

RESTRICCIÓN DE LA METIONINA EN LA DIETA Y AUMENTO DE LA LONGEVIDAD

José Mendoza García

Profesor de Enseñanza Secundaria de Biología y Geología
jmendoza1964@yahoo.es

Desde que el ser humano tomó conciencia de su mortalidad, el alargamiento de la vida y, en su máxima expresión, la inmortalidad, ha sido uno de sus anhelos más deseados. No es extraño, pues, que a lo largo de la historia se haya especulado con las causas del envejecimiento y con el uso de mecanismos que puedan aumentar la longevidad.

En la Grecia clásica, Aristóteles propuso que "...el exceso de alimento puede hacer que el fuego arda demasiado deprisa..." acelerando así el envejecimiento. Este principio inspiró a todo tipo de ascetas, muchos de ellos famosos longevos. Es el caso de Pitágoras, que basó su alimentación en una dieta frugal (a base de fruta y ausencia de carne, vino y habas). Según Diógenes Laercio, esta dieta fue continuada por los adeptos de la secta pitagórica original. El ascetismo ha acompañado a la historia de la humanidad y se ha plasmado en numerosas obras culturales y artísticas. Recuérdese la magnífica película surrealista de Buñuel *Simón del Desierto* (1965), donde el protagonista busca el acercamiento a Dios a través de la penitencia y la restricción de alimentos.

Para la Ciencia, hay dos preguntas clave sobre el envejecimiento; ¿Por qué envejecemos? ¿Cómo envejecemos?

Con respecto a la primera pregunta es necesario abordar el tema mediante un enfoque evolutivo basado en la selección natural de la longevidad determinada, así como la Teoría de Weissmann de la muerte programada (1882). En la actualidad, se contempla el envejecimiento como un proceso multifactorial y bifocal (enfoque evolutivo y celular).

La segunda pregunta puede plantearse a través del estudio de ciertos mecanismos celulares que en la actualidad están bastante bien determinados: el daño oxidativo, el acortamiento de los telómeros, etc.

En general, podemos distinguir dos grandes grupos de teorías sobre el envejecimiento; las que se basan en que el proceso de envejecimiento es un hecho "programado" y las que sostienen que el proceso es estocástico, por acumulación de daños. Ambas visiones no son incompatibles, de manera que la tendencia actual es conciliar ambas posturas.

En el presente artículo, nos centraremos en procesos correspondientes al segundo grupo de teorías, donde adquiere cierto protagonismo el daño que experimentan las células con el paso del tiempo. Concretamente discutiremos un aspecto: el efecto de la dieta sobre el envejecimiento celular y en particular el efecto del aminoácido metionina, un componente de nuestra alimentación que en los últimos años ha sido un claro protagonista en los estudios mitocondriales sobre la producción de radicales libres.

La teoría más citada actualmente para explicar el envejecimiento celular es la *Teoría mitocondrial del envejecimiento por radicales libres*. Denham Harman propuso en 1956 la *Teoría de envejecimiento por radicales libres* en su artículo titulado "*Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry*". Posteriormente, en 1972, redefinió la teoría y propuso a la mitocondria como la principal productora de dicho estrés oxidativo. Desde entonces la teoría se denomina *Teoría mitocondrial del envejecimiento por radicales libres*. Según ésta, una de las causas principales de la acumulación de daños en las moléculas presentes en las células es la presencia de radicales libre, formados como resultado de la respiración mitocondrial. Durante este proceso se forman especies reactivas de oxígeno (ROS, *Reactive Oxygen Species*) que se caracterizan por su inestabilidad y elevada reactividad. Esto provoca reacciones constantes con macromoléculas como los ácidos nucleicos, proteínas, carbohidratos y lípidos. Se ha calculado que cada molécula de ADN de cada una de nuestras células es alterada por ROS unas 10.000 veces diarias.

