

## Envejecimiento, alimentación y comportamiento \*

Aging, nutrition and behaviour

GARCÍA VILLANOVA, R.

Academia Iberoamericana de Farmacia. Facultad de Farmacia, Universidad de Granada.  
18071 Granada, España.

### RESUMEN

El proceso de envejecimiento es un fenómeno universal. Las causas del envejecimiento o los mecanismos que determinan la esperanza de vida potencial son en la actualidad poco concluyentes debido a las numerosas teorías como la del envejecimiento programado, la del error catastrófico y la de los radicales libres que son las más ampliamente discutidas.

Existe la evidencia que la restricción de alimentos en la rata, el ratón y el hámster retrasa el proceso de envejecimiento, lo que se resume en la capacidad para alargar la máxima esperanza de vida y disminuir la mortalidad debido a la edad. La aparición de otras enfermedades, con frecuencia cálculos biliares y renales, cánceres de mama, ovario y próstata se han elevado bruscamente en este siglo, particularmente en las regiones más prósperas.

La teoría de los radicales libres en el envejecimiento encuentra su fundamento en la defensa natural o el control de los mecanismos enzimáticos (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa) o químicos (antioxidantes como vitaminas E y C y glutatión). La responsabilidad de los radicales libres en el envejecimiento ha de ser compartida, entre otros mecanismos, con el control genético, deficiencia inmunológica y desviación metabólica.

La reacción de Maillard se cita por su papel clave en el desarrollo de patologías relacionadas con la edad: la acumulación de productos avanzados de Maillard en las proteínas de vida larga como el colágeno, el cristalino y la mielina les hace responsables de enlaces cruzados intra e interproteicos y de los cambios profundos en la estructura y función de los tejidos como aparecen en las cataratas y aterosclerosis.

Las bajas concentraciones de colesterol sérico en personas sometidas a dieta, medicamentos o ambas cosas para disminuir el riesgo de la enfermedad coronaria han permitido observar un incremento de la mortalidad debido a la violencia o el suicidio. Una reducción del colesterol plasmático disminuye la microviscosidad de los lípidos y decrece la exposición de los receptores proteicos en la superficie de la membrana celular y dan por resultado un empobrecimiento en la captación de la serotonina de la sangre. Los enfermos que han intentado el suicidio tienen significativamente disminuidos los niveles del metabolito 5-hidroxiindolacético en el líquido cefalorraquídeo con relación a las personas normales.

\* Discurso de ingreso en la Academia Iberoamericana de Farmacia.

**Palabras clave:** Longevidad. Envejecimiento. Esperanza de vida. Mecanismos del envejecimiento. Alimentación. Radicales libres oxigenados. Ingesta de energía y envejecimiento. Reacción de Maillard y envejecimiento. Colesterol y suicidio. Serotonina y comportamiento suicida.

#### ABSTRACT

The aging process is an universal phenomenon. The causes of aging or the mechanisms determining the life span potential is till now dissatisfying, due to a plenty theories: programmed aging, error catastrophe theory and free radical theory are the most widely to be discussed.

The evidence that food restriction in rats, mice, and hamsters retards the aging processes is summarized and includes its ability to extend the maximum life span, to decrease the rate of increase in age-specific mortality. The incidence of other diseases frequently gallstones, renal stones, and cancers of breast, ovary, and prostate, also has risen sharply in this century, specially in more prosperous areas.

The free radicals theory of aging is basically found on observations as natural defense or control mechanisms occur, both enzymatic (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase) or chemical (antioxidants such as vitamin E, vitamin C, glutathion). Responsibility of free radicals in aging has probably to be shared with other mechanisms, among genetic control, immunological deficiency, metabolic deviation.

2 The Maillard reaction and its key role in the development of age-related pathologies are discussed. Advanced products accumulate on long-lived proteins, such as collagen, lens cristallins and myelin. They are responsibly for intra-and inter-protein crosslinkings which deeply disturb the structure and function of tissues, as it occurs in cataract atherosclerosis.

The lowering of serum cholesterol concentrations in subjects by diet, drugs, or both leads to a decrease in coronary heart disease have also reported an increase in deaths due to suicide or violence. A reduction in serum cholesterol, lower the lipid microviscosity, and decrease the exposure of protein receptors on the membrane surface, resulting in a poorer uptake of serotonin from the blood. Patients who had attempted suicide had significantly lower cerebrospinal fluid levels of metabolite 5-hydroxyindolacetic than those who had not.

**Key words:** Longevity. Aging. Life span. Mechanisms of aging. Nutrition. Oxygen free radicals. Energy intake and aging. Maillard reaction and aging. Cholesterol and suicide. Sserotonin suicidal behaviour.

Recibido: 29-3-1994.

Aceptado: 19-9-1994.

BIBLID [0004-2927(1994) 35:3; 491-520]

La elección del tema para el preceptivo discurso de ingreso como Académico de Número de esta prestigiosa Institución ha supuesto para mí una honda preocupación, no ya por la dificultad en sí del mismo sino por el temor a sembrar en el auditorio un sentimiento de pesadumbre en los mayores o una indiferencia razonable en los jóvenes que ven este período en lontananza.

Mi optimismo, que bordea la patología, me lleva a afrontar este proceso natural del ser humano y de todos los seres que pueblan la tierra desde una aceptación de las propias limitaciones a una perspectiva esperanzadora.

En la actualidad existen en los Estados Unidos de Norteamérica 26 millones de hombres y mujeres cuya edad supera los 65 años mientras que en el año 1900 esta cifra se reducía a 3 millones (1). Para el año 2.050 se calcula que el incremento del número de personas mayores de 65 años alcanzará al 22% de aquella población (2).

A nivel mundial se estima que en el año 2.025 se habrá triplicado el número de habitantes del Globo. Hoy día viven 3.760 millones y se espera que en esa fecha sean 12.100 millones (3).

De acuerdo con las cifras actuales, aproximadamente 3 de cada 1000 niños nacidos en 1985 alcanzarán los 100 años y 18 de cada 1000 niñas (4).

Hace 100 años podía considerarse acabado a un hombre de 58 años y si nos remontamos al Renacimiento veríamos que Cristóbal Colón, a los 51 años era demasiado viejo para embarcar en su cuarto viaje a América y el Emperador Carlos V, “aquel hombre, envejecido por la tremenda melancolía que da la gloria inmensa y prematura” (5), abdicaba en su hijo Felipe II y a los 57 años se retiraba al monasterio de Yuste donde permaneció desde el día 3 de febrero a 1557 hasta el 21 de septiembre del siguiente año en que acaeció el tránsito definitivo (6).

Hoy, solamente el 3-4% de las personas de edad comprendida entre 55 y 64 años están incapacitados para andar más de un kilómetro y más de la mitad no pueden mover o elevar un objeto de más de 4 kilogramos (2).

La frialdad de estas cifras no pueden desvanecer la ilusión que debe embargar a las generaciones actuales y futuras la esperanza de una vida más larga y posiblemente de mayor bienestar.

La edad madura se ha considerado tradicionalmente como la época en que se reduce la actividad y declinan la salud y el vigor. La literatura y el arte nos muestran las imágenes de personas inmersas en una existencia sedentaria como premio o recompensa a una vida de trabajo y sacrificio (2).

El envejecimiento es un proceso biológico que implica un ritmo o ritmos en los que pueden producirse alteraciones, pero el “rejuvenecimiento” no está en esta agenda. Una persona “biológicamente vieja” no puede convertirse en “biológicamente joven”.

La historia griega cuenta que Titón se casó con la Aurora y le pidió que rogase a Zeus hacerle inmortal. Por desdicha, se olvidó de pedirle seguir siendo joven. Titón fue inmortal pero cada vez más decrepito por lo que tuvo que pedir —como hoy se diría— “morir con dignidad”.

La posibilidad de retrasar el envejecimiento depende, como de tantas cosas, de la generosidad del estado o de la sociedad para subvencionar la investigación en este campo como se ha hecho para construir una autopista, un submarino

nuclear o un programa espacial. Tener la convicción de que podríamos compararnos con Josué o con Moisés solo dependerá de la presión social en favor de esa investigación y la sabiduría y acierto con que se aplique (4).

Una nueva e interesante teoría europea sobre la calidad de vida ha sido discutida por Rosenmayir (7), geriatra vienés. El “homo sapiens longaevus” representa para él una esperanza para el período más feliz de la historia humana donde la posibilidad de vivir más significa que la vida puede ser experimentada, no solo más a fondo sino a pasos más dulces.

Marañón, en sus “Ensayos Liberales” nos dice que “el ser ancianos es algo más que tener la cabeza cana y que añorar el verdor desaparecido. En toda la naturaleza, el medio lógico de defensa contra la debilidad es la adaptación. Se es débil solamente frente a una fuerza superior y contraria. El viejo tiene que vivir entre jóvenes y, para no ser arrollado solo le queda un medio: adaptarse”. Ese es el gran deber y la gran virtud de la ancianidad (8). Cicerón decía “que la vejez es honrosa solo a condición de que se defienda a sí misma, mantenga sus derechos, no esté subordinada a nadie y, hasta el último aliento, gobierne en su propio dominio” (1).

Abundando en la idea de Cicerón, Alex Comfort (4) dice que “el centenarismo puede ser genético o deberse a la suerte. Mucha gente que ha trabajado con centenarios tiene la impresión de que existe un componente psicossomático y es (cito sus propias palabras) que esas personas envejecieron sin enfermedades porque nunca permitieron que los hijos de puta los oprimiesen”. Este mismo autor narra la anécdota de un grupo de jubilados norteamericanos que visitaba el Senado y actuaba de cicerone un pedante senador que les trataba como niños, palabras cortas y a gritos por si fuesen sordos. Al final de la visita se dirigió a uno del grupo: “¿Vd. qué era?” y el jubilado lleno de dignidad le contestó: “Creo que soy todavía”.

Para Comfort, no sólo existen problemas en el jubilado sino además en el período llamado de la “mediana edad”, hacia los 45 años. En la actualidad, este período está marcado por una crisis de identidad muy parecida a la adolescencia. En el lenguaje familiar se dice: “son como niños”. Y es que algunas personas reaccionan ante este momento crítico con una depresión o una enfermedad que algunos resuelven con un acto de ruptura, nueva pareja, nuevo empleo, en síntesis, nueva vida.

