

Relación entre el ritmo metabólico y la esperanza de vida en diversos grupos de organismos

Relación entre o ritmo metabólico e a esperanza de vida en diversos grupos de organismos

Relationship between metabolic rate and life expectancy in different groups of organisms



Irene de Diego Tamayo

Trabajo Fin de Grado

Fecha de defensa: 29 de julio de 2015

Dirigido por: Dr. Oscar Cabeza Gras
Dra. Montserrat Domínguez Pérez



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Facultade de ciencias
Departamento de Física

**Relación entre el ritmo metabólico y la esperanza de vida en
diversos grupos de organismos**

**Relación entre o ritmo metabólico e a esperanza de vida en
diversos grupos de organismos**

**Relationship between metabolic rate and life expectancy in
different groups of organisms**

Trabajo de Fin de Grado presentado por la alumna Irene de Diego Tamayo del Grado en Biología, dirigido por D. Oscar Cabeza Gras y Dña. Montserrat Domínguez Pérez.

A Coruña, 22 de julio de 2015

Fdo. Oscar Cabeza Gras

Fdo. Montserrat Domínguez
Pérez

ÍNDICE

Resumen / Abstract

Introducción.....1

Objetivos.....3

Materiales y métodos.....3

Resultados y discusión.....4

Análisis y Conclusiones / Analysis and Conclusions.....10

Bibliografía.....12

RESUMEN

Los intentos por explicar el proceso de envejecimiento han llevado a los científicos a plantear numerosas teorías, en las que se pretende no sólo dilucidar los mecanismos celulares implicados, sino también justificar la gran variabilidad que existe en la esperanza de vida de los organismos. Desde el estudio pionero de Pearl sobre la "tasa de vida", seguido por Harman con el estrés oxidativo, el metabolismo ha tenido un fuerte protagonismo, de una forma u otra, en las teorías sobre el envejecimiento. En este trabajo describo cómo ha ido evolucionando el concepto sobre la relación entre estas dos variables, metabolismo y esperanza de vida, en los estudios más influyentes. Finalmente, se realiza una crítica sobre los métodos más estudiados para aumentar la longevidad, como la restricción calórica o la ingesta de antioxidantes.

ABSTRACT

Attempts to explain the aging process have led scientists to propose a large variety of theories, which aims not only to elucidate the cellular mechanisms, but also to justify the great variability between species' life spans. Since the pioneering studies of Pearl on the "rate of living", followed by Harman with the oxidative stress, metabolism has had a strong role, in one way or another, in aging theories. This work describes how the relationship of these two variables, metabolism and life span, has evolved through the most influential studies. Finally, a review of the most studied methods to increase longevity is done, such as caloric restriction and antioxidants intake.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso biológico universal, que consiste en la pérdida progresiva de las funciones fisiológicas de un organismo como consecuencia del paso del tiempo, provocando un incremento en la aparición de patologías y, finalmente, en la mortalidad.

