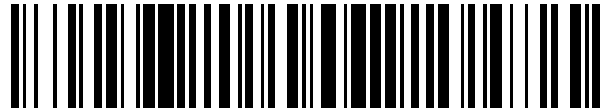


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 808**

51 Int. Cl.:

A23K 1/00 (2006.01)
A23L 1/302 (2006.01)
A23L 1/304 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01)
A23K 1/16 (2006.01)
A23K 1/18 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2007 E 07722780 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2015 EP 1978984**

54 Título: **Sistema nutricional y métodos para aumentar la longevidad**

30 Prioridad:

01.02.2006 US 764056 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.08.2015

73 Titular/es:

**NESTEC S.A. (100.0%)
Avenue Nestlé 55
1800 Vevey, CH**

72 Inventor/es:

**PAN, YUANLONG;
MIDDLETON, RONDO P. y
HANNAH, STEVEN S.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 543 808 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Sistema nutricional y métodos para aumentar la longevidad

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al campo del soporte nutricional de la salud y la longevidad en animales, en particular, la invención proporciona formulaciones y métodos dietéticos para simular los efectos fisiológicos, bioquímicos y de la expresión génica en relación a la restricción calórica sin alterar la ingesta dietética.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La restricción de la ingesta de calorías muy por debajo de los niveles ad libitum ha demostrado que aumenta la esperanza de vida, reduce o retrasa la aparición de muchas enfermedades relacionadas con la edad, mejora la resistencia al estrés y desacelera el declive funcional en numerosas especies animales, incluyendo mamíferos, como roedores y primates (ver, por ejemplo, DK Ingram et al. (2004) Ann. N.Y. Acad. Sci. 1019: 412-423). De hecho, se han iniciado ensayos clínicos para evaluar el efecto de la restricción calórica (RC) en la promoción de la longevidad en los seres humanos. Pero en los seres humanos y animales por igual, parece poco probable que la RC sea una estrategia viable para aumentar la longevidad en la mayoría de los individuos, debido al grado y la duración de la restricción requerida. Por esta razón, la investigación se ha centrado en la identificación de sustancias, por ejemplo, agentes farmacéuticos, sustancias nutritivas y similares, capaces de simular el efecto de la RC sin un cambio sustancial en la ingesta alimentaria.

Se han dirigido esfuerzos hacia la identificación de agentes que puedan imitar uno o más de los efectos fisiológicos o bioquímicos de la RC (véase, por ejemplo, Ingram et al., 2004, supra), o que puedan imitar el perfil de expresión de genes asociados con la RC en ciertos tejidos y los órganos (por ejemplo, Spindler, Patente de Estados Unidos 6.406.853; Patente de EE.UU. con No. de publicación 2003/0124540). En relación con esta última publicación, se han descrito los métodos que pretenden analizar los genes asociados con la RC y detectar agentes simuladores de la RC basados en perfiles de expresión génica (Spindler et al., Publicación de Patente de Estados Unidos Nos. 2004/0180003, 2004/0191775 y 2005/0013776).

Por ejemplo, se ha observado en diversos estudios que la RC muestra uno o más de los siguientes efectos: (1) la reducción en el estrés oxidativo y el daño oxidativo (p. ej., Weindruch, Scientific American 01 1996, 46-52); (2) reducción en el daño por glicación (Novelli et al (1998), J. Gerontol A. Biol Sci Med Sci 53:B94-101); (3) disminución en el peso corporal y el contenido de grasa corporal; (Bertrand et al (1980), J. Gerontol 35 827-835.). (4) aumento de la sensibilidad a la insulina y la reducción de la glucosa en sangre y los niveles de insulina en sangre (Lane et al (1995), Am J. Physiol 268: E941-E948; Kemnitz et al (1994), Am J. Physiol. 266: E540-E547); y (5) la reducción en la inflamación crónica (Chung et Al (2002), Microsc. Res Tech 59: 264-272). En este sentido, se ha informado de que la administración de ácidos grasos libres de cadena larga, tales como ácido palmítico y ácido oleico, y sus derivados CoA, pueden imitar el efecto de la RC en uno o más parámetros bioquímicos (Chacon, la Publicación de Patente de Estados Unidos No. 2002/0173450). Se ha descrito que la carnosina (beta-alanil-L-histidina) está presente en los tejidos de larga vida y que puede estar implicada en el envejecimiento a través de sus funciones como antioxidante, eliminador de radicales libres y agente anti-glicación (Hipkiss (1998), Int J. Cell Biol 30:.. 863-868; Hipkiss y Brownson (2000), Cell Mol Life Sci. 57:.. 747-753).

Pitha et al., (Patente de Estados Unidos con No. de publicación 2002/0035071) informó que podría obtenerse un resultado biológico beneficioso asociado con la RC mediante la administración de un agente que bloquea el metabolismo de la glucosa, tales como 2-desoxi-D-glucosa, 5-tio-D-glucosa, manoheptulosa, 3-O-metil-glucosa, 1-5-anhidro-D-glucitol o 2,5-anhidro-D-manitol.

Malnoe et al. (WO 02/071874; Patente de Estados Unidos con No. de publicación 2005/0100617) describió una composición alimenticia para la administración de mamíferos que supuestamente era capaz de imitar los efectos de la RC en la expresión génica. La composición contenía un antioxidante y una sustancia que estimula el metabolismo de energía, tales como la carnitina o un derivado de la carnitina.

Young et al. (WO 01/17366) describieron un método para aumentar la longevidad de los animales domésticos de edad avanzada mediante la administración de una composición nutricional que contiene una fuente de calcio, un antioxidante y, opcionalmente, un microorganismo prebiótico o probiótico, una fuente de zinc y glutamina.

Cupp et al., (Patente de Estados Unidos con N° de publicación 2005/0123643) también describe un método para mejorar la longevidad de los animales domésticos de edad avanzada mediante la administración de una composición nutricional que contiene una mezcla de aceite, un antioxidante, una fuente de ácido linoleico y, opcionalmente, un prebiótico como inulina o fructooligosacáridos.

US2005/0116334 describe formulaciones para la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares, arterioesclerosis y los factores de riesgo derivados.

EP1637041A1 está dirigida a los métodos y composiciones para promover la longevidad, la actividad y la salud de las mascotas viejas.

5 WO 2004/026287 describe una composición administrable oralmente para mejorar la calidad de la piel.

DE10326822A1 se enfocó hacia un suplemento para mejorar la productividad, la concentración y la resistencia.

10 US2005/147648 describe formulaciones de zeaxantina, con nutrientes adicionales de la actividad ocular, para proteger la salud del ojo y el tratamiento de los desordenes de los ojos.

US2002/0182196A1 se dirigió hacia una composición y el método para mejorar la discapacidad y el mejoramiento de la función neurológica.

15 CA2546464 describe un método para el tratamiento del envejecimiento y la piel arrugada.

WO2006/103750 describe una composición, un alimento funcional y una composición farmacéutica para el tratamiento de la obesidad.

20 WO 2004/100896 describe un suplemento nutricional anti- envejecimiento.

US2004/0047896 describe una composición alimenticia para prevenir o restablecer los déficits funcionales relacionados con el envejecimiento en mamíferos.

25 Calder publicó la relación entre los ácidos n-3 poliinsaturados y la inflamación ("ácidos n-3 poliinsaturados y la inflamación: desde la biología molecular a la clínica", Lipids, 2003 vol. 38, no. 4, pp. 343-352).

30 Hipkiss proporcionó una revisión global sobre los impactos potenciales de las dietas de carnívoros (" La Glicación, el envejecimiento y la carnosina: Son las dietas carnívoras beneficiosas? en mecanismos de envejecimiento y desarrollo, 2005, vol. 126 pp. 1034-1039).

A pesar de la disponibilidad de métodos y agentes descritos anteriormente, sigue existiendo la necesidad de métodos y composiciones que puedan simular los efectos de la RC en individuos sin necesidad de modificar sustancialmente su consumo de calorías.

35 RESUMEN DE LA INVENCION

Un aspecto de la presente invención ofrece una formulación dietética que comprende cinco categorías de ingredientes que mejoran la longevidad simulando al menos un efecto promotor de la longevidad de la restricción calórica, en el que las categorías son:

- (a) antioxidantes;
- (b) agentes anti-glicación;
- (c) reductores de peso corporal o la grasa corporal;
- 45 (d) los promotores de alta sensibilidad a la insulina o baja de insulina en la sangre o glucosa en la sangre;
- y
- (e) los agentes anti-inflamatorios.

50 Los antioxidantes pueden ser solubles en agua; los antioxidantes solubles en agua pueden incluir uno o más de entre el vitamina C, polifenoles, proantocianidinas, antocianinas, bioflavonoides, una fuente de selenio, ácido alfa-lipoico, glutatión, catequina, epicatequina, epigallocatequina, galato de epigallocatequina, galato de epicatequina o cisteína. La fuente de selenio puede ser al menos uno de entre selenito de sodio, selenato de sodio o L-selenometionina.

55 Los antioxidantes pueden ser solubles en grasa; los antioxidantes solubles en grasa pueden incluir por ejemplo, uno o más de entre vitamina E, tocoferol gamma, alfa-caroteno, beta-caroteno, luteína, zeaxantina, retinol, astaxantina, criptoxantina, carotenoides mixtos naturales, licopeno o resveratrol.

60 La formulación puede contener tanto antioxidantes solubles en agua como solubles en grasa; los antioxidantes pueden incluir vitamina E, vitamina C, carotenoides naturales, una fuente de selenio, y licopeno.

Los agentes anti-glicación pueden incluir uno o más de entre carnosina o aminoguanidina.

65 Los reductores de peso corporal o la grasa corporal pueden incluir uno o más de entre ácido linoleico conjugado, L-carnitina, L-acetilcarnitina, piruvato, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos de cadena media, triglicéridos de cadena media, o las isoflavonas de soja y sus metabolitos.

Los promotores de alta sensibilidad a la insulina o baja de insulina en sangre o glucosa en la sangre pueden incluir uno o más de entre una fuente de cromo, canela, extracto de canela, los polifenoles de la canela y el agua de hamamelis, extracto de bayas de café, ácido clorogénico, ácido cafeico, una fuente de zinc o el extracto de semilla de uva.

Los agentes anti-inflamatorios pueden incluir uno o más de entre una fuente de ácidos grasos omega-3 o una fuente de curcumina; opcionalmente donde (a) la fuente de ácidos grasos omega-3 puede ser al menos uno de entre, ácido α -linolénico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, semilla de lino, aceite de lino, las nueces, el aceite de canola, germen de trigo, o aceite de pescado, (b) la fuente de la curcumina es (1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-dione; 1-(4-hydroxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-ione; 1,7-s-(4-hydroxyphenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-one, demetoxycurcumina, or bisdemetoxycurcumina.

15 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra los pesos de los animales sometidos a dietas o a RC. Los ratones machos de edad media (C57B1/6, 15 ratones por grupo) fueron alimentados con 24 gramos / control semanal (201LE) o dietas de prueba (201LA = cóctel I, 201LB = cócteles I + II, 201LC = cócteles I + III, y 201LD = cóctel I + II + III) o dieta (901 LF) 18 gramos / semana restricción calórica (RC). Después de 11 meses de alimentación, los ratones mantenidos con dos dietas de ensayo que contenían el cóctel II (201LB y 201 LD) redujeron sus pesos corporales a un nivel comparable a los de los ratones mantenidos en la dieta con RC, sin reducción en la ingesta de alimentos.

La Figura 2 muestra los cambios en el peso corporal (PC), peso de la canal vacía (PCV) o el peso total de almohadilla de grasa en animales sometidos a dietas o la restricción calórica. Los ratones machos de edad media (C57B / L6, 15 ratones por grupo) fueron alimentados con 24 gramos / control semanal (201LE) o con dietas de prueba (201LA = cóctel I, cócteles 201LB = I + II, 201LC = cócteles I + III, y 201LD = cóctel I + II + III) o con 18 gramos / semana de restricción calórica (RC) dieta (901 LF). Después de 11 meses de alimentación, los ratones mantenidos en dos dietas de ensayo que contenían el cóctel II (201LB y 201 LD) tenían el peso corporal y peso de las canales desnudas comparables a los de los ratones RC (panel superior), mientras que el total de los pesos de almohadilla grasa de los ratones mantenidos en las dos dietas de prueba que contenían cóctel II (201LB y 201 LD) fueron 50% menores que los de los ratones con RC (panel inferior).

La Figura 3 muestra la concentración de malonildialdehído (MDA) y 4-hidroxi-alquenos (4-HDA) en animales alimentados con las dietas respectivas o que fueron sometidos a RC. Los ratones machos de edad media (C57B / L6, 15 ratones por grupo) fueron alimentados con 24 gramos / control semanal (201 LE) o dietas de prueba (201LA = cóctel I, cócteles 201LB = I + II, 201LC = cócteles I + III, y 201LD = cóctel I + II + III) o 18 gramos / semana de restricción calórica (RC) dieta (901 LF). Después de 11 meses de alimentación, productos de la peroxidación de los lípidos del músculo (MDA y 4-HDA) fueron las más altas en la dieta de prueba de ratones alimentados con los cócteles I + III, seguido de los ratones más viejos alimentados con la dieta control. La dieta de ensayo que contenía sólo el cóctel I redujo el MDA y el 4-HDA en niveles comparables a los de los ratones con RC. Las dos dietas de prueba (201LB y 201 LD) redujeron aún más el MDA y el 4-HDA en el músculo a niveles más bajos que en el caso de los de los ratones jóvenes.

La Figura 4 muestra el efecto anti-envejecimiento (% comparado con el control) sobre la expresión génica. Los ratones machos de edad media (C57B1 / 6, 15 ratones por grupo) fueron alimentados con 24 gramos / control semanal (201 LE) o con dietas de prueba (201LA = cóctel I, cócteles 201LB = I + II, 201LC = cócteles I + III, y 201LD = cóctel I + II + III) o 18 gramos / semana de restricción calórica (RC) dieta (901 LF). Después de 11 meses de la alimentación, los perfiles de expresión génica de los ratones jóvenes, ratones viejos, los ratones bajo RC y los ratones alimentados cuatro dietas de prueba se analizaron con el chip de ADN de ratón 430A de Affymetrix. Se calcularon los efectos anti-envejecimiento medios para cada dieta de prueba y bajo RC. Por ejemplo, con un valor por debajo de 0,01, un total de 431 genes fueron afectados por el envejecimiento, y la RC impidió estos cambios de expresión génica inducidos por el envejecimiento en un valor promedio de 43%. Los cócteles de nutrientes I, H-II, I + III, y I + II + III impidieron que estos cambios de expresión génica inducidos por el envejecimiento en un valor promedio de 29, 27, 24 y 30%, respectivamente. Se observaron efectos anti-envejecimiento similares tanto bajo RC y con nutrientes para $p < 0,05$ con un total de 1.530 genes afectados por el envejecimiento.

La Figura 5 muestra el efecto anti-envejecimiento (en % en comparación con el control) en la expresión de genes relacionados con la apoptosis. Los ratones machos de edad media (C57B1 / 6, 15 ratones por grupo) fueron alimentados con 24 gramos / control semanal (201 LE) o dietas de prueba (201LA = cóctel I, cócteles 201LB = I + II, 201 LC = cócteles I + III, y 201LD = cóctel I + II + III) o 18 gramos / dieta (RC) de restricción calórica semanal (901 LF). Después de 11 meses de la alimentación, los perfiles de expresión de genes de los ratones jóvenes, ratones viejos, ratones bajo RC y ratones alimentados con cuatro dietas de prueba se analizaron con el chip de ADN de ratón 430A de Affymetrix. Los efectos medios de anti-envejecimiento en los genes del envejecimiento afectados implicados en la apoptosis se calcularon para cada uno de las dietas de prueba y bajo RC en $p < 0,01$ o $0,05$.

