



## ACTUALIZACIONES BIBLIOGRÁFICAS

# Restricción calórica y envejecimiento en humanos

## Caloric restriction and aging in humans

Reinald Pamplona

Departamento de Medicina Experimental, Universidad de Lleida, IRBLLLEIDA, Lleida, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

On-line el 1 de julio de 2009

### Introducción

Actualmente, una de cada 10.000 personas de los países industrializados disfruta de la condición de ser centenaria<sup>1,2</sup>. Las proyecciones demográficas dibujan un escenario para el 2025 en el estado español con más de 8 millones de personas de más de 65 años y una expectativa de vida en el momento del nacimiento de 82 años. Este éxito de nuestra sociedad, debido muy especialmente a los avances de la medicina en muy diversos ámbitos es, a su vez, un reto sociosanitario, ya que con la edad aumenta la frecuencia de enfermedades metabólicas y degenerativas. Si bien el proceso de envejecimiento ha intrigado a los científicos y ciudadanos durante siglos, sino milenios, no ha sido hasta muy recientemente que se ha convertido en una cuestión científica de primera magnitud, con el ideal de conseguir vivir, sino más, sí con una mejor calidad de vida.

El proceso de envejecimiento causa multitud de cambios en el organismo a todos los niveles de la organización biológica (molecular, celular, orgánica y sistémica), reduce las capacidades funcionales máximas y la homeostasis, y aumenta la probabilidad de padecer enfermedades degenerativas y finalmente la muerte. Todos estos cambios tienen probablemente su origen en un pequeño número de causas que operan continuamente a lo largo de toda la vida.

Una teoría con capacidad explicativa y predictiva del proceso de envejecimiento debería ajustarse a las características básicas de dicho proceso: el envejecimiento es un proceso progresivo, endógeno y deletéreo para el individuo<sup>3</sup>. El carácter progresivo del envejecimiento significa que la/s causa/s del envejecimiento deben estar presentes durante toda la vida, tanto en individuos jóvenes como en individuos de edad avanzada. El envejecimiento es un proceso endógeno. Por consiguiente, los factores exógenos (por ejemplo, las radiaciones UV y los oxidantes de la dieta) no son la causa del proceso intrínseco de envejecimiento, lo que no excluye que puedan interactuar con las causas endógenas

potenciando o reduciendo sus efectos. El carácter endógeno del envejecimiento también significa que la velocidad de envejecimiento de las especies animales, y por consiguiente su longevidad máxima, está genotípicamente determinada, no influenciada por el ambiente. Esto explica por qué diferentes especies animales envejecen a velocidades muy diferentes en ambientes similares. Por el contrario, la longevidad media o esperanza/expectativa de vida, que se calcula a partir de la cantidad de tiempo que vive cada individuo, está modulada por el ambiente y en un menor grado por el genotipo. Ésta es la razón de por qué muchos factores ambientales, tales como el tabaquismo, la cantidad de grasa saturada de la dieta, las dietas desequilibradas, la vida sedentaria y posiblemente los antioxidantes, son tan importantes para la determinación de la expectativa de vida. Y a la inversa, independientemente de lo que coma por ejemplo un elefante, nunca envejecerá como una rata sana, y ninguna dieta hará que un ratón pueda sobrevivir 85 años. En relación con esto último, la variación interindividual en la expectativa de vida dentro de una especie dada, humanos incluidos, no debería confundirse con las variaciones interespecie en longevidad máxima.

La idea de que las especies reactivas derivadas del oxígeno o radicales libres de origen mitocondrial, que configuran lo que se ha dado en llamar estrés oxidativo, están causalmente relacionadas con el proceso básico de envejecimiento<sup>4-7</sup> recibe cada vez más apoyo con base en las evidencias obtenidas desde diferentes paradigmas experimentales, a saber: a) las diferencias en longevidad máxima, que es característica de la especie; b) los cambios asociados a la edad que tienen lugar en un individuo, y c) las intervenciones experimentales que modulan la velocidad o la tasa de envejecimiento, así como las diferentes longevidades de cepas y mutantes específicos dentro de una misma especie. De acuerdo con lo expuesto anteriormente, la teoría del envejecimiento basada en el estrés oxidativo integra los presupuestos considerados: los radicales del oxígeno se producen endógenamente a nivel mitocondrial en condiciones fisiológicas normales, se producen continuamente a lo largo de la vida, y sus efectos deletéreos sobre las macromoléculas infringen lesiones que se expanden y proyectan a todos los niveles de la organización

Correo electrónico: reinald.pamplona@mex.udl.cat

biológica afectando al metabolismo, la función celular, tisular, orgánica y sistémica<sup>8-10</sup>.

### Restricción calórica y estrés oxidativo

Los resultados de numerosos estudios relacionados con la teoría del envejecimiento basada en el estrés oxidativo permiten explicar la gran variación de longevidad máxima entre diferentes especies animales, así como los cambios que tienen lugar en un individuo con la edad. Sin embargo, la correlación con la longevidad o con la edad (en la dirección apropiada) es condición necesaria pero no suficiente para validar una teoría del envejecimiento, porque correlación no necesariamente significa que tenga que existir una relación causa-efecto. Así, se precisan estudios experimentales en los que la tasa de envejecimiento puede ser modificada con el objeto de clarificar si la producción mitocondrial de radicales libres y el estrés oxidativo también cambian en la dirección esperada.