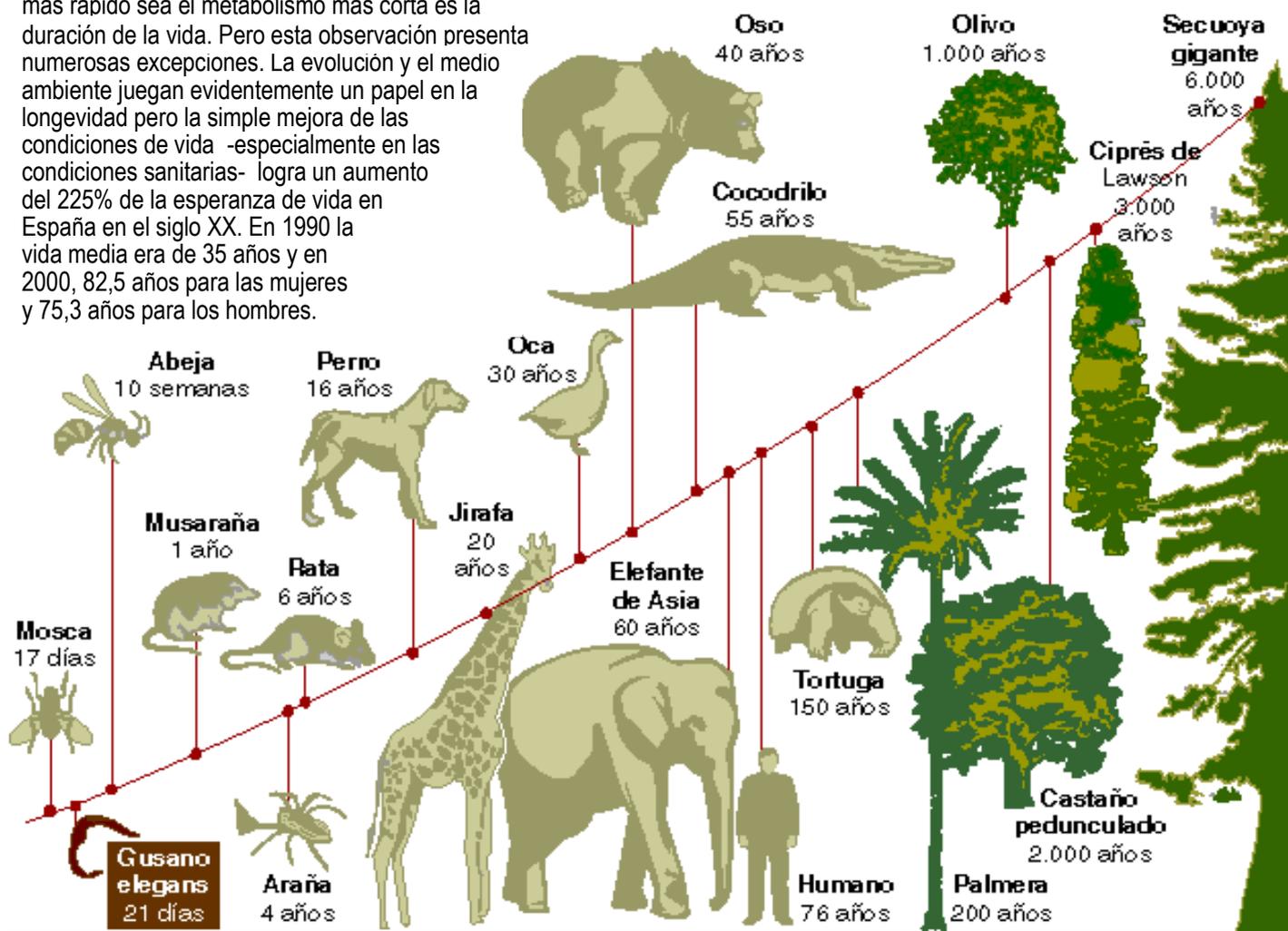
Que sea un proceso universal implica que está fuertemente conservado en la mayoría de los seres vivos. Esto es importante a la hora de buscar una teoría unificadora del envejecimiento, pero, paradójicamente, existe en la naturaleza una gran diversidad en la tasa de senescencia y la esperanza de vida entre diferentes especies (véase Figura 1).

FIGURA 1. Comparación de la esperanza de vida media entre diferentes especies.

<http://ecodocentes.blogspot.com.es/2008/05/ecologia-longevidad-de-las-distintas.html> (2009)

Longevidad de distintas especies

De los 17 días de la mosca a los 6.000 años de la secuoya gigante, la longevidad media de los seres y organismos vivos es muy variable. En general, parece que cuanto más rápido sea el metabolismo más corta es la duración de la vida. Pero esta observación presenta numerosas excepciones. La evolución y el medio ambiente juegan evidentemente un papel en la longevidad pero la simple mejora de las condiciones de vida -especialmente en las condiciones sanitarias- logra un aumento del 225% de la esperanza de vida en España en el siglo XX. En 1990 la vida media era de 35 años y en 2000, 82,5 años para las mujeres y 75,3 años para los hombres.