- La Figura 6 muestra efecto anti-envejecimiento (en % en comparación con el control) sobre la expresión génica en respuesta al estrés. Los ratones machos de edad media (C57B1 / 6, 15 ratones por grupo) fueron alimentados con 24 gramos / control semanal (201 LE) o dietas de prueba (201LA = cóctel I, cócteles 201LB = I + II, 201LC = cócteles I + III, y 201LD = cóctel I + II + III) o 18 gramos / semana de restricción calórica (RC) dieta (901LF). Después de 11 meses de la alimentación, los perfiles de expresión de genes de los ratones jóvenes, ratones viejos, los ratones y los ratones alimentados RC cuatro dietas de prueba se analizaron con el chip de ADN de ratón 430A de Affymetrix. Se calcularon los efectos medios anti-envejecimiento sobre los genes relacionados con el envejecimiento afectados en la respuesta al estrés por cada una de las dietas de prueba y la RC con $p < 0,01$ o $0,05$.
- La Figura 7 muestra el efecto anti-envejecimiento (en % en comparación con el control) en expresión de genes en respuesta a la inflamación. Los ratones machos de edad media (C57B1 / 6, 15 ratones por grupo) fueron alimentados con 24 gramos / control semanal (201 LE) o dietas de prueba (201LA = cóctel I, cócteles 201LB = I + II, 201LC = cócteles I + III, y 201LD = cóctel I + II + III) o 18 gramos / semana de restricción calórica (RC) dieta (901LF). Después de 11 meses de la alimentación, los perfiles de expresión génica de los ratones jóvenes, ratones viejos, los ratones bajo RC y los ratones alimentados con las cuatro dietas de prueba se analizaron con el chip de ADN de ratón 430A de Affymetrix. Se calcularon los efectos medios del anti-envejecimiento sobre los genes de envejecimiento afectados que participan en la respuesta inflamatoria para cada una de las dietas de prueba y la RC con $p < 0,01$ o $0,05$.
- La Figura 8 muestra la intensidad de la señal de los chips de ADN de la expresión génica del sustrato 1 receptor de la insulina. Los ratones machos de edad media (C57B1 / 6, 15 ratones por grupo) fueron alimentados con 24 gramos / control semanal (201 LE) o dietas de prueba (201LA = cóctel I, cócteles 201LB = I + II, 201LC = cócteles I + III, y 201LD = cóctel I + II + III) o 18 gramos / semana de restricción calórica (RC) dieta (901 LF). Después de 11 meses de la alimentación, los perfiles de expresión de genes de los ratones jóvenes, ratones viejos, los ratones bajo RC y los ratones alimentados con las cuatro dietas de prueba se analizaron con el chip de ADN de ratón 430A de Affymetrix. Las intensidades de la señal IRS-I se determinaron en el chip de ADN para el tejido muscular de ratón en ratones alimentados con cada una de las dietas cóctel y en ratones alimentados con un régimen dietético de restricción calórica, y se compararon con las intensidades de señal IRS-I en el tejido muscular de ratones jóvenes y viejos control.
- La Figura 9 muestra el efecto anti-envejecimiento (% en comparación con el control) sobre la expresión génica del sustrato 1 receptor de la insulina 1. Los ratones machos de edad media (C57B1 / 6, 15 ratones por grupo) fueron alimentados con 24 gramos / control semanal (201 LE) o dietas de prueba (201LA = cóctel I, cócteles 201LB = I + II, 201LC = cócteles I + III, y 201LD = cóctel I + II + III) o 18 gramos / semana restricción calórica (RC) dieta (901 LF). Después de 11 meses de alimentación, los perfiles de expresión de genes de los ratones jóvenes, ratones viejos, los ratones y los ratones alimentados RC cuatro dietas de prueba se analizaron con el chip de ADN de ratón 430A de Affymetrix. Los efectos medios de prevención en materia de reducción inducida por el envejecimiento de IRS-I se calcularon para cada uno de las dietas de prueba y RC en $p < 0,01$. RC completamente (100%) impidió reducción inducida por el envejecimiento de la expresión del gen IRS-I en el músculo esquelético, seguido de cóctel I + II (78%).
- La Figura 10 muestra un resumen de los cambios relacionados con el envejecimiento en la expresión de genes del tejido adiposo. Los ratones machos de edad media (C57B1 / 6, 15 ratones por grupo) fueron alimentados con 24 gramos / control semanal (201 LE) o dietas de prueba (201LA = 1 cóctel, cócteles 201LB = I + II, 201LC = cócteles I + III, y 201LD = cóctel I + II + III) o 18 gramos / semana restricción calórica (RC) dieta (901 LF). Después de 11 meses de la alimentación, los perfiles de expresión génica de los ratones jóvenes, ratones viejos, los ratones bajo RC y los ratones alimentados con las cuatro dietas de prueba se analizaron con el chip de ADN de ratón 430A de Affymetrix. Se resumen los cambios inducidos por el envejecimiento en la expresión de genes de ratón tejido adiposo blanco.
- La Figura 11 muestra un resumen de las influencias de la dieta sobre los cambios relacionados en la expresión génica. con la edad. Los ratones machos de edad media (C57B1 / 6, 15 ratones por grupo) fueron alimentados con 24 gramos / control semanal (201 LE) o dietas de prueba (Dieta A = cóctel I, dieta B = cócteles I + II, la dieta C = cócteles I + III, y la dieta D = cóctel I + II + III) o 18 gramos / semana bajo restricción calórica (RC) dieta (901 LF). Después de 11 meses de la alimentación, los perfiles de expresión de genes de los ratones jóvenes, ratones viejos, los ratones y los ratones alimentados RC cuatro dietas de prueba se analizaron con el chip de ADN de ratón 430A de Affymetrix. Se muestran los porcentajes de los genes afectados por el envejecimiento en ratones tejido adiposo blanco que se reprimieron por RC o por un cóctel de nutrientes. Con $p < 0,01$, se RC reprimió el 23% de los genes del envejecimiento afectadas, seguido de cóctel I y cócteles I + II (15%). Con $p < 0,05$, la RC reprimió el 42% de los genes del envejecimiento afectados, seguido de cócteles I + II (31%), cóctel I (27%), cócteles I + III (27%), y cócteles I + II + III (22%). Todas las dietas de prueba comúnmente reprimieron entre el 0,5 ($p < 0,01$) a 1,5% ($p < 0,05$) de los genes afectados por el envejecimiento.
- La Figura 12 es un gráfico de dispersión que muestra la capacidad de la restricción calórica (RC) para retardar los cambios en la expresión génica relacionados con el envejecimiento. Los ratones machos de edad media (C57B1 / 6, 15 ratones por grupo) fueron alimentados con 24 gramos / control semanal (201 LE) o dietas de prueba (Dieta A =

5 cóctel I, dieta B = cócteles I + II, la dieta C = cócteles I + III, y la dieta D = cóctel I + II + III) o 18 gramos / semana restricción calórica (RC) dieta (901 LF). Después de 11 meses de la alimentación, los perfiles de expresión génica de tejido adiposo blanco de los ratones jóvenes, ratones viejos, los ratones bajo RC y los ratones alimentados cuatro dietas de prueba se analizaron con el chip de ADN de ratón 430A de Affymetrix. Un total de 643 genes cambiaron significativamente con la edad en $P < 0,01$. De este conjunto de "genes de envejecimiento", 281 genes fueron cambiados con la restricción calórica (RC) para $P < 0,05$, y la RC impidió el cambio asociado a la edad en 272 de los 281 genes. En el gráfico, el eje x representa las duplicaciones de cambio con la edad y el eje y representa las duplicaciones de cambio con la RC. Los círculos oscuros representan los genes donde el cambio en la expresión con la RC fue significativo en $p < 0,01$; círculos de luz representan los genes que el cambio en la expresión con RC fue significativo en $p < 0,05$.

15 La Figura 13 es un gráfico de dispersión que muestra la capacidad de la dieta A para retardar los cambios en la expresión génica relacionados con el envejecimiento. Los ratones machos de edad media (C57B1 / 6, 15 ratones por grupo) fueron alimentados con 24 gramos / control semanal (201 LE) o dietas de prueba (Dieta A = cóctel I, dieta B = cócteles I + II, la dieta C = cócteles I + III, y la dieta D = cóctel I + II + III) o 18 gramos / semana restricción calórica (RC) dieta (901 LF). Después de 11 meses de la alimentación, los perfiles de expresión génica de tejido adiposo blanco de los ratones jóvenes, ratones viejos, los ratones y los ratones alimentados RC cuatro dietas de prueba se analizaron con el chip de ADN de ratón 430A de Affymetrix. Un total de 643 genes cambiaron significativamente con la edad en $P < 0,01$. De este conjunto de "genes envejecimiento", 187 genes fueron cambiados con la dieta A en $P < 0,05$, y la RC impidió el cambio asociado a la edad en 178 de los 187 genes. En el gráfico, el eje x representa el número de veces que cambiaron con la edad y el eje y representa las veces que cambiaron con la dieta A. Los círculos oscuros representan los genes para los cuales el cambio en la expresión con la dieta A fue significativo en $p < 0,01$; círculos claros representan los genes para los cuales el cambio en la expresión con la dieta A fue significativo en $p < 0,05$.

25 La Figura 14 es un gráfico de dispersión que muestra la capacidad de la dieta B para retardar los cambios en la expresión génica relacionados con el envejecimiento. Los ratones machos de edad media (C57B1 / 6, 15 ratones por grupo) fueron alimentados con 24 gramos / control semanal (201 LE) o con dietas de prueba (Dieta A = cóctel I, dieta B = cócteles I + II, la dieta C = cócteles I + III, y la dieta D = cóctel I + II + III) o 18 gramos / semana restricción calórica (RC) dieta (901 LF). Después de 11 meses de alimentación, los perfiles de expresión génica de tejido adiposo blanco de los ratones jóvenes, ratones viejos, los ratones bajo RC y los ratones alimentados RC cuatro dietas de prueba se analizaron con el chip de ADN de ratón 430A de Affymetrix. Un total de 643 genes cambiaron significativamente con la edad en $P < 0,01$. De este conjunto de "genes de envejecimiento", 240 genes fueron cambiados con la dieta B en $P < 0,05$, y la dieta B impidió el cambio asociado a la edad en 199 de los 240 genes. En la trama, el eje x representa las duplicaciones de cambio con la edad y el eje y representa las duplicaciones de cambio con la Dieta B. Los círculos oscuros representan los genes donde el cambio en la expresión con la dieta B fue significativo en $p < 0,01$; círculos claros representan los genes que el cambio en la expresión con la dieta B fue significativo en $p < 0,05$.

40 La Figura 15 es un gráfico de dispersión que muestra la capacidad de la dieta C para retardar los cambios en la expresión génica relacionados con el envejecimiento. Los ratones machos de edad media (C57B1 / 6, 15 ratones por grupo) fueron alimentados con 24 gramos / control semanal (201 LE) o dietas de prueba (Dieta A = cóctel I, dieta B = cócteles I + II, la dieta C = cócteles I + III, y la dieta D = cóctel I + II + III) o 18 gramos / semana restricción calórica (RC), la dieta (901LF). Después de 11 meses de la alimentación, los perfiles de expresión génica de tejido adiposo blanco de los ratones jóvenes, ratones viejos, los ratones bajo RC y los ratones alimentados con cuatro dietas de prueba se analizaron con el chip de ADN de ratón 430A de Affymetrix. Un total de 643 genes cambiaron significativamente con la edad en $P < 0,01$. De este conjunto de "genes del envejecimiento", 179 genes cambiaron con la dieta C a $P < 0,05$, y la dieta C impidió el cambio asociado a la edad en 171 de los 179 genes. En el gráfico, el eje x representa las duplicaciones de cambio con la edad y el eje y representa el cambio veces con la Dieta C. Los círculos oscuros representan los genes donde el cambio en la expresión con la dieta C fue significativa en $P < 0,01$; los círculos claros representan los genes que el cambio en la expresión con la dieta C fue significativa en $P < 0,05$.

55 La Figura 16 es un gráfico de dispersión que muestra la capacidad de la dieta D para retardar los cambios en la expresión génica relacionados con el envejecimiento. Los ratones machos de edad media (C57B1 / 6, 15 ratones por grupo) fueron alimentados con 24 gramos / control semanal (20 ILE) o dietas de prueba (Dieta A = cóctel I, dieta B = cócteles I + II, la dieta C = cócteles I + III, y la dieta D = cóctel I + II + III) o 18 gramos / semana restricción calórica (RC) de dieta (90 ILF). Después de 11 meses de alimentación, los perfiles de expresión génica de tejido adiposo blanco de los ratones jóvenes, ratones viejos, los ratones con RC y los ratones alimentados con cuatro dietas de prueba se analizaron con el chip de ADN de ratón 430A de Affymetrix. Un total de 643 genes cambiaron significativamente con la edad en $P < 0,01$. De este conjunto de "genes de envejecimiento", 205 genes fueron cambiados con la dieta D en $P < 0,05$ y Dieta D impidieron el cambio asociado a la edad en 140 de los 205 genes. En el gráfico, el eje x representa las duplicaciones de cambio con la edad y el eje y representa las veces de cambios con la Dieta D. Los círculos oscuros representan los genes donde el cambio en la expresión con la dieta D fue significativo en $p < 0,01$; círculos claros representan los genes para los cuales el cambio en la expresión con la dieta D fue significativo en $p < 0,05$.

La Figura 17 muestra un resumen de las influencias de la dieta sobre los cambios relacionados con el envejecimiento en la expresión del gen CD59a. Los ratones machos de edad media (C57B1/6, 15 ratones por grupo) fueron alimentados con 24 gramos / control semanal (201 LE) o dietas de prueba (Dieta A = cóctel I, dieta B = cócteles I + II, la dieta C = cócteles I + III, y la dieta D = cóctel I + II + III) o 18 gramos / semana de restricción calórica (RC), la dieta (901 LF). Después de 11 meses de la alimentación, los perfiles de expresión génica de tejido adiposo blanco de los ratones jóvenes, ratones viejos, los ratones bajo RC y los ratones alimentados con cuatro dietas de prueba se analizaron con el chip de ADN de ratón 430A de Affymetrix. Un total de 643 genes cambiaron significativamente con la edad en $P < 0,01$. El envejecimiento inducido por aumento de la expresión del gene CD59a fue retardado por la RC y todas las dietas de prueba.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES ILUSTRATIVAS

La invención se ha descrito de manera que sea posible para un especialista en la materia escribir una especificación clara y concisa de la misma, pero además se pretende y se apreciará que las diferentes realizaciones de la invención se pueden combinar o separar de diferente manera sin alejarse de la invención.

Los términos "ingrediente funcional," agente funcional "o" componente funcional "como se usan indistintamente en este documento se refieren a sustancias que se sabe que tienen una función o actividad funcional en una o más de las siguientes categorías: (1) reducir el estrés oxidativo o daño; (2) agente anti-glicación; (3) la reducción de peso corporal, especialmente la grasa corporal; (4) estimular la sensibilidad a la insulina o la reducción de la glucosa en sangre o de insulina en la sangre; y (5) agente antiinflamatorio.

La "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto, material o composición, tal como se describe en el presente documento que es eficaz para lograr un resultado biológico particular. Tales resultados incluyen, pero no se limitan a la mejora de factores comprometidos con edad, el aumento de la longevidad, la reducción de la incidencia y / o el retraso de la aparición de enfermedades relacionadas con la edad, lo que reduce el deterioro funcional, y la mejora de los efectos bioquímicos, moleculares, celulares, fisiológicos, y fenotípicos de envejecimiento. Dicha actividad eficaz puede conseguirse, por ejemplo, mediante la administración de las composiciones de la presente invención a un individuo.

Un "sujeto" o "individuo" se refiere a un animal de cualquier especie. En diversas realizaciones, el animal es un mamífero, y puede ser un ser humano.

Como se usa en el presente documento, un "suplemento dietético" es un producto que está destinado a ser ingerido, además de la dieta normal de un animal. El animal es un mamífero, y puede ser un ser humano

Como se usa aquí, un "producto alimenticio formulado para el consumo humano" es cualquier composición destinada a la ingestión por un ser humano.

Tal como se utiliza aquí, el término "alimentos para mascotas" o "composición de alimentos para mascotas" se refiere a una composición que se destina para la ingestión por un animal, y preferiblemente por animales de compañía. Un "alimento completo y nutricionalmente equilibrado mascota," es aquel que contiene todos los nutrientes necesarios conocidos, en las cantidades y proporciones adecuadas basadas en las recomendaciones de autoridades reconocidas en el campo de la nutrición animal de compañía, por lo que es capaz de servir como una única fuente de ingesta alimentaria para mantener la vida o promover la producción, sin la adición de fuentes nutricionales suplementarias. Las composiciones de alimentos para mascotas nutricionalmente equilibradas son ampliamente conocidas y ampliamente utilizadas de acuerdo al estado de la técnica.

Los términos "restricción de calorías" o "restricción calórica" se usan indistintamente en el presente documento, y se refieren a cualquier régimen o dieta bajo calorías y sin desnutrición. En general, la limitación se corresponde con las calorías totales derivadas de los hidratos de carbono, grasas y proteínas. La limitación normalmente, aunque sin limitar, es de aproximadamente 25 % a aproximadamente 40 % de la ingesta calórica en relación con el consumo ad libitum.

La "longevidad" se refiere generalmente a la duración de la vida más allá de la esperanza de vida media de una especie en particular. La "longevidad mejorada" o el "aumento de la longevidad" se refieren a cualquier extensión significativa de la vida de un animal en particular más allá de la esperanza media de vida para la especie a la que pertenece el animal.

"Joven" se refiere generalmente a un individuo en la edad adulta joven, es decir, madurado más allá de la pubertad o la adolescencia, como sería definido por especies de acuerdo con parámetros conocidos. "Envejecido" o "viejo", como se usa aquí, se refiere a un individuo que cae física y cronológicamente dentro del último 30% de su esperanza de vida media.

Los inventores han determinado que un número de las características fisiológicas, bioquímicas y / o de la expresión genética asociadas con la RC pueden ser simuladas mediante la administración de una formulación que contiene

una combinación de tres o más categorías de ingredientes funcionales. Tales formulaciones han demostrado ser eficaces en la imitación de la RC en comparación con las formulaciones anteriores y los métodos que se centran sólo en nutrientes individuales o en una o dos de las categorías de ingredientes funcionales que fallaron al imitar beneficios de la RC.

5 Por lo tanto, la presente invención describe sistemas nutricionales para imitar los efectos de la restricción calórica sin restringir la ingesta calórica. Los sistemas nutricionales de la invención comprenden la formulación y administración de combinaciones de nutrientes que tienen diversas funciones previstas en el cuerpo, cayendo en tres o más de las siguientes actividades; (1) actividad antioxidante; (2) la inhibición de daño de la glicación; (3) reducción del peso corporal, especialmente la grasa corporal; y (4) la promoción de alta sensibilidad a la insulina y baja de insulina / glucosa en la sangre; y (5) la actividad anti-inflamatoria.

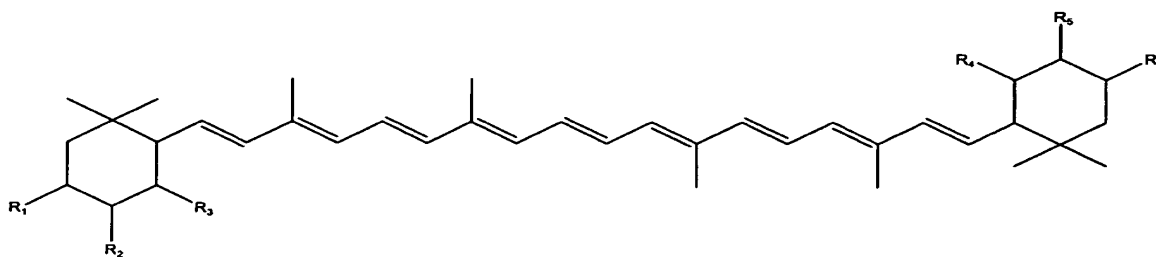
10 Cuando se administra a animales, los sistemas nutricionales descritos en este documento se ha demostrado que imitan la RC en diversos efectos fisiológicos y bioquímicos, incluyendo la alteración en el peso corporal y la acumulación de grasa, la reducción de la peroxidación lipídica, y la tasa de supervivencia. Los inventores también han determinado que, al igual que con la RC, los sistemas nutricionales son capaces de retardar, en diversos grados, los cambios en la expresión génica en los tejidos corporales relacionados con el envejecimiento. En consecuencia, los sistemas nutricionales descritos en el presente documento pueden proporcionar una alternativa ventajosa o suplemento a la RC en el aumento de la longevidad.

