénicos y proinflamatorios) y el transactivador del VIH Tat.⁵¹⁻⁵³

El RV reduce la síntesis de lípidos en el hígado y puede inhibir la agregación plaquetaria para actuar de manera potente e inhibir la producción de EROs de los leucocitos polimorfonucleares, por lo que se considera un antioxidante más potente que la vitamina E. Además, afecta la vía NF- κ B, que regula la respuesta inmune a las infecciones, encontrando propiedades antibacterianas para bacterias transmitidas por los alimentos como *E. coli*, *S. aureus*, *V. cholerae*, *C. jejuni* y *L. monocytogenes* que pueden mediar a través de la escisión del ADN, promoviendo su uso potencial como sustituto para garantizar productos beneficiosos de alta calidad que, sin duda, pueden ser consumidores. El RV como producto médico se ha probado en ensayos clínicos en fases avanzadas. Se ha documentado que las dosis de RV de hasta 5 g/día son seguras y bien toleradas durante un mes.⁴⁴

ACTIVACIÓN ENDÓGENA DE SIRT1

Entre los estudios para identificar proteínas que interactúan físicamente con SIRT1, se encontró a una proteína a la que se denominó *Active Regulator of SIRT1* (AROS) (Figura 4). AROS es una pequeña proteína nuclear de unión y citoplasmática de 142 aminoácidos que se une a SIRT1 e incrementa la actividad desacetilasa, a través de su dominio alos-

térico de forma similar a la acción del RV.^{54,55} Esta proteína fue el primer regulador endógeno de SIRT1 en ser identificado. Es interesante señalar que una proteína enteramente similar a AROS, ya había sido encontrada años antes como proteína-1 de unión a la proteína ribosómica S19 o Rps19bp1. La primera vez que se le reconoció fue en estudios en los que se investigaba su relación con un tipo de anemia congénita, causada por la mutación en el gen RPS19.^{56,57} Años después, haciendo un tamiz de interacción para encontrar proteínas que interactúan con SIRT1, como se dijo anteriormente, se encontró que esta proteína, en ensayos *in vitro*, activaba a SIRT1. Al hacer su secuenciación peptídica se encontró que era la misma proteína que llamada Rps19bp1 y se le denominó AROS. Al estar relacionada con la actividad enzimática de SIRT1 se investigó si cumplía una función esencial en la fisiología de los mamíferos. Para contestar la pregunta, se hizo la disrupción de su función (*knock out*) en ratones. Sorprendentemente, la deficiencia total de AROS no produjo cambios significativos en el fenotipo, por lo que posiblemente no se continuaron los estudios sobre AROS como activador endógeno de SIRT1. Lo anterior dejó muchas preguntas abiertas, por lo que harían falta más estudios para conocer realmente cuál es el papel biológico de AROS y su relevancia fisiológica. Si AROS está conservada en las diferentes especies,⁵⁴ lo más probable es que tenga un papel biológico importante aún desconocido. Para ello se requieren estudios que ayuden a comprender el papel de AROS y su asociación con SIRT1. Nuestro grupo de investigación ha encontrado a AROS en el sistema nervioso central de mamíferos, específicamente en el núcleo arcuato del hipotálamo medio basal. En esta zona del cerebro, el contenido de AROS disminuye rápidamente durante el ayuno, pero se restablece gradualmente durante la realimentación. Nuestros estudios preliminares, también sugieren que su regulación se ve alterada en procesos tempranos de resistencia a la insulina (resultados no publicados).