EL PAÍS

Es necesario, por tanto, identificar cuáles son las alteraciones y los mecanismos celulares comunes. Así, los científicos han debatido numerosas teorías, no necesariamente contradictorias (Medvedev, Z. A., (1990)): desde la acumulación de mutaciones deletéreas con el paso del tiempo (que propone a la interacción con el ambiente como causa mayor) hasta el “envejecimiento programado” (determinado por los genes). No obstante, éste es considerado cada vez más como un proceso multifactorial, resultado de la interacción entre ambos niveles.

Considero importante destacar que una teoría unificadora y adecuada del envejecimiento debería dar respuesta a dos cuestiones fundamentales:

- 1) Identificar los *mecanismos celulares* responsables de la pérdida de funciones fisiológicas con la edad.
- 2) Definir los *procesos evolutivos* que explican la variabilidad en la esperanza de vida entre especies.

Teniendo esto en cuenta, pocas teorías son capaces de aportar una perspectiva global que abarque ambas cuestiones; como se recoge en (Medvedev, Z. A., (1990)), muchas de ellas son claramente selectivas.

De todos los factores que se han relacionado con el proceso de senescencia, uno de los más estudiados ha sido el metabolismo. Desde que se documentó esta relación por primera vez en los trabajos de Pearl, R. (1928) sobre la tasa de vida, la gran mayoría de teorías del envejecimiento incluye de alguna forma la influencia del metabolismo.

A lo largo de este trabajo describiré brevemente los estudios más relevantes de los últimos años, centrándome sobre todo en el papel que juega el metabolismo celular en relación con la senescencia.

OBJETIVOS

- 1) Resumir e integrar la información disponible sobre la relación entre la esperanza de vida y el metabolismo.
- 2) Identificar los trabajos de mayor relevancia sobre el tema.
- 3) Conocer los aspectos controvertidos o contradictorios y sugerir posibles soluciones a los mismos.
- 4) Identificar los aspectos desconocidos y sugerir posibles temas de investigación.
- 5) Proporcionar una perspectiva unitaria y realizar una crítica constructiva de la situación.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo es una breve revisión bibliográfica que recoge las últimas teorías sobre el envejecimiento celular y su relación con el metabolismo y la esperanza de vida de los organismos.

Para su elaboración, en primer lugar se realizó una búsqueda superficial sobre el concepto de envejecimiento, qué factores se cree que están implicados en dicho proceso (con especial énfasis en el metabolismo) y cuál es la universalidad de dichos factores -es decir, cómo varían entre diferentes especies-, mediante bibliografía divulgativa y diversos libros de texto (Hill, R. W., (2006)). Destaco que gran parte de esta bibliografía no figura en la lista de este trabajo, ya que su finalidad ha sido fundamentalmente el previo aprendizaje e inmersión en el tema de estudio.

Se revisaron entonces las teorías más influyentes acerca del envejecimiento celular, tanto las más clásicas como actuales, y se prestó especial atención a si dichas teorías presentan problemas a la hora de validar sus predicciones. Así mismo, se buscaron teorías alternativas que dieran solución a estos problemas.