15 Las cinco funciones previstas se combinan en formulaciones que comprenden una combinación de ingredientes funcionales. Por ejemplo, sin limitar la invención, una formulación comprende al menos un antioxidante, preferentemente un antioxidante soluble en agua y un antioxidante soluble en grasa. Otra formulación comprende al menos un ingrediente funcional que inhibe el daño por glicación, al menos un ingrediente funcional que promueve la reducción de peso corporal, especialmente la grasa corporal; y / o al menos un ingrediente funcional para la promoción de la alta sensibilidad a la insulina y los niveles bajos de insulina / glucosa en la sangre. Otra formulación comprende al menos un ingrediente funcional que reduce la inflamación crónica.

20 Las formulaciones pueden administrarse a primates, incluyendo seres humanos. Tales formulaciones también pueden administrarse a animales tales como, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, hurones, aves), animales de granja (por ejemplo, cerdos, cabras, ovejas, ganado, caballos, aves, llamas), pero sin limitarse a ellos. Las composiciones también pueden administrarse a animales exóticos, particularmente animales de zoológico y especies en peligro de extinción. En ciertas realizaciones, la ormu contiene al en al menos un antioxidante, preferentemente un antioxidante soluble en agua y un antioxidante soluble en grasa. Antioxidantes solubles en agua incluyen, pero sin limitarse a, las vitaminas C, polifenoles de diferentes bayas (arándanos, arándanos, arándano y similares), proantocianidinas y antocianinas de las semillas de uva y corteza de pino costero europeo y Pinus marítima, bioflavonoides (taxifolina, naringenina, hesperetina, 6-hidroxi-flavanona, hidroxiflavanona T-, 4'-hidroxiflavanona) de frutas (especialmente cítricos) y verduras, L-selenometionina, α -lipoico, glutatión, catequina, epicatequina, epigallocatequina, galato de epigallocatequina, galato de epicatequina, cisteína. Antioxidantes solubles en grasa incluyen, pero no se limitan a, vitamina E (acetato de alfa-tocoferol), gamma-tocoferol, alfa-caroteno, beta-caroteno, luteína, zeaxantina, retinol, la astaxantina, criptoxantina, carotenoides mixtos naturales, el licopeno y el resveratrol, por nombrar algunos. La formulación puede incluir una combinación de todos estos antioxidantes.

25 En la formulación rica en antioxidantes, vitamina E y / o vitamina C pueden ser suministrados para entregar aproximadamente 100-1000 mg / kg de la dieta. En realizaciones más específicas, la vitamina E o vitamina C se suministra para entregar sobre 200-800 mg / kg de la dieta, o alrededor de 300-700 mg / kg, o cerca de 400-600 mg / kg, o aproximadamente 450-500 mg / kg de la dieta.

30 Los carotenoides son una clase de pigmentos naturales solubles en grasa que se encuentran principalmente en plantas, algas, y algunas bacterias fotosintéticas no fotosintéticas, levaduras, y mohos. Cerca de 600 diferentes carotenoides se sabe que están de forma natural (Ong y la camiseta (1992) Meth Enzymol, 213:142 a 167), y nuevos carotenoides continúan siendo identificados (Mercadante, A. (1999) "Nuevos carotenoides: progresos recientes" Conferencia Invitada 2. Resúmenes del 12 Simposio Internacional de carotenoides, Reivindicaciones, Australia, julio de 1999). Los carotenoides se definen por su estructura química. Los carotenoides mayoritarios se derivan de una cadena de polieno 40 átomos de carbono. Esta cadena puede terminar en grupos terminales cíclicos (anillos) como se muestra en la Fórmula I siguiente:

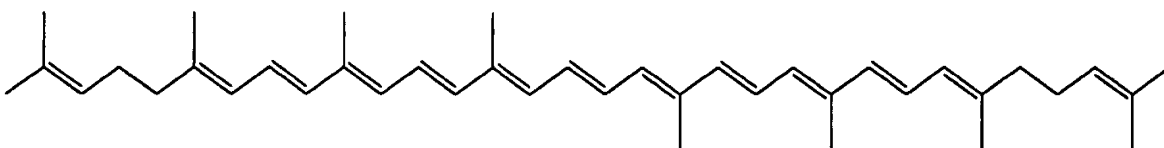


Formula I

5 Fórmula I se puede complementar con grupos funcionales que contienen oxígeno. Por ejemplo, R1, R3, R4 y R6 pueden ser independientemente H o OH y R2 y R5 pueden ser, independientemente, H o =O. Los anillos pueden contener cada uno un enlace doble. En general, los carotenoides de hidrocarburos son conocidos como los carotenos, mientras que los derivados hidrogenados de esos hidrocarburos son denominados xantófilas. Ejemplos no limitantes de carotenoides son el beta-caroteno, zeaxantina, astaxantina, criptoxantina y luteína.

10 En ciertas realizaciones de la presente invención, los carotenoides se suministran para aportar aproximadamente 1-100 mg / kg de la dieta. En realizaciones específicas, los carotenoides se proporcionan para entregar sobre 10-90 mg / kg de la dieta, o alrededor de 20-80 mg / kg, 30-70 mg / kg, 40-60 mg / kg, o alrededor de 50 mg / kg de la dieta.

15 Además de otros carotenoides, la formulación puede incluir específicamente una cantidad del carotinoide purificado, licopeno. El licopeno es un caroteno que tiene la estructura de Fórmula II:



Formula II

20 El licopeno puede ser suministrado para aportar aproximadamente 1-100 mg/kg de la dieta, o en realizaciones específicas, sobre 10-90, 20-80, 30-70, 40-60, o alrededor de 50 mg/kg de la dieta.

25 Una formulación rica en antioxidantes de la invención también puede contener una fuente de selenio. El elemento traza selenio, puede proporcionarse como selenio inorgánico, tal como, por ejemplo, selenito de sodio o selenato de sodio. Sin embargo, en realizaciones preferidas, L- selenometionina (ácido (-S)-(+)-2-amino-4- (metilseleno)-butanoico) se utiliza por ser natural, estable y ser absorbido más fácilmente. Normalmente, se proporciona una fuente de selenio para proporcionar aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,4 mg de selenio por kilogramo de la dieta. En otras realizaciones, el selenio se entrega en aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,35 mg/kg de la dieta, o aproximadamente 0,075 a aproximadamente 0,3 mg/kg, o aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,275 mg/kg, o aproximadamente 0,15 a aproximadamente 0,25 mg/kg, o aproximadamente 0,2 mg/kg de la dieta.

30 Una formulación denominada en este documento como "Cóctel I" proporciona lo siguiente a una dieta: vitamina E, 500 mg/kg; la vitamina C, 450 mg/kg; L-selenometionina, 0,2 mg/kg; carotenoides mixtos, 50 mg/kg; licopeno, 50 mg/kg. En otra realización específica para el consumo humano, Cóctel I establece lo siguiente: La vitamina E, 500 mg/día; La vitamina C, 450 mg/día; L-selenometionina, 200 [mu] g/día; carotenoides mixtos, 2.500 UI/día; licopeno, 15 mg/día.

35 Cuando se administra a los animales, un cóctel de este tipo ha demostrado mejorar las tasas de supervivencia a niveles similares a la RC, sin afectar sustancialmente el peso corporal o la composición corporal, y para retardar, en diversos grados, un porcentaje significativo de los cambios en la expresión génica relacionados con el envejecimiento, como se describe en detalle en los ejemplos.

40 Otro tipo de formulación puede estar compuesta de dos o tres subgrupos de ingredientes funcionales, por ejemplo: (a) un inhibidor del daño por la glicación; (b) un reductor de peso corporal, especialmente la grasa corporal; y (c) un promotor de alta sensibilidad a la insulina y niveles bajos de insulina / glucosa en la sangre. Los ingredientes funcionales que inhiben los daños por glicación incluyen, pero no se limitan a, la carnosina y a compuestos sintéticos anti-glicación como la aminoguanidina. Los ingredientes funcionales que promueven la reducción del peso corporal y la grasa corporal incluyen, pero sin limitarse a ellos, piruvato, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos de

cadena media, triglicéridos de cadena media, ácido linoleico conjugado (ALC), las isoflavonas de soja y sus metabolitos, L-carnitina y L-acetilcarnitina. Los ingredientes funcionales que promueven la alta sensibilidad a la insulina y los niveles bajos de insulina / glucosa en la sangre incluyen, pero sin limitarse a ellos, una fuente de cromo, canela, extracto de canela, los polifenoles de la canela y el hamamelis, el extracto del fruto del café, el ácido clorogénico, ácido cafeico, una fuente de zinc, y el extracto de semilla de uva.

Por lo tanto, una formulación de alimento mixto de la invención comprende al menos un ingrediente funcional seleccionado de cada una de dos o tres categorías de ingredientes funcionales. En algunas realizaciones, una formulación mixta nutricional comprende una combinación de picolinato de cromo, extracto de semilla de uva, una fuente de zinc, ácido linoleico conjugado (ALC), L-carnitina, L-acetil-carnitina y carnosina.

El picolinato de cromo puede ser proporcionado en los siguientes rangos aproximados de mg/kg de la dieta: de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0; de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,9; de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,8; de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,75; de aproximadamente 0,45 a aproximadamente 0,6; o alrededor 0,5 mg/kg de la dieta.

Las formulaciones de esta forma de realización también pueden contener el extracto de semilla de uva que es una fuente de, por ejemplo, proantocianidinas, bioflavonoides y catequinas. Las cantidades adecuadas pueden comprender unos 50-500, 100-400, 150-350, 200-300, o aproximadamente 250 mg/kg de la dieta.

Las formulaciones también pueden contener una fuente de zinc, tales como, por ejemplo, cloruro de zinc, acetato de zinc, gluconato de zinc, monometionina de zinc y sulfato de zinc. En realizaciones preferidas, la formulación contiene sulfato de zinc en una cantidad de aproximadamente 100-300, 125-275, 150-250, 175-225 o alrededor de 190 mg/kg de la dieta. En otras realizaciones preferidas, la formulación contiene monometionina de zinc en una cantidad de aproximadamente 25-125, 50-100, 60-90, o aproximadamente 70-80 mg/kg de la dieta.

Las formulaciones de estas formas de realización también pueden contener uno o más ingredientes que afectan el metabolismo y promueven la pérdida y/o la preservación de la masa corporal de grasa magra, incluyendo el ácido linoleico conjugado (ALC), L-carnitina y L-acetilcarnitina u otros como aparece arriba. El ALC se proporciona normalmente en cantidades de entre 5 y 10 g/kg de la dieta, o más específicamente, entre de 6-9 o 7-8 g/kg de la dieta. La L-carnitina se suministra normalmente a aproximadamente 100-1000 mg/kg de dieta, o más específicamente, aproximadamente 200-800, 300-700, 400-600, o alrededor de 500 mg / kg de la dieta. L-acetilcarnitina se suministra normalmente a aproximadamente 50-150 mg/kg de la dieta, o más específicamente, acerca de 60-140, 70-130, 80-120, 90-110, o aproximadamente 100 mg/kg de la dieta.

Las formulaciones de estas formas de realización también pueden contener un agente anti-glicación, tal como la carnosina (beta-alanil-L-histidina). La carnosina se proporciona normalmente en cantidades de entre aproximadamente 100-1000 mg/kg de la dieta, o más específicamente, acerca de 200-800, 300-700, 400- 600, o aproximadamente 500 mg/kg de la dieta.

En una realización específica de la invención, una formulación denominada en este documento como "Cóctel II" proporciona lo siguiente en una dieta: tripicolinato de cromo, 0,5 mg/kg; extracto de semilla de uva, 250 mg/kg; monometionina de zinc, 78 mg/kg; ALC (65%), 5,000 mg/kg; carnitina, 400 mg/kg; acetilcarnitina, 100 mg/kg y la carnosina, 500 mg/kg. El cóctel II para el consumo humano, ofrece lo siguiente: picolinato de cromo 20 µg/día; extracto de semilla de uva, 150 mg / día; sulfato de zinc 15 mg/día; CLA (65%), 2,000 mg/día; carnitina, 2.500 mg / día; acetilcarnitina, 500 mg/día; y la carnosina, 500 mg/día.

Cuando se administra a animales, un cóctel de este tipo mostró que redujo notablemente el peso corporal y la grasa corporal, a niveles incluso mayores que la RC, para disminuir la peroxidación de los lípidos en el tejido muscular, y para retardar en un porcentaje significativo los cambios en la expresión génica relacionados con el envejecimiento, como se describe en detalle en los ejemplos.

Otro tipo de formulación puede contener ingredientes funcionales para reducir o prevenir la inflamación crónica. Este tipo de formulación contiene al menos una fuente de ácidos grasos omega-3 y/o curcuminoides. En algunas realizaciones, la fuente de ácidos grasos omega-3 es el aceite de pescado. En otras realizaciones, la fuente es una combinación de ácidos grasos omega-3 purificados, tales como, los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico (EPA y DHA), pero no limitada a ellos. Los curcuminoides pueden incluir un curcuminóide purificado o pueden contener una combinación de más de un curcuminóide. Los curcuminoides incluyen sin limitarse a ellos, a la curcumina (1,7-Z)/5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-hepta-1,6-dieno-3,5-diona; 1-(4-hidroxifenil)-7-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-hepta-1,6-dieno-3,5-diona; 1,7-bis-(4-hidroxifenil)-hepta-1,6-dieno-3,5-diona, demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina.

En algunas realizaciones, el aceite de pescado se proporciona dentro de los siguientes rangos (g / kg de la dieta): 10-50, 15-40, 20-30, o, en una realización particular, aproximadamente 26 g/kg de la dieta. Los curcuminoides se proporcionan dentro de los siguientes rangos (mg/kg de la dieta): 100-1.000, 200- 900, 300-750, 400-600, o, en una realización particular, aproximadamente de 500 mg/kg de la dieta. En una realización específica de la invención, una

formulación denominada en este documento como "Cóctel III" proporciona lo siguiente en una dieta: aceite de pescado, 26,5 g/kg; y el extracto de curcumina, 500 mg/kg de la dieta.

5 Otras combinaciones también pueden ser formuladas. Por ejemplo, una formulación rica en antioxidantes puede ser combinada con una formulación de función mixta, como podría ser ejemplificada por una combinación del cóctel I con el cóctel II. Otra alternativa podría ser una formulación rica en antioxidantes combinada con una formulación anti-inflamatoria, como sería ejemplificada por una combinación del cóctel I con el cóctel III, o una combinación de los tres cócteles. Otra alternativa puede comprender una formulación rica en antioxidantes combinados con una formulación de función mixta y una formulación anti-inflamatoria, como sería ejemplificada por una combinación del Cóctel I, con el Cóctel II y el Cóctel III.

15 La composición puede ser un suplemento dietético, como una salsa, agua potable, bebidas, yogur, polvo, gránulos, pasta, suspensión, masticado, bocado, bocado, pellets, píldora, cápsula, tableta, o cualquier otra forma de entrega. Las formulaciones alimentarias de la invención pueden ser incorporadas a composiciones de alimentos humanos y de animales de compañía. Estas incluirán ventajosamente alimentos destinados a suministrar los requisitos dietéticos necesarios, como las golosinas (por ejemplo, galletas) u otros suplementos dietéticos. Opcionalmente, las composiciones alimentarias pueden ser una composición seca (por ejemplo, croquetas), composición semihúmeda, composición húmeda o cualquier mezcla de los mismos. El suplemento dietético puede comprender una concentración elevada de ingredientes que mejoran la longevidad, de tal manera que el suplemento se puede administrar al animal en pequeñas cantidades, o en la alternativa, puede diluirse antes de la administración a un animal. El suplemento dietético puede requerir la mezcla con agua antes de la administración al animal.

20 Las composiciones pueden ser refrigeradas o congeladas. Los ingredientes que mejoran la longevidad pueden ser pre-mezcladas con los otros componentes de la composición para proporcionar las cantidades beneficiosas necesarias, se puede usar para revestir una composición de alimentos para mascotas, o se puede añadir a la composición antes de ofrecerla al animal, por ejemplo, utilizando un polvo espolvoreado o una mezcla.

25 Las formulaciones dietéticas y composiciones de la invención pueden comprender opcionalmente sustancias complementarias tales como minerales, vitaminas, sales, condimentos, colorantes y conservantes. A modo de ejemplos no limitativos de minerales suplementarios se incluyen calcio, fósforo, potasio, sodio, hierro, cloruro, boro, cobre, zinc, manganeso, yodo, selenio y similares. Los ejemplos no limitativos de vitaminas suplementarias se incluyen vitamina A, diversas vitaminas B, vitamina C, vitamina D, vitamina E, y vitamina K. Los suplementos dietéticos adicionales también pueden ser incluidos, por ejemplo, niacina, ácido pantoténico, inulina, ácido fólico, biotina, aminoácidos, y similares.

30 En varias realizaciones de la invención, las composiciones de alimentos para mascotas o composiciones para el placer de las mascotas pueden comprender, en base a materia seca, de aproximadamente 15% a aproximadamente el 50% de la proteína cruda, por peso de la composición. El material de proteína cruda puede comprender proteínas vegetales como la soja, semilla de algodón y maní, o proteínas de origen animal como es el caso de la caseína y proteína de la carne. Ejemplos no limitantes de proteínas de carne útiles en esta invención incluyen cerdo, cordero, equino, ave, pescado, y mezclas de los mismos.