Decía Jorge Luis Borges, “¡qué puedo hacer a los setenta años excepto plagiarme!”. Debió Borges meditar que si la alegría de vivir depende de cosas como los rasgos del carácter o la manera de pensar ¿por qué aquellos que disfrutaron de la vida cuando eran jóvenes no lo hacen cuando alcanzan la madurez? Hemos conocido a niños que se vieron obligados a comportarse como adultos en su infancia más temprana y fueron “viejos antes de tiempo” o jóvenes inteligentes que tenían una cabeza “vieja” sobre sus hombros jóvenes (1).

## EL ENVEJECIMIENTO EN LAS ESPECIES

La esperanza de vida de las distintas especies varía considerablemente. Los animales de mayor corpulencia viven más que los de menor talla: el hombre con una esperanza de vida de 115 años, 70 el elefante, 44 el chimpancé, 3 el ratón casero. El carácter común de estas y otras especies radica en la reproducción sexual y la propiedad de que pueda repetirse en más de una ocasión una vez alcanzada la capacidad reproductiva (9), en contraste con el salmón del Pacífico que se reproduce una sola vez y muere poco después. La muerte de estas especies no es más que el resultado directo de los cambios endocrinos y otros más que acompañan a la madurez reproductora (10, 11).

La evolución del envejecimiento y la existencia de especies con una duración distinta de la vida específica puede explicarse en principio si se considera la posibilidad de que éste proceso corresponde a un simple programa genético y que los genes que actualmente limitan la esperanza de vida han evolucionado como aquellos que regulan el desarrollo.

Existe la idea de que el envejecimiento beneficia directamente a las especies puesto que el interés de la especie está por encima del interés individual. La teoría de la evolución considera que, solamente en circunstancias muy especiales pudiera ser el grupo predominante una desventaja con relación al individuo, por lo que son muy escasas las razones que nos hagan pensar que esas circunstancias sean aplicables de un modo general al envejecimiento (12). Con criterios filosóficos se ha pretendido explicar que este proceso en que está envuelto el límite de la vida no es más que el precio ineludible que ha de pagar un organismo por su complejidad (13, 14). Ciertamente, el reloj suizo convencional, con su complicado mecanismo, dura mucho menos que el reloj de sol de la fachada de una catedral. Esta noción nace de la idea que la depreciación de la cosa por el uso en estructuras complejas es algo inevitable. El segundo principio de la termodinámica establece que el grado de desorden en los sistemas cerrados tiende siempre a incrementarse y no se puede olvidar que los organismos no son sistemas cerrados al recibir la energía de su entorno en forma de nutrientes u otros recursos.

La teoría del "soma disponible", es decir, "el cuerpo de un solo uso" predice que el envejecimiento se debe a la acumulación de defectos somáticos no restablecidos y el control genético principal de la longevidad opera gracias a la elección de una mayor o menor protección de los sistemas normales del mantenimiento celular en relación al nivel de riesgo del entorno ambiental.

La diferente duración de la vida de las especies se explica por el hecho que, el necesario nivel óptimo de cobertura que permita el mantenimiento corporal dependerá del nivel de riesgo accidental que exista en las especies del nicho ecológico (15). Por ejemplo, las especies sujetas a una alta mortalidad accidental harán mejor no emplearse excesivamente en el mantenimiento de cada cuerpo



individual sino concentrar el esfuerzo en una más rápida y prolija reducción. Por el contrario, un organismo sujeto a una baja mortalidad accidental puede aprovecharse al hacer lo contrario. La especie humana se ha adaptado a estas circunstancias. La mortalidad infantil de épocas pasadas se compensaba con la fecundidad de las parejas. Juan Sebastián Bach tuvo 20 hijos de sus dos matrimonios (María Bárbara, su prima y Ana Magdalena Wilcken) de los que diez murieron en la infancia o al nacimiento (16). En la actualidad, cuando este riesgo ha desaparecido prácticamente, se ha impuesto los dos hijos por matrimonio. La conservación de un hijo hoy, es más fácil y de menor riesgo que el proceso de gestación y más aún con el colofón del alumbramiento.

A este respecto, no deja de ser significativo que aquellas especies que tienen la más larga duración de la vida para su tamaño corporal sean capaces de volar como los pájaros y los murciélagos. El vampiro (*Desmodus rotundus*) vive 30 años, la gaviota (*Larus argentatis*) 41 años y el búho real o gran duque (*Bubo bubo*) nada menos que 68 años. El vuelo es una adaptación que reduce significativamente el riesgo de arranque de las especies terrestres depredadoras.

Si descendemos al nivel celular observamos que las células humanas normales poseen un potencial de proliferación finito cuando se cultivan, mientras que las células derivadas de tumores inmortalizadas por cancerígenos o virus pueden dividirse infinitamente.

Se desprende de este hecho la importancia de conocer el mecanismo que limita la proliferación potencial de las células normales así como los procesos por los que las células inmortales han escapado a esta limitación del crecimiento.

Las experiencias realizadas han dado alguna luz (17). En los cultivos de fibroblastos junto a células humanas inmortales fue determinado el comportamiento proliferativo de los híbridos resultantes. En todos los casos, los híbridos tienen una capacidad limitada para proliferar en cultivo por lo que se sugiere que la capacidad de proliferación finita de las células humanas era dominante y que las células inmortales habían adquirido cambios recesivos en su programa genético, los cuales les permitieron escapar a la senectud.

A pesar de todo, los mecanismos que conducen a esta situación permanecen aún en la oscuridad.

La teoría del soma disponible expone que las diferentes especies difieren en la esperanza de vida pero no explica cómo esta se ocasiona fisiológicamente, es decir, sobre cual proceso de conservación específico actúa para hacer la selección.

La mayoría de los sistemas básicos de conservación están envueltos en la precisión de los procesos moleculares: replicación y reparación del ADN y la síntesis e intercambio de proteínas que soportan las demás funciones (18).

Al adscribir el papel primario del control genético de la longevidad a sistemas básicos de conservación celular, no parece que regulen la posibilidad de que los más altos niveles de factores genéticos tengan una influencia en los

procesos de envejecimiento como pueden ser a través del sistema inmunitario, de la modulación de las funciones endocrinas, etc. Tales factores serán particularmente importantes en las especies que exista, de hecho, una razonable suerte de supervivencia, al menos en los tempranos estados de senectud. Este es el caso visiblemente claro de las poblaciones humanas y por extensión a los mamíferos (19).

## RETRASO DEL ENVEJECIMIENTO POR RESTRICCIÓN CALÓRICA

### a) *Ensayos en animales*

Hace casi 60 años, McCay y col. pusieron de manifiesto que el incremento máximo en la esperanza de vida de la rata se conseguía al reducir la ingesta alimentaria.

En este primer estudio no pudieron controlarse todos los factores que contribuían a un alargamiento de la vida específica de los animales de experimentación. El padecimiento de enfermedades infecciosas unido a la diferente composición de la dieta de las ratas sometidas a una ingesta restringida y de las que no sufrieron esa restricción ofrecieron resultados poco fiables para llegar a conclusiones válidas.

A pesar de todo, este primer estudio ha sido reproducido en numerosas experiencias posteriores y en recientes investigaciones se han empleado dietas semisintéticas para asegurar una adecuada y similar composición, tanto para los grupos de dieta restringida como para los que se alimentaban "ad libitum". Asimismo se tomaron todo tipo de precauciones para impedir las enfermedades infecciosas (20).

En realidad, el valor potencial de este fenómeno como instrumento para la investigación del envejecimiento comienza a ser seriamente considerado en 1970. El problema inicial se plantea en discernir si el incremento de la esperanza de vida de la rata, el ratón y el hámster era debido a un retraso de los procesos de envejecimiento o a otros factores. La pregunta era difícil de contestar puesto que la naturaleza biológica básica del envejecimiento no se conoce, aún cuando existen razones convincentes para concluir que la restricción de la ingesta retrasa los procesos de envejecimiento (21).

Así pues, la investigación desarrollada nos permite concluir:

- 1) El envejecimiento está asociado a cambios en la mayoría de los procesos fisiológicos, muchos de los cuales deterioran al parecer la naturaleza del ser. La restricción de la ingesta retarda, paraliza o previene la mayoría de estos cambios que van desde un descenso a un incremento brusco del colesterol plasmático relacionado con la edad hasta un retraso de la pérdida de los recep-

tores de dopamina en el cuerpo estriado, lo cual permite demorar la edad en que declina la capacidad de comprensión (22).

2) La restricción de alimentos retrasa la aparición de los procesos patológicos relacionados con la edad. Las experiencias con ratas demuestran que la dieta restringida previene las muertes debidas a nefropatías, cardiopatías y retrasa la aparición de neoplasias en las de edad madura (23, 24, 25).

3) Finalmente, la restricción de la ingesta demora el incremento que se produce en la tasa de mortalidad específica con la edad.

A la vista de estas conclusiones se pretende conocer si el retraso del envejecimiento se produce por la restricción de un nutriente determinado o si todos los nutrientes son responsables de esta acción. La investigación desarrollada nos confirma que el efecto contra el envejecimiento es debido a la restricción de la ingesta más que a un nutriente específico (20).

Existe la creencia popular de que la restricción de alimentos influencia los procesos de envejecimiento al reducir la reserva de grasa del organismo. La investigación realizada en dos laboratorios independientes mostró que la reducción del tejido adiposo en la rata no juega un papel causal en la duración de la vida del animal (26, 27).

Se ha sostenido por algunos autores que la restricción de la ingesta retrasa el envejecimiento al reducir la tasa metabólica por unidad de masa corporal, lo cual parece que sea correcto ya que, entre otras razones, el oxígeno molecular genera radicales muy activos (superóxido, hidroxilo, hidroperóxido) durante la combustión que juegan un papel importante en el envejecimiento (11).

Al parecer, la reducción de la ingesta energética por animal y no por unidad de peso corporal tiene un mayor efecto sobre el envejecimiento. Se piensa que la participación de los sistemas nervioso y/o endocrino podrían influir en los cambios metabólicos que modulan estos procesos en los tejidos del organismo (80).

