

## NUTRICIÓN Y ANCIANIDAD

Daniel Bunout

### **MECANISMOS DE ENVEJECIMIENTO:**

Una de las características mas constantes de las especies es su longevidad o lapso máximo de vida, el cual varía desde unos días en insectos a mas de 100 años en una especie de tortugas. En humanos, la longevidad máxima observada bordea los 120 años. En contraste con la longevidad, en humanos se utiliza el término expectativa de vida, que es un análisis estadístico del tiempo que un grupo de individuos puede vivir, de acuerdo a las condiciones sociales del medio en que residen.

Considerando que la longevidad es una constante en las especies, se ha intentado buscar determinantes genéticos que la regulen. Schachter ha propuesto la existencia de tres tipos de loci que regulan la longevidad. Existirían genes que mediarían la mantención y reparación de células, genes que se asocian a la susceptibilidad a enfermedades relacionadas al envejecimiento y genes que podrían regular la velocidad intrínseca de envejecimiento.

Mención especial requieren los alelos de la apoproteína E, que podrían regular la velocidad de envejecimiento. Individuos centenarios presentan una mayor frecuencia de el alelo  $\epsilon 2$  de la apo E. Por otra parte el alelo  $\epsilon 4$  se asocia a aterosclerosis, a depósitos de amiloide  $\beta$  cerebral, propios de la enfermedad de Alzheimer y a una menor expectativa de vida. Asimismo, el polimorfismo de la apo E se asocia a variaciones en los niveles de colesterol en

ancianos. En un estudio, que incluyó sujetos de diferentes etnias, el numero de alelos apo  $\epsilon 2$  se correlacionó en forma inversa con los niveles de colesterol LDL y con la razón colesterol total/colesterol HDL.

Sin embargo, todos estos marcadores genéticos no explican más de un 35% de la longevidad de individuos. Los estudios efectuados en gemelos han mostrado que la longevidad depende en mas de un 65%, de factores ambientales no compartidos. Además, cuando se estudian gemelos que han vivido aparte, la influencia de la genética sobre la longevidad es aún menor. Estas evidencias hacen suponer que debe haber una fuerte influencia del ambiente sobre la expresión de los genes y la longevidad.

Al estudiar las influencias ambientales en animales de experimentación, la única modificación que constantemente aumenta la longevidad y reduce los cambios propios del envejecimiento es la restricción calórica. Inicialmente se pensó que la restricción calórica ejercía este efecto a través de un retardo en el desarrollo de los ratones sometidos a estos experimentos, sin embargo se ha demostrado que esta restricción iniciada en ratones de edad media también logra aumentar la longevidad.

Recientemente se han iniciado similares experimentos en primates no humanos. Lamentablemente, como estos animales viven 40 años, habrá que esperar para ver si la restricción calórica tiene un efecto en la longevidad. Sin embargo, se han generado evidencias preliminares que señalan un efecto

de la restricción calórica sobre la longevidad ocurrirá:

- i. La reducción de la temperatura corporal, uno de los efectos más constantes en los experimentos de restricción calórica ratas, también se ha encontrado en los primates.
- ii. La producción celular y niveles plasmáticos de Interleukina-6, aumentan con el envejecimiento, tanto en animales de experimentación como en humanos. Este es uno de los hechos característicos de la inmunopatía del anciano y depende al parecer de la producción de radicales libres. La restricción calórica en monos envejecidos, también reduce parcialmente la producción de interleukina-6 cuando se estimula su producción con xantina y xantinaoxidasas.
- iii. En estos primates, también es posible bloquear la reducción en los niveles de HDL colesterol que ocurren con la edad.

Todas estas evidencias hacen pensar que los efectos de la restricción calórica en primates sobre la longevidad, será similar a los observados en ratones.

Se han postulado diversos mecanismos para explicar el efecto de la restricción calórica sobre la longevidad, tales como retardo en el crecimiento, reducción de la grasa corporal, retardo en la aparición de cambios endocrinos y metabólicos, aumento en la capacidad de reparación de ADN, alteración de la expresión génica, o aumento de la apoptosis. Sin embargo, el mecanismo más aceptado actualmente es una

disminución del daño oxidativo de diversas moléculas.