35 Las formulaciones dietéticas y las composiciones pueden comprender además, en base a materia seca, de aproximadamente 5% a aproximadamente 40% de grasa, por peso de la composición. Las composiciones pueden comprender además una fuente de hidratos de carbono. Las composiciones pueden comprender, sobre una base de materia seca, de aproximadamente 15% a aproximadamente 60% de hidratos de carbono, en peso de la composición. Ejemplos no limitativos de tales carbohidratos incluyen granos o cereales tales como el arroz, maíz, sorgo, alfalfa, cebada, soja, canola, avena, trigo, y sus mezclas. Las composiciones también pueden comprender opcionalmente otros materiales tales como suero desecado y otros subproductos lácteos.

40 Las formulaciones dietéticas y composiciones también pueden comprender al menos una fuente de fibra. Se puede utilizar una variedad de fibras solubles o insolubles, como es conocido por los expertos en la técnica. La fuente de fibra puede ser pulpa de remolacha (de remolacha azucarera), goma árabe, goma talha, psyllium, salvado de arroz, goma de algarroba, pulpa de cítrico, pectina, fructooligosacárido adicional a la oligofructosa de cadena corta, oligofructosa manano, fibra de soja, arabinogalactano, galactooligosacárido, arabinóxilano o mezclas de los mismos. Alternativamente, la fuente de fibra puede ser una fibra fermentable. Fibra fermentable ha sido descrita previamente para proporcionar un beneficio para el sistema inmunológico de un animal de compañía. La fibra fermentable u otras composiciones conocidas por los expertos en la técnica proporcionan una composición prebiótica para mejorar el crecimiento de los microorganismos probióticos dentro del intestino, que también se pueden incorporar en la composición para ayudar en la mejora del beneficio proporcionado por la presente invención al sistema inmunológico de un animal. Además, algunos microorganismos probióticos, tales como Lactobacillus o especies Bifidobacterium, por ejemplo, se pueden añadir a la composición.

45 En una realización detallada, la formulación o composición de la dieta es un alimento completo y nutricionalmente equilibrado para el animal doméstico. En este contexto, el alimento para mascotas puede ser un alimento húmedo, un alimento seco, o un alimento con un contenido de humedad intermedio, como sería reconocido por los expertos

en la técnica para una formulación de alimentos para mascotas y su fabricación. "Comida húmeda" describe alimentos para mascotas que normalmente se comercializan en latas o bolsas de papel de aluminio, y que tienen un contenido de humedad normalmente en el intervalo de aproximadamente de 70% a aproximadamente 90%. "El alimento seco" describe alimentos para mascotas que presenta una composición similar a la comida mojada, pero contiene un contenido de humedad limitado, normalmente en el intervalo de aproximadamente de 5% a aproximadamente 15%, y por lo tanto se presenta, por ejemplo, en pequeñas croquetas similares a galletas. Las composiciones, formulaciones dietéticas y suplementos dietéticos pueden ser formulados especialmente para los animales adultos, o para los animales más viejos o más jóvenes, por ejemplo, una formulación para "perro chino cachorro", "perro chino gatito", "adulto" o de "senior". En general, las formulaciones especializadas comprenden la energía y los requerimientos nutricionales adecuados para los animales en diferentes etapas de su desarrollo o edad.

Ciertos aspectos de la invención se utilizan preferentemente en combinación con un alimento completo y equilibrado (por ejemplo, como se describe en el National Research Council, 1985, Requerimientos nutricionales para perros, National Academy Press, Washington D. C, o la Asociación de Funcionarios de control de alimentación, Publicación Oficial 1996). Es decir, las formulaciones dietéticas o composiciones que comprenden al menos tres ingredientes que mejoran la longevidad simulando al menos un efecto de promoción de la longevidad de la restricción calórica de acuerdo con ciertos aspectos de esta invención se usan preferiblemente en un alimento comercial de alta calidad. Como se describe aquí, "alimento comercial de alta calidad" se refiere a una dieta fabricada para producir la digestibilidad de los nutrientes clave de 80% o más, según se establece, por ejemplo, en las recomendaciones antes mencionadas del Consejo Nacional de Investigación para perros, o en las directrices establecidas por la Asociación de Funcionarios de control de alimentación. Altos niveles de nutrientes similares se utilizarían para otros animales.

El experto en la técnica entenderá cómo determinar la cantidad de ingredientes adecuada que se añaden a una formulación o composición dietética dada y que mejoran la longevidad. Tales factores que pueden ser tenidos en cuenta incluyen el tipo de composición (por ejemplo, la composición de mascotas alimentos versus suplemento dietético), el consumo promedio de los tipos específicos de composiciones de diferentes animales, y las condiciones de producción en las que se prepara la composición. Preferiblemente, las concentraciones de un ingrediente dado que se añaden a la composición para mejorar la longevidad se calculan sobre la base de los requerimientos de energía y de nutrientes del animal. De acuerdo con ciertos aspectos de la invención, los ingredientes que mejoran longevidad se pueden añadir en cualquier momento durante la fabricación y/o procesamiento de la composición. Esto incluye, sin limitación, la incorporación dentro de la formulación de la composición de alimentos para mascotas o suplementos dietéticos, o como un recubrimiento aplicado a la composición de alimentos para mascotas o suplemento dietético.

Las composiciones se pueden hacer de acuerdo con cualquier método adecuado en la técnica tales como, por ejemplo, que se describe en el "Waltham Book of Dog and Cat Nutrition", Ed. ATB Edney, capítulo por A. Rainbird, titulado "Una dieta equilibrada", páginas 57 -74, Pergamon Press Oxford.

En la presente invención se describen los métodos para aumentar la longevidad en un animal, incluyendo seres humanos, que comprende administrar al animal una formulación o composición que comprende la dieta de al menos tres ingredientes que mejoran la longevidad, cada ingrediente pertenece a una de las cinco categorías diferentes de ingredientes que mejoran longevidad imitando al menos uno de los efectos promotores de la restricción calórica, en el que las categorías son antioxidantes, agentes anti-glicación, reductores de peso corporal o la grasa corporal, promotores de sensibilidad alta a la insulina o bajo nivel de insulina en sangre o de glucosa en la sangre, y agentes anti-inflamatorios, en una cantidad efectiva para mejorar la longevidad en el animal. La composición es una composición de alimentos para mascotas o un suplemento dietético, tal como se ejemplifica en el presente documento. Los animales pueden incluir a los animales domésticos o de compañía tal como se describe anteriormente. Los animales pueden ser animales de compañía tal como un perro o un gato. La composición es un alimento o suplemento alimenticio formulado para el consumo humano, y se administra, o se consume por, un ser humano con el propósito de mejorar la longevidad. La formulación se administra sobre una base regular, el cual, en una realización, es al menos una vez al día. En ciertas realizaciones, la formulación se administra como parte de un régimen dietético diario durante al menos aproximadamente una semana, o al menos aproximadamente un mes, o al menos aproximadamente tres meses o más tiempo, hasta la duración de la vida del animal.

Las composiciones de la invención pueden administrarse al sujeto mediante cualquiera de una de la variedad de vías alternativas de administración. Tales vías incluyen, sin limitación a ellas, las vías oral, intranasal, intravenosa, intramuscular, intragástrica, transpilórica, subcutánea, rectal, y similares. Preferiblemente, las formulaciones o composiciones dietéticas se administran por vía oral. Tal como se utiliza aquí, el término "administración oral" o "administrar oralmente" significa que el sujeto ingiere, o un ser humano se orienta a alimentar, o alimenta, a un animal con una o más de las composiciones de la invención descritas en este documento.

De acuerdo a la presente invención el ser humano es instruido para suministrar la composición a un animal, tal orientación puede ser la que instruye y/o informa al ser humano que el uso de la composición puede y/o proporcionará el beneficio referenciado, por ejemplo, la mejora de la función cognitiva en el animal. Esta orientación puede ser una orientación oral (por ejemplo, a través de la instrucción oral a través de, por ejemplo, un médico,

5 veterinario u otro profesional de la salud, o los medios de comunicación, la radio o la televisión (es decir, la publicidad), o la orientación es por escrito (por ejemplo, a través de una orientación escrita de, por ejemplo, un médico, veterinario u otro profesional de la salud (por ejemplo, las recetas), a través de un profesional de ventas o de una organización (por ejemplo, a través de folletos de marketing, folletos, u otra parafernalia instructivos), medios de comunicación escritos (por ejemplo, Internet, correo electrónico, u otro por medios relacionados con un ordenador), y/o embalaje asociado con la composición (por ejemplo, una etiqueta presente en un recipiente que contiene la composición).

10 La administración puede suministrarse como parte de la dieta régimen normal del animal. Por ejemplo, una dieta régimen puede comprender la ingestión regular por parte del animal de una composición que comprende al menos tres ingredientes que mejoran la longevidad, en una cantidad eficaz para aumentar la longevidad del animal. La ingestión regular puede ser una vez al día, o dos, tres, cuatro o más veces al día, sobre una base diaria. El objetivo de la ingestión regular es proporcionar al animal con la dosis diaria preferida de los ingredientes que mejoran la longevidad, como se ejemplifica en el presente documento.

15 La dosis diaria de las composiciones de la invención se puede medir en términos de gramos de antioxidantes, agentes anti-glicación, reductores o el peso corporal o la grasa corporal, promotores de alta sensibilidad a la insulina o insulina baja en sangre o de glucosa baja en sangre, o agentes anti-inflamatorios por kg de peso corporal (PC) del animal, como se ejemplifica en el presente documento.

20 De acuerdo con los métodos de la invención, la administración de las composiciones de la invención, incluyendo la administración como parte de un régimen de dieta, puede abarcar un periodo de tiempo comprendido desde la gestación y a través de la vida adulta del animal.

25 Los siguientes ejemplos se proporcionan para describir la invención con mayor detalle. Ellos están destinados a ilustrar, sin limitar la invención.

Ejemplo 1

30 El protocolo de alimentación tenía once meses de duración. Quince ratones de un mes de vida [C57B1/6] fueron alimentadas con 24 g/wk [AIN-93M - Instituto Americano de Nutrición (AIN) fórmula dieta purificada para el mantenimiento de los roedores maduros] (excepto para el grupo bajo restricción calórica, tal como se especifica a continuación, que se alimentaron 18 g/wk durante once meses. Los tratamientos consistieron en la suplementación del protocolo básico de alimentación con uno o más de los tres cócteles siguientes:

35 Cóctel I:

Compuesto	Dosis (mg/kg dieta)
D-alfa tocoferol	500
Mezcla de carotenoides naturales	50
Selenometionina (39% selenio)	0,2 selenio
Ácido ascórbico (vitamina C)	450
Licopeno	50

40 Cóctel II:

Compuesto	Dosis (mg / kg dieta a menos que se indique lo contrario)
Tripicolinato de cromo	0,5
Extracto de semilla de uva	250
Monometionato de zinc	15 mg/Kg de zinc elemental (78 mg/Kg Zn metionina)
ALC (65%)	7,7 g/Kg
L-carnitina	490
L-acetilcarnitina	103
Carnosina	500

Cóctel III:

Compuesto	Dosis (mg / kg dieta a menos que se indique lo contrario)
Aceite de pescado	26,5 g/kg
Extracto de cuncumina	500

45 El diseño del protocolo es como se muestra a continuación:

Grupo	Identificación	Tamaño (n)	Tratamiento
-------	----------------	------------	-------------

1	201 LA (Dieta A)	15	Cóctel I
2	201 LB (Dieta B)	15	Cócteles I y II
3	201 LC (Dieta C)	15	Cócteles I y III
4	201 LD (Dieta D)	15	Cócteles I, II y III
5	201 LE (Dieta E)	15	No cóctel (control negativo)
6	201 LF (Dieta F)	15	Restricción calórica (RC) (Control positivo)

A la finalización del protocolo de alimentación de once meses, todos los animales que sobrevivieron fueron sacrificados. Se realizaron evaluaciones de las características fenotípicas, parámetros bioquímicos y los perfiles de expresión génica de músculo, tejido adiposo, y linfocitos, como se describe en los ejemplos a continuación. El músculo fue seleccionado a modo de ejemplo, ya que es un tejido post-mitótico en el que las células no se renovan. Como tal este tejido debe reflejar los daños y los cambios asociados en la expresión de genes relacionados con el envejecimiento. Los linfocitos fueron seleccionados como una fuente alternativa de la muestra debido a la accesibilidad de este tejido sin el uso de procedimientos invasivos como la biopsia. El tejido adiposo se examinó debido al efecto pronunciado de algunos de los tratamientos, a saber, las dietas que contienen Cóctel II, sobre el contenido de la almohadilla de grasa de los ratones.

Ejemplo 2

Los pesos corporales de los animales se midieron semanalmente durante el protocolo de once meses. Los resultados se muestran en la Figura 1. Como se puede apreciar, los más pesos altos del cuerpo en general se mantuvieron para el grupo de control (dieta E), con el mantenimiento del peso corporal similar por la dieta A (Cóctel I) y la dieta C (Cóctel I y III). Se observó una caída inicial pronunciada en el peso corporal en los animales Dieta F (RC); Sin embargo, al final del protocolo, pesos reducidos de manera similar se observó en los animales alimentados con dietas B (cóctel I y II), D (cóctel I, II y III) y F (RC).

La Figura 2 muestra los cambios en el cuerpo peso, peso de la canal vacía y almohadilla de grasa de peso de los animales de más de once meses del protocolo de alimentación. Los mayores cambios se observaron en los animales alimentados con dietas B (cóctel I y II), D (cóctel I, II y III) y F (RC). La mayoría de los cambios observados se debieron a la disminución en el peso de la almohadilla de grasa (Figura 2, panel inferior).

Las tasas de supervivencia de los animales en el protocolo se muestran en la Tabla 2-1 a continuación.

Tabla 2-1

	Dieta A (Cóctel I)	Dieta B (Cóctel I y II)	Dieta C (Cóctel I y III)	Dieta D (Cócteles I, II y III)	Dieta F (RC)	Dieta E (no tratamiento)
# ratón al comienzo	15	15	15	15	15	15
# ratón a los 11 meses	10	11	9	9	12	7
Tasa supervivencia	66,7 %	73,3 %	60,0 %	60,0 %	80,0 %	46,7 %

Resumen: En este protocolo de alimentación, las mezclas de nutrientes que contenían el cóctel II dieron como resultado un peso corporal y grasa corporal significativamente menor en comparación con los ratones control y todos los otros tratamientos, incluyendo la RC. La masa corporal magra fue similar a la de los ratones tratados con la RC.

La RC dio como resultado la tasa de supervivencia más alta (80%), seguido por la dieta B (cócteles I + II, 73%). Los ratones control tenían la tasa de supervivencia más baja (46%). Debido al pequeño tamaño de la muestra, no se determinó si la RC o cócteles I + II tuvieron un impacto estadísticamente significativo en la longevidad.

Ejemplo 3

Debido a que la peroxidación lipídica es un indicador del estrés oxidativo en células y tejidos, se evaluaron los efectos de la RC y las diversas dietas en la peroxidación de lípidos en el músculo. Los niveles de ácido graso de subproductos de peroxidación de malondialdehído (MDA) y 4-hydroxyalkenals (4-HDA) se determinaron en el músculo de ratones que consumieron dietas de cóctel A-D, así como en los jóvenes (5 meses de edad) y los ratones de edad (26 meses de edad) alimentados con la dieta control AIN-93M y ratones en la dieta de la RC (dieta F). Como se muestra en la Figura 3, los ratones alimentados con la dieta cóctel C (Cóctel I + III) se encontraron que exhibían altos niveles de peroxidación lipídica. Los niveles de peroxidación lipídica en estos ratones se aproximaban estrechamente los niveles observados en los ratones de edad alimentados con la dieta control AIN-93M. Por el contrario, los animales alimentados con dietas A (cóctel I), B (cóctel I + II, p <0,05) y D (cóctel I + II + III, p <0,05) demostraron niveles más bajos de la peroxidación lipídica en relación con los ratones viejos. De hecho, los niveles de peroxidación de lípidos en ratones que consumieron las dietas A, B, y D se aproximan más estrechamente los niveles de peroxidación observados en ratones jóvenes. Es de destacar que los ratones alimentados con las dietas

A, B, y D exhibieron niveles más bajos de la peroxidación lipídica que los ratones alimentados con la dieta de RC, y las dietas B ($P < 0,05$) y D ($p < 0,05$) produjeron niveles más bajos de la peroxidación de lípidos de los niveles observados en los ratones jóvenes. Dietas A, B ($p < 0,05$) y D ($p < 0,05$) produjeron niveles más bajos de la peroxidación de lípidos en relación con los ratones bajo RC, y las dietas B ($p < 0,05$) y D ($p < 0,05$) produjeron niveles más bajos de la peroxidación lipídica con relación a los ratones jóvenes.

Ejemplo 4

Se llevaron a cabo análisis de chip de ADN para determinar los genes que se vieron afectados significativamente por el envejecimiento en el músculo, y para determinar los efectos de la restricción calórica y las diferentes mezclas de nutrientes sobre la expresión de dichos genes. El chip de ADN de ratón 430A de Affymetrix (Affymetrix, Inc., Santa Clara, CA), que contiene secuencia de las agrupaciones creadas a partir de la base de datos UniGene (Build 107, junio de 2002, el Centro Nacional de Información Biotecnológica) fueron analizados utilizando el software operativo del chip de ratón de Affymetrix. Los datos se normalizaron, y se restó el ruido de fondo de los análisis.

Los genes sometidos al análisis de datos de chip de ADN fueron seleccionados de acuerdo a los siguientes criterios: 1) los genes que no fueron detectados en ratones jóvenes (5 meses de edad) fueron retirados; 2) las diferencias significativas en la intensidad de la señal en ratones jóvenes versus ratones viejos, fueron determinadas según la prueba t de Student (valor de $p < 0,05$ o $< 0,01$ (dos colas de distribución); y 3) Doble cambios en la intensidad de la señal: $> 1,2$ y $< -1,2$ en intensidad (que corresponde a 20% de activación o represión en el envejecimiento relativo a ratones jóvenes).

