

¿Puede una dieta que imita el ayuno volver atrás el reloj?

JAMA Published online June 28, 2017

Hace una década, los científicos que investigan los efectos antienviejecimiento de la restricción calórica en humanos se fijaron un objetivo ambicioso para sus participantes en el estudio: disminuir las calorías diarias en un 25%. En promedio, el grupo de adultos no obesos solo pudieron reducir en un 12% en la investigación de 2 años, a pesar de consejería dietética y conductual intensiva.

Cambios significativos en los objetivos primarios del estudio –tasa metabólica de los puntos finales de reposo y la temperatura corporal central– no se materializaron. Estos dos factores se cree que retardan el envejecimiento en modelos animales de restricción de calorías. ¿Significa eso que el estudio ha fallado? No necesariamente.

Aunque los resultados no eran comparables con los modelos animales, emergieron unos cuantos puntos brillantes. La segunda fase de la Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy (CALERIE 2), que fue financiada por el National Institute on Aging (NIA) y el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases demostró que es factible para los seres humanos limitar las calorías durante un período prolongado. En adición, los participantes que recortan las calorías pierden peso y lo mantienen durante la duración del estudio. No hubo efectos adversos en la calidad de vida y los participantes mejoraron la presión sanguínea, el colesterol y la resistencia a la insulina, todos los factores de riesgo de enfermedades relacionados con la edad.

Los científicos saben desde 1930 que la restricción de las calorías por un 20% a 50% sin desnutrición dramáticamente extiende la salud y la vida útil de algunas cepas de roedores, y en las décadas siguientes, se ha demostrado que la restricción calórica aumenta la vida saludable

de criaturas que van desde levadura a *guppies* (pez) a los monos. Todavía hay una pregunta abierta sobre si la intervención de la dieta o cualquier intervención en absoluto pueden extender dramáticamente la máxima esperanza de vida. Pero la evidencia epidemiológica y observaciones transversales de centenarios y grupos que voluntariamente reducen sus calorías sugieren fuertemente que la práctica podría ayudar a las personas a aumentar su promedio de vida útil y vivir más saludable también.

El problema es práctico. Si la dieta es difícil, la restricción calórica a lo largo de toda la vida –que normalmente requiere recorte de 500 a 600 calorías diarias - puede ser inalcanzable para la mayoría de la gente.

Mientras que los participantes en el ensayo CALERIE 2 se beneficiaron de la intervención, probablemente habrían tenido mejores resultados si hubieran logrado una reducción total del 25% de calorías, dijo Eric Ravussin, PhD, uno de los investigadores principales del estudio y director de Pennington Biomedical Nutrition Obesity Research Center at Louisiana State University.

«Puedes prescribir lo que quieras, pero es otra historia que la gente siga eso religiosamente», dijo.

La restricción calórica es real

Habiendo llegado a un acuerdo con esta realidad, los científicos han estado buscando más enfoques prácticos. Se han interesado cada vez más en los análogos basados en el ayuno para restricciones calóricas diarias, tales como límite de tiempo de alimentación, ayuno de día alterno, ayuno intermitente (1 día de ayuno o menos alternado con 1 a 6 días de una dieta), y ayuno periódico prolongado (2 o más días de ayuno consecutivos periódicamente).

«Sabemos que el ayuno es una especie de versión de restricción de calorías», dijo Eric Verdin, MD, profesor de medicina en la Universidad de California, San Francisco,

y presidente y director ejecutivo del Buck Institute for Research on Aging in Novato, California. Como la restricción calórica, ayunar—comer poco o nada de comida o bebidas calóricas en cualquier lugar desde 12 horas hasta unas semanas— se ha demostrado que previene la enfermedad y retarda el envejecimiento en los organismos.

En un estudio cofinanciado por NIA en el 2011, mujeres jóvenes con sobrepeso, con un ayuno de 5 días a la semana comiendo sin restricciones y 2 días de 75% de restricción calórica, produjeron resultados similares a la restricción calórica diaria en cuanto a reducción de peso, baja de colesterol total y de baja densidad (LDL) y baja de presión sanguínea, entre otros marcadores.

Los planes de ayuno utilizados en este estudio y un seguimiento generaron las dietas «5: 2» que han ganado popularidad en los últimos años.