Parte del oxígeno utilizado durante el metabolismo aeróbico, se reduce parcialmente lo que deja electrones desapareados, generando radicales superóxido ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) y peróxido de hidrógeno, que en presencia de metales de transición forma radicales hidroxilo ( $\cdot\text{OH}$ ). Ambos metabolitos son altamente reactivos y pueden atacar y degradar lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Los organismos tienen sistemas de defensa contra radicales libres, tales como sistemas enzimáticos de detoxificación como la superoxidismutasa y glutatión peroxidasa y moléculas que atrapan radicales como el tocoferol. Se ha postulado que el envejecimiento de los organismos se debería a la acumulación de moléculas dañadas por radicales libres, ya sea por aumento de la generación de éstos o por una disminución de los mecanismos de protección. Uno de los daños que más efectos deletéreos tendría es el ADN.

El daño peroxidativo del ADN puede provocar la unión covalente de dos bases pirimídicas o la formación de aductos de ADN como la 8-oxo-2-deoxiguanosina. La mayoría de estas lesiones causarían la eliminación de una o más bases en el ADN resultante después de la replicación o la sustitución de pares de bases. Muchas de estas alteraciones del ADN son corregidas mediante sus mecanismos de reparación. Un aumento de la generación de daño oxidativo o la disminución de los mecanismos de reparación llevará a una acumulación progresiva de daño genómico con sus consecuentes alteraciones. Considerando que la sobrevivencia de un individuo depende de su estabilidad genética, la acumulación de

daño genómico que no ha sido reparado durante los años y las consecuentes alteraciones transcripcionales serían las causantes del envejecimiento.

En apoyo a esta hipótesis, se ha descrito un aumento en los niveles de 8 hidroxideoxiguanosina en la sustancia nigra de cerebros de pacientes con enfermedad de Parkinson, enfermedad propia del envejecimiento. En otras enfermedades asociadas a problemas degenerativos, como la diabetes mellitus, también se ha encontrado niveles aumentados de 8-hidroxideoxiguanosina en ADN células mononucleares periféricas. En situaciones asociadas a daño mutagénico oxidativo, como la exposición a estireno se han encontrado niveles aumentados de este aducto en leucocitos periféricos. Estas evidencias sugieren que la medición de 8-hidroxideoxiguanosina en ADN de leucocitos periféricos puede ser un marcador simple de daño oxidativo de ADN, que estaría asociado a envejecimiento.

Existen otras evidencias de daño a sistemas orgánicos, asociados a envejecimiento, que dependen de fenómenos oxidativos. Dentro de estos, la oxidación de proteínas juega un rol importante. Las enzimas por ejemplo, al oxidarse y acumular grupos carbonilos, se inactivan o se vuelven menos activas y mas termolábiles, con los consiguientes efectos deletéreos. Se ha observado que la concentración de proteínas oxidadas aumenta con la edad del donante en fibroblastos en cultivo, que la acumulación de carbonilos con la edad se relaciona directamente a la pérdida de función de enzimas mitocondriales y que la restricción calórica en ratas disminuye la acumulación

de carbonilos en las proteínas. En humanos, se ha informado la acumulación de carbonilos en el cerebro de pacientes con enfermedad de Parkinson.

Existen otros hallazgos concernientes a la acumulación de metabolitos oxidados con el envejecimiento, tales como la acumulación de 4 hidroxinonenal en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con enfermedad de Alzheimer, o alteraciones de la función endotelial en ratas viejas, mediadas por daño oxidativo.

## **TELOMEROS Y ENVEJECIMIENTO**

En esta misma línea, se ha informado que unas estructuras cromosómicas, llamadas telómeros son especialmente susceptibles al daño oxidativo y además, la capacidad de reparación de estas estructuras disminuye con el envejecimiento.

Los telómeros son estructuras especializadas, ubicadas en los extremos de los cromosomas, compuestas de secuencias repetitivas de ADN, que son esenciales para mantener la estabilidad del genoma eucariótico. Las principales funciones de los telómeros son:

- i. Proteger los extremos cromosómicos de los procesos de recombinación fusión y degradación.
- ii. Posicionar y mover cromosomas en diferentes etapas de la mitosis y de la meiosis,
- iii. Amortiguar la pérdida de ADN que resulta de la replicación incompleta de los extremos cromosómicos. Esta última función es esencial ya que las ADN polimerasas son unidireccionales y no pueden copiar la totalidad de las bases en el

extremo 3' de un ADN lineal de hebra doble, lo cual conduce a una pérdida de material genético en cada ciclo de replicación.