Los efectos de los diferentes regímenes de dieta se evaluaron para los genes seleccionados. Los ratones fueron alimentados con cada una de las dietas de como se describe en el Ejemplo 1. Si una dieta dada produjo un efecto preventivo sobre el envejecimiento fue evaluada en términos de intensidad de la señal en el chip de ADN. La siguiente fórmula se utilizó para determinar el efecto preventivo de cada dieta: $\{100 - [(tratamiento - joven) \times 100 / (joven - viejo)]\}$

De acuerdo con esta fórmula, para un gen dado, si los efectos observados para un régimen de dieta dada igualaron los efectos observados en ratones jóvenes, entonces esto significa que formulación dietética previene el cambio inducido por la edad en ese gen en un 100%. Si los efectos observados para un régimen de dieta dada eran más altos que los efectos observados en ratones jóvenes, la formulación de la dieta evita más de 100% del cambio en la expresión del gen asociado a la edad. Si se encontraron que los efectos observados para un régimen de dieta dada son inferiores a los efectos observados en ratones jóvenes, pero mayor que los efectos observados en los ratones viejos, la formulación de la dieta impide parcialmente los cambios en la expresión del gen inducidos por la edad. Si se encontraron que los efectos observados para un régimen de dieta fueron inferiores a los efectos observados en ratones viejos, entonces se consideró que el régimen de la dieta acelera los cambios en la expresión génica inducidos por la edad.

El cambio promedio en la intensidad de la señal para todos los genes seleccionados de tejido muscular del ratón para ratones alimentados cada dieta experimental con respecto a los ratones viejos, y los resultados se presentan en la Figura 4. Todas las dietas de cóctel previnieron parcialmente cambios la expresión génica del tejido muscular en relacionados con el envejecimiento en ratones viejos. Aunque las dietas B (Cóctel I + II) y C (Cóctel I + III) produjeron un promedio de prevención de poco menos de 30%, Dietas A (Cóctel I) y D (Cóctel I + II + III) produjeron un promedio de un poco más alto que el 30% de prevención. Se observó que los animales alimentados con la dieta F (RC régimen dietético) se produjo una prevención por encima de 40% de los cambios en la expresión génica inducidos por la edad.

El número de genes de tejido muscular en el que se encontraron las dietas experimentales que ejercían un efecto estadísticamente significativo ($p < 0,01$) se enumeran a continuación en la Tabla 4-1.

Tabla 4-1

Tipo de genes	Número
Proteínas reguladoras de la apoptosis	4
Proteínas de adhesión celular	12
Proteínas reguladoras ciclo celular/Crecimiento celular	23
Proteínas de organización del cromosoma	4
Proteínas del desarrollo / Diferenciación celular	13
Proteínas de metilación del ADN	3
Proteínas reparación ADN / Replicación ADN	7
Proteínas del metabolismo energético	22
Proteínas del metabolismo hormonal	5
Proteínas de la respuesta inflamatoria	20
Proteínas del metabolismo general	10
Factores neuronales	3

Proteínas de la fosforilación de proteínas/modificación de proteínas	15
Proteínas de la síntesis de proteínas	16
Proteínas del transporte de proteínas	16
Proteínas del metabolismo del ARN	7
Proteínas de la transducción de señales	22
Proteínas de la respuesta estrés	30
Proteínas estructurales	24
Factores de transcripción	34
Continuación tabla 4-1	
Proteínas transportadoras	16
Otras funciones	17
Funciones desconocidas	108
Efectos generales de las dietas (número total de genes)	431

5 Los cambios en el cuerpo que conducen al envejecimiento y las enfermedades relacionadas con el envejecimiento incluyen el aumento de la apoptosis inducida por el estrés, aumento de la inflamación, aumento del estrés oxidativo, la vía insulina IGF-1 comprometida y sensibilidad a la insulina comprometida. En consecuencia, la restricción calórica y las diversas dietas experimentales descritas en el presente documento fueron evaluadas por sus respectivos efectos sobre genes específicos relacionados con estos cambios. La Figura 5 muestra los efectos preventivos de la RC de las dietas cóctel sobre cambios en los genes de la apoptosis en el músculo de los ratones inducido por el envejecimiento. Todas las dietas de cóctel demostraron un efecto mensurable sobre los genes relacionados con la apoptosis en el tejido muscular en relación con los ratones viejos.

10 Los efectos de la RC y los cócteles dietéticos también se evaluaron para los genes específicos relacionados con la apoptosis. Como se muestra en la Tabla 4-2 a continuación, la RC y los cócteles de la dieta ejercieron efectos preventivos sobre aumento en los genes relacionados con la apoptosis inducido por el envejecimiento. Del mismo modo, como se muestra en la Tabla 4-3, la RC y los cócteles dietéticos ejercieron efectos preventivos sobre la disminución en los genes relacionados con la apoptosis inducida por el envejecimiento.

15 Tabla 4-2. Efectos preventivos (%) de aumento en los genes relacionados con la apoptosis inducido por el envejecimiento.

Tabla 4-2. Efectos preventivos sobre el incremento del envejecimiento inducido en genes relacionados con la apoptosis (%)

	Dieta A (I)	Dieta B (I+II)	Dieta C (I+III)	Dieta D (I+II+III)	Dieta F (RC)
Ciclina L2 (inhibición del crecimiento de células tumorales, promoción de la apoptosis)	86	51	48	78	82
Péptido delta inmunoreactivo inductor del sueño (Dsip 1)	47	-29	55	-77	86
Proteína Quinasa Quinasa 7 activadora del mitógeno (Map2K7)	47	94	70	51	36
Promotor asociado a la muerte Bcl (Bad)	-23	1	21	87	68
Gen similar al adenoma pleomórfico (Plag1 1)	-6	89	3	115	83

20 Tabla 4-3. Efectos preventivos (%) en disminución en los genes relacionados con la apoptosis inducida por el envejecimiento.

Tabla 4-3. Efectos preventivos sobre la disminución del envejecimiento inducido en genes relacionados con la apoptosis (%)

	Dieta A (I)	Dieta B (I+II)	Dieta C (I+III)	Dieta D (I+II+III)	Dieta F (RC)
Clusterina (sCLU: citoprotector, nCLU-proapoptosis)	23	23	-17	4	55
Precursor de proteína unión β-amiloide	36	29	55	38	25

25 A continuación, se evaluaron los efectos preventivos de la RC y los cócteles de la dieta sobre los cambios en los genes la respuesta de estrés relacionados con el envejecimiento en el músculo de ratones, cuyos resultados se muestran en la Figura 6. La respuesta a estrés a un aumento en el envejecimiento en el tejido muscular incluye un aumento de la expresión de las proteínas de choque térmico, aumento de la expresión de los genes inducibles por daños del ADN, y un aumento de la expresión de genes inducibles por estrés oxidativo. Todas las dietas de cóctel demostraron un efecto mensurable sobre los genes de respuesta al estrés relacionados con el envejecimiento en el

30 tejido muscular en relación con los ratones viejos (Figura 6).

Los efectos de la RC y los cócteles dietéticos también se evaluaron para los genes de respuesta a los estreses específicos en el músculo. Tabla 4-4 muestra los efectos preventivos de la RC y los cócteles de la dieta sobre el aumento inducido por el envejecimiento en las proteínas de choque térmico. Tabla 4-5 muestra los efectos preventivos de la RC y los cócteles de la dieta sobre el aumento inducido por el envejecimiento en los genes inducibles por daños de ADN. La Tabla 4-6 muestra los efectos preventivos de la RC y los cócteles de la dieta sobre el aumento en los genes inducibles por estrés oxidativo inducido por el envejecimiento. Tabla 4-7 muestra los efectos preventivos de la RC y los cócteles de la dieta sobre el aumento en los genes relacionados con el estrés en general inducido por el envejecimiento.

5

10

Tabla 4-4. Efectos preventivos (%) de la RC y las dietas de cóctel en el aumento de HSP inducido por el envejecimiento.

	Dieta A (I)	Dieta B (I+II)	Dieta C (I+III)	Dieta D (I+II+III)	Dieta F (RC)
Proteína de choque térmico 4 (HSP70)	24	36	57	31	45
Proteína de choque térmico 1, beta (Hsp84 o Hsp84-1, o Hsp90)	37	54	31	14	41
Proteína de choque térmico 2 (choque térmico proteína 27 kDa)	59	34	40	31	56

Tabla 4-5. Efectos preventivos de CR i dietas de cócteles al aumento de los daños genéticos inducidos al ADN provocados por el envejecimiento.

	Dieta A (I)	Dieta B (I+II)	Dieta C (I+III)	Dieta D (I+II+III)	Dieta F (RC)
Homólogo PRP19/PSO4 (DSB reparación ADN)	38	75	69	78	8
Proteínas 1 de unión a daños específicos del ADN (Ddbp1)	15	8	-6	-16	42
Proteínas 2 de unión a daños específicos del ADN (Ddbp2) (reparación genómica global/reparación de errores / supresor de tumores)	76	54	12	96	46
Factor nuclear I/C (replicación del AND)	149	69	-146	5	96

Tabla 4-6. Efectos preventivos (%) de la RC y las dietas de cóctel sobre el envejecimiento inducido por aumento de genes inducibles por estrés oxidativo.

15

Tabla 4-6.

	Dieta A (I)	Dieta B (I+II)	Dieta C (I+III)	Dieta D (I+II+III)	Dieta F (RC)
Glutación peroxidasa 4 (PHGPx)	34	36	25	61	53
Peroxiirredoxina 1 (tioredoxina peroxidasa 2)	59	44	30	21	52
Proteína interacción tioredoxina	95	82	82	58	123
Glutación reductasa 1 (Gsr)	47	25	46	33	54
Xantina deshidrogenasa	61	41	75	79	72
Proteínas quinasas activadas por mitógenos (Map2k7)	47	94	70	51	36

Tabla 4-7. Efectos preventivos (%) de la RC y dietas de cóctel en aumento en los genes relacionados con el estrés inducido por el envejecimiento.

Tabla 4-7.

	Dieta A (I)	Dieta B (I+II)	Dieta C (I+III)	Dieta D (I+II+III)	Dieta F (RC)
Proteína de unión al ARN fría inducible (supresión inducible por frío de la proliferación celular)	50	77	13	60	99
Factor 11b de la biogénesis peroxisomal (organización del peroxisoma y biogénesis)	66	64	61	38	92
Alfa - repetición pequeña de tetratricopeptido rico en glutamina (co-chaperona que se une al HSC70 y HSP70 y regula la actividad de ATPasa)	78	33	-50	-25	99

20

A continuación, se evaluaron los efectos preventivos de la RC y los cócteles de la dieta sobre los cambios en los genes relacionados con la respuesta inflamatoria en los músculos de los ratones relacionados con el envejecimiento, cuyos resultados se muestran en la Figura 7. Todas las dietas de cóctel demostraron un efecto mensurable sobre los genes de respuesta al estrés relacionadas con el envejecimiento en el tejido muscular con respecto a ratones viejos.

Los efectos de la RC y los cócteles dietéticos también fueron evaluados para los genes específicos de respuesta a la inflamación en el músculo. Como se muestra en la Tabla 4-8 a continuación, la RC y los cócteles dietéticos ejercieron efectos preventivos en aumento en los genes / inflamación relacionadas con la inmunidad inducido por el envejecimiento. Del mismo modo, como se muestra en la Tabla 4-9, la RC y los cócteles dietéticos ejercida efectos preventivos sobre disminución en los genes / inflamación relacionadas con la inmunidad inducida por el envejecimiento.

Tabla 4-8. Efectos preventivos (%) de la RC y las dietas de cóctel en aumento de la inflamación / relacionados inmunológico inducido por el envejecimiento.

Tabla 4-8.

	Dieta A (I)	Dieta B (I+II)	Dieta C (I+III)	Dieta D (I+II+III)	Dieta F (RC)
Proteína ubiquitina tioesterasa (OTUB1)	89	11	3	-49	80
Proteína de unión al núcleo del elemento promotor	46	14	50	24	79
Antígeno CD59a (potente inhibidor de la acción del complemento del complejo de ataque a la membrana)	49	78	92	110	54

Tabla 4-9.

	Dieta A (I)	Dieta B (I+II)	Dieta C (I+III)	Dieta D (I+II+III)	Dieta F (RC)
Proteína 1 de unión a la secuencia consenso interferon (Icsbp1)	24	23	4	12	22
Interleuquina 6	30	26	-8	-2	-15
Antígeno CD790B	43	66	-14	31	-20
Precursor de la citoquina pequeña inducible B13 (Cxcl13)	116	116	-12	120	98
Antígeno CD79A (CD79a)	39	70	-7	39	-7
Receptor Fc, IgE, afinidad baja II, α -polipéptido	-6	14	-8	2	-20
Receptor del complemento 2	41	38	-48	-10	-10
Precursor uteroglobina relacionada con proteína 2 (secretoglobina familia 3A, miembro 1, proteína anti-inflamatoria)	5	25	31	46	36
Receptor polimérico de la inmunoglobulina	-46	7	-38	-10	32

También se evaluaron los efectos globales de edad, la RC, y la variedad de las formulaciones de la dieta descritos en este documento sobre la expresión del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-I). Las intensidades de la señal IRS-I se determinaron por chips de ADN para el tejido muscular del ratón en ratones alimentados con cada una de las dietas de cóctel y en ratones alimentados con un régimen dietético de restricción calórica, y se compararon con las intensidades de señal de IRS-I en el tejido muscular de control de ratones jóvenes y ratones viejos (Figura 8). Los ratones alimentados con dietas de cóctel A (I), C (I + III) y D (I + II + III) mostraron las intensidades de señal más bajas para el IRS-I, que estaban sólo ligeramente por encima de las intensidades de señal de IRS observadas en el control de ratones viejos. Los ratones alimentados con la dieta cóctel B (I + II) mostraron la intensidad de la señal más alta entre las dietas de cóctel, que estaba sólo un poco por debajo de la intensidad de la señal observada en los controles jóvenes. Los ratones alimentados con la Dieta F (RC) mostraron la intensidad de la señal global más alta, la cual se determinó que era mayor que la intensidad de la señal observada en los ratones jóvenes de control.

Se evaluaron los efectos preventivos de la RC y los cócteles de la dieta sobre la reducción de la expresión de IRS-I del músculo inducida por el envejecimiento en el músculo de ratones, como se muestra en la Figura 9. En consonancia con los resultados observados para intensidad de señal del IRS-I (Figura 8), los ratones alimentados con las dietas cóctel A (I), C (I + III), y D (I + II + III) mostraron los efectos preventivos más bajos frente a la reducción de la expresión de IRS-I inducida por el envejecimiento (Figura 9). Los ratones alimentados con cóctel B (I + II) demostraron los efectos preventivos más fuertes en contra de la reducción en la expresión de IRS-I entre las dietas de cóctel probadas. Los ratones alimentados con el régimen dietético de RC demostraron un efecto preventivo significativamente más alto en relación con los ratones alimentados con cóctel de alimentación de ratones, que de hecho era un más alto que el efecto observado en los controles jóvenes.

Resumen: La restricción calórica ejerció una prevención por encima del 40% cambios en la expresión génica inducidos por la edad y retardó parcialmente algunos de los cambios inducidos por el envejecimiento en muchas vías que están involucradas en el proceso de envejecimiento y las enfermedades relacionadas con el envejecimiento, por ejemplo, genes de apoptosis, el estrés relacionado con los genes, la reparación del ADN, y la expresión de genes relacionados con la inflamación, y completamente impidió la disminución de la expresión de genes relacionados con la señalización de la insulina en el tejido muscular del ratón inducida por el envejecimiento. Todas las dietas de cóctel también impidieron parcialmente los cambios relacionados con el envejecimiento en la expresión génica del tejido muscular en relación con los ratones viejos. Dietas B (Cóctel I + II) y C (Cóctel I + III) produjeron un promedio de prevención de poco menos de 30%, Dietas A (Cóctel I) y D (Cóctel I + II + III) produjeron un promedio de ligeramente superior a la prevención de 30%. Además, las mezclas de nutrientes descritas en este documento invirtieron parcialmente algunos de los cambios inducidos por el envejecimiento en muchas vías que están involucradas en el proceso de envejecimiento y las enfermedades relacionadas con el envejecimiento, por ejemplo, genes de la apoptosis, los genes relacionados con el estrés, la reparación del ADN, y con la expresión de genes relacionados con la inflamación. El Cóctel I sólo demostró algún efecto preventivo sobre la disminución de expresión de IRS-I inducida por el envejecimiento. Los cócteles I + II demostraron efectos preventivos más altos sobre la disminución en la expresión de IRS-I inducida por el envejecimiento que cuando se empleó sólo el cóctel I.

Ejemplo 5

El Análisis con chips de ADN se llevaron a cabo para determinar los genes que se vieron afectados significativamente por el envejecimiento en los linfocitos, y para determinar los efectos de la restricción calórica y las diferentes mezclas de nutrientes sobre la expresión de dichos genes. El chip de ADN de ratón 430A de Affymetrix (Affymetrix Inc., Santa Clara, CA), que contiene secuencia de las agrupaciones creadas a partir de la base de datos UniGene (Build 107, junio de 2002 (National Center for Biotechnology Information) fue analizado utilizando el software operativo de Affymetrix GeneChip, tal como se describe en el Ejemplo 4. Los genes sometidos al análisis de datos de chip de ADN fueron seleccionados de acuerdo a los criterios establecidos en el Ejemplo 4, así como la evaluación de los efectos de los distintos regímenes de la dieta en los genes seleccionados.

Se calculó el cambio promedio en la intensidad de la señal para todos los genes seleccionados de tejido muscular del ratón para ratones alimentados con cada dieta experimental con respecto a los ratones viejos, y los resultados se presentan en la Tabla 5-1.