La restricción de la dieta como método antienviejecimiento

Los primeros estudios que intentaron relacionar la dieta con el envejecimiento se enfocaron sobre la restricción de la dieta (RD). Así, en la década de 1930 se demostró que la RD en ratas sin malnutrición aumentaba la longevidad máxima. Trabajos recientes han confirmado estos resultados en otros organismos como arañas, levaduras, nemátodos, peces y primates, incluyendo seres humanos.

En el caso del hombre, el efecto de una RD no está tan claro, ya que se producen descensos bruscos de los niveles de esteroides sexuales, irregularidades en la menstruación, desarrollo de osteoporosis y excesiva pérdida de grasa corporal. Además de estos efectos fisiológicos, no debemos de despreciar los psicológicos; el ser humano tiene una especial conexión emocional con los alimentos, con vínculos culturales que carecen otros animales. Esto puede alterar los resultados en nuestra especie.

Ahora bien, ¿por qué la RD aumenta la longevidad máxima? ¿Se debe a que aumenta los mecanismos antioxidantes o disminuye las ROS? Según López-Torres y Barja, la RD hace descender las ROS, ya que los sistemas de reparación de ADN mitocondrial y los sistemas antioxidantes pueden activarse temporalmente, siendo menos necesario en tasas de ROS menores, con un coste energético menor.

Otros investigadores se han centrado en conocer qué nutrientes son los responsables del descenso de la producción mitocondrial de radicales libre. En los años 80 del siglo pasado se hicieron pruebas con restricciones proteicas, lipídicas y glucídicas en condiciones isocalóricas. A finales de esta misma década se realizó un estudio de longevidad en ratas y se encontró que la RD prevenía casi totalmente la nefropatía. El experimento consistió en someter a los animales a una restricción proteica e isocalórica y una restricción calórica sin disminuir el contenido proteico de la dieta. Se llegó a la conclusión de que la dieta con restricción proteica ejercía un efecto protector a enfermedades renales superior que la restricción calórica. En este mismo estudio no se observaron variaciones significativas en la longevidad máxima; por tanto, la conclusión fue que la restricción de proteínas no afectaba a la longevidad. Sin embargo, investigaciones más recientes han confirmado que la restricción proteica en la dieta representa un efecto de la extensión de la longevidad del 19,6%.

Con respecto a restricciones lipídicas y de carbohidratos, los pocos estudios realizados no aportan datos que apoyen la idea de afectar a la longevidad máxima en las especies estudiadas de roedores.

La metionina, ¿el aminoácido responsable de la longevidad?

Si concluimos que una dieta baja en proteínas disminuye el proceso de envejecimiento, podemos preguntarnos el porqué. Para ello, en la última década se han realizado numerosos trabajos que inducen a pensar que la metionina es el aminoácido responsable de este efecto. Tengamos en cuenta que es uno de los aminoácidos más susceptibles a la oxidación por radicales libres. En los años noventa se demostró que la restricción de metionina en dietas isocalóricas incrementaba la longevidad de ratas.

En los primeros años de este siglo se ha comprobado que la restricción en metionina no sólo afecta a la longevidad, sino que retrasa muchos cambios relacionados con el envejecimiento y las enfermedades degenerativas. Entre los efectos beneficiosos de su restricción cabe destacar:

i) Disminución de un 70% el contenido de grasa visceral en ratas.

61

ii) Evita la hipercolesterolemia y la resistencia a la insulina con la edad.

iii) Retrasa la aparición de cataratas.

iv) Desciende los niveles séricos de glucosa, algunas inmunoglobulinas y leucocitos T4.

Posteriormente se ha demostrado en *Drosophila melanogaster* un aumento considerable de la longevidad máxima en dietas con restricción en metionina.

Ahora bien, si la metionina es un aminoácido esencial, ¿por qué su restricción favorece la longevidad máxima?