Desde el estudio inicial de McCay et al (1935)<sup>11</sup> que demuestra que la restricción calórica (RC) aumenta la longevidad máxima en ratas, se han realizado cientos de estudios que muestran que la RC enlentece el envejecimiento en levaduras, moscas, gusanos, peces, ratones y ratas. Los estudios en ratones y ratas han demostrado que la RC (definida como RC sin malnutrición) enlentece el proceso biológico básico de envejecimiento y reduce marcadamente la incidencia de enfermedades malignas. La RC es la única intervención que de forma consistente ha demostrado enlentece el proceso de envejecimiento, evidenciado por un aumento de la longevidad máxima, i.e., la observación de que las ratas y los ratones con RC más viejos sobreviven entre un 20 y un 50% más que los controles alimentados *ad libitum*<sup>12,13</sup>. Además, al reducir la incidencia de enfermedades malignas, un mayor número de individuos viven más, lo que se traduce en un aumento de la expectativa de vida.

Los beneficios inducidos por la RC en especies tanto de invertebrados como de vertebrados incluyen mejorías en el estrés oxidativo mitocondrial y un incremento de la longevidad máxima<sup>12</sup>. Existen actualmente evidencias muy consistentes de que la RC disminuye la producción mitocondrial de radicales libres y la lesión oxidativa a todo tipo de macromoléculas, sean éstas carbohidratos, lípidos, proteínas o ácidos nucleicos. El efecto de la RC sobre la producción de radicales libres fue inicialmente investigado en ratones. Más recientemente, ha sido intensamente estudiado con más detalle en diversos órganos de rata. Estas investigaciones, habitualmente aplicando un 40% de RC, demuestran consistentemente que la RC a largo plazo disminuye significativamente la tasa de generación de radicales libres y su fuga desde la mitocondria (indicando que la eficacia de la cadena respiratoria mitocondrial para evitar la producción de radicales libres aumenta en los animales sometidos a RC) en tejidos de rata, incluyendo músculo esquelético, riñón, hígado, corazón y cerebro; mientras que después de una RC a corto plazo (entre semanas y hasta 4 meses) estas disminuciones sólo son detectadas en algunos estudios y órganos, destacando especialmente el hígado. Estos cambios son sorprendentemente similares a los descritos anteriormente comparando animales con diferentes longevidades, sugiriendo que puede existir un mecanismo altamente conservado de extensión de la longevidad que es el mismo tanto entre especies como dentro de una misma especie. Estos hallazgos nos inducen a sugerir que la disminución de la tasa de producción de radicales libres es un mecanismo común utilizado tanto por animales longevos como por animales sometidos a RC con el objeto de disminuir el estado basal de lesión oxidativa de las macromoléculas celulares y reducir, así, la velocidad de envejecimiento.

### Restricción calórica en humanos

La inversión de fondos de investigación, medios y tiempo en estudios sobre los efectos de la RC en levaduras, gusanos, moscas y roedores durante los últimos 50 años ha sido, sin lugar a dudas, mayormente motivado por la posibilidad de que la información obtenida en estas especies fuera relevante para los humanos. Sin embargo, aunque los hallazgos en estas especies animales nos muestren mecanismos biológicos relevantes en el proceso de envejecimiento, la única forma de determinar si la RC es también eficaz en humanos es llevando a cabo los estudios con personas. Tales estudios son realmente difíciles de llevar a cabo en humanos manteniendo su ritmo de vida normal y existe, además, poca información disponible sobre los efectos de la RC, sobre todo la RC a largo plazo, en humanos. Esta situación está empezando a cambiar y, a pesar de que los estudios están en una fase muy incipiente, una modesta cantidad de información ya ha sido acumulada.

*Los centenarios de Okinawa.* Una severa RC a largo plazo ha sido la realidad del día a día de muchas poblaciones humanas a lo largo de la historia, y es todavía prevalente entre los pobres en los países del tercer mundo. Sin embargo, estos experimentos naturales generalmente no han proporcionado información respecto a los efectos de la RC sobre la salud y la longevidad, porque las dietas bajas en calorías condicionadas por la pobreza son frecuentemente deficientes en nutrientes esenciales y por la elevada prevalencia de enfermedades infecciosas agudas y crónicas en dichas poblaciones. Una excepción a este patrón es la generación de más edad de Okinawa quienes, a causa de la pobreza, viven en un estado permanente de RC. Sin embargo, las medidas de salud pública y la calidad de la dieta en Okinawa fueron suficientemente buenas como para prevenir la elevada prevalencia de deficiencias nutricionales y enfermedades infecciosas presentes entre los pobres de numerosos países del tercer mundo. Los habitantes de más edad de Okinawa siguen a pie juntillas el principio de Confucio de "evitar comer hasta saciarse". Además, la base de su dieta son frutas, verduras, hierbas, té, algas y pescado. Poca carne y nada de leche ni de azúcar. Todo ello acompañado de un estilo de vida relajado y activo. Es interesante mencionar, en relación con los posibles efectos de la RC sobre la longevidad humana, que existen más centenarios por 100.000/habitantes en Okinawa que en otras partes del mundo, incluyendo los Estados Unidos y la Europa occidental. Por ello, los habitantes de Okinawa han sido citados como evidencia de que la RC puede reducir-enlentece el envejecimiento en humanos<sup>14,15</sup>.