Tabla 5-1. Prevención de los cambios relacionados con el envejecimiento en la expresión génica en linfocitos por RC o la dieta

Función	(# de genes afectados)	Dieta A (I) / Viejo	Dieta B (I+II) / Viejo	Dieta C (I+III) / Viejo	Dieta D (I+II+III)/Viejo	Dieta F RC / Viejo
Ciclo celular/crecimiento celular	(7)	43	45	49	94	42
Biosíntesis de proteínas	(11)	26	22	14	24	24
Transporte de proteínas	(8)	27	28	21	30	35
Metabolismo ARN	(13)	43	62	51	55	48
Transducción de señales	(11)	33	33	32	22	37
Desconocido	(37)	41	46	39	45	37
Total	(127)	37	42	36	43	37

Como puede verse en la Tabla 5-1, todas las dietas de cóctel, así como la RC, previenen los cambios relacionados con el envejecimiento en la expresión génica de linfocitos relativa a ratones viejos. Dietas A, (Cóctel I), C (Cóctel I + III) y F (RC) produjeron un promedio de prevención de poco menos de 40%, dietas B (Cóctel I + II) y D (Cóctel I + II + III) produjeron un promedio ligeramente superior a la prevención de 40%.

Ejemplo 6

Los análisis de los chips de ADN se llevaron a cabo para determinar los genes que se vieron afectados significativamente por el envejecimiento en el tejido adiposo, y para determinar los efectos de la restricción calórica y las diferentes mezclas de nutrientes sobre la expresión de dichos genes. El chip de ADN de ratón 430A de Affymetrix (Affymetrix Inc., Santa Clara, CA), que contiene las secuencia de las agrupaciones creadas a partir de la base de datos UniGene (Build 107, junio de 2002, el Centro Nacional de Información Biotecnológica) fue analizado utilizando el software de funcionamiento de Affymetrix, tal como se describe en el Ejemplo 4. los genes sometidos al

análisis de datos de chips de ADN fueron seleccionados de acuerdo a los criterios establecidos en el Ejemplo 4, así como la evaluación de los efectos de los distintos regímenes de la dieta en los genes seleccionados.

5 La Figura 10 muestra un resumen de los cambios en la expresión génica del tejido adiposo relacionados con el envejecimiento. Como puede verse, 643 genes, que representan una variedad de diferentes funciones conocidas y desconocidas, exhibieron niveles alterados de expresión en ratones viejos en comparación con ratones jóvenes ($p < 0,01$).

10 La influencia de la RC o régimen dietético sobre la expresión génica relacionada con la edad en el tejido adiposo se muestra en la Figura 10 y en la Tabla 6-1.

Tabla 6-1. Resumen de Influencias dietéticas sobre cambios en la expresión génica en el tejido adiposo relacionados con el envejecimiento ($p < 0,01$ y $p < 0,05$).

Tabla 6-1. Resumen de influencias dietéticas sobre los cambios relacionados en la expresión génica en el tejido adiposo con el envejecimiento (a $p < 0,01$ y $p < 0,05$)

Función	Envejecimiento	RC 0,01/0,05	DIETA A 0,01/0,05	DIETA B 0,01/0,05	DIETA C 0,01/0,05	DIETA D 0,01/0,05
METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS	6	0 / 1	2 / 2	2 / 3	2 / 3	1 / 2
ANGIOGÉNESIS	5	2 / 3	0 / 0	0 / 3	0 / 1	0 / 2
APOPTOSIS	25	6 / 11	3 / 10	4 / 8	4 / 8	2 / 8
ADHESIÓN CELULAR	17	4 / 5	1 / 5	5 / 8	3 / 4	2 / 6
CRECIMIENTO CELULAR Y/O MANTENIMIENTO	36	10 / 15	3 / 11	6 / 10	5 / 15	9 / 13
PROLIFERACIÓN CELULAR	27	6 / 11	3 / 6	6 / 13	1 / 4	3 / 8
TRANSPORTE DE ELECTRONES Y SÍNTESIS DE ATP	3	0 / 0	0 / 0	0 / 2	0 / 0	0 / 0
REMODELACIÓN DE LA MATRIX EXTRACELULAR	5	0 / 1	0 / 0	1 / 1	0 / 0	0 / 1
RESPUESTA INMUNE E INFLAMACIÓN	32	11 / 15	3 / 7	6 / 16	3 / 6	5 / 9
METABOLISMO, METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS	10	2 / 3	1 / 2	2 / 3	0 / 1	3 / 4
ÁCIDOS GRASOS	3	0 / 2	0 / 1	2 / 2	0 / 1	2 / 2
METABOLISMO DE LÍPIDOS	17	1 / 6	2 / 3	5 / 7	0 / 3	5 / 8
METABOLISMO DE ÁCIDO NUCLEICO	16	6 / 8	3 / 6	1 / 7	3 / 6	1 / 1
DEGRADACIÓN DE PROTEÍNAS	7	2 / 4	5 / 7	0 / 1	3 / 5	0 / 3
METABOLISMO DE PROTEÍNAS	28	9 / 19	4 / 9	6 / 10	6 / 9	6 / 11
MODIFICACIÓN DE PROTEÍNAS	11	3 / 4	5 / 8	2 / 5	4 / 6	2 / 2
SÍNTESIS DE PROTEÍNAS	6	0 / 2	2 / 3	1 / 4	1 / 1	0 / 1
RESPUESTA A ESTIMULOS EXTERNOS	5	0 / 0	1 / 1	1 / 1	1 / 2	1 / 2
RESPUESTA AL ESTRÉS	20	6 / 9	2 / 6	3 / 8	1 / 4	4 / 6
SEÑAL DE TRANSDUCCIÓN	55	15 / 24	11 / 18	11 / 20	8 / 18	10 / 14

TRANSCRIPCIÓN	62	12 / 30	6 / 8	9 / 19	6 / 10	7 / 17
TRANSPORTE	46	17 / 24	13 / 18	10 / 18	8 / 18	9 / 16
DESCONOCIDO	118	25 / 51	16 / 36	20 / 46	18 / 39	22 / 43

5 Como puede verse en la Figura 11, la RC y cada una de las dietas AD (y una combinación) impidieron determinados porcentajes de los cambios observados en la expresión génica relacionados con el envejecimiento. La mayor influencia se observó con la RC; Sin embargo, también se observaron influencias significativas con cada una de las dietas probadas.

En la Tabla 6-1 se presenta un desglose del gen influenciado por función.

10 Las Figuras 12-16 muestran diferentes análisis de los datos. En estos análisis, representan gráficamente la influencia de la RC o cada una de las cuatro dietas sobre los cambios en la expresión de genes particulares relacionados con el envejecimiento. Sólo se mostraron los genes que tienen un cambio en la expresión relacionado con la edad y una RC o cambios en la expresión relacionados con la dieta. El eje X de cada gráfico representa el aumento o disminución de la expresión de un gen en el antiguo frente ratones jóvenes. El eje Y de cada gráfico representa el incremento veces o disminución en la expresión de genes de ese gen como un resultado del tratamiento (RC o una de las dietas AD). Así, por ejemplo, si un gen particular exhibe un aumento de diez veces en la expresión de edad frente a los ratones jóvenes, y exhibe una disminución de seis veces en la expresión como resultado del tratamiento dietético, se dice que el tratamiento para prevenir o revertir la relacionada con la edad cambio en la expresión de ese gen particular. En consecuencia, los cuadrantes derecho superior izquierda e inferior de cada parcela que se muestran en las Figuras 12 a 16 representan los genes cuya cambio en la expresión se puede evitar, al menos en parte, por una intervención dietética relacionada con la edad. Por el contrario, la parte superior derecha y los cuadrantes inferior izquierda de cada parcela se muestran en las

25 Figuras 12-16 representan genes cuya relacionada con la edad cambio en la expresión es probable que no influir por la intervención dietética.

30 Como se puede ver en las Figuras 12-16, del número de genes cuya expresión se vio afectada por el envejecimiento y por los tratamientos dietéticos respectivos, una gran mayoría de los cambios relacionados con el envejecimiento fueron prevenidos o revertidos, en un grado variable, por el tratamiento dietético. Estos resultados variaron desde el 68% (Dieta D, cócteles I + II + III) al 97% (RC).

35 Para resumir los datos presentados anteriormente, se observó que la RC impidió que el mayor número de cambios asociados en la expresión de genes del tejido adiposo con la edad. Las dietas A, B, C y D también se opusieron al desarrollo de muchos cambios en la expresión génica asociados con la edad. Como un ejemplo, se observó que la expresión Pltp se incrementó en todas las dietas, posiblemente debido a la influencia de Cóctel I, que estaba presente en todas las dietas.

40 La proteína CD59a se sabe que es un regulador del complejo de ataque de membrana (cascada complementada). Se examinó la expresión de este gen en ratones viejos en comparación con jóvenes, y la influencia de los regímenes dietéticos. Los resultados se muestran en la Figura 17. Como puede verse en la Figura, la expresión de este gen aumenta en sujetos de edad en 1,6 veces en comparación con sujetos jóvenes. Notablemente, la RC y cada una de las dietas A-D fueron capaces de disminuir la expresión de este gen en comparación con el control "viejo" y, en algunos casos, incluso por debajo del valor observado en el control "joven".

45 La presente invención no está limitada a las realizaciones descritas y ejemplificadas anteriormente, sino que es posible variarla y modificarla dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación dietética que comprende cinco categorías de ingredientes que mejoran la longevidad por simulación de menos uno de los efectos promotores de la longevidad por restricción calórica, en la que las categorías son:
- 10 (a) antioxidantes;
 (b) agentes anti-glicación;
 (c) reductores de peso corporal o la grasa corporal;
 (d) promotores de alta sensibilidad a la insulina o baja insulina o glucosa en la sangre; y
 (e) agentes anti-inflamatorios.
- 15 2. Formulación de acuerdo a la reivindicación 1, donde los antioxidantes son solubles en agua; opcionalmente los antioxidantes solubles en agua incluyen uno o más de entre de vitamina C, polifenoles, proantocianidinas, antocianinas, bioflavonoides, una fuente de selenio, ácido alfa-lipoico, glutatión, catequina, epicatequina, epigallocatequina, galato de epigallocatequina, galato de epicatequina o cisteína; opcionalmente donde la fuente de selenio es al menos una de entre de selenito de sodio, selenito de sodio o L-selenometionina.
- 20 3. Formulación de acuerdo a la reivindicación 1, donde los antioxidantes son solubles en grasa incluyen uno o más de entre vitamina E, tocoferol gamma, alfa-caroteno, beta-caroteno, luteína, zeaxantina, retinol, astaxantina, criptoxantina, carotenoides mixtos naturales, el licopeno o resveratrol.
- 25 4. Formulación de acuerdo a la reivindicación 1, conteniendo antioxidantes son solubles en agua y antioxidantes solubles en grasa, donde opcionalmente los antioxidantes incluyen vitamina E, la vitamina C, los carotenoides naturales, una fuente de selenio, y el licopeno.
- 30 5. Formulación de acuerdo a la reivindicación 1, donde los agentes anti-glicación incluyen uno o más dentro del grupo de la carnosina o aminoguanidina.
- 35 6. Formulación de acuerdo a la reivindicación 1, donde los reductores del peso corporal y los reductores de la grasa corporal, incluye uno o más dentro del grupo del ácido linoleico conjugado, L-carnitina, L-acetilcarnitina, piruvato, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos de cadena media, los triglicéridos de cadena media, o isoflavonas de soya y sus metabolitos.
- 40 7. Formulación de acuerdo a la reivindicación 1, donde los promotores de alta sensibilidad a la insulina o baja insulina en sangre y glucosa en sangre incluyen uno o más dentro del grupo que comprende una fuente de cromo, canela, extracto de canela, los polifenoles de la canela y el hamamelis, extracto del fruto del café, el ácido clorogénico, ácido cafeico, una fuente de zinc, o el extracto de semilla de uva.
- 45 8. Formulación de acuerdo a la reivindicación 1, donde los agentes antiinflamatorios incluyen uno o más de una fuente de ácidos grasos omega-3 o de una fuente de curcumina; opcionalmente donde (a) la fuente de ácidos grasos omega-3 es al menos uno dentro del grupo que comprende ácido α -linolénico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, semilla de lino, aceite de lino, las nueces, el aceite de canola, germen de trigo, o aceite de pescado: o (b) donde la fuente de la curcumina es (1,7-bis-(4-hidroxi-3 metoxifenil)-hepta-1,6-dieno-3,5-diona; 1-(4-hidroxifenil)-7-(4-hidroxi-3-metoxifenil) hepta-1,6-dieno-3,5-diona; 1,7-bis-(4-hidroxifenil)-hepta-1,6-dieno-3,5-diona), demetoxicurcumina o bisdemetoxicurcumina.

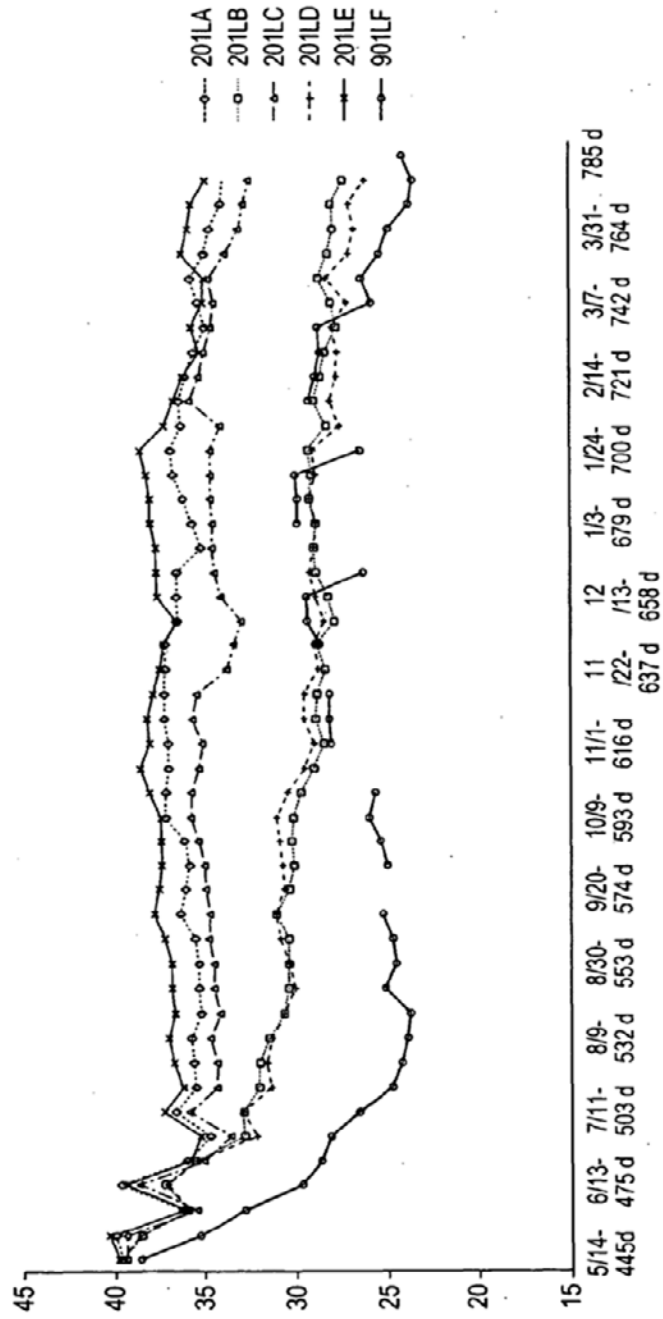


FIG. 1

Cambios en el Peso Corporal (PC), peso de la canal vacía (PCV) en ratones de LifeGen después de 11 meses de alimentación.

