

## ¿PODRÍA LA RESTRICCIÓN CALÓRICA PROLONGAR LA VIDA EN HUMANOS?

por PABLO GARCÍA-BARRANQUERO\*, ANA SORIANO-ARROQUIA†

\*CONTRATO DE INVESTIGACIÓN FPU DEL MEDC, ESTUDIANTE DE DOCTORADO EN EL DEPARTAMENTO DE FILOSOFÍA, ÁREA DE LÓGICA Y FILOSOFÍA DE LA CIENCIA, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA, ESPAÑA, 29071, MÁLAGA

† MRC-ARTHRITIS RESEARCH UK CENTRE FOR INTEGRATED RESEARCH INTO MUSCULOSKELETAL AGEING (CIMA) PhD STUDENTSHIP, INSTITUTE OF AGEING AND CHRONIC DISEASE, UNIVERSITY OF LIVERPOOL, REINO UNIDO, WILLIAM HENRY DUNCAN BUILDING, 6 WEST DERBY STREET, LIVERPOOL

PABLOGARCIA@UMA.ES

Palabras clave: envejecimiento, restricción calórica, extensión de la vida, vida máxima  
Keywords: aging, caloric restriction, life extension, lifespan

Enviado: 8 de Octubre de 2016  
Aceptado: 2 de Noviembre de 2016

La restricción calórica, o la reducción de la ingesta calórica sin malnutrición, es actualmente una de las intervenciones más interesantes y controvertidas en el campo de la biogerontología. Es conocida por ser la única que extiende la *vida máxima* en una amplia gama de especies, incluyendo mamíferos. Varios experimentos han demostrado la eficacia de la restricción calórica. Sin embargo, los efectos secundarios y las implicaciones a largo plazo están aún por determinar en los humanos. A continuación exponemos algunos de los experimentos más importantes realizados hasta el momento en mamíferos y discutimos sobre el impacto potencial que este tipo de intervenciones tendrían en la sociedad futura.

*Caloric restriction, or the reduction of caloric intake without malnutrition, is nowadays one of the most exciting and controversial interventions in the biogerontology field. It is known to be the only one to extend lifespan in a wide range of species, including mammals. Several experiments have proven the effectiveness of caloric restriction. However, its side effects and long-term implications in humans are still to be determined. Here, we collect some of the most important experiments done so far in mammals and discuss about the potential impact that this kind of intervention would have in the future society.*

Osborne y sus colaboradores<sup>[1]</sup> publicaron en 1917 un artículo en *Science* en el cual demostraban que una disminución en la ingesta de alimentos en ratas era capaz de desacelerar su crecimiento y de aumentar la duración de sus vidas. Casi dos décadas después, más concretamente en los años 30, McCay y Crowell<sup>[2]</sup> observaron que las ratas de laboratorio que se alimentaban con una dieta fuertemente reducida en calorías, manteniendo los nutrientes vitales para su existencia, aumentaban su longevidad dos veces más de lo esperado. Tuvo que pasar bastante tiempo para que Walford y su brillante alumno Weindruch<sup>[3]</sup> llegaran a la conclusión de que la restricción de la ingesta calórica en los ratones de laboratorio incrementaba su longevidad en comparación con un grupo de ratones con una dieta normal. Incluso, y es lo más interesante, estos ratones llegaron a: i) mantener una apariencia juvenil durante más tiempo; ii) ampliar sus niveles de actividad; iii) disminuir la aparición de enfermedades asociadas al envejecimiento. La intervención para prolongar la vida a través de la restricción de la ingesta de alimentos se denominó inicialmente como *restricción alimenticia*, más tarde se utilizó el término, bastante vago desde un punto de vista científico, *restricción dietética*, para finalmente afianzarse, con un mayor rigor conceptual, el de *res-*

*tricción calórica*<sup>[4]</sup>. La *restricción calórica* (a partir de ahora RC) en la actualidad se define como la reducción drástica de la ingesta calórica sin entrar en proceso de malnutrición<sup>[5]</sup>. Kirkwood, científico conocido por su famosa «Teoría del soma perecedero» (*Disposable Soma Theory*) del envejecimiento, dice lo siguiente:

«La *restricción alimentaria*, también llamada «*subalimentación sin malnutrición*», proporciona todos los nutrientes necesarios, pero con un aporte energético total reducido. Durante muchos años se ha estado discutiendo acerca de la importancia relativa de las reducciones de proteínas, grasas y carbohidratos, pero las investigaciones más recientes indican que esto importa poco. Mientras no falten los nutrientes esenciales, da lo mismo que la restricción se deba a las grasas, los carbohidratos o las proteínas. Lo que cuenta son las calorías<sup>[6]</sup>.»