Los resultados de un reciente ensayo de fase 2 publicado a principios de este año en Science Translational Medicine sugieren que una menos severa restricción de energía podría proporcionar mayores mejoras con menos días de ayuno por mes. En el ensayo, los participantes restringían sus calorías 60% durante 5 días consecutivos al mes durante 3 meses para obtener los beneficios de la llamada «dieta imitación de ayuno».

La dieta fue desarrollada por Valter Longo, PhD, profesor de gerontología y ciencias biológicas en la Universidad del Sur de California y jefe del Longevity Institute. Él ha estudiado Los efectos protectores de la restricción calórica en el envejecimiento y enfermedades desde principios de los noventa.

Longo inicialmente probó su dieta en ratones, sometiéndolos a 4 días del ayuno dos veces al mes hasta sus muertes. Los ratones de la dieta vivieron en promedio 11% más largo que los ratones de control—28,3 meses frente a los 25,5 meses— y tuvieron menos cáncer,

menos inflamación, menos grasa visceral, pérdida más lenta de la densidad ósea y rendimiento cognitivo mejorado.

Las autopsias revelaron que el ayuno redujo los riñones, corazones e hígados de los roedores; pero el período de realimentación parecía dar comienzo a regeneración, aumento de la médula ósea, derivadas de células madre y células progenitoras, y devolvían los órganos a pesos normales.

En el mismo estudio, Longo también probó la dieta en un pequeño ensayo clínico piloto. Después de 3 ciclos mensuales de un tratamiento de ayuno de 5 días de dieta, los 19 generalmente saludables participantes en el grupo de intervención no reportaron efectos adversos mayores de los factores de riesgo y biomarcadores de envejecimiento, diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer en comparación con el grupo de control, que mantuvo su consumo calórico normal.

Estos resultados fueron confirmados en el estudio de Longo en un ensayo mayor de fase 2, reportado este año, que incluyó a 100 participantes generalmente sanos.

En el nuevo estudio, el grupo control fue cruzado a la intervención de dieta después de 3 meses. Al final, 71 participantes completaron 3 ciclos de la dieta. Aproximadamente una semana después del final del tercer ciclo en el brazo aleatorio del estudio, el grupo de intervención había perdido un promedio de aproximadamente 6 libras mientras que el grupo de control no había perdido peso. Los dietarios también tenían menos grasa corporal en el tronco y total, circunferencia de cintura más pequeña, y baja presión arterial y niveles de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) en comparación con el grupo control. En el brazo de cruzado del estudio, la intervención tenía efectos comparables.

La dieta parece ayudar más a personas que más lo necesitan, dijo Longo. Sus efectos sobre la presión arterial y los niveles de IGF-1, así como sobre el índice de masa corporal y glucosa en ayunas, triglicéridos, colesterol total y LDL, y los niveles de proteína C-reactiva, fueron más pronunciados entre los que iniciaron el estudio

con peores cifras. De hecho, los participantes que entraron en el ensayo con prediabetes tenían niveles de glucosa en sangre en ayunas en el rango normal al final de la intervención.

Para los investigadores que buscan beneficios de la restricción calórica diaria en un periodo más corto y más práctico, los resultados de Longo son tentadores.

«Creo que definitivamente está moviendo la bola adelante», dijo Rafael de Cabo, PhD, jefe de la rama de gerontología translacional y la gerontología experimental en la NIA.

Devolviendo el reloj

Ravussin, que no participó en el nuevo estudio, dijo que sospecha que en los participantes la pérdida de peso llevó a las mejoras.

Aunque perder peso mejora la diabetes, Longo cree que hay más en la dieta que imita el ayuno que la pérdida de algunas libras, y tiene que ver con esos órganos que se encogieron y luego volvió a regenerar en su ratón de estudio. «Creo que la regeneración y el rejuvenecimiento es realmente el centro de esto», dijo.

La idea sostiene agua, según De Cabo. «Tomas cualquier animal que sea mayor, lo pones en la restricción calórica, y una de las primeras cosas que observas es que cualquier célula que está dañada tiende a volverse», dijo.