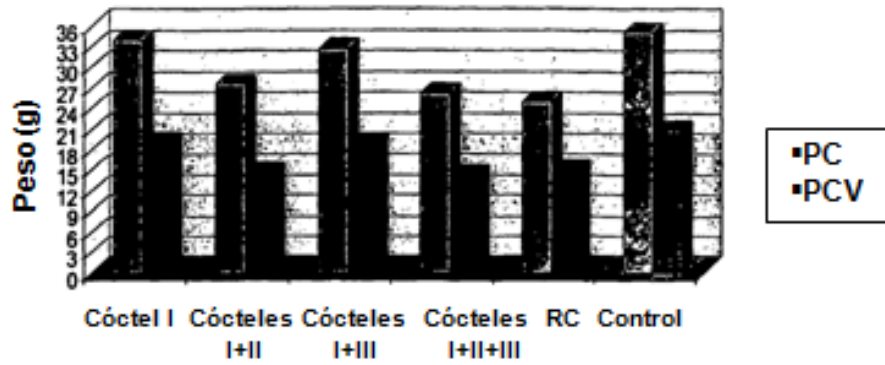


FIG. 2A

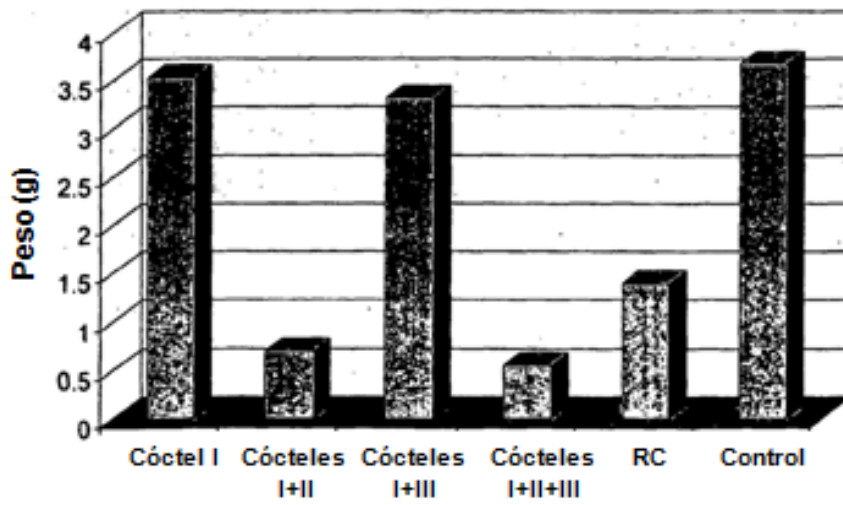


FIG. 2B

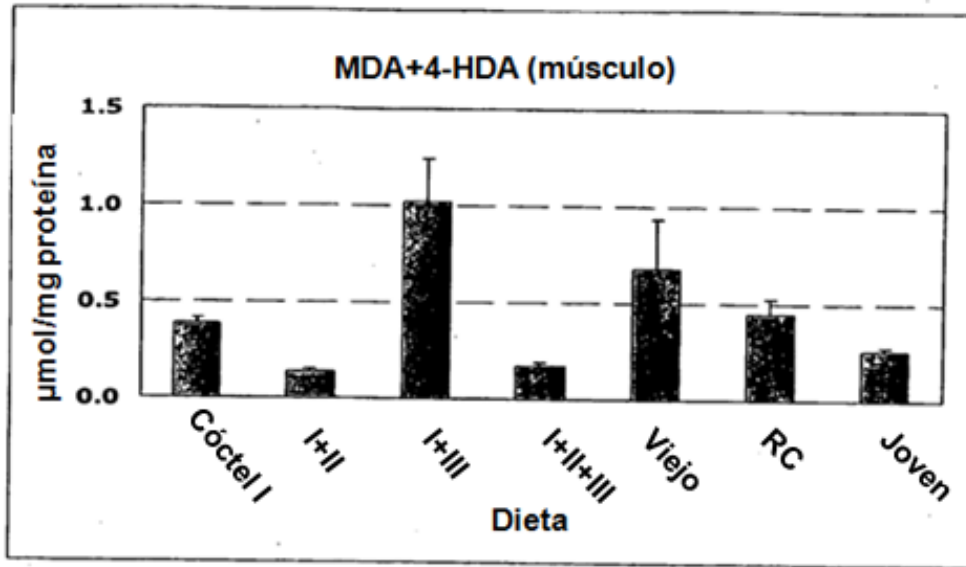


FIG. 3

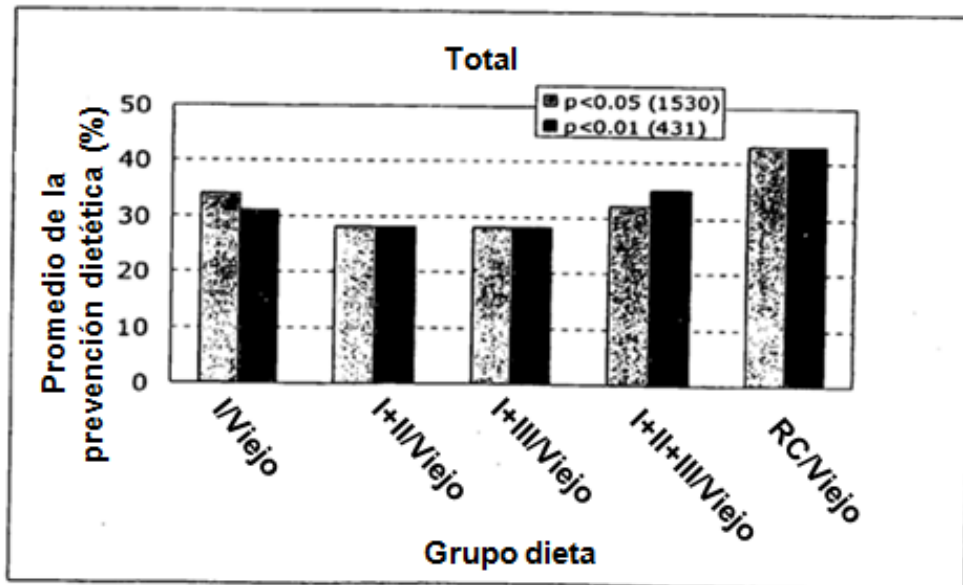


FIG. 4

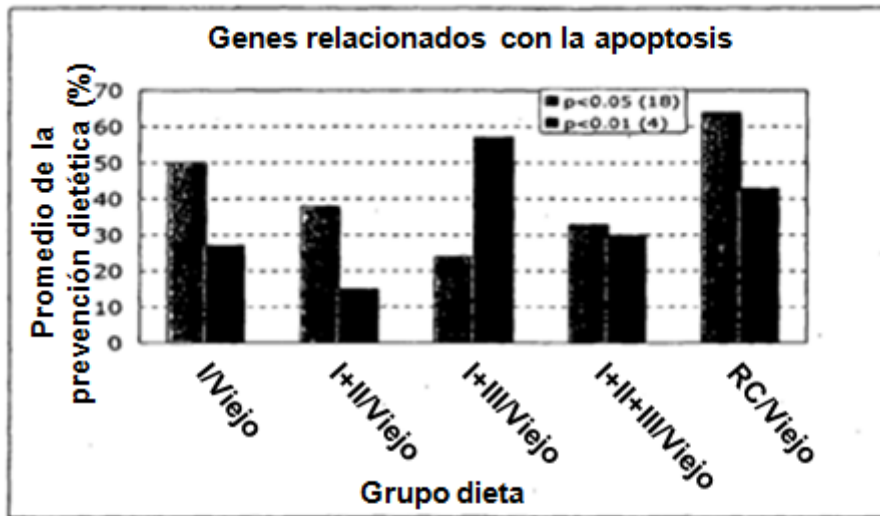


FIG. 5

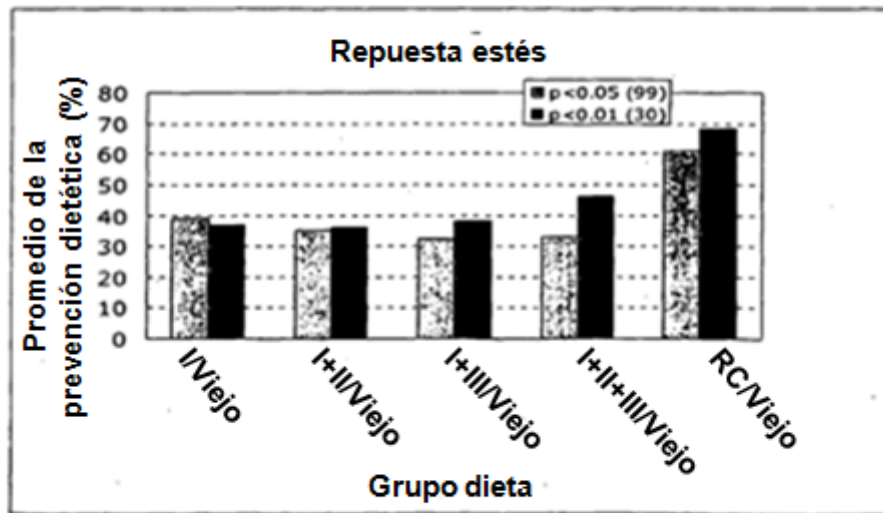


FIG. 6

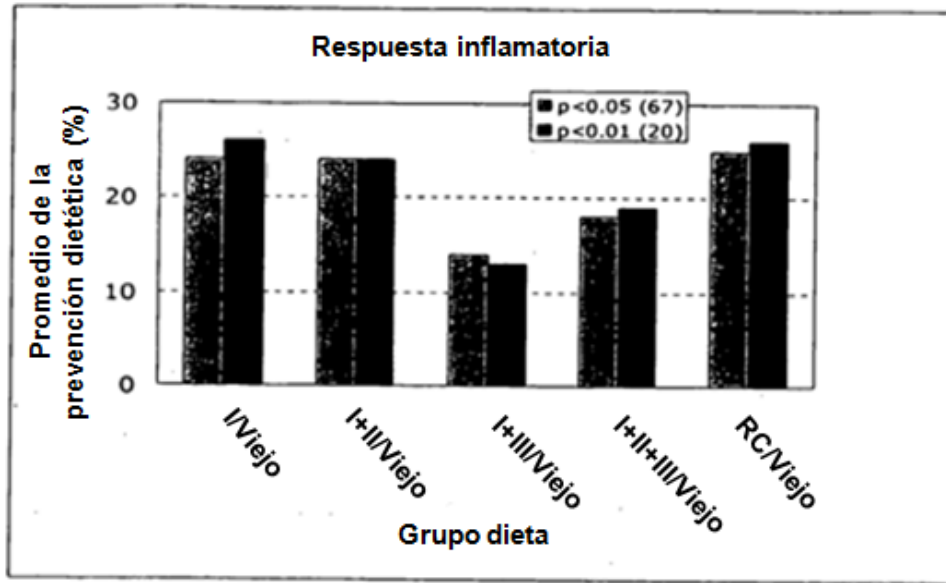


FIG. 7

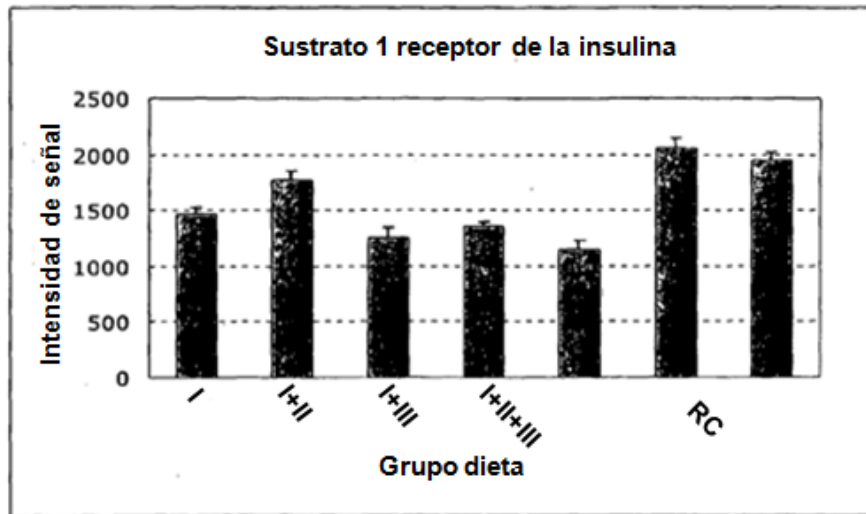


FIG. 8

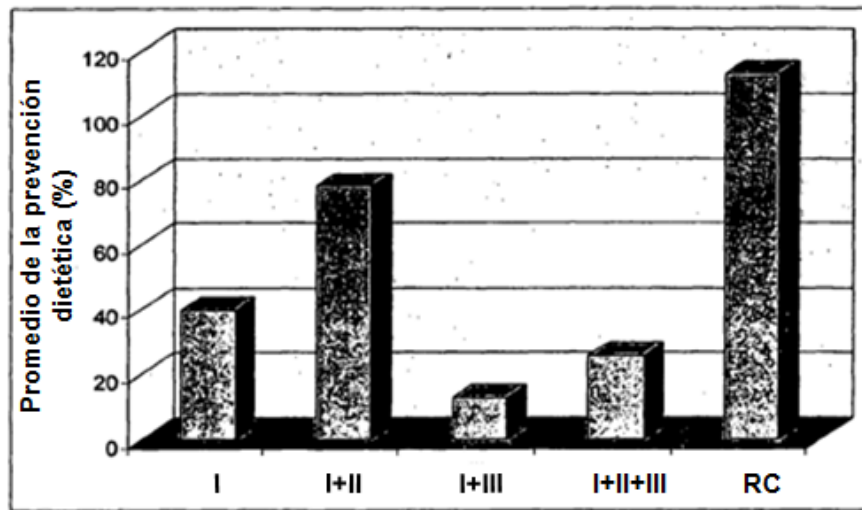


FIG. 9

Resumen de los cambios en la expresión de los genes del tejido adiposo relacionados con el envejecimiento

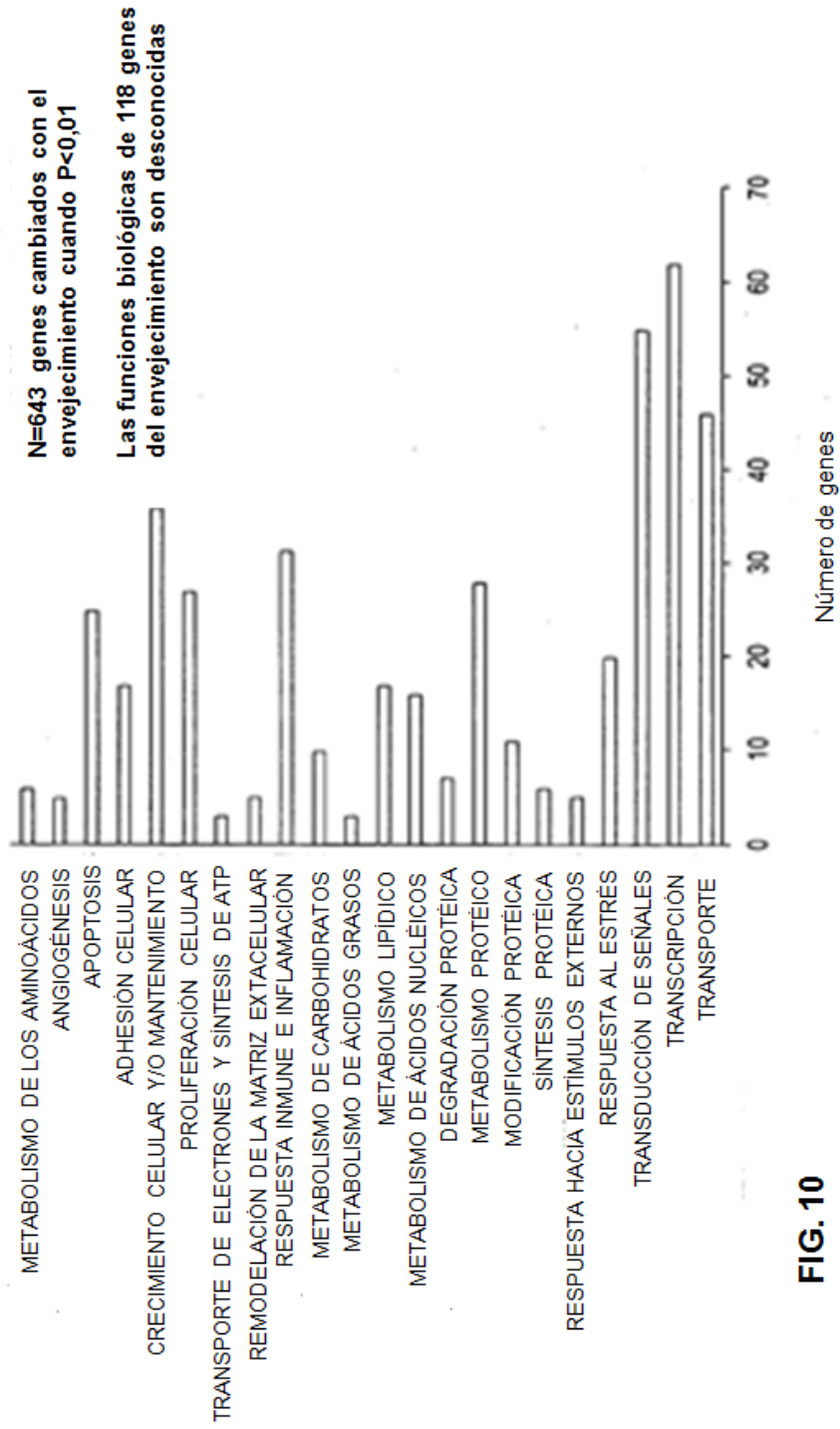


FIG. 10

Resumen de las influencias dietéticas en los cambios de la expresión genética relacionados con la edad

Genes cambiados por el envejecimiento (N=643, P<0,01)

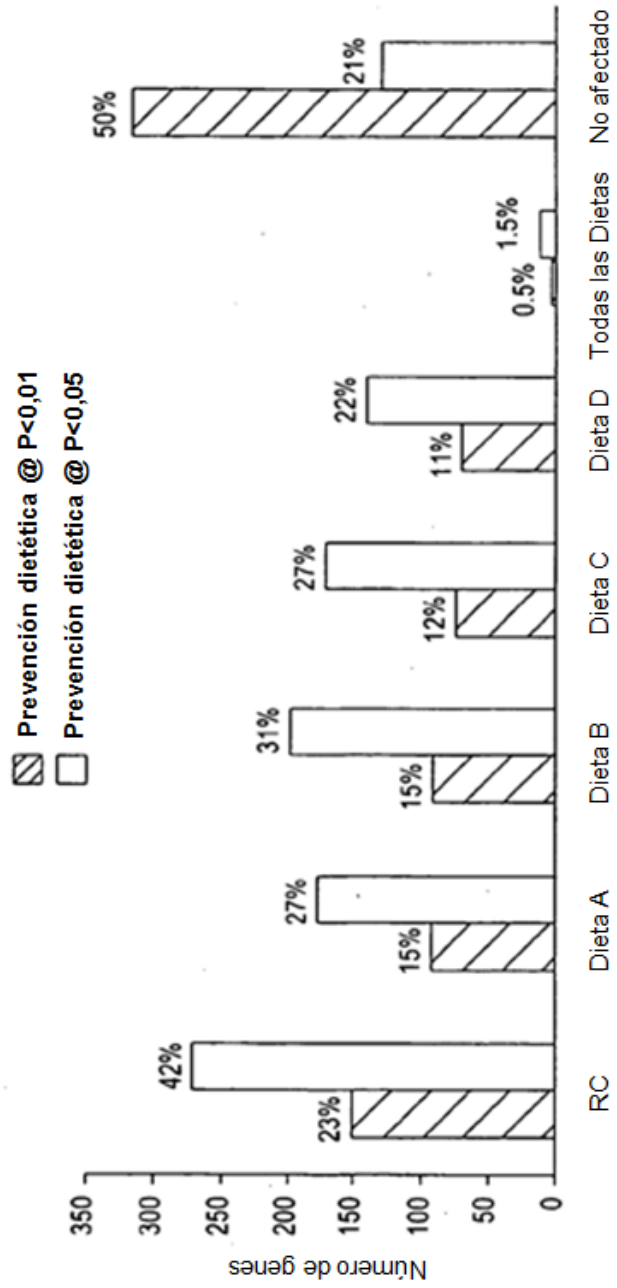


FIG. 11

Capacidad del RC para retardar los cambios en la expresión génica relacionados con el envejecimiento