Con relación a los sistemas nervioso y endocrino mencionados, el sistema glucocorticoide aparece como primer candidato. En 1986 fue propuesta la Hipótesis de la Cascada Glucocorticoide del envejecimiento por Sapolsky y colaboradores. La hipótesis sostiene que el factor principal del envejecimiento de la rata y posiblemente de otros animales sea una pérdida de regulación de retroalimentación (*feedback*) de la concentración en plasma de glucocorticoides debido a los cambios que la edad provoca en las neuronas del hipocampo. Se postula que a la edad avanzada aparecen un hiperadrenocorticismo y las características del envejecimiento fenotípico tales como la inmunosupresión, osteoporosis y trastornos del conocimiento. La posibilidad de que la restricción de la ingesta demore estos procesos al prevenir la aparición de esta disfunción adreno-corticoidea a edades avanzadas parece estar bien comprobada (79).

El concepto de que la restricción de la dieta pueda retardar el envejecimien-



to al reducir la glucemia y la glicación de proteínas ha sido expuesto por Masoro y col. (28) y Cerami (29) reitera que la glucemia elevada es el factor de mayor influencia en la glicación de proteínas con las consecuencias lesivas que veremos más adelante. La restricción alimentaria de la rata mantiene los niveles plasmáticos de insulina mucho más bajos que en las ratas que se alimentan "ad libitum".

La teoría del soma disponible considera de gran importancia la asignación de recursos nutricionales en el contexto del envejecimiento. Se podría preguntar si la dieta pudiera modificar la distribución de los recursos para mantener los procesos e influir, por tanto, en la esperanza de vida. Ya se ha visto que la restricción de alimentos en roedores puede alargar la vida una tercera parte o más y existe la evidencia que esto puede ser ocasionado por un retraso básico de los procesos de envejecimiento. Si este proceso es el resultado de una acumulación progresiva de defectos somáticos existen al menos dos maneras de que la restricción del alimento pueda afectarle. En primer lugar, la restricción de la ingesta hace más lento el crecimiento y reduce el promedio de división celular con relación a los animales bien alimentados, de modo que habrá menos oportunidades para los defectos asociados con la mitosis, por ejemplo, las mutaciones y en segundo lugar es posible que la restricción alimentaria pudiera influir directamente la acción de los procesos de mantenimiento celular al incrementar por ejemplo el recambio proteico (turnover).

### b) *Experiencias en humanos*

Realmente se ha podido ver que la restricción calórica prolonga la vida en casi todos los animales y es posible también en el hombre, pero las dietas usadas en las experiencias previas de laboratorio —según Comfort (4)— fueron diseñadas para roedores y la simple inanición no sólo no prolonga la vida humana sino que la acorta. De aquí que surjan las preguntas, ¿adoptarían las personas una dieta agotadora o régimen de ayuno si se demostrase que con ello pudieran doblar la esperanza de vida y reducir a la mitad el ritmo de envejecimiento? ¿Podría ello ser compatible con el concepto tan extendido la "calidad de vida"? (81).

"La dieta —dice el médico viejo— está forzada por mí". Esta sentencia del viejo doctor insinúa la posible antítesis entre dieta y calidad de vida. Y es que el término dieta deriva del griego "diaita" que puede traducirse por modelo de vida con el significado de ración, coacción y control en cada cultura (30).

El aspecto negativo de la dieta se experimenta en cada período de la vida pero nunca con tanta intensidad como en la edad madura. Existen razones suficientes para explicar por qué estas personas son más reacias al cambio de su hábito alimentario. La regularidad de la ingesta ha sido observada por muchas personas al comprobar que cada detalle de su modelo usual se repite día a día

y cada cambio puede tener serias consecuencias. Esta regularidad no se restringe exclusivamente al modelo de comida sino que se amplía a otros hábitos y costumbres que se han ido conformando a lo largo de la vida (31, 32).

La calidad de vida de las personas mayores depende esencialmente de su capacidad para la movilidad física, alerta mental y funciones del conocimiento. La mayoría de las investigaciones relativas al envejecimiento incluyen la relación entre este proceso y la dieta consumida (33) por lo que el comportamiento y el hábito alimentario pueden prevenir el descenso de estas funciones (34) aún cuando la mayoría de ellas permanecen relativamente intactas debido a la gran capacidad de conservación del intestino, páncreas e hígado.

El mayor determinante de la calidad de vida se centra en la eficacia de los procesos mentales y el declive de esta calidad se debe en muchas ocasiones a la pérdida de la función neurocognoscitiva. Tal pérdida alcanza desde un simple déficit de memoria, que puede no ser progresiva a una profunda variedad de demencia de Alzheimer (35). El mayor reto de los investigadores en la actualidad supone la comprensión y la extensión a la cual esta función declina, es prevenible o reversible. En este caso, los factores nutricionales son importantes. Está bien comprobado que las vitaminas son necesarias para las funciones normales del sistema nervioso, incluso en personas de edad y lo más probable es que las deficiencias moderadas "subclínicas" puedan jugar un papel importante en la patogénesis de las funciones cognoscitivas que se acentúan con el envejecimiento (36).

Los estudios del US Departamento of Agriculture Human Nutrition Research Center on Aging de la Universidad de Tufts (HNRCA) han confirmado que las personas mayores son particularmente susceptibles a los cambios metabólicos y fisiológicos que puedan afectar al estado de las vitaminas B-12, B-6 y folato. En las personas mayores se produce un cambio significativo debido a la incapacidad del estómago para segregar ácido clorhídrico. El 30% de los mayores de 65 años pueden sufrir este trastorno relacionado íntimamente con una gastritis atrófica (37) que reduce la absorción de folato y el enlace a la proteína de la vitamina B-12 así como afectar a la absorción del carbonato cálcico, hierro férrico, cinc y probablemente a los carbohidratos de la dieta.

Los efectos de la deficiencia de vitamina B-12 sobre el sistema nervioso son bien conocidos. Clínicamente, esta deficiencia puede presentar numerosos síntomas entre ellos parestesia, ataxia, malhumor, decepción y paranoia (38). El efecto quizá más grave que provoca la falta de esta vitamina sobre el sistema nervioso sea la pérdida de las vainas de mielina (demielinización), degeneración que afecta al sistema nervioso central y periférico (39).

La vitamina B-6 es un cofactor de la síntesis irreversible de varios neurotransmisores esenciales como adrenalina, noradrenalina, serotonina y á-aminobutirato. La deficiencia en el hombre produce neuropatía periférica, convulsiones (40) y, asimismo, la de folato se asocia con irritabilidad, olvidos y

paranoia (38). Una alta deficiencia de folato se ha observado en pacientes con trastornos psiquiátricos: depresión, demencia, esquizofrenia y epilepsia (41, 42).

Si bien las alergias y las intolerancias influyen en la elección del alimento en cada edad, es bien cierto que estas se incrementan en número y en intensidad en los mayores. Se estima que más del 30% de las personas de Europa Central que pasan de 70 años muestran síntomas de intolerancia a la lactosa y se viene observando con mayor frecuencia la intolerancia a la gliadina.

Los cambios clínicamente importantes de la función gastrointestinal con la edad incluyen la disminución del umbral del gusto, hipoclorhidria debida a la gastritis atrófica y la disminución del tamaño y del flujo sanguíneo del hígado (54). Todo ello conduce a una disminución de la capacidad de adaptación y a una mayor cautela al hacer cambios en la dieta.

La anorexia, frecuente en estos estados incrementa el riesgo de enfermedades relacionadas con la nutrición al disminuir la ingesta (43). La saciedad se alcanza demasiado pronto debido a veces a las alteraciones de la respuesta hormonal que acompañan a la digestión. La colecistocinina disminuye la ingesta y dificulta la digestión de la grasa al disminuir la secreción biliar al faltar esta hormona (44). La anorexia se ha pretendido explicar también por los cambios que se producen en varios neurotransmisores y otras hormonas. Esta disminución del apetito y de la ingesta conducen a un descenso de la velocidad de absorción y de utilización. El 41% de las personas mayores que sufren este trastorno manifiestan una disminución de los niveles de seroproteína y un 20% de ellas mantienen bajos los de seroalbúmina (45).

Una pérdida gradual del gusto y del olfato se considera inevitable en los procesos de envejecimiento. Aun cuando la pérdida quimiosensorial suele aparecer pronto en algunas personas, se considera que esta disminución comienza a los 60 años y se acentúa a los 70 (46, 47). Estos cambios quimiosensoriales influyen en las personas mayores disminuyendo el disfrute de la comida. La dieta debe ajustarse a esta pérdida sensorial y han de elegirse aquellos platos que tanto nos hicieron disfrutar en la juventud (48). El olfato actúa como un guardián que nos alerta contra los alimentos alterados.

No debe olvidarse que la textura es uno de los factores que determinan la aceptabilidad de los alimentos. Esta aceptabilidad, incluyendo el aroma, puede ser evaluada por métodos psicométricos como los empleados en operaciones de mercado y en la investigación (49).

Con el avance de décadas de vida se producen cambios espectaculares en la composición del cuerpo humano. Se reduce la densidad del hueso y se incrementa el porcentaje de grasa de reserva, lo que hace que ambas alteraciones se relacionen con el pronóstico de la osteoporosis y la morbilidad cardiovascular (34, 50). No obstante, el declive de la masa magra corporal puede tener una mayor importancia al observarse una disminución de la fuerza muscular, función respiratoria, movilidad y capacidad ambulatoria. Los recientes estudios

del Centro de Investigación de Nutrición Humana de la Universidad de Tufts han puesto de manifiesto la importancia de la actividad física y el entrenamiento para mantener la masa y fuerza musculares aún en las personas de edad avanzada (51). Con la edad se produce una disminución de la fuerza muscular al parecer paralela a la reducción de la masa muscular. La pérdida de fibra muscular está asociada con la de  $\alpha$ -motoneuronas (53). El entrenamiento físico puede producir una mejoría de las funciones que son esenciales para la buena salud de las personas mayores (52). Los factores extrínsecos como la dieta y los ejercicios habituales se reflejan en las estadísticas de morbilidad y mortalidad especialmente en el envejecimiento.

Desde el punto de vista nutricional, una de las ventajas de la actividad física es el incremento de la tasa metabólica que a mayor consumo de energía se aumenta la ingesta y se asegura un aporte mayor de nutrientes esenciales.

El entrenamiento físico y una dieta adecuada de proteínas, minerales y vitaminas se requieren para las funciones del músculo. Se ha observado una relación estrecha entre el magnesio de la dieta y la capacidad muscular de las personas frágiles. En ellas se ha detectado un nivel más bajo de vitamina D circulante. Al declinar la masa muscular con la edad descienden también los niveles de metabolitos de la vitamina D (46).

## TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO

De las cuatro presentadas en 1974 al Congreso de la American Association for the Advancement of Science (disfunción del sistema inmunológico, mecanismos de envejecimiento inherentes a la célula, alteraciones del sistema endocrino y desencadenantes genéticos), nadie duda hoy de la existencia de muchos más factores que vienen a confirmar que el envejecimiento en un proceso multicausal y las teorías emitidas, lejos de excluirse mutuamente se complementan.

*La teoría del envejecimiento celular* se apoya en el hecho confirmado de que las células sólo pueden sufrir un número determinado de divisiones cuyo límite se haya "programado" en su bagaje genético. En los seres humanos, el número de reproducciones celulares se sitúa en una media de 50.

*La teoría de las modificaciones del sistema endocrino* sostiene que en un organismo que envejece se produce un debilitamiento principalmente de los ovarios que dejan de producir estrógenos cuando se alcanza la menopausia. No tiene en cuenta esta teoría que una tercera parte de los estrógenos que circulaban por la sangre antes de la menopausia se producen después de la grasa de reserva.

*La teoría del desgaste* señala que las partes del cuerpo "acaban sencillamen-



te por desgastarse” aunque se postula que el “stress” puede tener efectos más adversos sobre la salud que muchos ejercicios físicos violentos.

*La teoría de los desechos* supone que la vejez viene acompañada de una disminución de la capacidad de eliminación de los desechos que perjudican a la actividad celular y al proceso de purificación. Ramón y Cajal decía que “la sangre es, a la vez que el río que fecunda, la cloaca que recoge las escorias de la vida celular”.

*La teoría de las mutaciones* confirma que con la edad, éstas aumentan a través de errores en la réplica del ADN que afectarían al metabolismo y viabilidad de la célula.

*La teoría mixta o de la acumulación de errores* viene a defender que el deterioro del organismo se produce por acumulación de radicales libres, depósito de productos de desecho, roturas del ADN y otras proteínas y aparición de nuevas mutaciones (56).

Además de las teorías expuestas, en la actualidad se viene prestando mayor atención a las dos que exponemos a continuación:

*Teoría genética.* Esta teoría, expuesta inicialmente por Hayflick al confirmar que las células humanas diploides cultivadas eran mortales alcanzó un considerable apoyo al desarrollarse la genética molecular. Para este autor, el envejecimiento y la longevidad son fenómenos genéticamente programados. En la actualidad se estudian varios modelos de una longevidad máxima breve (fibroblastos en cultivo, *Drosophila*, nematodos, ratones). Recientemente se ha emitido la hipótesis de que ciertos oncogenes al estado inactivo pudieran ser genes de envejecimiento (¿gerontogenes?). Parece como si la “transformación” de un tronco celular inmortalizase a esas células (57).

*Teoría estocástica (del azar).* El envejecimiento es una sucesión de acontecimientos “aleatorios” que afectaba todos los niveles de la organización celular (*Random aging*). Estos acontecimientos pudieran ser:

- errores en la transferencia de información genética que conducirían a la síntesis de proteínas anormales (Teoría del error catastrófico) (61)
- desequilibrios crecientes entre los sistemas productores y protectores de especies radicalarias que abocarían a una desorganización de las membranas celulares, anormalidades en las proteínas y en los ácidos nucleicos (Teoría de los radicales libres) (62).

La acumulación y amplificación de estos acontecimientos conducirían al envejecimiento y a la muerte celular.

## ENVEJECIMIENTO, RADICALES LIBRES Y REACCIÓN DE MAILLARD

El aspecto exterior que más nos impresiona de la vejez en el hombre exento de enfermedades es sin duda la estatura así como las modificaciones de la piel y de las faneras ligadas a la deshidratación, alteraciones de las fibras elásticas y desórdenes de la pigmentación (58). El pelo pierde su color y los gestos y la imaginación tienden a hacerse más lentos. La reducción de la masa muscular se manifiesta por una disminución de la fuerza y la tendencia al encorvamiento.

A nivel subcelular se observan entre otros fenómenos:

- un descenso del número y de las funciones mitocondriales
- la obstrucción de los lisosomas
- modificación de los sistemas enzimáticos
- alteraciones de la permeabilidad de las membranas y acumulación de residuos pigmentados de ácidos grasos insaturados como ceroides y lipofuscinas (59).

Entre las lesiones cerebrales se han descrito:

- la atrofia cortical
- placas seniles
- hélices neurofibrilares
- degeneración granulo-vacuolar y
- plaquetas amiloides (60).

## RADICALES LIBRES

Son átomos o moléculas (neutros o con carga eléctrica) que poseen un electrón desapareado. La tendencia a recibir un electrón de otro átomo o molécula a fin de aparearse ocasiona nuevos radicales libres, iniciándose así una reacción en cadena.

La oxidación de los ácidos grasos que constituyen los fosfolípidos membranarios es uno de los efectos que se observan en el curso de las reacciones en cadena de los radicales libres así como la polimerización de proteínas del tejido conectivo y las interferencias en la replicación del ADN de consecuencias graves por sus efectos deletéreos.

En las células aerobias, el oxígeno molecular engendra radicales superóxido e hidróxilo capaces de dar origen a reacciones en cadena.

El organismo origina permanentemente formas activas de oxígeno y radicales libres oxigenados (RLO) por mecanismos muy diversos.

El anión superóxido  $O_2^-$  es el radical libre (RL) que se produce con mayor abundancia en el organismo, particularmente por los fagocitos. La estimulación por los péptidos bacterianos conduce a la NADPH oxidasa y a una producción masiva de  $O_2^-$  con un consumo de oxígeno molecular considerable ("acceso respiratorio") y de NADPH reducido que habrá de regenerarse por la vía de las pentosas fosfato.

La producción de  $O_2^-$  por los fagocitos es un elemento clave en el mecanismo de defensa contra los microorganismos patógenos. Para los polimorfonucleares, por ejemplo, la conversión sucesiva de  $O_2^-$  en peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) por una superóxido dismutasa (SOD) y la subsiguiente transformación de  $H_2O_2$  en hipoclorito (Cl-O) mediante una mieloperoxidasa hacen de estas células instrumentos eficaces en la lucha contra las enfermedades infecciosas por su poder bactericida. Por consiguiente, la producción de RL es un factor esencial para la salud.

La cadena mitocondrial de la respiración celular contribuye igualmente a producir una cantidad importante de  $O_2^-$  por reducción monoelectrónica de  $O_2$ .

La activación de  $O_2$  en las reacciones de hidroxilación Citocromo  $P_{450}$  dependientes producen también  $O_2^-$ . Los radicales hidroperóxidos  $R-OO^*$  se forman en los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) sea de manera directa y controlada debido a la actividad de enzimas como la ciclooxigenasa o lipoxigenasas o bien indirectamente por la acción del  $O_2^-$  sobre los AGPI de los fosfolípidos membranarios.

Los radicales libres extremadamente activos provocan importantes alteraciones moleculares: formación de radicales libres secundarios, enlaces inter o intramoleculares, oxidaciones, halogenaciones, fragmentaciones, etc. Los lípidos de las membranas celulares son dianas privilegiadas para los RL. La peroxidación conduce a numerosos derivados que constituyen un testimonio de la intensidad de la oxidación celular, bien sean instantáneos o acumulativos: hidroperóxidos lipídicos, dialdehído malónico (MDA), dienos conjugados, hidrocarburos, conjugados fluorescentes (lipofuscinas) entre otros. Algunos de estos derivados están dotados de actividades biológicas: acciones quimiotácticas, efectos sobre la división celular, etc.

Otras consecuencias lesivas de los RL se deben a su acción sobre los polisacáridos (depimerización del ácido hialurónico) modificaciones químicas de ciertos aminoácidos (Met, Trp, His, Cys) de las proteínas que son cruciales en las funciones enzimáticas como formación de enlaces, fragmentación de cadenas peptídicas y sobre los ácidos nucleicos en los que pueden producirse alteraciones cromosómicas.

A los RLO se les atribuye el desarrollo de procesos fisiopatológicos agudos (lesiones de reperfusión post isquémica, hiperoxigenación, inflamaciones, alergias) y crónicos (aterosclerosis, cáncer, enfisema, distrofia muscular, cataratas, diabetes).

## PROTECCIÓN CONTRA LOS RLO

Frente a la producción permanente de radicales libres oxigenados —cuyo nivel se ha estimado en varias veces el producido por una dosis letal de radiaciones ionizantes— el organismo dispone de numerosos sistemas de protección.

La formación de  $O_2^-$  es el mecanismo principal de producción de RLO y las otras formas activas de oxígeno solo tienen un papel secundario. Esquemáticamente se pueden distinguir varias líneas de defensa aunque de distribución y eficacia desigual en los tejidos.

El “sistema primario de defensa” está representado por el conjunto de superóxido dismutasas (SOD) (63), siendo la de mayor importancia la proteína de cobre y cinc (CuZn-SOD) soluble en el citosol de todas las células del organismo. De igual modo actúa la SOD de Fe y Mn. En la reacción se produce  $H_2O_2$  cuya toxicidad está ampliamente demostrada. Precisa por tanto un sistema que elimine el peróxido de hidrógeno, papel que cumple la catalasa. Sin embargo, esta enzima solo está presente en los hematíes y peroxisomas. Al parecer, la destrucción de  $H_2O_2$  de un modo general, como en los hidroperóxidos orgánicos (R-OOH), se efectúa por la selenio-glutation peroxidasa (Se-GPx) en cuyo mecanismo de reducción juega un papel esencial el glutatión reducido (G-SH); esto explica la importancia nutricional del selenio como oligoelemento.

A la acción de la SOD, energéticamente “neutra”, se opone la actividad de la Se-GPX metabólicamente costosa ya que la regeneración del glutatión en las células se hace a expensas de la glucosa 6-fosfato, derivando esta molécula hacia el metabolismo oxidativo de las pentosas fosfato cuyo balance energético se considera calamitoso.

Se atribuye a la vitamina E un papel particular debido a que su liposolubilidad le permite introducirse en la doble capa lipídica de las membranas celulares y servir de “trampa” de los radicales hidroperóxido (R-OO\*) formados en los ácidos grasos poliinsaturados. Parece bien probado con argumentos fisicoquímicos y biológicos que la vitamina E se regenera a expensas de la vitamina C (64,65).