Longo ha publicado recientemente un estudio en ratones en *Cell* (revista) que puede comenzar a explicar el proceso, al menos en el páncreas. Seis a ocho ciclos de alternar una dieta imitando ayuno de 4 días con una dieta normal restaura las células beta productoras de insulina y la secreción de insulina en ratones diabéticos, reduciendo sus niveles de glucosa ayuno en la sangre a niveles casi normales.

El aumento de la expresión de ciertas proteínas marcadores sugiere que los ratones de dieta tenían un mayor número de células progenitoras, lo que resultó en la generación de células beta totalmente funcional.

Longo cree que la activación celular post ayuno impulsa la salud y la longevidad como beneficios de su dieta. «Durante la realimentación, las células madre están encendidas y

reconstruyen los sistemas y los órganos que se han reducido en tamaño y número de células durante el ayuno», dijo.

La posibilidad de un tratamiento no quirúrgico, no terapéutico, podría cambiar la vida de pacientes con diabetes.

«Las implicaciones son obviamente increíbles en el sentido de que simplemente cambiando la dieta se puede regenerar células beta», dijo Paolo Sassone-Corsi, PhD, director del Center for Epigenetics and Metabolism at the University of California, Irvine. «Podría ser un descubrimiento revolucionario».

Tanto Sassone-Corsi como de Cabo, que no estuvieron involucrados en los estudios de Longo publicados este año, dijeron que están probando esta dieta imitando el ayuno y otras dietas de restricción calórica en sus laboratorios para comprender mejor los mecanismos metabólicos detrás de sus efectos.

«Lo más importante de nuestro tiempo es que estamos más cerca de los que saben cómo traducir los últimos cien o algo más de años de investigación sobre la restricción calórica para llegar a la clínica de una manera eficiente», dijo De Cabo.

Para ello, Verdin quiere ver los datos de 3 años de una cohorte diversa más grande, en parte para conocer las posibles limitaciones de la dieta. «Se puede imaginar que podría haber un subconjunto de personas en las que esta dieta hace mucho bien, y algunos otros en los que no hará nada, y posiblemente en un pequeño subconjunto tal vez podrá hacer daño», dijo.

Un kit de bajas calorías

La dieta que simula el ayuno es comercialmente disponible como un plan de comidas de 5 días. (Dijo Longo que no recibe salario ni el pago de una consulta de la empresa que lo ofrece y donará el 100% de sus acciones a la caridad.)

La dieta a base de plantas proporciona aproximadamente 1100 calorías en el día 1 y alrededor 750 calorías en los días 2 a 5. Es baja en proteínas y carbohidratos y rica en grasas saludables.

A pesar de los hallazgos emocionantes en pacientes diabéticos, en ratones y humanos con marcadores prediabéticos, Longo advirtió que el plan de comidas no está listo para su uso en pacientes tratados para la diabetes tipo 1 o tipo 2 porque la combinación de una dieta que simula el ayuno con fármacos reductores de glucosa en sangre podría causar hipoglucemia.

Él está trabajando con expertos en diabetes en cuestiones de seguridad antes del lanzamiento de un ensayo multicéntrico de fase 3 en pacientes con diabetes a finales de este año.

«Parar temporalmente o reducir los medicamentos durante la intervención podría ser una solución», dijo.

Basado en resultados prometedores en modelos de ratones con esclerosis múltiple y humanos con la enfermedad, Longo también quiere probar la dieta en pacientes con enfermedad autoinmune. A la espera de resultados positivos, cree que la dieta que simula el ayuno podría

convertirse en el primer tratamiento de enfermedades basadas en alimentos para obtener la aprobación de US Food and Drug Administration de EE. UU.

Como con cualquier dieta, la cuestión de adhesión parece importante y supuestos pueden no llegar a ser verdades. Ravussin recientemente trabajó en un estudio de pérdida de peso comparando el ayuno de día alterno con restricción calórica diaria. Sorprendentemente, hubo un mayor porcentaje de abandonos en el grupo de ayuno.

Pero por ahora, el éxito de los estudios pioneros de Longo es probable que desencadene más ensayos de intervenciones dietéticas y restricción calórica. «Este es solo el comienzo», dijo Verdin.

Referencias

JAMA Published online June 28, 2017