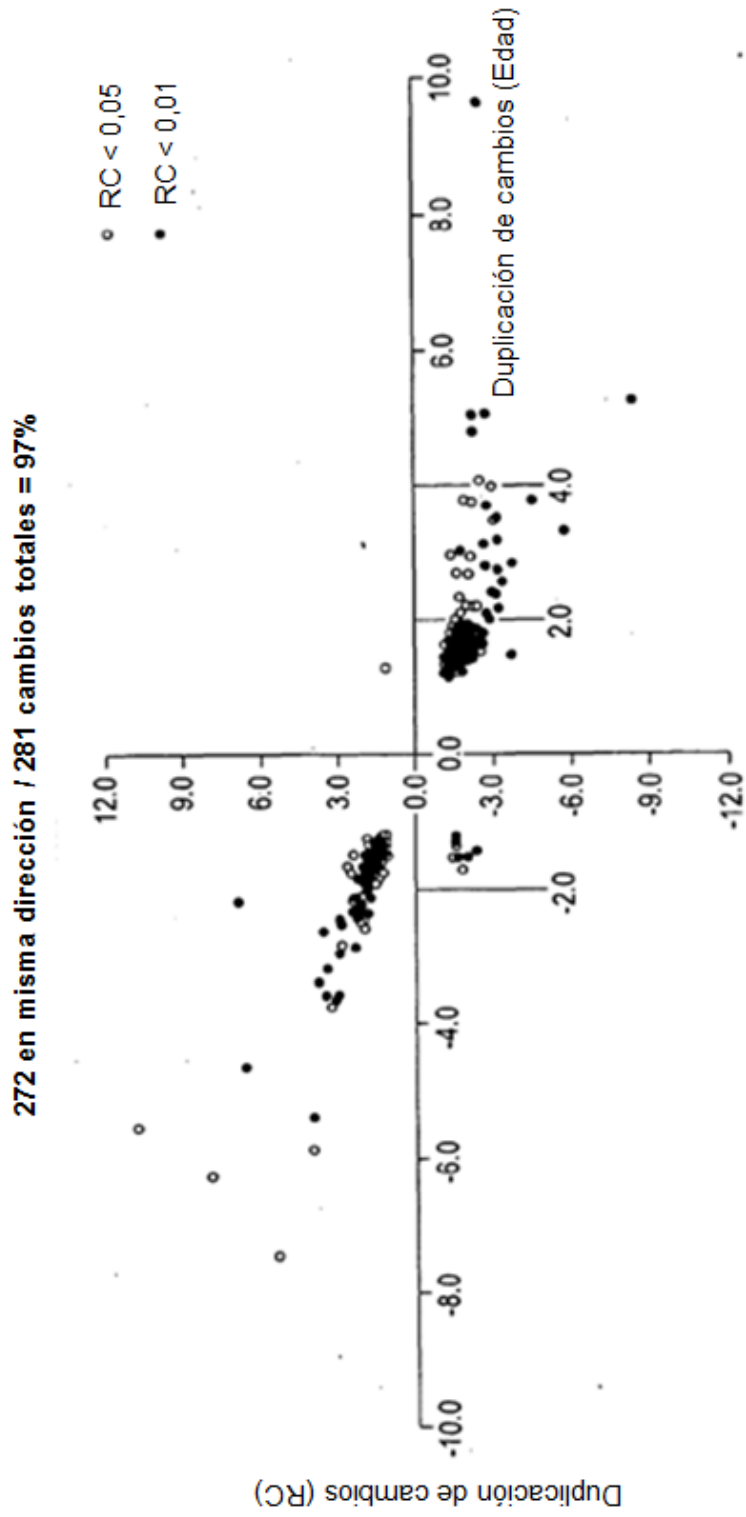


FIG. 12

Capacidad de la dieta A para retardar los cambios en la expresión génica relacionados con el envejecimiento

178 en misma dirección / 187 cambios totales = 95%

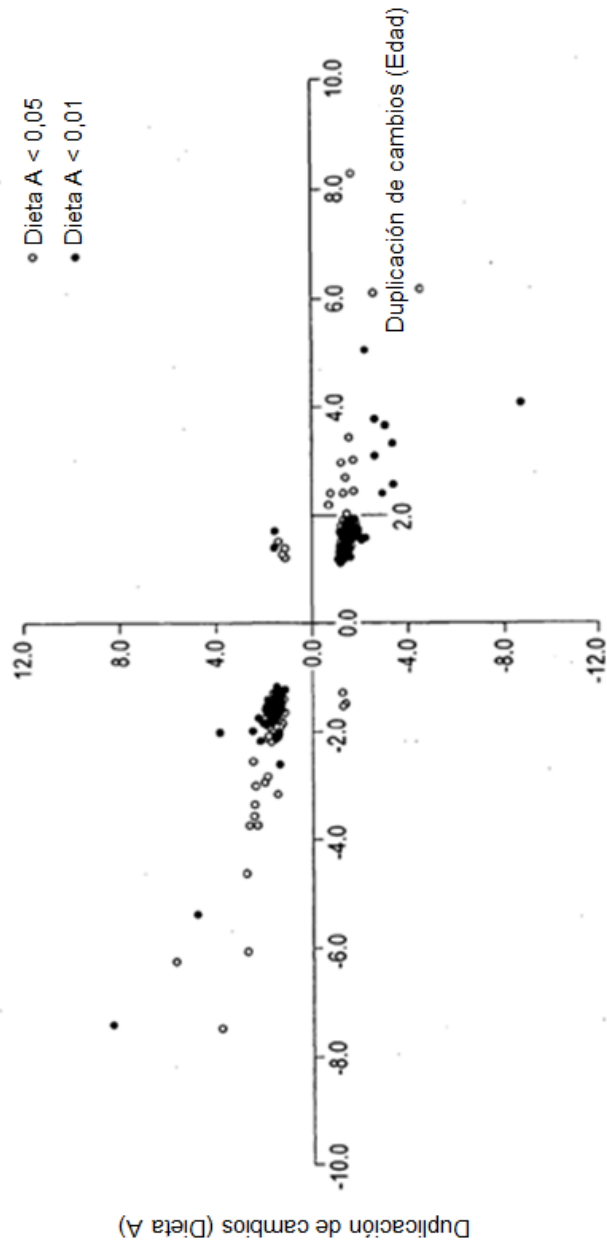


FIG. 13

Capacidad de la dieta B para retardar los cambios en la expresión génica relacionados con el envejecimiento

199 en misma dirección / 240 cambios totales = 83%

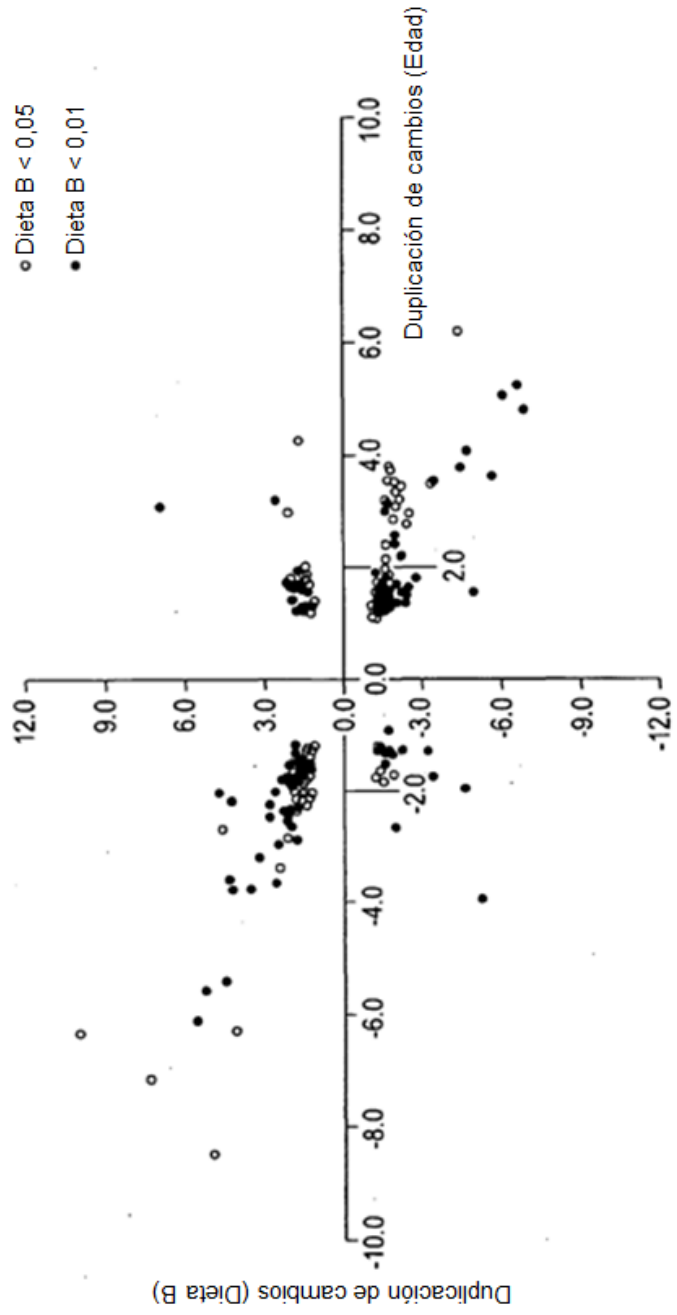


FIG. 14

Capacidad de la dieta C para retardar los cambios en la expresión génica relacionados con el envejecimiento

171 en misma dirección/179 cambios totales = 95%

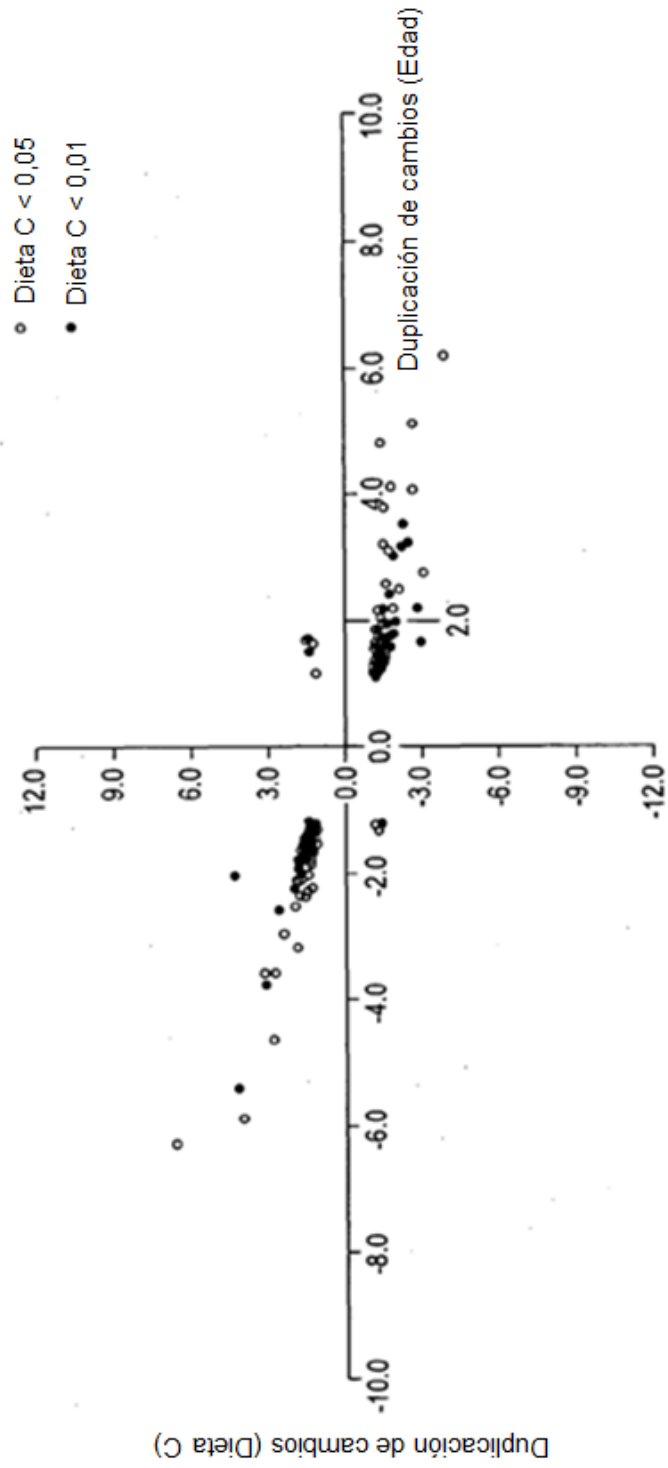


FIG. 15

Capacidad de la dieta D para retardar los cambios en la expresión génica relacionados con el envejecimiento

140 en misma dirección / 205 cambios totales = 68%

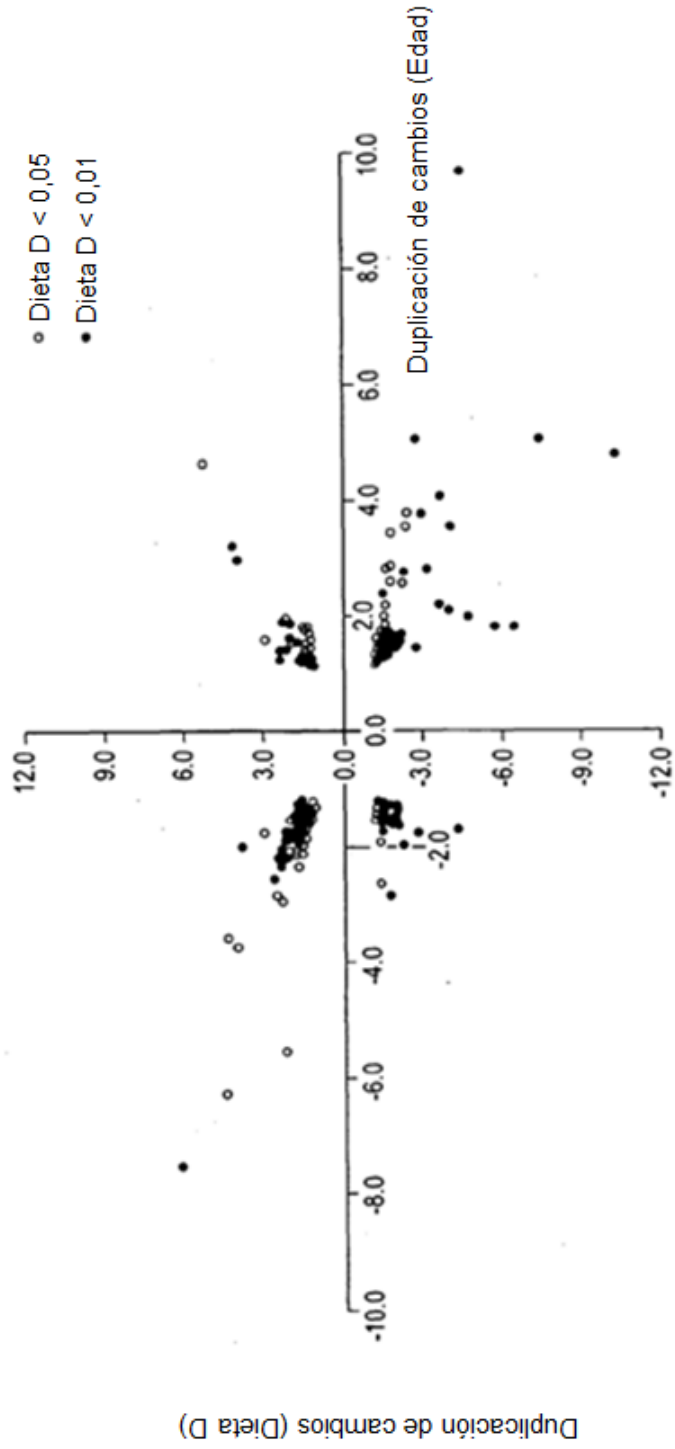
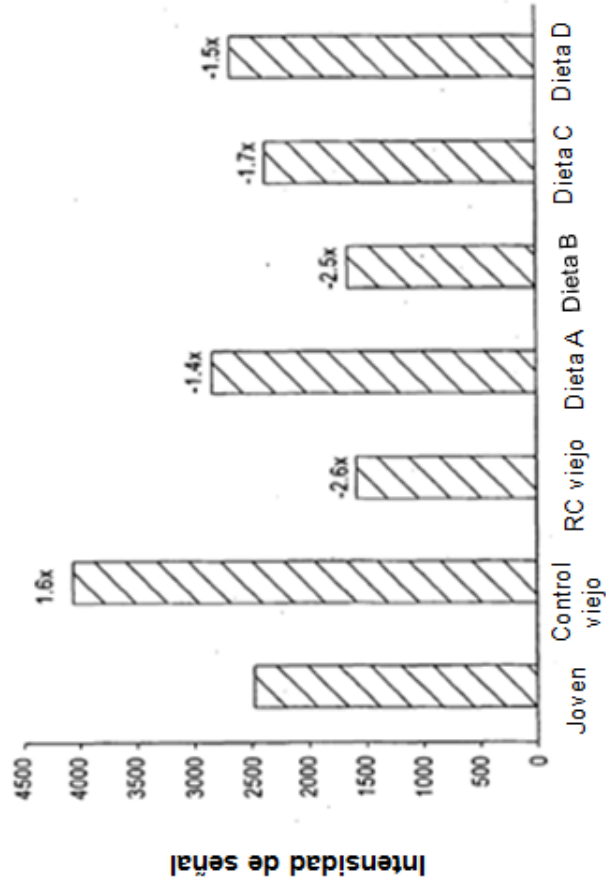


FIG. 16

Resumen de las influencias de la dieta sobre los cambios en la expresión de CD59 relacionados con el envejecimiento



Regulador del complejo de ataque a la membrana (cascada complemento); incremento con la vejez y disminución (vs. Control viejo) con todas las dietas.

FIG. 17