En otros estudios se ha revelado que AROS también tiene un papel notable en procesos patológicos como el cáncer, por lo que la mayor parte de los estudios publicados ha ido más encaminada a entender la relación de AROS con este tipo de enfermedades que con el metabolismo de nutrientes. Su sobreexpresión y actividad sobre SIRT1 se relaciona con resistencia a fármacos antineoplásicos como doxorubicina (DOX)

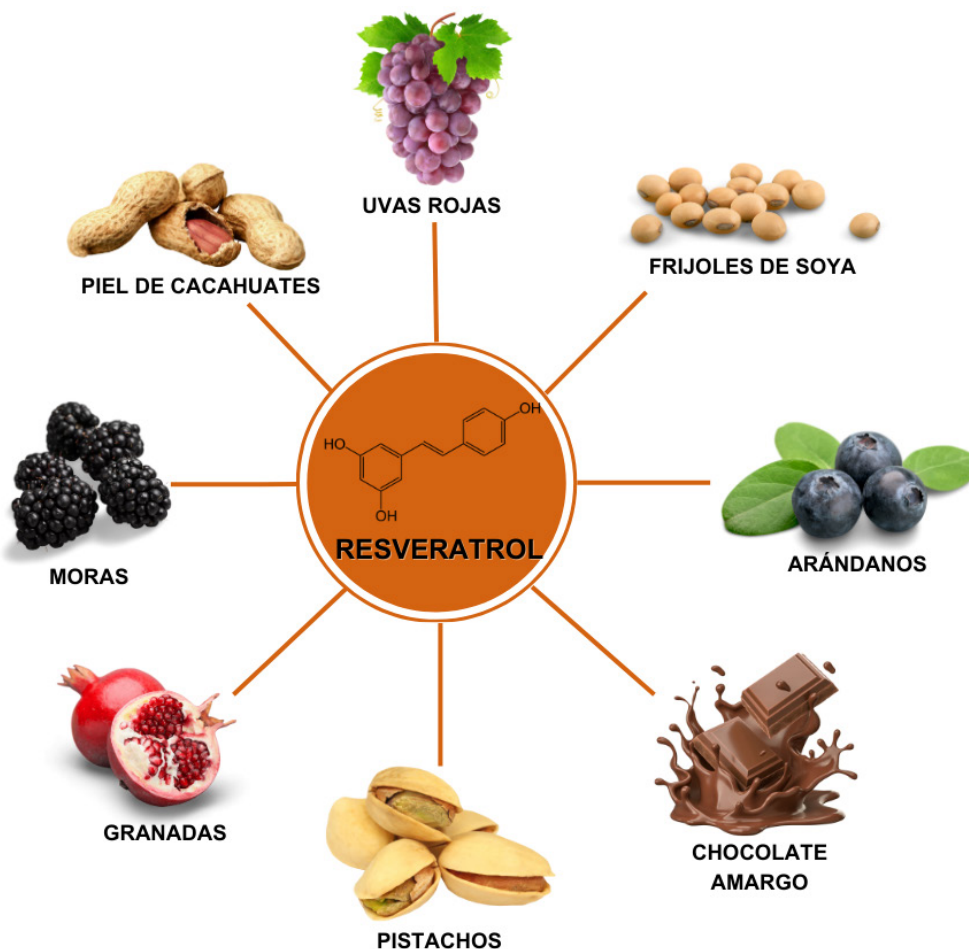


Figura 4. Diferentes fuentes naturales de Resveratrol (RSV), un mimético de la RC. El resveratrol, el cual imita algunos de los efectos de la CR, naturalmente está disponible a través de diversos alimentos y bebidas, en quienes ejerce una acción antioxidante, antifúngica, y protectora ante la radiación ultravioleta.

en células de neuroblastomas,⁵⁸ y se le han atribuido implicaciones clínicas como biomarcador pronóstico de la agresividad de algunos tipos de cáncer como el carcinoma hepatocelular.⁵⁹ Lo más sorprendente actualmente es que los resultados de diferentes ensayos de actividad de SIRT1 *in vitro* revelaron que AROS también puede funcionar como un inhibidor de SIRT1.⁵⁶ En conclusión, la relación funcional entre AROS y SIRT1 demostró ser dependiente del contexto biológico y el escenario experimental.⁵⁴