*Estudios en monos Rhesus.* Parece poco probable que alguna vez se pueda establecer con certeza si la RC aumenta la longevidad máxima en humanos. Básicamente por la dificultad de llevar a cabo el propio experimento. Sin embargo, se están llevando a cabo dos estudios de RC en monos Rhesus, uno en la University of Wisconsin en Madison, y el otro en el National Institute on Aging, Gerontology Research Center, ambos en los Estados Unidos, que deberían determinar en los próximos 15-20 años si la RC aumenta la longevidad máxima en primates no humanos. Estos estudios de momento ya han demostrado que la RC protege contra el desarrollo de resistencia a la insulina y la diabetes, mejora los factores de riesgo de aterosclerosis, disminuye los niveles de hormona tiroidea, reduce la lesión oxidativa, disminuye los niveles de IGF-I (*insulin-like growth factor-I*) y IL-6, y retrasa el deterioro funcional del sistema inmunitario<sup>16-20</sup>.

*Estudios en humanos.* Puesto que no es factible llevar a cabo estudios sobre los efectos de la RC en la longevidad humana, hay que utilizar lo que podríamos denominar determinaciones "sucédáneas". Una aproximación es determinar si los humanos sufren las mismas adaptaciones biológicas a la RC que tienen lugar

en roedores y otras especies animales y que pueden estar implicadas en el enlentecimiento del proceso de envejecimiento. Otra aproximación es determinar los efectos de la RC sobre los factores de riesgo para las patologías asociadas a la edad. Una tercera aproximación es medir variables fisiológicas que se deterioran progresivamente con el envejecimiento, esto es, biomarcadores de envejecimiento.

*Datos obtenidos en los miembros de la SRC (Caloric Restriction Society 'Sociedad de Restricción Calórica').* Los miembros de la SRC restringen su ingesta dietaria porque piensan, basándose en los estudios experimentales llevados a cabo en animales de laboratorio, que la RC los protegerá contra los procesos patológicos y enlentecerá el proceso de envejecimiento. Así, se han llevado a cabo algunos estudios con miembros de dicha sociedad para evaluar diferentes factores de riesgo asociados a patologías humanas.

*CALERIE Fase 1.* El CALERIE (Comprehensive Assessment of Long-Term Effects of Reducing Calorie Intake) es un programa de investigación en el que están implicados tres centros de investigación (Tufts University, Pennington Biomedical Research Center y Washington University) y un centro coordinador (Duke University) que fue iniciado por el Instituto Nacional del Envejecimiento [National Institute on Aging (NIA)] de los Estados Unidos con el objeto de obtener información sobre los efectos de una RC sostenida en humanos. La Fase 1 del CALERIE consiste en tres estudios piloto para determinar si es factible una investigación sobre los efectos a largo plazo de la RC en humanos y para obtener datos preliminares sobre las respuestas adaptativas a la RC.

En el estudio de Tufts se trata de aplicar una RC del 25% durante 12 meses a sujetos sanos de entre 24 y 42 años de edad y con sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] de 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>). En el estudio desarrollado en Pennington se trata de aplicar una RC del 25% durante 6 meses a sujetos adultos sanos con sobrepeso y con edades comprendidas entre 25 y 50 años. Por último, el estudio de Fase 1 de la Washington University evaluará una RC del 20% durante 12 meses en sujetos sanos y con sobrepeso con edades comprendidas entre 50 y 60 años.

En el estudio CALERIE Fase 1 de Pennington, los 6 meses de RC han dado como resultado una reducción del 10% del peso corporal, un descenso significativo del gasto energético a 24 h y los niveles de hormona tiroidea triyodotironina (T<sub>3</sub>), así como de la masa grasa corporal, la masa grasa libre, el tejido adiposo visceral, el tejido adiposo subcutáneo, el tamaño de los adipocitos, la grasa intrahepática y los niveles de insulina en ayuno, así como una mejoría de la sensibilidad a la insulina. En el estudio CALERIE Fase 1 desarrollado en la Washington University, los 12 meses de RC han dado lugar a un descenso corporal del 10,7% con una reducción del IMC desde 27,2 ± 0,6 a 24,4 ± 0,6 kg/m<sup>2</sup>. La masa grasa corporal total, la masa grasa libre, la masa grasa visceral, la masa grasa abdominal subcutánea, los niveles de leptina, la insulina basal y las áreas de glucosa e insulina bajo las curvas de tolerancia oral a la glucosa disminuyeron todas ellas de forma significativa, mientras que el índice de sensibilidad a la insulina aumentó en respuesta a la RC.