En todos los vertebrados, incluyendo a los humanos, los extremos de los cromosomas consisten de repeticiones consecutivas de la secuencia: TTAGGG (>100 Kb). La función “amortiguadora” de los telómeros se realiza de dos maneras fundamentalmente diferentes, en las células de línea germinal y en la mayoría de las células inmortalizadas, estas secuencias repetitivas teloméricas son agregadas a los extremos 3' del ADN mediante una telomerasa, una enzima multimérica que presenta actividad de transcriptasa reversa y contiene un templado de RNA que es complementario a la secuencia repetitiva terminal. En la mayoría de las células somáticas, la telomerasa no se expresa o bien es incapaz de replicar los extremos cromosómicos. Como resultado de esta pérdida de función, las secuencias teloméricas se pierden en cada ciclo de replicación. Al parecer, un largo mínimo de los telómeros es requerido para mantener la integridad estructural de los cromosomas, un acortamiento posterior conduce al fenómeno de senescencia celular replicativa, mientras que la recuperación de la actividad telomerasa inhibe dicho fenómeno.

La idea de que la replicación incompleta de los extremos de los cromosomas podría dar cuenta de la pérdida de la capacidad proliferativa durante el envejecimiento celular, fue propuesta inicialmente el año 1973. Todas las células humanas diploides, no transformadas, experimentan un número finito de divisiones en cultivo y finalmente alcanzan el estado de senescencia replicativa. Las células inmortalizadas, en

cambio, expresan altos niveles de telomerasa, mantienen las secuencias teloméricas y no experimentan senescencia. Se ha propuesto que el acortamiento de los telómeros es el “reloj molecular” que gatilla el proceso de senescencia celular. La evidencia inicial que correlaciona envejecimiento celular con pérdida de secuencias teloméricas, proviene de los trabajos de Harley y cols, quienes analizando cultivos de fibroblastos humanos, determinaron que la disminución en el largo promedio de los fragmentos terminales de restricción (TRF), una medida del acortamiento de los telómeros, era dependiente del número de divisiones en cultivo. Esta reducción se correlaciona también con el proceso de envejecimiento *in vivo*, ya que la capacidad proliferativa de las células somáticas disminuye tanto con la edad del donante, como en pacientes con síndromes de envejecimiento prematuro, los cuales presentan un largo promedio de los TRF comparativamente menor. Por otra parte, la acumulación *in vivo* de células senescentes con patrones alterados de expresión génica indica también una correlación entre la senescencia celular y el proceso de envejecimiento. *In vivo*, la senescencia celular contribuye a múltiples procesos característicos de la vejez, entre otros: atrofia de células cutáneas a través de una pérdida de homeostasis de la matriz extracelular en los fibroblastos de la dermis, aterosclerosis causada por la pérdida de la capacidad proliferativa y alteraciones endoteliales. Diversos autores han establecido la relación inversa entre el largo de telómeros de leucocitos periféricos y la edad de donantes humanos. Incluso ha sido posible calcular que se pierden aproximadamente 27 a 40 pares de bases por año, a partir de las ecuaciones de

regresión entre largo de telómeros y edad. De esta manera, es posible postular que un marcador genético de envejecimiento sería el largo de los TRF de células nucleadas sanguíneas. Una demostración indirecta de esta hipótesis es que portadores del síndrome de Down, que presentan un envejecimiento prematuro de su sistema inmune, tienen una mayor pérdida de pares de bases por año en los telómeros de sus linfocitos periféricos (133 pb/año).

Las observaciones de que algunas células somáticas normales, que expresan telomerasa, experimentan un acortamiento progresivo de sus telómeros, y que ratones *knockout* para una subunidad de la telomerasa forman tumores, introduce una aparente contradicción con el modelo de “reloj molecular” que correlaciona el acortamiento de telómeros con la senescencia y señala la existencia de mecanismos adicionales que controlan el largo de los telómeros y la capacidad proliferativa de las células somáticas. Sin embargo, recientemente Bodnar y cols. han presentado una evidencia directa de una relación causal entre largo de telómeros y senescencia celular. Ellos transfectaron una subunidad de la telomerasa en cultivos primarios de células somáticas humanas y observaron que la activación de esta enzima conducía a una pérdida de la senescencia y a una adición de secuencias teloméricas en los extremos cromosómicos. Esta evidencia, además de probar la hipótesis de que el acortamiento de los telómeros gatillaría la senescencia presenta potenciales aplicaciones en investigación y medicina.