INHIBIDORES ENDÓGENOS DE SIRT1

Deleted in Breast Cancer 1 (DBC-1), es una proteína nuclear con múltiples funciones en la regulación de la fisiología celular. DBC1 está involucrada en el

control del ciclo celular y el cáncer. Sin embargo, su papel en el cáncer no está claramente definido, ya que algunas evidencias sugieren que DBC1 es tumorigénico, mientras que otras subrayan una función supresora de tumores.⁶⁰ Sin embargo, está bien establecido que DBC1 juega un papel clave en la regulación del metabolismo y que al unirse a SIRT1 inhibe su actividad enzimática^{61,62} (Figura 5), lo que se traduce en múltiples efectos, tales como un aumento en la probabilidad de padecer SM y esteatosis hepática.^{63,64} Por el contrario, la delección genética de DBC1 en ratones protege contra la resistencia a la insulina inducida por una dieta alta en grasas, el hígado graso no alcohólico y la aterosclerosis. También se ha visto que DBC-1 participa en la regulación de la gluconeogénesis hepática modulando la actividad de

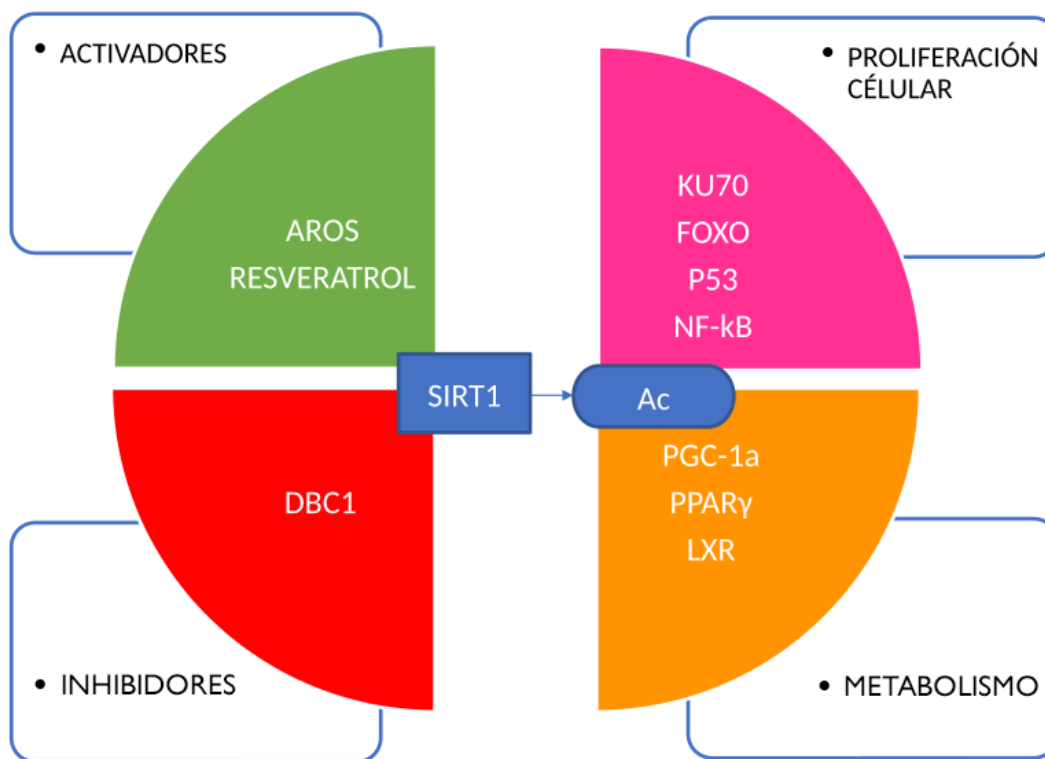


Figura 5. Reguladores de SIRT1 capaces de activar o inhibir su función. AROS y resveratrol reguladores activos de SIRT1; mientras que DBC-1 actúa como un inhibidor de su función. SIRT1 cataliza la eliminación de grupos acetilo (Ac) utilizando NAD de una serie de sustratos proteicos que tienen efectos en el cambio en el metabolismo celular, así como efectos de supervivencia celular y senescencia. Abreviaturas: AROS, Active Regulator of SIRT1; DBC1, Deleted in breast cancer; KU70, proteína KU70; p53, factor de supresión de tumores p53; NF-κB, Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; PGC-1α, Peroxisome proliferator-activated receptor and coactivator 1 α; PPARγ, Peroxisome proliferator-activated receptors gamma, LXR, Liver X receptor; NAM, nicotinamide; NAD, nicotinamide adenine dinucleótido.