Estudios actuales muestran que los efectos beneficiosos de la reducción en la ingesta de metionina se producen en restricciones del 40% durante un periodo de 7 semanas en roedores *Mus musculus*; es decir, que -si nos atrevemos a extrapolar estos resultados al *Homo sapiens*- parece que la metionina es importante para la dieta pero en cantidades mucho menores a las ingeridas en nuestra sociedad. Sin embargo, aquellos roedores que experimentaron una restricción del 80% durante el mismo tiempo sí sufrieron un descenso del peso corporal en una dieta isocalórica. Por último, es importante destacar que la restricción en metionina descende la producción mitocondrial de radicales libres de manera multiorgánica (riñón, cerebro, hígado,...). "Este hecho confirma que la metionina es el único aminoácido de la dieta responsable de este descenso de ROS mitocondrial", según señala Pilar Caro Martín en su tesis doctoral ("Restricción de metionina y de dieta en relación con el estrés oxidativo en mamíferos de laboratorio" Madrid, 2010).

Las dietas vegetarianas estrictas (dietas *veganas*, con ausencia total de alimentos de origen animal) presentan reducciones en metionina similares a los estudiados. Los vegetales tienen cantidades en metionina muy bajas a excepción de los frutos secos (véase Tabla 1). El resto no suele superar los 100mg/100g. Sin embargo los alimentos de origen animal superan todos los 300mg/100g.

Tabla 1

| Contenido metionina (mg/100g de alimento crudo) | |
|--|-----|
| FRUTOS SECOS | |
| Ajonjolí (sésamo) | 602 |
| Almendra | 518 |
| Pistacho | 367 |
| Semilla calabaza | 617 |
| Cacahuete | 317 |
| LEGUMBRES | |
| Soja | 525 |
| Lenteja | 194 |
| CEREALES | |
| Trigo | 196 |
| Arroz blanco | 150 |
| Maíz | 182 |
| Pan | 140 |
| TUBERCULOS | |
| Patata | 26 |

Los frutos secos, a pesar de su elevado contenido, se suelen consumir en pequeñas cantidades, por su elevado contenido energético y muchos de ellos, como el ajonjolí o las pipas de calabaza son de consumo esporádico y como complemento a alimentos básicos.

En la Tabla 2 se muestran los contenidos en metionina de diversas hortalizas, verduras y frutas frescas. Llama la atención que la sandía presente niveles muy altos en metionina (648mg/100g), pero su consumo suele ser temporal y a lo largo de una vida no es probable que afecte a los procesos de envejecimiento.

Tabla 2

| Contenido metionina (mg/100g de alimento crudo) | |
|--|-----|
| HORTALIZAS Y VERDURAS | |
| Acelgas | 8 |
| Calabaza (pulpa) | 9 |
| Brécol | 61 |
| Coliflor | 44 |
| Espárragos | 28 |
| Espinacas | 46 |
| Lechuga | 24 |
| FRUTAS | |
| Fresas | 1 |
| Manzana | 3 |
| Mandarina | 14 |
| Melón | 6 |
| Plátano | 22 |
| Sandía | 648 |
| Uva | 23 |

La Tabla 3 muestra los contenidos de metionina presentes en carnes, pescado, leche y huevo. Puede observarse que, como ya se ha mencionado más arriba, tanto carnes como pescados presentan niveles de metionina superiores a 300 mg/100 g (con la excepción de la carne de conejo). Lo mismo es válido para los huevos. Resulta curioso que la leche humana tenga unos contenidos en metionina muy inferiores a la leche de vaca y cabra. Tal vez sería interesante comprobar el contenido de metionina de la leche de los roedores estudiados, así como la posibilidad de correlacionar estos datos con la longevidad de la especie.

Estos resultados sugieren que una dieta vegana es la más adecuada por su contenido en metionina óptimo, aunque es iluso imaginar una sociedad humana vegana, entre otras razones por ese vínculo cultural y emocional exclusivo de nuestra especie. Una posibilidad más viable sería optimizar la dieta teniendo en cuenta los contenidos en metionina. Su utilidad en la nutrición terapéutica es incuestionable según los resultados obtenidos por Miller y colaboradores en 2005. También es interesante continuar las investigaciones que se realizan encaminadas a sintetizar algún fármaco que inhiba la producción de ROS o que estimule la síntesis de antioxidantes. Un ejemplo, es el **resveratrol**, una fitoalexina que se descubrió en la uva y se encuentra en derivados de ésta (vinos y mostos), así como en las ostras, el cacahuete y las nueces.