La RC severa a largo plazo conduce a una reducción drástica del contenido de grasa corporal. Los participantes en la Fase 1 de CALERIE tenían inicialmente sobrepeso, y al final del período de estudio se movían en el rango de peso normal y ligero sobrepeso. Por ello, la información proporcionada por estos estudios puede ser más relevante para los efectos de la pérdida de peso que los de la RC severa crónica. Sin embargo, la Fase 1 demostró que la RC es factible en humanos y ha permitido implementar la Fase 2 de CALERIE. En esta Fase 2, los sujetos participantes son sanos, con un rango de edad comprendido entre 25 y 45 años y con un IMC entre 22 y 28 kg/m<sup>2</sup>. Se está llevando a cabo un esfuerzo importante para reclutar individuos con IMC por debajo de 25 kg/m<sup>2</sup> con la

esperanza de que un número significativo de individuos alcancen el IMC en el rango del alcanzado por aquellos sujetos que practican una RC severa crónica (esto es 18–20 kg/m<sup>2</sup>). La intervención consiste en una reducción de la ingesta calórica del 25% durante 2 años. Los mismos tres centros de investigación y centro coordinador de la Fase 1 están implicados en esta Fase 2 que se completará en el año 2011.

Los hallazgos adicionales obtenidos a partir de estos estudios se irán publicando con toda seguridad en el futuro inmediato y habrá que seguirlos con detenimiento. Se expone a continuación una selección ordenada cronológicamente de los estudios más relevantes publicados en el período 2004–2009 sobre los efectos de la RC en humanos.

*Fontana A, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. PNAS. 2004;101:6659–63*

En este estudio participaron 18 individuos no obesos (15 varones y 3 mujeres), con una media de edad de 50 años, de la "Caloric Restriction Optimal Nutrition Society" que llevaban aplicándose la RC un promedio de 6 años. Como grupo control se utilizó un grupo de 18 individuos sanos de edad y estado socioeconómico equivalente, que comían una dieta americana normal. La RC aplicada es del orden de un 40–50% respecto a las calorías que consume el grupo control. Se evalúa el perfil metabólico incidiendo en el metabolismo lipídico, riesgo de obesidad y resistencia insulínica, y el estado inflamatorio a través de la determinación del colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), triglicéridos, glucemia e insulinemia, presión arterial, proteína C reactiva, factor de crecimiento derivado de plaquetas AB, así como la composición corporal y el grosor de la íntima-media de la arteria carótida. El grupo de RC tenía un IMC de 19,6 ± 1,9 kg/m<sup>2</sup> comparado con un valor de 25,9 ± 3,2 kg/m<sup>2</sup> para el grupo control. El promedio de grasa corporal total fue del 6,7% en el grupo de RC frente a un 22,4% del grupo control. Además, los niveles de colesterol total, cLDL, triglicéridos y la razón colesterol total: cLDL fueron marcadamente inferiores en el grupo de RC comparado con el grupo control, mientras que el cHDL fue significativamente más elevado en el grupo de RC que en el grupo control. Los niveles basales de insulina y glucosa fueron también significativamente inferiores en el grupo de RC comparado con el grupo control. Asimismo, fue especialmente remarcable la reducción de la presión sanguínea (tanto sistólica como diastólica) observado en los sujetos de la SRC.

Los miembros de la SRC mostraron, además, niveles inferiores de marcadores de inflamación crónica, que se reflejaban en los significativamente bajos niveles de proteína C reactiva y TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor-alpha*) comparado con el grupo control sano y de edad comparable. Asimismo, mostraron niveles inferiores de T<sub>3</sub>. Además, la función diastólica ventricular izquierda (evaluada en 25 miembros de la SRC con un promedio de edad de 53 ± 12 años) demostró índices similares a los de individuos jóvenes y sanos de 16 años de edad, y las determinaciones que reflejaban el grosor del ventrículo izquierdo fueron significativamente inferiores que las del grupo control, lo que sugería una reducción de la fibrosis ventricular izquierda. Todos estos efectos observados en humanos sometidos a RC también han sido observados en animales de laboratorio (véase *tabla 1*).

*Racette SB, Weiss EP, Villareal DT, Arif H, Steger-May K, Schechtman KB, et al, and the Washington School of Medicine CALERIE Group. One year of caloric restriction in humans: Feasibility and effects on body composition and abdominal adipose tissue. J Gerontol Biol Sci Med Sci. 2006;61A:943–50*

El objetivo de este estudio era determinar la factibilidad de aplicar una RC prolongada en adultos no obesos y comparar los