De hecho, la longevidad de una especie se debe, más que al nivel de tal o cual sistema antioxidante fisiológico, al nivel global de todos los sistemas cualquiera que sea la causa del envejecimiento y que ésta afecte a todos los niveles de organización celular, de tejido y de órgano. Para ello existen numerosos reguladores o “compensadores” entre los diferentes sistemas antioxidantes.



Por ejemplo, en la rata con carencia de vitamina E se observa un aumento de los niveles tisulares de SOD, Se-GPx y catalasa.

Así, los desórdenes celulares que pueden conducir al envejecimiento del individuo o expresarse por ciertas “patologías ligadas al envejecimiento” (cáncer, aterosclerosis, demencia senil, desórdenes inmunitarios, amiloidosis) serían debidos a un desequilibrio en la “homeostasia” de los diversos sistemas que regulan la dinámica de los RLO (66) mas que a una descompensación entre la producción y destrucción de estos radicales. Factores metabólicos, nutricionales (aporte de calorías, AGPI, vitamina E, selenio) y también genéticos controlarían la homiostaria como así parece estar probado en la trisomia 21.

## PRODUCCIÓN Y DESTRUCCIÓN DE RADICALES LIBRES OXIGENADOS

Los numerosos síntomas clínicos y biológicos observados en la trisomia 21 (talla pequeña, retardo mental, sensibilidad a las infecciones, anomalías del metabolismo del triptófano, de los enzimas de la glucolisis, la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, disminución de la longevidad, etc.), constituyen un cuadro típico de “envejecimiento acelerado”. Se trata de sistemas de regulación y de producción del flujo de los RLO y se aprecia una elevación del 50% aproximadamente de la SOD en todas las células donde ha sido determinada (eritrocitos, plaquetas, leucocitos, fibroblastos) (67). Esta elevación del 50% está ligada a la expresión del gen supernumerario introducido por el tercer cromosoma 21. Simultáneamente se produce un estímulo del desvío de las pentosas fosfato y una elevación de Se-GPx en los eritrocitos. La actividad catalásica, por el contrario no se modifica al menos en los hematíes. Parece interesante destacar que:

- el gen de la proteína amiloide, la cual se acumula en las placas seniles del sistema nervioso central se encuentra en el cromosoma 21, próximo al gen de la SOD.
- las células piramidales del SNC, cuya degeneración está implicada en la enfermedad de Alzheimer, poseen una actividad SOD particularmente elevada.
- un aumento localizado de SOD parece estar implicado en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson (68).

En conjunto, todas estas observaciones ponen de manifiesto la realidad de un vínculo entre producción y transformación de RLO de una parte y los fenómenos de envejecimiento por otra, envejecimiento que puede estar generalizado o localizado en un sistema u órgano normal o patológico.

Finalmente, la considerable complejidad de mecanismos que regulan el

flujo de RLO y sus derivados ( $H_2O_2$ ) hasta la descomposición final en agua y  $O_2$ , la incertidumbre del papel de ciertos intermediarios (hidroperóxidos lipídicos) en el control de la síntesis de mediadores lipídicos sobre la actividad de la ciclooxigenasa y los problemas analíticos que se plantean para la evaluación de muestras biológicas del envejecimiento instantáneas o acumuladas, son factores que nos inducen a nuevas reflexiones sobre la teoría de los radicales libres en el envejecimiento y sus consecuencias fisiopatológicas y terapéuticas.

## REACCIÓN DE MAILLARD

La primera investigación que profundizó en el conocimiento de la reacción que originan los azúcares reductores con los aminoácidos se debe a Maillard en 1912 y 19 años más tarde, Amadori comprobó que en la reacción se formaban dos productos, uno estable y otro isómero inestable, fenómeno que pudieron confirmar Kuhm y Weygand en 1940 al demostrar la formación en principio de una glicosamina (isómero lábil) y más tarde una reordenación de la molécula para transformarse en el isómero estable (1-amino 1-deoxicetosa) o producto de Amadori.

Esta reacción, conocida en los alimentos como pardeamiento no enzimático contribuye, a veces, a la formación de compuestos coloreados que proporcionan un aspecto agradable (“nosotros comemos también con los ojos”) y en otras ocasiones les decolora, lo que lleva consigo una disminución de la calidad.

La reacción de Maillard se produce *in vivo*, fenómeno que pudo evidenciarse a raíz del descubrimiento de la heterogenicidad de la hemoglobina (69).

La terminología médica emplea el término “fructosamina” como sinónimo del compuesto de Amadori, 1-amino 2-deoxifruktosa y la reacción se conoce por “fructosilación” y también por “glucosilación”.

Con relación a la hemoglobina, el lugar preferido para la fructosilación es el grupo amino terminal de la cadena  $\beta$  ya que el amino terminal de la cadena  $\alpha$  se fructosila de 8-10 veces menos que el anterior. De los 22 grupos amino primarios correspondientes a las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  solamente son 3 las preferentemente glicosiladas.

El grado de fructosilación de una proteína viene a ser una medida de la concentración de glucosa a la cual ha estado expuesta durante su vida, pero han de darse las siguientes condiciones: 1) la proteína ha de ser accesible libremente a la glucosa *in vivo*, hecho que se produce en las proteínas de la sangre y en las de las células insulino-independientes en las que el transporte interno de la glucosa es mayor que su consumo. 2) Las cinéticas *in vivo* e *in vitro* tienen que corresponderse. La fructosilación puede considerarse como una forma de marcaje endógeno de la proteína, marcaje no radiactivo y que podrá ser utilizado para determinar la vida media de las proteínas.

Desde hace unos 10 años se conoce la fructosilación de las proteínas, no solamente la hemoglobina sino la albúmina sérica. Como los diabéticos tienen niveles plasmáticos de glucosa 2-5 veces superiores a los normales pueden llegar a enlazar más de 1 mol de fructosa por mol de proteína. Otras proteínas plasmáticas como  $\alpha_1$ -antitripsina, fibronectina, plasminógeno, antitrombina-III, Apo E y Apo CII, de vida media más corta (desde unas horas hasta 3 días como máximo) están fuertemente fructosiladas.

Los grupos E-amino de la lisina de las proteínas son los que primeramente se fructosilan. Estos grupos amino son de vital significación en los centros activos de numerosas proteínas con funciones de enlace, catálisis, transporte y estructura y pueden jugar un papel esencial en las interacciones hormona-receptor hormonal, antígeno-anticuerpo, enzima-inhibidor enzimático, etc. La fructosilación de los restos lisil que ocupan posiciones estratégicas es una hipótesis atractiva que contempla el detrimento que sufren las funciones de la proteína afectada. El centro activo de la lisina en que se forma la base de Schiff con el piridoxal fosfato tiene que estar necesariamente protegido de la fructosilación. La ribonucleasa A pierde el 50% de su actividad original en 24 horas y en dos semanas, catepsina B y papaina pierden el 70%. La fructosilación de la lisina se ha producido en esos enzimas en cuyo resto aminoacídico radica el centro activo responsable de su actividad.

La LDL transportadora del colesterol plasmático contiene aproximadamente 0,5 moles de lisina-fructosa por mol. Investigaciones detalladas in vitro han mostrado que la modificación de los grupos E-amino de la LDL conducen a una disminución de la unión de los receptores de la LDL de la membrana celular. La reducción de la unión, captación y metabolismo de la LDL en diferentes células humanas podría ser demostrado también para la LDL fructosilada al ser dependiente de la cantidad de glucosa enlazada.

Es notable que la LDL fructosilada en los macrófagos humanos pueda estimular la síntesis de los ésteres del colesterol. Parece posible, por tanto, que la fructosilación de la LDL y de los correspondientes derivados (productos finales de glicosilación avanzados, AGE) favorezcan la formación de células espumosas, es decir, los macrófagos precursores de las células espumosas de las placas aterogénicas.

El grado de fructosilación de las proteínas en el organismo, en condiciones estables, es proporcional a la vida media de la proteína y a la concentración de glucosa. Si la vida media de la proteína permanece constante es posible calcular la concentración media de glucosa a la que esa proteína ha estado expuesta durante su vida en el organismo.

El grado de fructosilación puede ser empleado para un cálculo retrospectivo de la glucemia. Las proteínas fructosiladas vienen a considerarse como una forma de memoria de la glucosa sanguínea. La hemoglobina es adecuada para determinar los niveles de glucemia de los 2-3 últimos meses mientras que la

determinación de las proteínas séricas fructosiladas reflejarían la concentración media de glucosa sanguínea de las 2-3 semanas anteriores.

Mediante el método de la furosina es posible conocer las concentraciones altas de glucosa a partir del grado de fructosilación de las proteínas de las uñas de los dedos y del cabello.

## ENVEJECIMIENTO Y REACCIÓN DE MAILLARD

La diabetes se ha considerado como modelo de envejecimiento ligado a los azúcares. Los tejidos más afectados en este proceso son los de renovación lenta: cristalino, arterias y arteriolas y serán por tanto los que más se lesionen por la diabetes. El riesgo de cataratas se hace 2-3 veces mayor, la aterosclerosis 2-6 veces y la microangiopatía se presenta con mayor frecuencia por lo que la ceguera y la insuficiencia renal son, respectivamente, 25 y 20 veces más frecuentes en esta enfermedad (70).

La gravedad de la patología diabética ha sido estrechamente correlacionada con el nivel de hiperglucemia (71). No faltan ejemplos para ilustrar el aumento de la tasa de glicación de las proteínas en el hombre o animal diabéticos y los trastornos funcionales que ello ocasiona. La reacción de Maillard modifica la estructura química y estérica de las proteínas. Si esta reacción se produce en el núcleo funcional de la proteína (grupo activo de un enzima, receptor o de enlace a una membrana u hormona como se ha dicho) se concibe fácilmente las consecuencias nefastas en la función celular. Existen numerosos ejemplos:

- La hemoglobina glicosilada manifiesta menor afinidad por el oxígeno.
- La LDL glicosilada se elimina con mayor dificultad de la circulación (72).
- Las membranas eritrocitarias glicosiladas se caracterizan por su menor deformabilidad (73).
- Ciertos enzimas como Na-K-ATPasa manifiestan una actividad más débil (74).
- En las proteínas de renovación lenta, la formación acelerada de los productos de Maillard se asocia a la oxidación y agregación de proteínas (cristalino y colágeno) implicadas en la formación de cataratas y endurecimiento de las arteriolas (75).