la enzima fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, principal enzima reguladora de la gluconeogénesis.⁶⁵

CONCLUSIÓN

Envejecer no debe ser sinónimo de enfermedad. Comprender a fondo los procesos de envejecimiento ha permitido y contribuirá en el futuro al desarrollo de diferentes estrategias, medidas terapéuticas y medidas de promoción de estilos de vida que permitan un envejecimiento saludable. La RC es la única intervención nutricional conocida hasta el día de hoy con el potencial de atenuar el envejecimiento. Si bien ha demostrado ser una estrategia preventiva, segura y eficaz contra el proceso de envejecimiento y las enfermedades metabólicas en estudios con humanos

sanos, aún está lejos de poder aplicarse en forma generalizada como un estilo de vida y tampoco está claro su papel como herramienta curativa. Sin embargo, la esperanza a futuro es que SIRT1 se convierta en un blanco terapéutico muy relevante para la prevención y tratamiento de enfermedades metabólicas y algunos tipos de cáncer. Muchos estudios están en curso rumbo a esa meta. El objetivo consistiría en la modulación farmacológica o nutracéutica de SIRT1 a través de la explotación de sus diferentes activadores e inhibidores, tanto endógenos como exógenos, conocidos.

En este sentido, el campo prometedor y emergente de los candidatos dietéticos de MRC (algunos de ellos activadores de SIRT1) debe considerarse con rigor científico, ya que gran parte de la evidencia sobre sus efectos en humanos proviene de estudios

epidemiológicos y/o a pequeña escala, a menudo realizados con extractos de plantas que contienen numerosas sustancias bioactivas. Además, para muchas de las sustancias analizadas, aún es necesario recopilar datos importantes: biodisponibilidad oral, estabilidad en todo el tracto intestinal, metabolismo, captación celular, distribución en todo el cuerpo, efectos específicos de órganos, interacción con las vías de biosíntesis endógenas del cuerpo y niveles bioactivos. El futuro de los MRC es prometedor, pero es necesario realizar más estudios para poder recomendar su aplicación en forma generalizada en toda la población.