**Tabla 1**  
Resumen de los datos obtenidos en los miembros de la Calorie Restriction Society<sup>a</sup>

	Dieta occidental	Dieta RC
Edad (años)	52,3 ± 10	51,4 ± 12 <sup>b</sup>
Varones:mujeres	29:4	29:4
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,8 ± 3,2	19,6 ± 1,6 <sup>b</sup>
Grasa corporal total (%)	23,1 ± 7	8,4 ± 7 <sup>b</sup>
Grasa torácicoabdominal (%)	23,4 ± 9,7	4,6 ± 5,7 <sup>b</sup>
Presión sistólica (mmHg)	130 ± 13	103 ± 12 <sup>b</sup>
Presión diastólica (mmHg)	81 ± 9	63 ± 7 <sup>b</sup>
Colesterol total (mg/dl)	202 ± 33	162 ± 34 <sup>b</sup>
cLDL (mg/dl)	122 ± 30	86 ± 24 <sup>b</sup>
chDL (mg/dl)	52 ± 15	64 ± 18 <sup>b</sup>
Razón colesterol total: cLDL	4,2 ± 1,2	2,5 ± 0,5 <sup>b</sup>
Triglicéridos (mg/dl)	143 ± 93	58 ± 18 <sup>b</sup>
Glucosa (mg/dl)	95 ± 9	84 ± 8 <sup>b</sup>
Insulina (μU/ml)	7,4 ± 6	1,5 ± 0,9 <sup>b</sup>
TNF-α (pg/ml)	1,5 ± 0,9	0,7 ± 0,5 <sup>b</sup>
Proteína C reactiva (mg/l)	1,1 ± 1,2	0,2 ± 0,3 <sup>b</sup>
TGF-β1 (ng/ml)	22,1 ± 6,6	14,9 ± 3,1 <sup>b</sup>
T <sub>3</sub> (ng/dl)	91 ± 13	74 ± 22 <sup>b</sup>

chDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal; RC: restricción calórica; T<sub>3</sub>: triyodotironina; TGF-β1: *transforming growth factor-beta-1*; TNF-α: *tumor necrosis factor-alpha*.

<sup>a</sup> Los valores corresponden a la media ± desviación estándar.

<sup>b</sup> Significativamente diferente con  $p < 0,01$  para el grupo de RC frente al grupo control.

efectos de la pérdida de peso inducida por la RC o el ejercicio sobre la composición corporal y la adiposidad abdominal. Para ello se definió un estudio en el que participaron 48 individuos sanos no obesos de ambos sexos (edad media de 57 años) con una media de IMC de 27, y se repartieron aleatoriamente en tres grupos: un grupo al que se aplicó una RC del 20% (un 16% inicial durante los 3 primeros meses de la intervención y del 20% durante los restantes 9 meses), un grupo al que se le aplicó una tabla de ejercicios que inducía un déficit energético similar y un grupo control. La duración del estudio fue de un año. Los resultados demostraron que el estudio era factible, a pesar de que la RC conseguida fue menor (10%) de la prescrita, y que la RC y el ejercicio eran igual de efectivos en la reducción del peso y la adiposidad.

Meyer TE, Kovacs SJ, Ehsani AA, Klein S, Holloszy JO, Fontana L. *Long-term caloric restriction ameliorates the decline in diastolic function in humans. J Am Coll Cardiol. 2006;47:398-402*

El objetivo de este estudio era evaluar si la RC tenía efectos cardíacos específicos que atenuasen el reconocido empeoramiento asociado a la edad de la función diastólica. Así, se evaluaron diferentes parámetros de la función diastólica mediante la cuantificación del flujo transmitral por ecocardiografía Doppler en un grupo de 25 sujetos con una edad media de 53 años que practicaban una RC del orden de un 30-40% desde hacía 6 años, y un grupo control de 25 sujetos no obesos de edad y sexo equivalente consumidores de una dieta occidental estándar. Se determinaron también los niveles plasmáticos de proteína C reactiva, TNF-α y TGF-β1 (*transforming growth factor-beta-1*) como indicadores moleculares de inflamación sistémica y fibrosis miocárdica. Los resultados demostraron que la RC tenía efectos beneficiosos sobre la función cardíaca probablemente mediados por los efectos positivos sobre la presión arterial, la inflamación sistémica y la fibrosis miocárdica.

Fontana L, Klein S, Holloszy JO, Premachandra BN. *Effect of long-term calorie restriction with adequate protein and micronutrients on thyroid hormones. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:3232-5*

El objetivo de este estudio era evaluar la relación entre la RC a largo plazo con una adecuada ingesta de proteínas y micronutrientes sobre la función tiroidea en individuos sanos. Participaron en el estudio tres grupos de individuos sanos: un grupo de 28

individuos de una media de edad de 52 años practicantes de una restricción dietaria desde hacía 6 años y miembros de la Calorie Restriction Society, un grupo de 28 sujetos de edad y sexo equivalente, sedentario, y un tercer y último grupo de 28 sujetos consumidores de una dieta occidental, pero practicantes de ejercicio asiduamente y con un índice de grasa corporal equivalente al del grupo de RC. La RC aplicada fue, en promedio, de una reducción del 30% de las calorías ingeridas respecto del grupo control. Se complementó el estudio con la determinación de los niveles plasmáticos de proteína C reactiva y TNF-α como marcadores de inflamación. Los resultados demostraron que el grupo de RC presentaba unos niveles de T<sub>3</sub> significativamente inferiores que los otros dos grupos control (sedentario y con ejercicio), mientras que los niveles de T<sub>4</sub> total y libre, así como de TSH, fueron similares entre los tres grupos objeto de estudio. Los marcadores de inflamación sistémica también fueron significativamente inferiores en el grupo de RC.