La mayoría de la información se recogió en las bases de datos Scopus, PubMed y Web of Knowledge, teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- Criterios de búsqueda: Se ha procurado que los artículos recopilados sean de gran relevancia científica (cantidad de veces que han sido citados y relevancia de los autores), y se ha dado prioridad a los artículos de revisión bibliográfica frente a los estudios únicos.
- Palabras clave: (entre otras): *life span, aging, metabolic rate, metabolic stability, dietary restriction, entropy*.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Metabolismo y entropía

Para entender mejor el papel que juega el metabolismo en el envejecimiento, podemos describir cómo se comportan los seres vivos en función de las leyes de la termodinámica; concretamente, el segundo principio afirma que la cantidad de entropía o desorden de un sistema tiende a aumentar con el paso del tiempo. A primera vista puede parecer que los organismos violan este principio, ya que para mantenerse vivos deben auto-ordenarse constantemente (biosíntesis, mantenimiento de la homeostasis y del calor corporal...). Sin embargo, el enunciado se refiere a sistemas físicos cerrados, mientras que los seres vivos son sistemas abiertos que intercambian constantemente energía con su entorno: consiguen mantenerse organizados a costa de aumentar la entropía del ambiente (Cussó, F., (2004)).

Esta capacidad de auto-organización es posible gracias a un aporte continuo de energía exterior: la oxidación de compuestos de carbono durante el metabolismo, convirtiendo así los nutrientes (energía química) en trabajo y calor. La transformación de la energía química en las células es un proceso irreversible, que aumenta la entropía del ambiente mediante el intercambio de calor y la eliminación de residuos, y que permite mantener estables las condiciones internas (homeostasis), (Hill, R.W., (2006)).

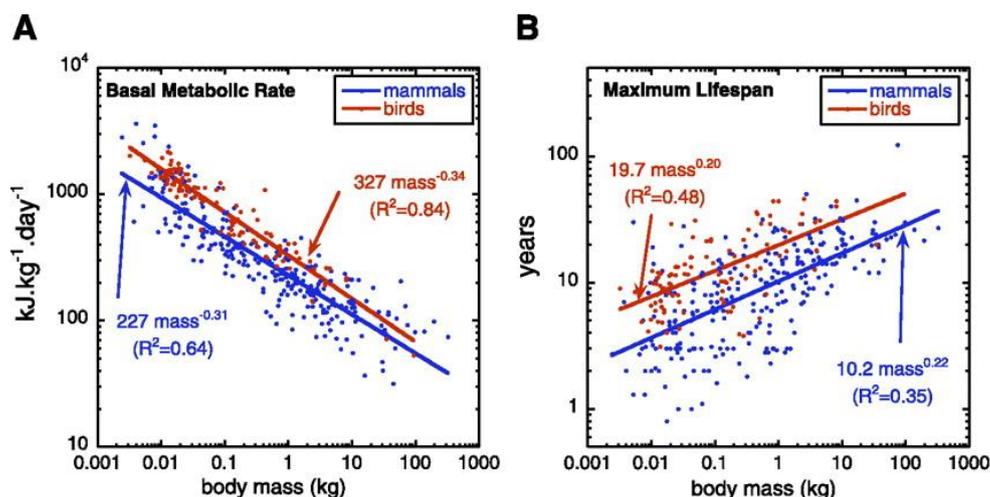
Teniendo esto en cuenta, y observando la gran diversidad de esperanzas de vida que existe en la naturaleza (véase *Figura 1*), lo siguiente que cabe preguntarse es si existe un límite en la cantidad de entropía que puede generar un organismo a lo largo de su vida (entropía de generación), y si este límite se correlaciona con la longevidad (Hersey, D. (1963)). La idea fundamental que se defiende en este tipo de estudios es que la entropía actúa en el organismo mediante el daño celular irreversible, de forma que altas tasas de producción de entropía provocarán daños críticos en el individuo de forma más rápida que unas tasas de entropía bajas.