REFERENCIAS

1. Pomatto LCD, Davies KJA. The role of declining adaptive homeostasis in ageing. Vol. 595, J Physiol. 2017;595: 7275–309.
2. Steves CJ, Spector TD, Jackson SHD. Ageing, genes, environment and epigenetics: What twin studies tell us now, and in the future. Age Ageing. 2012;41.
3. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. Cell Press. 2013;153:1194.
4. López-Otín, Blasco, M., Partridge, L. Hallmarks of aging: An expanding universe. Cell Press. 2023;186(2):243-278.
5. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, Campisi J, Cuervo AM, Epel ES, *et al.* Aging: a common driver of chronic diseases and a target for novel interventions HHS Public Access. Cell. 2014
6. Mitchell SJ, Bernier M, Mattison JA, Aon MA, Kassis TA, Anson RM, *et al.* Daily Fasting Improves Health and Survival in Male Mice Independent of Diet Composition and Calories. Cell Metab. 2019;29(1):221-228.
7. Stekovic S, Hofer SJ, Tripolt N, Aon MA, Royer P, Pein L, *et al.* Alternate Day Fasting Improves Physiological and Molecular Markers of Aging in Healthy, Non-obese Humans. Cell Metab. 2019;30
8. Most J, Tosti V, Redman LM, Fontana L. Calorie restriction in humans: An update. Ageing Res Rev. 2017;39:36–45.
9. Kirkham AA, Beka V, Prado CM. The effect of caloric restriction on blood pressure and cardiovascular function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Nutr. 2020
10. Waldman M, Cohen K, Yadin D, Nudelman V, Gorfil D, Laniado-Schwartzman M, *et al.* Regulation of diabetic cardiomyopathy by caloric restriction is mediated by intracellular signaling pathways involving “SIRT1 and PGC-1 α .”. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1). 115. doi: 10.1186/s12933-018-0757-1. Available from: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-018-0757-1>
11. Díaz-Casasola L, Luna-Pichardo D. Productos finales de glicación avanzada en la enfermedad cardiovascular como complicación de la diabetes. Medicina e Investigación. 2016; 4(1):52–57.
12. Sherman HC, Campbell HL. Rate of Growth and Length of Life. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1935;21(5):235.
13. McCay CM, Crowell MF, McCay CM, Crowell MF. Prolonging the Life Span. SciMo. 1934;39(5):405–14
14. McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935. Nutrition. 1989;5(3):155-171.
15. Pifferi F, Terrien J, Perret M, Epelbaum J, Blanc S, Picq JL, *et al.* Promoting healthspan and lifespan with caloric restriction in primates. Commun Biol. 2019;2:107. doi: 10.1038/s42003-019-0348-z.
16. Kaeberlein M, McVey M, Guarente L. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. Genes Dev. 1999;13(19):2570–2580.

17. Imai SI, Armstrong CM, Kaeberlein M, Guarente L. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature*. 2000;403(6771):795–800.
18. Lin SJ, Defossez PA, Guarente L. Requirement of NAD and SIR2 for life-span extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science*. 2000;289(5487):2126–2128.
19. Tissenbaum HA, Guarente L. Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 2001;410(6825):227–230.
20. Partridge L, Piper MDW, Mair W. Dietary restriction in *Drosophila*. *Mech Ageing Dev*. 2005;126(9 SPEC. ISS.):938–50.
21. Brachmann CB, Sherman JM, Devine SE, Cameron EE, Pillus L, Boeke JD. The SIR2 gene family, conserved from bacteria to humans, functions in silencing, cell cycle progression, and chromosome stability. *Genes Dev*. 1995;9(23):2888–2902.
22. Afshar G, Murnane JP. Characterization of a human gene with sequence homology to *Saccharomyces cerevisiae* SIR2. *Gene*. 1999;234(1):161–168. doi: 10.1016/s0378-1119(99)00162-6.
23. Frye RA. Characterization of five human cDNAs with homology to the yeast SIR2 gene: Sir2-like proteins (Sirtuins) metabolize NAD and may have protein ADP-ribosyltransferase activity. *Biochem Biophys Res Comm*. 1999;260(1):273–279.
24. Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(4):225–238. doi: 10.1038/nrm3293.
25. Wang Y, Liang Y, Vanhoutte PM. SIRT1 and AMPK in regulating mammalian senescence: A critical review and a working model. *FEBS Lett*. 2011;585:986–994.
26. Ramadori G, Lee CE, Bookout AL, Lee S, Williams KW, Anderson J, *et al*. Brain SIRT1: Anatomical distribution and regulation by energy availability. *J Neuroscience*. 2008;28(40):9989–9996.
27. Tang BL. Sirt1 and the Mitochondria. *Mol Cells*. 2016;39(2):87–95. doi: 10.14348/molcells.2016.2318.
28. Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, Wall NR, Hekking B, Kessler B, *et al*. Calorie Restriction Promotes Mammalian Cell Survival by Inducing the SIRT1 Deacetylase. *Science*. 2004;305(5682):390–392.
29. Balasubramanian P, Howell PR, Anderson RM. Aging and Caloric Restriction Research: A Biological Perspective With Translational Potential. *EBioMedicine*. 2017;21:37–44. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.06.015.
30. Dietrich MO, Antunes C, Geliang G, Liu ZW, Borok E, Nie Y, *et al*. Agrp neurons mediate Sirt1's action on the melanocortin system and energy balance: roles for Sirt1 in neuronal firing and synaptic plasticity. *J Neurosci*. 2010;30(35):11815–11825. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2234-10.2010.
31. Chang HC, Guarente L. SIRT1 and other sirtuins in metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(3):138–145. doi: 10.1016/j.tem.2013.12.001.
32. Alam F, Syed H, Amjad S, Baig M, Khan T, Rehman R. Interplay between oxidative stress, SIRT1, reproductive and metabolic functions. *Current Res Physiol*. 2021;119–124.
33. Ji Z, Liu GH, Qu J. Mitochondrial sirtuins, metabolism, and aging. *J Genet Genomics*. 2022;49(4):287–298. doi: 10.1016/j.jgg.2021.11.005.
34. Kwon HS, Ott M. The ups and downs of SIRT1. *Trends Biochem Sci*. 2008;33(11):517–525. doi: 10.1016/j.tibs.2008.08.001.
35. Chen D, Bruno J, Easlon E, Lin SJ, Cheng HL, Alt FW, Guarente L. Tissue-specific regulation of SIRT1 by calorie restriction. *Genes Dev*. 2008;22(13):1753–1757. doi: 10.1101/gad.1650608.
36. Kirkham AA, Beka V, Prado CM. The effect of caloric restriction on blood pressure and cardiovascular