Fontana L, Klein S, Holloszy JO. *Long-term low protein, low-calorie diet and endurance exercise modulate metabolic factors associated with cancer risk. Am J Clin Nutr. 2006;84:1456-62*

El objetivo de este estudio era evaluar el efecto de la reducción de la ingesta calórica y de proteínas y del ejercicio sobre los niveles de hormonas y factores de crecimiento asociados al riesgo de cáncer. En el diseño del estudio se definieron tres grupos de 21 sujetos cada uno. En el primero, participaron sujetos sedentarios de una edad media de 53 años (13 varones y 8 mujeres), con una dieta baja en calorías y proteínas aplicada, en promedio, durante un período de 4 años (son miembros de la St. Louis Vegetarian Society). La RC total aplicada, respecto a los otros dos grupos, fue de un 20-30%, mientras que la restricción de la cantidad de proteínas fue del 40-50%. En el segundo grupo participaron sujetos que practican ejercicio con un IMC equivalente al del primer grupo. En el tercer y último grupo participaron sujetos sanos sedentarios y consumidores de una dieta occidental con un promedio de edad y distribución por géneros equivalente. El IMC fue significativamente inferior en los grupos de bajo consumo de calorías y proteínas, así como con ejercicio, comparado con el grupo control sedentario y con dieta normal. Se determinaron en todos ellos los niveles plasmáticos de insulina, IGF-I, proteína ligadora de IGF (IGFBP), hormonas sexuales (testosterona total, 17 beta-estradiol, globulina ligadora de hormona sexual [SHBG], estradiol: SHBG, y dehidroepiandrosterona), leptina y proteína C reactiva. Los resultados demostraron que el entrenamiento físico, una menor adiposidad y un consumo a largo plazo reducido de calorías y proteínas se asocia a unas concentraciones plasmáticas significativamente inferiores de factores de crecimiento, hormonas anabólicas y citoquinas inflamatorias y concentraciones significativamente más elevadas de SHBG, factores todos ellos que están ligados a un aumento del riesgo de cáncer. Además, una ingesta baja en proteínas puede tener efectos protectores adicionales porque se asocia a un descenso en los niveles circulantes de IGF-I independientemente de la masa grasa corporal.

Villareal DT, Fontana L, Weiss EP, Racette SB, Steger-May K, Schechtman KB, et al. *Bone mineral density response to caloric restriction-induced weight loss or exercise-induced weight loss. Arch Intern Med. 2006;166:2502-10*

El objetivo de este estudio era evaluar los efectos de la RC y el ejercicio sobre la densidad mineral ósea. Para ello se reclutaron 48 sujetos adultos sanos (30 mujeres y 18 varones, con una media de edad de 57 años) que se distribuyeron en tres grupos equivalentes por edad y sexo: un grupo de 19 sujetos que se sometió a RC durante un año (una restricción de la ingesta energética del 16% durante los 3 primeros meses y del 20% durante los 9 meses restantes); un grupo de 19 sujetos que se sometió a un programa de ejercicio físico regular que induce un déficit de energía en los

mismos términos que la RC, y un tercer y último grupo de 10 sujetos sedentarios y con una dieta occidental estándar que hacía de grupo control. Se evaluó la densidad mineral ósea de la columna vertebral y de la cadera. Se completó el estudio con un examen complementario de hormonas (estradiol y leptina) y marcadores de recambio óseo. Así, se procedió a la determinación del telopeptido-C del colágeno tipo I como marcador de resorción ósea, y la fosfatasa alcalina específica de hueso y la osteocalcina como marcadores de formación ósea. Los grupos de RC y ejercicio mostraron pérdidas significativas del peso corporal, comparados ambos con el grupo control. Comparado con el grupo control, el grupo de RC también mostró disminuciones significativas de la densidad mineral ósea a nivel de la cadera, la línea intertrocantérica y la columna vertebral. A pesar de la pérdida de peso, el grupo de ejercicio no demostró ningún tipo de reducción de la densidad mineral ósea. El recambio óseo aumentó significativamente en el grupo de RC y en el de ejercicio. Así pues, la pérdida de peso inducida por la RC, pero no por el ejercicio, se asoció a reducciones de la densidad mineral ósea en localizaciones de fracturas clínicamente importantes, lo que sugiere que el ejercicio debería ser un componente importante de los programas de pérdida de peso con el objeto de reducir el impacto adverso de la RC sobre la masa ósea.

Weiss EP, Racette SB, Villareal DT, Fontana L, Steger-May K, Schechtman KB, et al, and the Washington University School of Medicine CLERIE group. Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:1033-42