El envejecimiento se acompaña a menudo de una resistencia a la insulina y un aumento paralelo de la glucemia postprandial. La disminución de la apetencia y del gusto que aparecen en el envejecimiento —como ya hemos visto— favorece el consumo de productos azucarados que aumentan la glucemia. Esta observación, tomada de la bibliografía científica reciente, fue denunciada hace más de 35 años por José María Pemán, ese gran poeta, dramaturgo y escritor



costumbrista, injustamente olvidado por el mecanismo oficial de la Cultura pero vivo en el alma noble del pueblo que no entiende estos silencios. Pemán escribía que a media que el hombre envejece va perdiendo el apetito sexual y en compensación se aficiona a los dulces. Para confirmarlo contaba que un amigo suyo, cuando paseaba con su mujer y se cruzaba en la calle con alguna dama guapa, brillante y atractiva le decía a su esposa: “esta noche me pones nati-las...”.

Estas observaciones hacen suponer que el mismo azúcar está implicado en el desarrollo de patologías que se asocian al envejecimiento y a la diabetes. El efecto de una restricción calórica para retrasar el envejecimiento ha sido objeto de numerosos modelos experimentales que han servido para confirmar esta hipótesis (76) y que ya hemos visto. La lactosa alimentaria ha puesto de relieve el aumento de la catarata senil en personas que han conservado la actividad lactásica. La alimentación está considerada como un elemento clave en la regulación del envejecimiento.

## REACCIÓN DE MAILLARD: COLÁGENO, CRISTALINO Y ADN

Se ha comprobado que en el envejecimiento del colágeno, las largas cadenas proteicas se hacen menos solubles, menos digestibles por la colagenasa y pierden su elasticidad. Las consecuencias en el organismo son numerosas:

- Pérdida de la elasticidad de la piel.
- Aumento del espesor de la membrana basal de las arterias y disminución de la elasticidad que viene acompañada a menudo por un aumento de la presión sanguínea.
- Aumento de la permeabilidad del endotelio que explicaría la velocidad de formación de placas aterógenas.
- Disminución de la capacidad de las células inmunitarias para penetrar en los tejidos y combatir las infecciones.

Con relación al cristalino, las cataratas aparecen en las personas de edad y con más precocidad en los diabéticos. En ambos casos, las proteínas se vuelven menos solubles y adquieren cromóforos amarillos y fluróforos. Las proteínas glicosiladas son más sensibles a la oxidación y formarán puentes disulfuro intra e interproteicos que concluirán en una agregación de proteínas. Una disminución de los grupos -SH libres y un aumento de proteínas de alto peso molecular caracterizan a los cristalinos afectados de cataratas y más aún los que proceden de sujetos diabéticos. Todo ello ocasionará una opacidad del cristalino y una pérdida de la visión.

La hipótesis de que los grupos amino de las bases del ADN pueden parti-

cipar en reacciones de Maillard fue emitida en 1984 y algunas experiencias vienen a confirmarla (77).

Parece probable que la glucosa 6-fosfato y quizá otros azúcares reaccionen con el ADN para producir alteraciones biológicas significativas.

En los mamíferos, más del 50% del genoma se encuentra ligado a las proteínas, las cuales pueden ejercer un papel de protección del ADN y constituir así una primera defensa frente a los azúcares.

En la actualidad se admite que la reacción de Maillard puede alterar la secuencia del ADN y las deficiencias en su recuperación contribuirían al fenómeno del envejecimiento.

## AGE, MACRÓFAGOS Y RELOJ MOLECULAR

En los estudios realizados sobre asociaciones entre proteínas circulantes y membranarias se ha puesto de manifiesto que el sistema inmunitario participa en la lucha contra los AGE responsables, como se ha visto, de ciertos fenómenos de envejecimiento. Estos productos disparan la actividad de los macrófagos mientras que los productos primarios de la reacción no ejercen efectos.

Esto conduce a pensar que los macrófagos destruyen selectivamente moléculas o células envejecidas que ha tenido tiempo de acumular AGE en su superficie. Estos productos finales de glicosilación avanzados serían entonces equivalentes a un reloj molecular o bioquímico. Se concibe así que la reacción de Maillard se integre en el seno de un vasto sistema de regulación de la vida y de la muerte celular.

El envejecimiento está acompañado de un desajuste de los sistemas inmunitarios al contrastarse un aumento de la cantidad de AGE con el tiempo. La insulina juega un papel regulador en los mecanismos de eliminación de los AGE y una disminución de la eficacia de la insulina asociada al proceso que venimos exponiendo podría constituir la clave de esta disfunción. No obstante, queda por probar si una glucemia mejor controlada por la alimentación mediante el consumo de alimentos de bajo índice glucémico disminuiría la velocidad de formación de estos compuestos de Maillard y retrasaría por tanto el envejecimiento.

Los inhibidores de la reacción de Maillard —aspirina y aminoguanidina, entre otros— se han mostrado eficaces *in vivo* e *in vitro* como agentes que retardan o impiden el deterioro de los tejidos por los azúcares y de igual modo actúan las vitaminas antioxidantes C, E y carotenoides (78). Las diferentes moléculas inhibidoras de la reacción de Maillard (aminoguanidina) actúan como antioxidantes por lo que existe una estrecha relación entre los productos de Maillard y la liberación de radicales libres.

La investigación de inhibidores de la reacción de Maillard constituyen un

*Ars Pharmaceutica*, 35:3; 491-526, 1994

campo en pleno desarrollo para la prevención de patologías ligadas a la diabetes así como al envejecimiento.

## ALIMENTACIÓN Y COMPORTAMIENTO

Los efectos que determinados alimentos producen en las funciones cerebrales y su repercusión en el humor, comportamiento, rendimiento intelectual y actitud frente a determinados acontecimientos vienen siendo estudiados desde hace algún tiempo. En muchos casos se ha podido confirmar que algunos alimentos considerados como energizantes o excitantes aumentan la capacidad de respuesta, la seguridad y confianza en sí mismo, el estímulo en el trabajo, y hasta pueden provocar sensaciones de irritabilidad y estado de tensión en determinadas ocasiones. Por el contrario, otros alimentos suscitan una mayor concentración mental, reducen la actividad corporal, invitan a la pereza y al sueño, por lo que se consideran alimentos calmantes o tranquilizantes. Los primeros actúan con eficacia en los estados de somnolencia y decaimiento y estos últimos pudieran ser un remedio contra la excitación y la ansiedad.

El estímulo que producen las proteínas en el organismo —con efectos notables en la acción dinámica específica, muy superior al que ejercen las grasas y los carbohidratos— se debe entre otros factores a que algunos aminoácidos son precursores de neurotransmisores que actúan como mensajeros y llevan la información a zonas concretas y específicas del cerebro. Dopamina y noradrenalina derivan de la tirosina y forman parte de la cascada de catecolaminas que desencadena el metabolismo de ese aminoácido aromático. Los efectos de estas catecolaminas sobre el sistema nervioso central se traducen en una mayor respuesta del individuo por aumento de la rapidez mental, reacción rápida a los estímulos, capacidad cerebral y cambios rápidos en el humor y comportamiento. Los alimentos ricos en tirosina son por tanto excitantes o energizantes.

Por el contrario, otro aminoácido, el triptófano, es el precursor del neurotransmisor serotonina o 5-hidroxitriptamina, la cual eleva la capacidad de concentración, atenúa los estados de tensión (estrés) pero, al contrario que las catecolaminas, disminuye la velocidad de reacción mental y puede inducir al sueño.

Una ingesta esencialmente proteica proporcionará un aporte considerable de aminoácidos, entre ellos tirosina que habrá de transformarse, entre otros lugares del organismo, en las neuronas del SNC en dopamina y noradrenalina, por lo que aumenta en este caso la alerta, mientras que el triptófano, para acceder a las neuronas cerebrales exigirá el concurso de los carbohidratos que a su vez movilizarán la insulina y se facilitará la entrada del aminoácido en la célula nerviosa, por lo que el tránsito del triptófano por la barrera hematoencefálica no dependerá de la concentración que exista en la sangre.

Como vemos, los carbohidratos facilitan la entrada del triptófano en el cerebro al movilizar la insulina, con los efectos consiguientes de relajación y somnolencia que produce la serotonina. Asimismo, una comida pobre en carbohidratos y rica en proteínas aumentará el aporte de tirosina al cerebro y la subsiguientes síntesis de catecolaminas.

No sólo influirá el tipo de dieta en el comportamiento de las personas mayores sino que, incluso en los niños se ha podido comprobar que la lactancia materna aumenta el coeficiente intelectual de los prematuros con relación a los que fueron criados con lactancia artificial (82, 83) y una suplementación alimentaria entre los primeros 6 y 36 meses conduce a un desarrollo del conocimiento que puede ser observado ya a los 12 y 36 meses de edad (84).

## SEROTONINA CEREBRAL Y CONDUCTA

La primera observación clínica en que pudo sugerirse que el recambio (*turnover*) de la serotonina cerebral estaba disminuido y ello podría jugar un papel esencial en el comportamiento suicida fue descrita por Asberg y colaboradores hace unos 17 años (85). Los estudios realizados en varios países coinciden en la existencia de una asociación entre intentos de violencia y suicidio en pacientes con depresión y trastornos de la personalidad y concentraciones bajas en líquido cefalorraquídeo de un metabolito importante de la serotonina, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-AHIA).

Las investigaciones relacionadas han llegado a concluir que existe una correlación inversa similar entre comportamiento agresivo o impulsivo y las concentraciones de ácido 5-hidroxiindolacético en L. C. R. de un grupo de delincuentes violentos en que la deficiencia de ese metabolito estaba asociada, entre otros factores, a una ligera hipoglucemia y trastornos en el ritmo y actividad diurna. Se correspondía por tanto con el modelo de patología conocido como "síndrome de baja serotonina" (86). En un estudio de 36 asesinos que fueron evaluados por el psiquiatra, los 27 que llegaron a cometer el crimen tenían niveles más bajos de ácido 5-hidroxiindolacético que los 9 restantes que sólo tuvieron la intención (87). Los cerebros de las víctimas de suicidio contenían niveles bajos de serotonina.

Ante estos hechos seriamente comprobados surge la pregunta: ¿A qué es debida esta correlación inversa entre comportamiento antisocial, tendencia al suicidio, etc., y la serotonina cerebral?