### **ESTUDIOS EN HUMANOS:**

Para intentar observar los efectos de la restricción calórica sobre marcadores de envejecimiento en humanos, Velthuis et al restringieron el aporte calórico a un 80% de lo basal a un grupo de 24 hombres de edad media, durante 10 semanas. Estos autores no observaron un efecto de la restricción calórica sobre los niveles de 8 hidroxideoxiguanosina en linfocitos o en orina, actividades de glutatión peroxidasa, ni niveles de vitaminas. Ellos argumentan que la falta de efecto se debió al corto tiempo del experimento, lo que es razonable. Debe considerarse que la restricción se aplicó durante el 2% del lapso máximo de vida de estos sujetos, comparado con la aplicación de restricción durante el 50 a 100% de la vida, en experimentos animales. Un experimento mas prolongado de esta naturaleza podría tener serios reparos éticos.

### **EFFECTOS DEL ENVEJECIMIENTO SOBRE EL ESTADO NUTRITIVO**

En el anciano existen numerosos factores que pueden modificar el estado nutritivo. Estos factores son de diversa índole y van desde problemas metabólicos hasta los efectos socioeconómicos del envejecimiento.

**A)Factores metabólicos:** Existen cambios en los requerimientos de nutrientes en el anciano que dependen de los efectos metabólicos del envejecimiento.

a)**Gasto metabólico basal:** Éste disminuye a partir de los sesenta años y esta disminución se correlaciona estrechamente con una disminución de la masa magra. Esto significa que a los 80 años aproximadamente, el gasto metabólico es casi un 30% menor que

a los 20. Además otros factores tales como la inactividad influyen para disminuir aún mas el gasto metabólico total.

**b) Requerimientos proteicos:**

Existen pocos trabajos que hayan estudiado los requerimientos proteicos de los ancianos, lo que ha dificultado hacer una recomendación sobre ingesta proteica segura en este grupo etario. Recientemente, Campbell et al ha efectuado un nuevo estudio de balance nitrogenado en 12 ancianos sanos y han recalculado los resultados de tres trabajos publicados anteriormente. Estos autores encuentran requerimientos proteicos mayores que los informados previamente y mayores que la recomendación para adultos de edad media. El promedio de todos estos estudios da un requerimiento promedio de  $0.91 \pm 0.043$  g/kg/día. Considerando el coeficiente de variación de estos requerimientos, la ingesta segura de proteínas para el 98% de la población de ancianos debiera fijarse en 1.25 g proteínas/kg/día.

**c) Micronutrientes:** Los requerimientos de vitamina A están disminuidos y probablemente, los márgenes de seguridad para su ingesta sean menores que en personas jóvenes. En cambio los requerimientos de vitamina D probablemente sean mayores que lo recomendado actualmente, si se quiere conservar una adecuada mineralización ósea. Las recomendaciones de vitaminas del

complejo B no han cambiado, sin embargo una proporción importante de ancianos tiene niveles circulantes bajos de estas vitaminas, probablemente por baja ingesta. Destaca la importancia de la tiamina en funciones cognitivas, ácido fólico y su relación con niveles de homocisteína (factor de riesgo cardiovascular) y vitamina B 12 cuya deficiencia tiene efectos devastadores en el sistema nervioso central.

En cuanto a otros micronutrientes, una proporción importante de ancianos tiene evidencias bioquímicas y clínicas de deficiencia de zinc.

Algunas experiencias clínicas recientes han mostrado que la suplementación con vitaminas en ancianos puede mejorar la capacidad inmunitaria y disminuir la incidencia de infecciones en ellos. Estos trabajos deben tenerse en cuenta al decidir la conveniencia de un plan de suplementación nutricional en ancianos.

**B) Cambios en la percepción del gusto:**

Es ampliamente conocido que en el anciano se altera la percepción del gusto. Se elevan los umbrales de detección y reconocimiento para dulces, amargo, salado y agrio. El sentido del olfato también se altera. Esta disminución de sensaciones puede reducir el agrado de comer y perjudicar el estado nutritivo. Estudios recientes han sugerido que la amplificación del gusto de los alimentos puede aumentar su preferencia e ingesta en los ancianos. Curiosamente, la amplificación

del gusto puede mejorar la respuesta inmune en estos individuos.

### **C) Alteraciones gastrointestinales:**

Son numerosos los cambios en el tubo digestivo que pueden influir en el estado nutritivo del anciano. Partiendo por la boca, las alteraciones en la dentadura, casi universales en este grupo etario, conducen a un cambio en la consistencia de los alimentos que se deben consumir. En la medida que las personas pierden sus piezas dentarias y deben usar prótesis, pierden eficiencia masticatoria. Los ancianos parcialmente edentados podrían aumentar su eficiencia masticatoria, aumentando el número de golpes de masticación antes de deglutir, pero muchas veces no lo hacen por razones sociales.