El objetivo de este estudio era evaluar la hipótesis de que la pérdida de peso a través del gasto energético inducido por el ejercicio mejoraba la glucoregulación y los factores circulantes implicados en la acción insulínica en mayor grado que la pérdida similar de peso inducida por la RC. Participaron en el estudio 48 individuos sanos de ambos sexos con edades comprendidas entre 50-60 años y un IMC comprendido entre 23,5 y 29,9, y se repartieron entre los 3 grupos que siguen: un grupo compuesto por 18 sujetos sometidos a un entrenamiento físico que inducía un déficit de energía del 20% durante 12 meses; un segundo grupo de 18 sujetos sometidos a una RC del 20% y un tercer grupo de 10 sujetos que hacía de grupo control. Se determinó en todos ellos el índice de sensibilidad a la insulina y las áreas bajo las curvas de glucosa e insulina con una prueba de tolerancia oral a la glucosa. Se determinaron también las concentraciones plasmáticas de adiponectina y TNF- $\alpha$ , así como la masa grasa mediante DXA (*dual-energy X-ray absorptiometry*). Los resultados demostraron que el índice de sensibilidad a la insulina aumentaba y las áreas bajo las curvas de glucosa e insulina disminuían en los grupos de ejercicio y de RC respecto al grupo control, y no diferían significativamente entre el grupo de ejercicio y el de RC. También se constataron aumentos significativos, aunque marginales, de adiponectina y disminución de la *ratio* TNF- $\alpha$ : adiponectina en los grupos sometidos a ejercicio y RC. En conclusión, la pérdida de peso inducida por el entrenamiento físico o la RC mejoró la tolerancia a la glucosa y la acción de la insulina en sujetos sanos de mediana edad no obesos. Esta mejoría no mostró diferencias, bien si era inducida por ejercicio bien si lo era por la RC.

Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, DeLany JP, Larson-Meyer DR, Rood J, et al for the Pennington CALERIE Team. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:1539-48

El objetivo de este estudio era evaluar el efecto de 6 meses de RC, con o sin ejercicio, en sujetos sanos no obesos pero con sobrepeso (IMC entre 25 y 29) sobre diferentes biomarcadores de longevidad, la adaptación metabólica y el estrés oxidativo. Los

participantes (n = 48, 27 mujeres y 21 varones, y una edad promedio entre 36 y 39 años) se distribuyeron durante 6 meses en 4 grupos: grupo control, grupo de RC (25%), grupo de RC con ejercicio (el 12,5% de RC y el 12,5% de déficit de energía debido al ejercicio) y grupo con dieta muy baja en calorías (890 kcal/d). Se evaluó la composición corporal; las concentraciones plasmáticas de dehidroepiandrosterona, glucosa e insulina; los carbonilos proteicos; la lesión del ADN; el gasto energético en 24h, y la temperatura corporal central. Los resultados mostraron pérdidas de peso significativas en los tres grupos de intervención (RC, RC y ejercicio, y RC intensa) junto con disminuciones significativas de la insulina en ayunas, mientras que las concentraciones de dehidroepiandrosterona y glucemia se mantuvieron inalterables. Como adaptaciones metabólicas, se constató que la temperatura corporal nuclear era inferior en los grupos de RC y RC y ejercicio. Asimismo, el gasto energético en 24 h se redujo significativamente en todos los grupos de intervención. Por último, se evidenció que no existía una disminución de los carbonilos proteicos, pero sí en la lesión del ADN en los grupos de intervención mencionados.

Civitares AE, Carling S, Heilbronn LK, Hulver MH, Ukropcova B, Deutsch WA, et al for the CALERIE Pennington Team. Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans. *Plos Medicine*. 2007;4:485-94

El objetivo de este estudio era examinar la bioenergética de la mitocondria de células musculares esqueléticas en respuesta a la RC o en combinación con ejercicio. Participaron en el estudio 36 sujetos jóvenes (media de edad de 37 años), con sobrepeso (promedio del IMC de 28) que se repartieron en 3 grupos para una intervención de 6 meses de duración: grupo control, que consumía el 100% de sus requerimientos energéticos; grupo de RC (se aplicó un 25% de RC) y grupo de RC con ejercicio (el 12,5% de RC y el 12,5% de déficit energético inducido por el ejercicio). Las mitocondrias se obtuvieron de biopsias del músculo *vastus lateralis*. Los sujetos de los grupos de RC y restricción más ejercicio mostraron un aumento significativo de la expresión génica que codifica para proteínas implicadas en la función mitocondrial, tales como PGC-1 $\alpha$  (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha*), TFAM (*transcription factor A mitochondrial*), eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*), SIRT1 (*silent information regulator 1*) y PARL (*preselinin associated rhomboid-like protein*). En paralelo, también aumentó el contenido de ADN mitocondrial en ambos grupos. No se observaron cambios en la actividad de enzimas mitocondriales del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (citrito sintasa), beta-oxidación (beta-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa) y cadena de transporte electrónico (citocromo C oxidasa II). En ambos grupos de intervención también se constató una disminución de la lesión al ADN. Globalmente, los datos indicaban que un déficit calórico a corto plazo, bien sea mediante la dieta o la dieta y ejercicio, inducía la formación de mitocondrias más eficientes en adultos jóvenes con sobrepeso. La inducción de estas mitocondrias más eficientes a su vez reducía la lesión oxidativa en el músculo esquelético. Consecuentemente, esta respuesta adaptativa a la RC podría tener el potencial de enlentecer el proceso de envejecimiento y aumentar la longevidad.

Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Flöel A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *PNAS*. 2009;106:1255-60

El objetivo del estudio era evaluar la hipótesis de si una dieta baja en calorías y rica en ácidos grasos insaturados es beneficiosa para las funciones cognitivas en personas mayores. Para ello se diseñó un estudio de intervención prospectivo de una duración de 3 meses en el que participaron 50 sujetos sanos no obesos (29 mujeres y 21 varones, con una edad media de 60 años y un IMC medio de 28) que se distribuyó en 3 grupos: grupo de RC (el 30% de reducción, n = 20), grupo de RC e ingesta incrementada de ácidos grasos insaturados (el 20% de incremento en los ácidos

grasos insaturados pero manteniendo el contenido total de grasa,  $n = 20$ ) y un grupo control ( $n = 10$ ). Antes y después de 3 meses de la intervención se procedió a realizar las pruebas neuropsicológicas de memoria bajo condiciones estandarizadas. Adicionalmente se procedió a adquirir datos nutricionales, fisiológicos y analíticos. Los resultados demostraron un aumento significativo de las puntuaciones de memoria verbal (un 20%) después de la RC, cambio que se correlacionó con descensos en los niveles plasmáticos de insulina y proteína C reactiva. No se detectaron cambios en los niveles del factor neurotrófico derivado de cerebro. No se observaron cambios significativos en la memoria en los otros dos grupos. Así pues, este estudio de intervención demostraba los efectos beneficiosos de la RC sobre la memoria en sujetos mayores sanos, postulándose que los mecanismos subyacentes a esta mejoría podrían incluir una mayor plasticidad sináptica y estimulación de vías neurofacilitadoras en el cerebro como consecuencia de la mejoría de la sensibilidad a la insulina y reducción de la actividad inflamatoria.

En resumen, a pesar de que la investigación sobre los efectos de la RC en humanos es todavía muy incipiente, los datos disponibles sugieren de forma clara que la RC induce una serie de respuestas adaptativas que son las mismas que tienen lugar cuando la RC se aplica a animales de experimentación, y reduce el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas a la edad, tales como diabetes tipo 2, aterosclerosis, cáncer y enfermedades neurodegenerativas.

## Bibliografía

1. United Nations. World population ageing, 1950-2050. Nueva York: United Nations; 2002.
2. United Nations. Report of the Second World Assembly on Aging. Madrid: United Nations; 2002.
3. Strehler BL. Time, cells and aging. New York, USA: Academic Press; 1962.
4. Harman D. The biological clock: The mitochondria?. *J Am Geriatr Soc.* 1972; 20:145-7.
5. Miquel J, Economos AC, Fleming J, Johnson Jr. JE. Mitochondrial role in cell aging. *Exp Gerontol.* 1980;15:575-91.
6. Sanz A, Pamplona R, Barja G. Is the mitochondrial free radical theory of aging intact?. *Antioxid Redox Signal.* 2006;8:582-99.
7. Lane N. Oxygen. The molecule that made the world. Oxford: Oxford University Press; 2002.
8. Pamplona R, Barja G. Aging rate, free radical production, and sensitivity to lipid peroxidation: Insights from comparative studies. En: Van Zglinicki T, editor. *Biology of and its modulation series. Vol. 1. Aging at the molecular level.* Nueva York: Kluwer Academic Publisher; 2003.
9. Ayala V, Boada J, Serrano J, Portero-Otin M, Pamplona R. Endogenous toxins associated with life expectancy and aging. En: O'Brien P, Bruce R, editors. *Endogenous toxins.* Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2009.
10. Pamplona R, Barja G. Highly resistant macromolecular components and low rate of generation of endogenous damage: Two key traits of longevity. *Ageing Res Rev.* 2007;6:189-210.
11. McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon length of lifespan and ultimate body size. *J Nutr.* 1935;10:63-79.
12. Pamplona R, Barja G. Mitochondrial oxidative stress, aging and caloric restriction: the protein and methionine connection. *Biochim Biophys Acta—Bioenerget.* 2006;1757:496-508.
13. Masoro EJ. Caloric restriction: A key to understanding and modulating aging. Amsterdam: Elsevier; 2002.
14. Chan YC, Suzuki M, Yamamoto S. Dietary, anthropometric, hematological and biochemical assessment of the nutritional status of centenarians and elderly people in Okinawa, Japan. *J Am Coll Nutr.* 1997;16:229-35.
15. Kagawa Y. Impact of westernization on the nutrition of Japanese: Changes in physique, cancer, longevity and centenarians. *Prev Med.* 1978;7:205-17.
16. Messaoudi I, Warner J, Fischer M, Park B, Hill B, Mattison J, et al. Delay of T cell senescence by caloric restriction in aged long-lived nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:19448-53.
17. Lane MA, Baer DJ, Rumpler WV, Weindruch R, Ingram DK, Tilmont EM, et al. Caloric restriction lowers body temperature in rhesus monkeys, consistent with a postulated anti-aging mechanism in rodents. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:4159-64.
18. Lane MA, Ingram DK, Roth GS. Caloric restriction in nonhuman primates: Effects on diabetes and cardiovascular disease risk. *Toxicol Sci.* 1999;52:41-8.
19. Kemnitz JW, Roecker EB, Weindruch R, Elson DF, Baum ST, Bergman RN. Dietary restriction increases insulin sensitivity and lowers blood glucose in rhesus monkeys. *Am J Physiol.* 1994;266:E540-7.
20. Zainal TA, Oberley TD, Allison DB, Szwedra LI, Weindruch R. Caloric restriction of rhesus monkeys lowers oxidative damage in skeletal muscle. *FASEB J.* 2000; 14:1825-36.