Los numerosos trabajos publicados coinciden en que los individuos con una conducta antisocial y agresiva muestran niveles de colesterolemia más bajos que los grupos de control y entre los "adolescentes con déficit de atención y alteraciones conductuales agresivas" aparecen niveles inferiores de colesterol hemático que en aquellos que no manifestaban esa conducta. Un grupo de



monos sometidos a una dieta baja en colesterol y grasas saturadas eran significativamente más agresivos que los que habían consumido una dieta normal. Los pacientes de un hospital psiquiátrico con cifras de colesterol más elevadas mostraban una conducta menos reservada e introvertida que los que tenían concentraciones de colesterol más bajas aún cuando el régimen alimenticio no era diferente. Finalmente, se han encontrado colesterolemias elevadas en bomberos y trabajadores del mercado de comestibles que presentaban rasgos de personalidad estable frente a otros controles equiparables (88).

Ante estos hechos surge una nueva pregunta: ¿Cómo puede afectar el colesterol plasmático a la serotonina cerebral? La hipótesis más válida se basa en que la fluidez de la membrana de las células del cerebro y la microviscosidad de los lípidos membrenarios afectan a muchas funciones de la proteína de la membrana entre las que se incluyen procesos de transporte, transmisión de señales, fijación a receptores, actividad enzimática y fosforilación de proteínas.

El colesterol se distribuye en la capa de fosfolípidos membrenarios donde se fija labilmente permitiendo su intercambio con el colesterol sérico. Un descenso del colesterol plasmático puede dar lugar a un empobrecimiento del colesterol de la membrana neuronal, una disminución de la microviscosidad de los lípidos y el descenso de la exposición de los receptores proteicos de serotonina en la superficie de la membrana lo que supondría una captación insuficiente de serotonina del plasma y una disminución de la entrada de este neurotransmisor en las células del cerebro.

En consecuencia, vemos que un descenso de la colesterolemia puede afectar a la serotonina cerebral y ya hemos visto el efecto tranquilizante de esta sustancia que puede incluso inducir al sueño. Se ha podido observar que este descenso de la colesterolemia en personas de edad media tratadas con medicamentos y dieta o ambas cosas estaba asociado a una disminución significativa del número de fallecimientos por cardiopatía coronaria pero pudo observarse a la vez un aumento significativo de la mortalidad debida al suicidio o a la violencia (89). Incluso se piensa que una reducción del colesterol sanguíneo a gran escala podría inducir un desplazamiento de la población hacia un patrón de conducta más violento, de mayor agresividad en el ámbito laboral y familiar y, en definitiva, a una mayor infelicidad (88).

Ante estos hechos, es posible que algún día llame un desconocido a nuestra puerta y en vez de preguntarle "qué quiere, qué desea" le digamos "por favor, ¿usted qué come?". Si la respuesta fuese "mire señor, como de todo, no me privo de nada". "Entonces, pase usted" (90).

El colesterol es en la actualidad uno de los problemas sanitarios que están siendo abordados con resultados ciertamente esperanzadores, pero no debe olvidarse que se trata de un componente esencial de nuestro organismo con misiones estructurales y precursor de los ácidos biliares, hormonas esteroideas y cualquier desequilibrio por exceso o por defecto puede ser igualmente perjudicial.



Los especialistas en dietética debieran tener en cuenta que la alimentación humana no es solo un problema de calorías, mínimos proteicos, deficiencias minerales y de vitaminas, y muchos más factores que sería prolijo enumerar e inadecuados en este lugar.

Una alimentación que no satisfaga los gustos personales y tenga en cuenta las intolerancias de ciertas personas a determinados alimentos, haga caso omiso de los hábitos y costumbres de los pueblos, los ritos, las fiestas y tantas cosas tan entrañables como las celebraciones familiares en torno a una mesa, más que comida es un pienso.

No voy a dudar que en casos tan concretos como escasos, el especialista llegue a prohibir incluso el pan y el vino. Pero hacerlo de un modo rutinario es un atentado que bien mereciera la acción de la justicia.

Una vez más tengo que recurrir a Marañón para hablar del pan y del vino ya que han salido a colación. Cómo es posible prohibir en la dieta el pan al labrador que ha regado la tierra “con sudor y en la que el pan, bendito porque es casi sangre, más que se come, se comulga” (5). E igualmente nos habla del vino ese gran maestro de la ciencia médica y del humanismo. “¡Cuántas horas de optimismo debemos todos a una copa de vino bebida a su tiempo! Esos doctores, enemigos del buen vino son los mismos que tienen la pluma expedita para recetar las numerosas drogas que actúan sobre el sistema nervioso de un modo semejante al alcohol con la diferencia que éste acaricia el cerebro y le persuade dulcemente a la acción y aquellas medicinas le empujan a manotazos”.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) KINNER, B. S. F. and VAUGHAN, M. E.: *Disfrutar la vejez (1986)*. (Enjoy old age, W. W. Norton and Company, New York, 1983). Ediciones Martínez Roca, Barcelona.
- (2) EVANS, J. W. and MEREDITH, C. N.: “Exercise and Nutrition in the Elderly”. *De Human Nutrition, Vol. 6. Nutrition, Aging and The Elderly* (1989), Ed. by Munro, H. N. and Danford, D. E. Plenum Press, New York.
- (3) SCHIFFMAN, S. S.: “Perception of Taste and Smell in Elderly Persons”. *Critical Rev. in Food Sci. and Nutr.* (1993), **33**:17-26.
- (4) COMFORT, A.: *A Good Age* (1990), Pan Books, London.
- (5) MARAÑÓN, G.: *Elogio y nostalgia de Toledo* (1941), Espasa Calpe, S. A. Madrid.
- (6) *Diccionario Enciclopédico Espasa* (1989), T. **24**, Ed. 12.<sup>a</sup> Espasa Calpe, S. A. Madrid.
- (7) ROSENMAYIR, L.: *Vigor of old age* (1990), Edition Atelier.
- (8) MARAÑÓN, G.: *Ensayos liberales* (1947), 2.<sup>a</sup> ed. Espasa Calpe, S. A. Madrid.
- (9) KIRKWOOD, T. N. L.: “Comparative life spans of species: who do species have the life spans they do?”. *Am. J. Clin. Nutr.* (1992), **55**:1191S-95S.
- (10) ROBERTSON, O. M.: “Prolongation of the lifespan of Kokance Salmon (*Oncorhynchus nerka* Kennerlyi) by castration before begetting of gonad development”. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* (1961), **47**:609-21.
- (11) WODINSKY, J.: “Hormonal Inhibition of feeding and death in *Octopus* control by optic gland secretion”. *Science* (1977), **189**:948-51.

- (12) MAYNARD SMITH, J.: "Group selection". *Q. Rev. Biol.* (1976), **51**:277-83.
- (13) COMFORT, A.: *The biology of senescence* (1979), 3rd ed. Edimburgh, Chirchill Livingtone.
- (14) FINCH, C. E.: *Longevity, senescence and genome* (1991), Chicago University Press, Chicago.
- (15) KIRKWOOD, T. B. L.: "The disposable soma theory of aging". De *Genetic effects on aging* (1990), II, Harrison, D. E. Telford Press.
- (16) WESTRUP, J. and HARRISON, F. L.: *Collins Encyclopedia of Music* (1984), Cancellor Press, London.
- (17) SMITH, J. R.: "Yi Ning and Pereira-Smith, O. M. Why are transformed cells immortal? Is the process reversible?". *Am. J. Clin. Nutr.* (1992), **55**:1215S-21S.
- (18) VIJG, J.: "DNA sequence changes in aging". *Mutat. Res.* (1990), **2**:105-23.
- (19) KIRKWOOD, T. B. L. and HOLLIDAY, R.: "Ageing as a consequence of natural selection. De Collins, A. J. and Bittles, A. H. es". *The biology of human ageing* (1986), Cambridge University Press.
- (20) MASORO, E. J.: "Food restriction in rodents: an evaluation of its role in the study of aging". *J. Gerontol. Biol. Sci.* (1988), **43**:B59-64.
- (21) MASORO, E. J.: "Retardation of aging processes by food restriction: an experimental tool". *Am. J. Clin. Nutr.* (1992), **55**:1250S-52S.
- (22) YU, B. P.: "Food restriction research: past and present status". *Rev. Biol. Res. Aging* (1990), **4**:349-71.
- (23) MASORO, E. J.: "Nutrition and aging -a current assessment". *J. Nutr.* (1985), **115**:842-28.
- (24) MAEDA, H., GLEISER, C. A., MASORO, E. J., MURATA, I., McMAHAN, C. A. and YU, B. P.: "Nutritional influences and aging of Fischer 344 rats". II. *Pathology J. Gerontol.* (1985), **40**:671-88.
- (25) MASORO, E. J., SHIMOKAWA, I. and YU, B. P.: "Retardation of aging processes in rats by food restriction". *Ann. NY Acad. Sci.* (1991), **621**:337-52.
- (26) BERTRAND, H. A., LYND, F. T., MASORO, E. J. and YU, B. P.: "Changes in adipose tissue mass incellularity through the adult life of rats feed ad libitum or a life prolongign restricted diet". *J. Gerontol.* (1980), **35**:827-35.
- (27) HARRISON, D. E., ARCHER, J. R. and ASTOLE, C. W.: Effects of restriction on aging separation on food intake and adiposity". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1984), **81**:1835-38.
- (28) MASORO, E. J., KATZ, M. S. and McMAHAN, C. A.: "Evidence for glycation hypothesis of aging from the food restricted rodent model". *J. Gerontol. Biol. Sci.* (1988), **44**:B20-22.
- (29) CERAMI, A.: "Hypothesis: glucose as a mediator of aging". *J. Am. Geriatr. Soc.* (1985), **33**:626-34.
- (30) SCHLETTWEIN-GSELL, D.: "Nutrition and the quality of live: a measure for the outcome of nutritional intervention?". *Am. J. Clin. Nutr.* (1992), **55**:1263S-66S.
- (31) SCHLETTWEIN-GSELL, D.: "Nutrition problems in older people". *Medizin und Ernährung* (1988), **4**:14-19.
- (32) DAVIES, L.: *Three score years and then?* (1981), Heinemann, London.
- (33) BUTLER, R. N.: "Quality of life: can it be an endpoint? How can it be measured?". *Am. J. Clin. Nutr.* (1992), **55**:1267S-70S.
- (34) ROSENBERG, U. H. and MILLER, J. W.: "Nutritional factors in physical and cognitive functions of elderly people". *Am. J. Clin. Nutr.* (1992), **55**:1237S-43S.
- (35) VELLES, B. J., ALBAREDE, J. L. and GARRY, P. J.: "Diseases and aging: patterns of morbidity with age; relationship between aging and age-associated diseases". *Am. J. Clin. Nutr.* (1992), **55**:1225S-30S.
- (36) GOODWIN, J. S., GOODWIN, J. N. and GARRY, P. J.: "Association between nutritional