- function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2021;40(3):728-739. doi: 10.1016/j.clnu.2020.06.029.
37. Teong XT, Liu K, Vincent AD, Bensalem J, Liu B, Hattersley KJ, *et al.* Intermittent fasting plus early time-restricted eating versus calorie restriction and standard care in adults at risk of type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nat Med.* 2023;29(4):963-972. doi: 10.1038/s41591-023-02287-7.
38. Waziry R, Ryan CP, Corcoran DL, Huffman KM, Kobor MS, Kothari M, *et al.* Effect of long-term caloric restriction on DNA methylation measures of biological aging in healthy adults from the CALERIE trial. *Nat Aging.* 2023;3(3):248-257. doi: 10.1038/s43587-022-00357-y.
39. He M, Wang J, Liang Q, Li M, Guo H, Wang Y, *et al.* Time-restricted eating with or without low-carbohydrate diet reduces visceral fat and improves metabolic syndrome: A randomized trial. *Cell Rep Med.* 2022;3(10):100777. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100777.
40. Ezzati A, Rosenkranz SK, Phelan J, Logan C. The Effects of Isocaloric Intermittent Fasting vs Daily Caloric Restriction on Weight Loss and Metabolic Risk Factors for Noncommunicable Chronic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled or Comparative Trials. *J Acad Nutr Diet.* 2023;123(2):318-329.e1. doi: 10.1016/j.jand.2022.09.013.
41. Spadaro O, Youm Y, Dhchukina I, Sidorov S. Caloric restriction in humans reveals immunometabolic regulators of health span. *Science.* 2022;375(6581):671-677.
42. Hofer SJ, Davinelli S, Bergmann M, Scapagnini G, Madeo F. Caloric Restriction Mimetics in Nutrition and Clinical Trials. *Front Nutr.* 2021;8:717343. doi: 10.3389/fnut.2021.717343.
43. Holmes-McNary M, Baldwin AS Jr. Chemopreventive properties of trans-resveratrol are associated with inhibition of activation of the I κ B kinase. *Cancer Res.* 2000;60(13):3477-3483.
44. Zhang LX, Li CX, Kakar MU, Khan MS, Wu PF, Amir RM, *et al.* Resveratrol (RV): A pharmacological review and call for further research. *Biomed Pharmacother.* 2021;143:112164. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112164.
45. Granados-Soto V. Pleiotropic effects of resveratrol. *Drug News Perspect.* 2003;16(5):299-307. doi: 10.1358/dnp.2003.16.5.829318.
46. Davies JMS, Cillard J, Friguet B, Cadenas E, Cadet J, Cayce R, *et al.* The Oxygen Paradox, the French Paradox, and age-related diseases. *Geroscience.* 2017;39(5-6):499-550. doi: 10.1007/s11357-017-0002-y.
47. Corder R, Croziert A, Kroon PA. Drinking your health? It's too early to say. *Nature.* 2003;426:119.
48. Koo SH, Montminy M. In vino veritas: a tale of two sirt1s? *Cell.* 2006;127(6):1091-1093. doi: 10.1016/j.cell.2006.11.034.
49. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet.* 1992;339(8808):1523-1526.
50. AL K, MAA, GD F. Alcohol and mortality. *Annals of internal medicine.* 1992;117(8):646-654.
51. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, *et al.* Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature.* 2006;444(7117):337-342.
52. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, *et al.* Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell.* 2006;127(6):1109-1122. doi: 10.1016/j.cell.2006.11.013.
53. Adhami VM, Afaq F, Ahmad N. Suppression of ultraviolet B exposure-mediated activation of NF- κ B in normal human keratinocytes by resveratrol. *Neoplasia.* 2003;5(1):74-82. doi: 10.1016/s1476-5586(03)80019-2.