La RC es uno de los temas más controvertidos y apasionantes de la biología del envejecimiento<sup>[7]</sup>. Es la única intervención que ha demostrado tener la capacidad de prolongar la vida en diferentes animales: desde moscas, peces o pulgas de agua hasta algunos mamíferos cercanos evolutivamente al ser humano como pueden ser hámsteres, monos *Rhesus* y algunas cepas de ratas y ratones. Existen una serie de

experimentos en ratas que han demostrado que solo la RC es capaz de prolongar tanto la *esperanza de vida media* como la *vida máxima*; mientras que otras intervenciones, como el ejercicio físico a largo plazo, son capaces de alargar la *esperanza de vida media*, pero no la *vida máxima*<sup>[8]</sup>. Aubrey de Grey<sup>[9]</sup> comparte esta idea. Él considera que la RC es una intervención que incide en la manipulación ambiental pero no en los niveles que él denomina como retarda-ción (retraso) o reversión del envejecimiento. Sostiene que se deben incluir en este primer nivel, al igual que una dieta como la que describimos más adelante, los siguientes tratamientos: el hecho de pasar (más) hambre y frío, una disminución de la respiración o el consumo de jalea real.

Sin embargo, estudios más recientes constatan que una RC en la que, particularmente, las proteínas se ven altamente reducidas, tiene mayor efecto en la *esperanza de vida* tal y como se ha visto en ratones. Una RC baja en proteínas y rica en hidratos de carbono aumenta un 20 % la *esperanza de vida* en estos animales mediante la reducción de estrés mitocondrial y radicales libres que producen daño celular<sup>[10]</sup>. Esto explicaría por qué la isla japonesa de Okinawa comprende la población con mayor proporción de centenarios del mundo (185 por millón), ya que, su dieta, aparte de un menor contenido calórico en comparación con los principales países europeos y Estados Unidos, está basada en una proporción de ingesta de proteína muy inferior a la de carbohidratos. Los habitantes de Okinawa consumen, por término medio, solo el 80 % de las calorías que ingiere el resto de la población japonesa. El menú contiene, principalmente, aceites de pescado, vegetales y productos derivados de la soja<sup>[6]</sup>. Si consideramos una dieta de mantenimiento típica para un varón que trabaje de 2000 calorías diarias (con ejercicio físico muy moderado), habría que comenzar a reducir su ingesta hasta las 1600 calorías. Algo probablemente poco viable y con posibles efectos secundarios, al menos a corto plazo, en la productividad y en la salud física y mental de los trabajadores; efectos como la sensación de hambre, irritabilidad, flaqueza y bajo estado de ánimo<sup>[11,12]</sup>. Las repercusiones que podría tener este tipo de intervenciones a largo plazo en la sociedad estarían por determinarse.

A pesar de todo, existe aún cierta controversia respecto a los potenciales beneficios que la RC podría tener en primates. A día de hoy, dos estudios independientes se están llevando a cabo en monos *Rhesus*. Aunque quedan años para obtener los resultados finales, los datos preliminares indican que un 50 % de RC parece tener efectos positivos en la salud de los monos: reduce el riesgo de padecer enferme-

dades cardiovasculares y cáncer, previene la diabetes mellitus tipo 2 y atenúa la pérdida de músculo asociado al envejecimiento, aparte de un evidente mejoramiento físico en comparación con monos ancianos sometidos a una dieta normal. No obstante, ambos estudios muestran contradicciones en cuanto al efecto que la RC podría tener en la *esperanza de vida*: uno asegura que la RC aumenta la vida de los monos, mientras que el otro estudio no constata diferencias significativas en comparación con el grupo control<sup>[13,14]</sup>.

Además, para que los efectos de la RC no sean negativos, esta no se debería realizar en las primeras etapas del desarrollo del individuo (en seres humanos sería muy poco aconsejable, ya que pueden aparecer serios problemas como la atrofia en el crecimiento o el retraso en la maduración del sistema nervioso). Al menos así lo corroboran estudios en ratones C57BL/6J, en los que se ha visto que hay un aumento de la mortalidad cuando se produce un 40 % de RC en ratones sexualmente inmaduros; sin embargo, si la RC al 40 % se realiza cuando los ratones ya son adultos y sexualmente maduros, la *vida máxima* aumenta un 15 %<sup>[15,16]</sup>. Curiosamente, otros estudios indican que la RC puede prolongar la vida hasta un 40 % en ratas independientemente de si la reducción de ingesta diaria es del 10 % o del 40 %<sup>[17]</sup>. Ambos difieren únicamente en que la RC al 10 % no disminuye la incidencia de neoplasia o desarrollo de tejido anormal que puede dar lugar a tumores, aunque una excesiva RC incrementa las probabilidades de mortalidad. Esto demostraría que la intensidad a la que se lleva a cabo la RC no es proporcionalmente directa al efecto que pueda tener en la *esperanza de vida*.