La tasa metabólica

La idea expuesta en el apartado anterior es una de las muchas que han derivado de la teoría de la “tasa de vida” de Pearl, R (1928), uno de los primeros intentos en relacionar el metabolismo con la longevidad. Pearl basa su estudio en diversas observaciones sobre animales endotérmicos, en las que se advierte que la velocidad de los procesos metabólicos, o tasa metabólica, mantiene una relación lineal e inversa con el tamaño del animal (la actividad metabólica es proporcionalmente mayor en animales pequeños). Así, relaciona estos datos con la esperanza de vida de los organismos para proponer el siguiente principio: existe una correlación negativa entre longevidad y tasa metabólica específica (tasa metabólica/g), es decir, la esperanza de vida es mayor en aquellas especies de metabolismo lento, y viceversa. Pueden observarse estas tendencias para mamíferos y aves en la *Figura 2*.

La gran aceptación e influencia de la teoría de la “tasa de vida” se debió a los trabajos de Denham Harman, décadas después, sobre el envejecimiento por radicales libres (Harman, D., 1956). Por primera vez, se proporciona una explicación mecanicista de cómo interviene el metabolismo en la esperanza de vida: la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) durante la actividad celular produce un daño continuo y acumulativo en las células, disminuyendo su funcionalidad con la edad. Estas pequeñas moléculas incluyen una gran variedad de especies altamente reactivas, como el anión superóxido (O_2^-), el radical hidroxilo

FIGURA 2. Relación entre el tamaño de mamíferos y aves y la tasa metabólica específica (A), la esperanza de vida (B). (Hulbert, A.J., (2007)).



(OH[•]) o el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), y se forman de manera natural durante la respiración celular en las mitocondrias, aunque también están presentes en muchas otras reacciones metabólicas de la célula (Dröge, W., (2001)). Así, un metabolismo rápido producirá una mayor cantidad de radicales libres y la esperanza de vida será menor. Con ello, puede explicarse tanto la pérdida de funcionalidad normal relacionada con la edad, como el incremento en la aparición de patologías típicas (cáncer, diabetes, aterosclerosis, y enfermedades neurodegenerativas), que aparecerían como consecuencia de daños críticos en las células.

No hay duda de que la teoría de los radicales libres ha adquirido una gran popularidad entre los científicos, como indican las revisiones (Beckman, K. B., (1998) y Sohal, R.S., (1996)). Aporta una explicación coherente sobre el proceso de envejecimiento y, más aún, una explicación que pretende ser universal, válida para todo ser vivo. Entre las predicciones más interesantes de la teoría, está la afirmación de que es posible incrementar la esperanza de vida si disminuimos la tasa de producción de ROS. Esto podría realizarse manipulando la dieta, por ejemplo al aumentar la ingesta de antioxidantes o mediante restricción calórica (CR). Se espera que esto reduzca el daño oxidativo en las células y, por lo tanto, se incremente la longevidad. La gran cantidad de bibliografía sobre los efectos de la CR y los antioxidantes en el organismo hace necesario acudir a revisiones que proporcionen una visión global e integradora de la situación (Beckman, K. B., (1998) y Sohal, R.S., (1996)). De estas revisiones se resume:

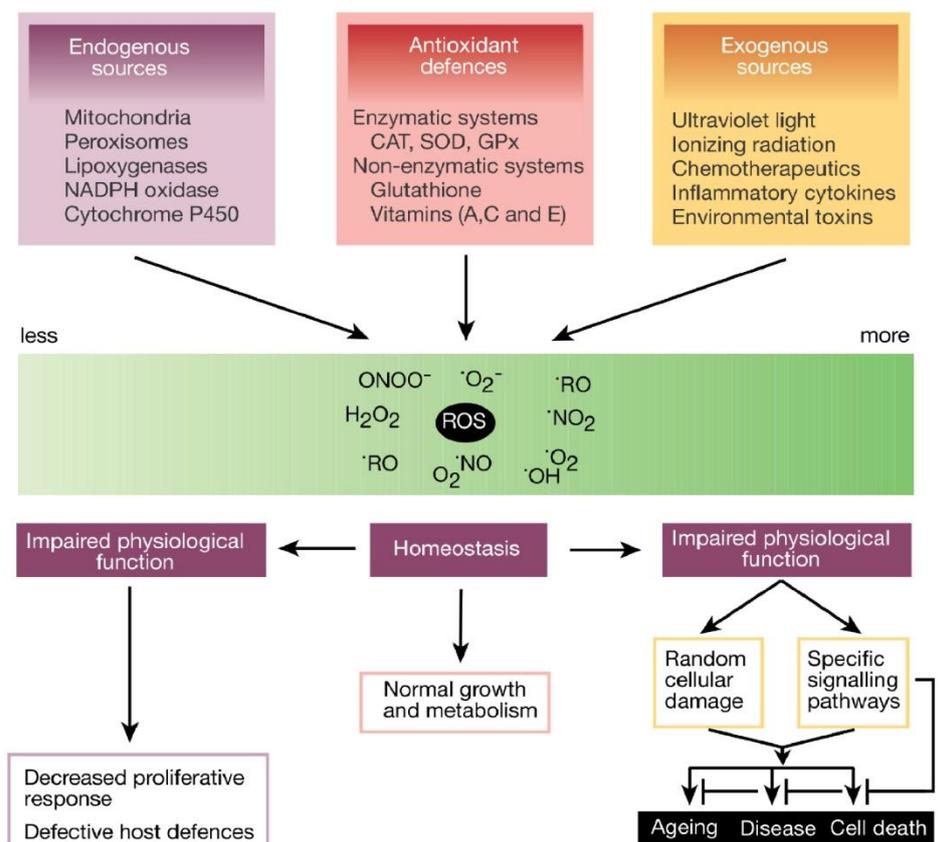
- Existe una amplia evidencia de que la CR, sin llegar a la malnutrición, incrementa significativamente la esperanza de vida máxima en una amplia variedad de animales: (levaduras, ratones, *Drosophila*, nematodos...), y, sobre todo, disminuye la incidencia de patologías asociadas con la edad. Sin embargo, no está claro cuál es su mecanismo de actuación. Inicialmente se atribuía a una disminución en la tasa metabólica, pero los datos son inconsistentes. Se han propuesto varios mecanismos como un incremento en la acción antioxidante y la reparación de daños.
- El suministro de antioxidantes en la dieta es un asunto muy controvertido: algunos estudios describen un aumento en la esperanza de vida de algunos animales, mientras que otros no encuentran relación alguna o esta es incluso negativa. Una explicación que suele darse es que los antioxidantes, al disminuir los valores de ROS en la célula, pueden interferir con la función normal de las mitocondrias.

La gran cantidad de estudios sobre los efectos prometedores de la CR es quizás uno de los puntos más fuertes que respalda la teoría del estrés oxidativo, junto con los trabajos sobre la implicación de las ROS en las enfermedades degenerativas. Sin embargo, existe hoy en día un número creciente de publicaciones que no son consistentes con algunas predicciones del estrés oxidativo:

- 1) Los efectos de la restricción calórica no son universales, y la esperanza de vida no aumenta en la misma proporción para todos los animales estudiados (Sohal, R. S., (2014)).
- 2) Como ya se ha comentado, no está claro cómo actúa la CR a la hora de aumentar la esperanza de vida. Varios estudios no encuentran ninguna relación con la tasa metabólica (Masoro, E. J., (1982) y McCarter, R., (1985)).
- 3) Estudios recientes sobre las ROS afirman que estas moléculas no sólo están implicadas en la aparición de patologías, sino que son esenciales en muchos procesos metabólicos de la célula y en el mantenimiento de la homeostasis (Dröge, W., (2001)). Su presencia en la célula es por lo tanto necesaria, y la aplicación de antioxidantes no debe ser un buen método para incrementar la longevidad (como predice la teoría de los radicales libres), ya que puede interferir con las funciones normales de la célula, como se observa en la *Figura 3*.
- 4) No se cumple la relación esperada entre longevidad y tasa metabólica para algunos organismos (Austad, S. N., (1991) y Glazier, D. S., (2015)). Esto es inconsistente con la teoría de la "tasa de vida", sobre la que se sustenta el estrés oxidativo. Tampoco se cumple siempre la relación entre esperanza de vida y producción de ROS, especialmente en las aves, que suelen presentar una esperanza de vida mayor de la esperada por su tamaño y su producción de radicales libres (Montgomery, M.K., (2012)).