Recuérdese que las fitoalexinas son compuestos antimicrobianos que se acumulan en algunas plantas en altas concentraciones, después de infecciones bacterianas o fúngicas y ayudan a limitar la dispersión del patógeno.

62

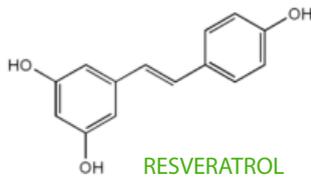


Tabla 3

| Contenido metionina (mg/100g de alimento crudo) | |
|--|-----|
| CARNES Y VÍSCERAS | |
| Carne de cerdo | 321 |
| Cordero | 383 |
| Hígado | 491 |
| Pollo | 800 |
| Pato | 397 |
| Conejo | 225 |
| PESCADOS FRESCOS Y CONSERVAS | |
| Atún en lata | 653 |
| Lenguado | 396 |
| Sardina | 621 |
| Salmón | 469 |
| LECHE Y HUEVOS | |
| Leche humana | 19 |
| Leche de vaca | 86 |
| Leche de cabra | 50 |
| Huevos | 416 |

Aunque los efectos antienvjecimiento del resveratrol se han comprobado en *Drosophila melanogaster*, los resultados en seres humanos no son concluyentes. En dosis muy elevadas (3-5g/día) se ha comprobado que ayudan a disminuir los niveles de azúcar en sangre, pero sin efecto sobre la longevidad en humanos.

Una conclusión cómica a partir de estos resultados podría ser el recomendar que nuestra dieta fuese vegana y acompañásemos nuestras comidas con un buen vino. He de reconocer que mi pasión por las verduras y el buen vino me inclinan sentimentalmente a apoyar estas conclusiones, pero en honor a una interpretación más racional, la reducción en metionina no requiere una restricción en alimentos de origen animal tan drásticos, por ejemplo los lácteos tienen niveles inferiores a los 100mg/100g. Aunque sea casualidad, la dieta hindú (lactovegetariana) coincide con elevadas longevidades en su población, siempre que hagamos la salvedad de la mortalidad por causas ajenas al envejecimiento. En el caso de poblaciones como la de Okinawa (Japón), Vilcabamba (Ecuador) o Hunza (Pakistán), famosas por sus altas longevidades, no se ajustan a una dieta restrictiva en metionina, a excepción de Hunza (consumo de carne sólo en celebraciones). Por consiguiente, es muy probable que alargar la vida sea cuestión de un conjunto de factores y que la dieta contribuya como uno más. Estos pueblos se caracterizan por una manera de vivir sin estrés, sin excesivas preocupaciones y con una actividad física moderada. Todo un ejemplo de filosofía de vida, cuyos parámetros no son tangibles ni cuantificables como la metionina, pero no por ello menos importantes.

63

Lecturas recomendadas para saber más:

Bruneton J. *Farmacognosia, fitoquímica de plantas medicinales*, 2ª ed. Acribia, Zaragoza, 2001.

Caro-Martín P. *Restricción de metionina y de dieta en relación con el estrés oxidativo en mamíferos de laboratorio*. ISBN 978-84-693-1106-6. Madrid, 2010.

López-Torres M, Barja G. Lowered methionine ingestion as responsible for the decrease in rodent mitochondrial oxidative stress in protein and dietary restriction Possible implications for humans. *Biochim Biophys Acta* 1780: 1337-47, 2008.

Salas-Salvadó J, Bonada A, Trallero R, Saló ME. *Nutrición y dietética clínica*. Masson, Barcelona, 2000.