- status and cognitive functioning in a healthy elderly population". *JAMA* (1983), **249**:2917-21.
- (37) RUSELL, R. M., KRASINSKI, S. D. and SAMLOFF, I. M. "Folic acid malabsorption in atrophic gastritis: possible compensation by bacterial folate synthesis". *Gastroenterology* (1986), **91**:1476-82.
- (38) HERBERT, V. D. and COLMAN, N.: "Folic acid and vitamin B-12". De Shils, M. S. and Yung, V. R. eds. *Modern nutrition in health and disease* 1988, 7th ed. Lea and Fibiger, Philadelphia.
- (39) GREEN, R.: "Evidence for the role of vitamin B-12 in normal brain function. De Green, R. chairman. The role folate and vitamin B-12 in neurotransmitter metabolism and degenerative neurological changes associated with aging proceedings of a workshop". Bethesda, M. D. *Federation of American Societes for Experimental Biology* (1988), 33-34.
- (40) MCCORMICK, D. B.: "Vitamin B-6". De Shils, M. E. and Young, V. R. *Op. cit.* 1988.
- (41) ABOU-SALEH, M. T. and COPPEN, A.: "The biology of folate in depression: implications for nutritional hypothesis of the psychosis". *J. Psychiatr. Res.* (1986), **20**:91-101.
- (42) YOUNG, S. N. and GHADIRINA, A. M.: "Folic acid and psychopathology". *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* (1989), **13**:841-63.
- (43) ROLLS, N.: "Appetite, Hunger and Satiety in the Elderly". *Critical Rev. in Food Sci. and Nutr.* (1993), **33**:39-44.
- (44) MORLEY, J. E. and SILVER, A. J.: "Anorexia in the elderly". *Neurobiol. Aging* (1988), **9**:9.
- (45) MURPHY, C.: "Nutrition and chemosensory Perception in the Elderly". *Critical Rev. in Food Sci. and Nutr.* (1993), **33**:3-15.
- (46) ORWOLL, E. S. and MEIER, D. E.: "Alterations in calcium, vitamin D, and parathyroid hormone physiology in normal man with aging: relationship to the development of senil osteopenia". *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1986), **63**:1262-69.
- (47) STEVENS, J. C. and CAIN, W. S.: "Changes in taste and flavor in aging". *Critical Rev. in Food Sci and Nutr.* (1993), **33**:27-37.
- (48) MYSOCKI, C. J. and PELCHAT, M. L.: "The effects of aging in the Human Sense of Smell and its relationship to Food Choice". *Critical Rev. in Food Sci. and Nutr.* (1993), **33**:63-82.
- (49) PELEG, M.: "Tailoring Texture for the Elderly: Theoretical aspects and Technological options". *Critical Rev. in food Sci. and Nutr.* (1993), **33**:45-55.
- (50) WIDDOWSON, E. M.: "Physiological processes of aging: are there special nutritional requeriments for elderly people? Do McCay's finding apply to humans?". *Am. J. Clin. Nutr.* (1992), **55**:1246S-49S.
- (51) FIATARONE, M. A., MARKS, E. C. *et al.*: "High-intensity strength training innona-genarians". *JAMA* (1990), **263**:3029-34.
- (52) ASTRAND, P. O.: "Physical activity and fitness". *Am. J. Clin. Nutr.* (1992), **55**:1231S-36S.
- (53) ANSVED, T. and LARSSON, L.: "Quantitative and qualitative morphological properties af the soleus motor nerve and the L5 ventral root in tounge and old rats". *J. Neurol. Sci.* (1990), **96**:269-82.
- (54) RUSSELL, R. M.: "Changes in gastrointestinal function attributed to aging". *Am. J. Clin. Nutr.* (1992), **55**:1203S-07S.
- (55) MISHARA, B. L. et RIEDEL, R. G.: *Le vieillissement* (1984), Press Universitaires de France.
- (56) MARTÍNEZ FORNÉS, S.: *Envejecer en el año dos mil* (1991), Ed. Popular. Ministerio de Asuntos Sociales, Madrid.

- (57) CRASTES DE PAULET, A.: "Radicaux libres et vieillissement". *Cah. Nutr. Diet.* (1991), **26/2**:137-43.
- (58) GOLDTEIN, S., GALLO, J. J. and RIECHEL, W.: "Biologic theories of aging". *Am. Fam. Physician* (1989), **40/3**:195-200.
- (60) DEBADIE, H. and PACCALIN, J.: "Aspects histo-pathologiques du vieillissement cerebral normal et aphologique." *Cah. Nutr. Diet.* (1987), **22/1**:51-53.
- (61) ORGEL, L. E.: "The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevances to aging". *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1963), **49**:517-21.
- (62) HARMAN, D.: "The free radical Theory of Aging". In *Free Radicals in Biology* (1984), **5**:255-75, Ed. by Prior. Academic Press.
- (63) JADOT, G.: "Les superoxyde-dismutases". *Biochimie, Pharmacologie, Therapeutique* (1988), Masson, Ed. Paris.
- (64) VATASSERY, G. T., SMITH, W. E. and QUACH, H. T.: "Ascorbic acid, glutathione and syntetic antioxidants prevent the oxidation of vitamin E in platelets". *Lipids* (1989), **24**:1043-47.
- (65) McCAY, P.: "VITAMIN E: Interaction with free radicals and ascorbate" *Ann. Rev. Nutr.* (1985), 323-40.
- (66) HENDRICKS, L. C. and HEIDRICK, M. L.: "Susceptibility to lipid peroxidation and accumulation of fluorescent products with age is greater in T-cells than B-cells". *Free Rad. Biol. Med.* (1988), **5**:145-54.
- (67) SINET, P. L., ALLARD, D. LEJEUNE, J. and JEROME, H.: "Aumentation de l'activité de la superoxyde dismutase erythrocytaire dans la trisomie pour le chromosome 21". *C. R. Acad. Sci.* (1974), **D278**:3267-70.
- (68) NORDMAN, R. et RIBIÈRE, C.: "Superoxyde dismutases: Rôle biologique; espoir therapeutic?". *Cah. Nutr. Diet.* (1991), **26**:398-402.
- (69) LEDI, F. and SCHLEICHER, E.: "New Aspects of the Maillard Reaction in Food and the Human Body". *Angew. Chem. Int. Engl.* (1990), **29**:565, 94.
- (70) LETZELTER, N. et BIRLOUEZ-ARAGON, I.: "La reaction de maillard et le Vieillissement". *Cah. Nutr. Diet.* (1992), **27/1**:18-23.
- (71) BROWNLEE, M. and CERAMI, A.: "The biochemistry of the complications of diabetes mellitus". *Ann. Rev. Biochem.* (1991), **50**:385-432.
- (72) SCHLEICHER, E., DEUFEL, T. and WIELAND, O. H.: "Non-enzymatic glycosylation of human serum lipoproteins". *Febs Letters* (1981), **129**:1-4.
- (73) BIRLOUEZ-ARAGON, I., SCALBERT-MENANTEAU, P., MORAWIEC, M. and SHAFIEDAZEH, M.: "Evidence for a relationship between protein glycation and red blood cell membrabe fluidity". *Biochem. biophys. Res. Comm.* (1990), **170**:1107-13.
- (74) GARNER, M., BAHADOR, A. and SACHS, G.: "Nonenzymatic glycation of Na-KATPasa". *J. Biol. Chem.* (1990), **263**:15058-66.
- (75) SCHNIDER, S. L. and KOHN, R. K.: "Glycosilation of human collagen in aging and diabetes mellitus". *J. Clin. Invest.* (1990), **66**:1179-81.
- (76) MASORO, E. J., YUM B. P. and BERTRANS, H. A.: "Action of food restriction in delaying aging process". *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1989), **79**:4239-41.
- (77) BACALA, R., MODEL, P. and CERAMI, A.: "Modification of DNA by reducing sugars: a possible mechanism for nucleic acid aging and age-relate dysfunction in gene expression". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1984), **81**:105-9.
- (78) WOLFF, S. P., JIANG, Z. Y. and HUNT, V. J.: "Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and aging". *Free, Rad. Biol. Med.* (1991), **10**:339-52.
- (79) HARMAN, D.: "The aging process". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1982), **78**:7124-28.



- (80) MASORO, E. J.: "Food restriction in rodents: an evaluation of its role in the study of aging". *J. Gerontol.* 1988, **43**:B59-64.
- (81) WIENDRUCH, R. and WALFORD, R. L.: "The retardation of aging and disease by dietary restriction". *Springfield*, II Charles Thomas (1988).
- (82) WEIGHT, P., DEARY, I. J. *et al.*: "Breastfeeding and intelligence". *Lancet* (1992), **339**:62-64.
- (83) JACOBSON, S. W. and JACOBSON, J. L.: "Breastfeeding and intelligence". *Lancet* (1992), **339**:926-27.
- (84) SUSSER, M.: "Nutritional sypplementation and mental development". *Lancet* (1991), **338**:382.
- (85) ASBERG, M., TRASKMAN, L. and THOREN, P.: "5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor?". *Arch. Psychiatry* (1976), **33**:1193-97.
- (86) LINNOILA, V. M. I. and VIRKKUNEN, M.: "Aggression, suicidality and serotonin". *J. Clin. Psychiatry* (1992), **53**:10:46-51.
- (87) EDITORIAL: "Serotonin, suicidal behaviour and impulsivity". *Lancet* (1987), **334**:949-50.
- (88) ENGELBERG, H.: "Low serum cholesterol and suicide". *Lancet* (1992), **339**:727-29.
- (89) MULDOON, M. F., MANUCK, S. B. and MATHEWS, K. M.: "Lowering cholesterol concentration and mortality: a quantitative review of primary prevention trials". *Br. Med. J.* (1990), **301**:309-14.
- (90) GARCÍA VILLANOVA, R.: "Alimentación y comportamiento". Periódico *Ideal*, 6-1-1993, Granada.
- (91) MARAÑÓN, G.: "El vino de Jerez. Cátedra del Vino". Conferencia. Junta Oficial de la Fiesta de la Vendimia. Jerez de la Frontera, 1955.