FIGURA 3. Fuentes y respuestas celulares a las especies reactivas de oxígeno (ROS). (Finkel, T., (2000)).

Figura 3. Fuentes y respuestas celulares a las especies reactivas de oxígeno (ROS). Los oxidantes son generados durante el metabolismo normal de la célula en las mitocondrias y peroxisomas, así como en numerosos sistemas enzimáticos en el citosol. Además, varios agentes externos pueden influir en su producción. Un sofisticado sistema antioxidante, en el que se incluyen las enzimas catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx), contrarresta y regula los niveles totales de ROS para mantener la homeostasis de la célula. Niveles de ROS por debajo del punto de homeostasis pueden interrumpir funciones fisiológicas como la proliferación o la defensa celular. De forma similar, niveles elevados de ROS también serán perjudiciales, provocando la muerte celular o la aceleración del envejecimiento y el desarrollo de patologías asociadas con la edad. Tradicionalmente, se pensaba que la disfuncionalidad causada por el incremento de ROS era resultado del daño aleatorio a proteínas, lípidos y DNA. Sin embargo, el aumento en los niveles de ROS también puede constituir una señal de estrés que activa ciertas rutas de señalización sensibles a los niveles redox. Una vez activadas, estas rutas pueden estar implicadas tanto en el daño como en la protección celular.



La estabilidad metabólica

Se hace patente la necesidad de explicar toda esta cantidad de datos inconsistentes con la teoría del estrés oxidativo. Un planteamiento interesante y prometedor ha sido propuesto por Demetrius, L. (2004), al afirmar que es la estabilidad metabólica, y no la tasa, el factor principal en el proceso de envejecimiento.

Por estabilidad metabólica se entiende la capacidad del organismo para mantener unos valores estables de las ROS y de otros metabolitos, que como ya se ha comentado son necesarios para una correcta actividad celular. Las concentraciones de estas moléculas varían de forma natural durante los procesos metabólicos y ante perturbaciones externas, desviando el equilibrio de la célula. Demetrius propone que la acumulación de estas perturbaciones con el tiempo modifica el funcionamiento normal de las células, lo que determina el envejecimiento. Como consecuencia, organismos con una alta capacidad para mantener la homeostasis tendrán menores tasas de envejecimiento, y viceversa.

Un aspecto muy importante de esta teoría, y que Demetrius recalca en sus trabajos, es que proporciona una explicación mecanicista y a la vez evolutiva del proceso de envejecimiento, a diferencia de la teoría del estrés oxidativo, que carece de esta última. Como se expone en Demetrius, L. (2004), la teoría de la estabilidad metabólica surge al integrar ambos puntos de vista:

- Metabolismo cuántico: modelo molecular que describe la actividad metabólica. De él se deriva el concepto de estabilidad metabólica, y se deduce que la RC actúa en el organismo aumentando esta estabilidad.
- Teoría direccional: modelo matemático que describe los procesos de cambio evolutivo. En ella, se introduce el concepto de entropía evolutiva, un parámetro estadístico que mide la variabilidad en la edad reproductiva y la mortalidad en los individuos de una población. Podemos entonces situar a las especies a lo largo de un continuo alta-baja entropía, donde los organismos de baja entropía presentan una madurez sexual temprana, periodo reproductivo corto y gran tamaño de la camada (especies oportunistas), mientras que en el polo opuesto, los de alta entropía se caracterizan por una madurez sexual tardía, amplio periodo reproductivo y pequeño tamaño de la camada (especies de equilibrio).