54. Afaq F, Adhami VM, Ahmad N. Prevention of short-term ultraviolet B radiation-mediated damages by resveratrol in SKH-1 hairless mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2003;186(1):28-37. doi: 10.1016/s0041-008x(02)00014-5.
55. Pezzuto JM. Resveratrol as an Inhibitor of Carcinogenesis. *Pharm Biol.* 2008;46(7-8):443-573.
56. Ong ALC, Ramasamy TS. Role of Sirtuin1-p53 regulatory axis in aging, cancer and cellular reprogramming. *Ageing Res Rev.* 2018;43:64-80. doi: 10.1016/j.arr.2018.02.004.
57. Rodgers JT, Lerin C, Haas W, Gygi SP, Spiegelman BM, Puigserver P. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 α and SIRT1. *Nature.* 2005;434(7029):113-118.
58. Jeong J, Juhn K, Lee H, Kim SH, Min BH, Lee KM, Cho MH, Park GH, Lee KH. SIRT1 promotes DNA repair activity and deacetylation of Ku70. *Exp Mol Med.* 2007;39(1):8-13. doi: 10.1038/emm.2007.2.
59. Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, Chua KF, Greer PL, Lin Y, *et al.* Stress-Dependent Regulation of FOXO Transcription Factors by the SIRT1 Deacetylase. *Science.* 2004;303(5666):2011-2015.
60. Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, Keller MD, Jones DR, Frye RA, Mayo MW. Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J.* 2004;23(12):2369-2380. doi: 10.1038/sj.emboj.7600244.
61. Kobayashi Y, Furukawa-Hibi Y, Chen C, Horio Y, Isobe K, Ikeda K, Motoyama N. SIRT1 is critical regulator of FOXO-mediated transcription in response to oxidative stress. *Int J Mol Med.* 2005;16(2):237-243.
62. Autiero I, Costantini S, Colonna G. Human sirt-1: molecular modeling and structure-function relationships of an unordered protein. *PLoS One.* 2008;4(10):e7350. doi: 10.1371/journal.pone.0007350.
63. Verdin E. AROuSing SIRT1: Identification of a Novel Endogenous SIRT1 Activator. Vol. 28, *Molecular Cell.* Mol Cell. 2007;354-356.
64. Kokkola T, Suuronen T, Molnár F, Määttä J, Salmi-nen A, Jarho EM, *et al.* AROS has a context-dependent effect on SIRT1. *FEBS Lett.* 2014;588(9):1523-1528.
65. Maeda N, Toku S, Kenmochi N, Tanaka T. A novel nucleolar protein interacts with ribosomal protein S19. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;339(1):41-46. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.10.184.