Con el paso del tiempo se constatará si el éxito que está lográndose en organismos modelo (y sus efectos positivos) se podrá trasladar a nuestra especie. Luigi Fontana, co-director del *Longevity Research Program* de la Universidad de Washington en St. Louis, es bastante claro, aunque precavido, al respecto:

«[...] No te puedo decir si mis sujetos vivirán hasta los 130. Ni tampoco nada de muchos factores incontrolables que afectan a la duración de la vida. No tengo evidencias suficientes para probar que estas personas envejecen más lentamente, pero eso parece.»

Efectivamente, todo parece indicar que la RC tiene igualmente efectos positivos en humanos tanto en salud como en *esperanza de vida*, aunque los efectos secundarios y los mecanismos genéticos y moleculares que dan explicación a este proceso siguen en investigación<sup>[18]</sup>.

Sin embargo, sería interesante tener en consideración si un estilo de vida que incorpore como fundamento principal intervenciones similares o próximas a la RC, serviría para fomentar el buen uso y un consumo responsable de los recursos primarios alimenticios, así como un modo de vida más saludable, independientemente de si realmente la RC pueda o no prolongar la vida en los seres humanos.

## Referencias

- <sup>1</sup>Osborne TB y otros. *The effect of retardation of growth upon the breeding period and duration of life of rats*. Science 45(1160): 294-295, 1917.
- <sup>2</sup>McCay C y otros. *The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size*. J Nutr 10(1): 63-79, 1935.
- <sup>3</sup>Weindruch R y otros. *The retardation of aging in mice by dietary restriction: longevity, cancer, immunity and lifetime energy intake*. J Nutr 116(4): 641-654, 1986.
- <sup>4</sup>Masoro EJ. *Overview of caloric restriction and ageing*. Mechanisms of ageing and development 126(9): 913-922, 2005.
- <sup>5</sup>López-Otín C y otros. *Metabolic Control of Longevity*. Cell 166(4): 802-821, 2016.
- <sup>6</sup>Kirkwood, T. *El fin del envejecimiento*. Ciencia y longevidad. Barcelona: Metametas, 2000.
- <sup>7</sup>Masoro EJ. *Caloric restriction and aging: an update*. Experimental gerontology 35(3): 299-305, 2000.
- <sup>8</sup>Holloszy, JO. *Mortality rate and longevity of food-restricted exercising male rats: a reevaluation*. Journal of Applied Physiology 82(2): 399-403, 1997.
- <sup>9</sup>de Grey AD y otros. *Is human aging still mysterious enough to be left only to scientists?* BioEssays 24(7): 667-676, 2002.
- <sup>10</sup>Pamplona R y Barja G. *Mitochondrial oxidative stress, aging and caloric restriction: the protein and methionine connection*. Biochim Biophys Acta 1757(5-6): 496-508, 2006.
- <sup>11</sup>Hambly C y otros. *Hunger does not diminish over time in mice under protracted caloric restriction*. Rejuvenation research 10(4): 533-542, 2007.
- <sup>12</sup>Zhang Y y otros. *The Effects of Calorie Restriction in Depression and Potential Mechanisms*. Current Neuropharmacology 13(4): 536-542, 2015.
- <sup>13</sup>Kemnitz JW y otros. *Dietary restriction of adult male rhesus monkeys: design, methodology, and preliminary findings from the first year of study*. J Gerontol 48(1): B17-26, 1993.
- <sup>14</sup>Lane MA y otros. *Caloric restriction in primates*. Ann N Y Acad Sci 928: 287-295, 2001.
- <sup>15</sup>Harrison DE y Archer JR. *Genetic differences in effects of food restriction on aging in mice*. J Nutr 117(2): 376-382, 1987.
- <sup>16</sup>Pugh TD y otros. *Dietary intervention at middle age: caloric restriction but not dehydroepiandrosterone sulfate increases lifespan and lifetime cancer incidence in mice*. Cancer Res 59(7): 1642-1648, 1999.
- <sup>17</sup>Richardson A y otros. *Significant life extension by ten percent dietary restriction*. Ann N Y Acad Sci 1363: 11-17, 2016.
- <sup>18</sup>Gillespie ZE y otros. *Better Living through Chemistry: Caloric Restriction (CR) and CR Mimetics Alter Genome Function to Promote Increased Health and Lifespan*. Front Genet 7: 142, 2016.