Las personas portadoras de prótesis tienen una disminución en la capacidad para percibir sabores, dureza y textura de los alimentos. La mejor de las prótesis tiene una capacidad masticatoria nunca superior al 30% de una dentadura natural. También, la atrofia de la mucosa oral hace a los tejidos mas vulnerables a traumas y presiones durante la masticación.

Otra alteración importante son los cambios en la motilidad del tubo digestivo. Se altera la motilidad del esófago, siendo frecuentes los espasmos esofágicos, disminuye la velocidad de vaciamiento gástrico y se altera la motilidad del intestino delgado. La consecuencia clínica observable es una mayor intolerancia por alimentos y una acentuación de molestias digestivas funcionales. Asimismo, la constipación, asociada a estos cambios de la motilidad digestiva y a otros factores como el menor consumo de fibras, se convierte en un

problema frecuente que trae aparejado otro, que es el excesivo uso de laxantes.

### **D) Interacciones con medicamentos y xenobioticos:**

En la medida que un sujeto envejece, sus fallas orgánicas llevan al uso de múltiples fármacos en forma crónica. Estas drogas pueden tener una serie de efectos adversos sobre la absorción y metabolismo de nutrientes. Además del efecto depresor del apetito de algunos medicamentos (como anfetaminas y derivados, ocasionalmente indicados para mejorar el "ánimo" de ancianos), algunas drogas específicas pueden reducir la absorción de nutrientes al disminuir la acidez en el intestino delgado alto (ej. los antiácidos que afectan la absorción de calcio y folatos) o precipitando nutrientes hacia una forma no absorbible (ej. fosfato por hidróxido de aluminio). Otras drogas afectan el metabolismo y utilización de vitaminas como la aspirina que inhibe la captación de folato por el glóbulo rojo, la fenitoina que aumenta el catabolismo de vitamina D, los antibióticos de amplio espectro que disminuyen la generación de vitamina K al alterar la flora intestinal o la isoniazida que bloquea el metabolismo de vitamina B<sub>6</sub>. Por otra parte, los diuréticos, ampliamente utilizados para el tratamiento de la hipertensión pueden inducir depleciones de minerales tales como potasio, calcio, magnesio y zinc.

Mención aparte requiere el alcohol, cuyo consumo excesivo es cada vez mas frecuente en los ancianos, quienes además no confiesan su uso. Las alteraciones nutrimentales y metabólicas del consumo del alcohol son múltiples y variadas.

**E) Factores socioeconómicos:**

Sin duda alguna, son los problemas sociales y económicos que enfrenta el anciano los que mas influyen sobre su estado nutritivo. Los principales problemas de esta índole que enfrenta el adulto mayor se pueden esquematizar como sigue:

- Ignorancia sobre la necesidad de una dieta balanceada, notablemente común entre los viudos. En Santiago, aproximadamente el 40% de los individuos sobre 70 años son viudos.
- Restricción en la ingesta de alimentos por pobreza. Este es el factor mas fácilmente corregible, pero a su vez el que mas incide en la malnutrición del anciano. Todos los estudios poblacionales efectuados en Estados Unidos han llegado a la misma conclusión. Es fácil imaginar que en nuestro medio la situación no es diferente. Conociendo los ingresos promedios por pensiones, la falta de hogares adecuados y la falta absoluta de preocupación social por el anciano, las conclusiones son obvias.
- Aislamiento social: El hecho que los ancianos vivan solos frecuentemente, reduce notablemente el interés por

alimentarse correctamente. El aislamiento puede ser manejado teniendo centros comunitarios donde los ancianos puedan reunirse y se incentive su interés por nutrirse y vivir.

- Impedimentos físicos: Este factor se asocia estrechamente al enunciado anteriormente. Los estudios epidemiológicos muestran que casi el 50% de la población mayor de 70 años tiene algún impedimento físico que limita su capacidad de procurar los alimentos o prepararlos. Es conocido que los ancianos con osteoartritis u otros impedimentos tienen un estado nutritivo mas deteriorado que aquellos que son válidos.
- Alteraciones mentales: Las alteraciones cognitivas en los ancianos son frecuentes y obviamente limitan la selección de una dieta balanceada.

En conclusión, si bien existe problemas metabólicos y cambios en los requerimientos de nutrientes de los ancianos, los principales condicionantes de una mala nutrición en este grupo etario son los problemas sociales. Todos estos aspectos sociales son susceptibles de medidas relativamente simples para solucionarlos.