De la integración de ambos modelos se desprende la siguiente conclusión: *la capacidad de un organismo para mantener la homeostasis está determinada por su historia evolutiva*. Existe una relación muy estrecha entre los procesos que ocurren a nivel celular y poblacional, de forma que cambios en los procesos moleculares y metabólicos en los individuos repercutirán en la dinámica poblacional de las siguientes generaciones.

Las especies de equilibrio resisten en gran medida las perturbaciones que ocurren de forma natural en las tasas de nacimiento y mortalidad de los individuos, manteniendo fácilmente la estabilidad demográfica. Esto se traduce en una mayor robustez de las rutas metabólicas, y por lo tanto una mayor estabilidad celular. Por el contrario, las especies oportunistas presentan una dinámica poblacional que fluctúa constantemente, facilitando una mejor adaptación a medios variables, pero que implica una mayor vulnerabilidad de los procesos metabólicos.

Como conclusión, las especies de equilibrio mantienen una esperanza de vida larga, mientras que esta es corta en especies oportunistas (véase *Tabla 1*).

TABLA 1. Propiedades fisiológicas y demográficas en especies oportunistas y de equilibrio. (Demetrius, L., (2006)).

Propiedades fisiológicas y demográficas	Especies de equilibrio	Especies oportunistas
Estabilidad metabólica	Fuerte	Débil
Estabilidad demográfica	Alta	Pequeña
Tasa de envejecimiento	Lenta	Rápida
Esperanza de vida máxima potencial	Larga	Corta

TABLA 2. Variables demográficas en el ser humano, ratón y *C. elegans*. (Demetrius, L., (2006)).

Variables demográficas	Humanos (equilibrio)	Ratón (oportunista)	<i>C. elegans</i> (oportunista)*
Edad de madurez sexual	13 años	35-50 días	55 h
Tamaño de la camada	1	4-8	250-300
Periodo reproductivo	35 años	2 años	4-5 días
Esperanza de vida máxima	120 años	4 años	15 días

***Dependiente de las condiciones ambientales (datos en condiciones de laboratorio, 25°C)**

En cuanto a la Restricción Calórica, la teoría predice que sus efectos variarán, de nuevo, en función de la historia evolutiva del organismo: las especies de baja entropía evolutiva, u oportunistas, sufrirán cambios significativos en la longevidad al ver aumentada su estabilidad metabólica; por el contrario, las especies de alta entropía (de equilibrio) ya se encuentran cerca de su estabilidad máxima potencial, de forma que los efectos de la RC no serán significativos.

Por ello, Demetrius y colaboradores (Demetrius, L., (2006) y Braeckman, B. P., (2006)) advierten que la inmensa mayoría de especies utilizadas en los estudios sobre longevidad (ratones, *C.elegans*, nematodos...), no son modelos adecuados; todas son fuertemente oportunistas, mientras que el ser humano es un claro ejemplo de especie de equilibrio (véase *Tabla 2*). Así, los resultados obtenidos en estos experimentos no son extrapolables al ser humano.

La teoría de la estabilidad metabólica es relativamente reciente. La cantidad de estudios que contrastan sus predicciones todavía no es comparable a la del estrés oxidativo, pero sí que podemos dar cuenta de varias evidencias que la respaldan:

- Varios estudios como el de Kapahi, P. (1999) encuentran una relación positiva entre la esperanza de vida y la capacidad de las células para tolerar el estrés, sea o no oxidativo.
- La regulación transcripcional de la expresión génica (un bioindicador fiable de estabilidad metabólica) disminuye con la edad (Brink, T.C., (2009)). Los autores se apoyan además en otros trabajos que también encuentran esta relación, entre los que destaca (Zahn, J.M., (2007)), que aporta una gran cantidad de datos sobre la expresión génica en diferentes órganos y tejidos del ratón en relación con la edad.

- La RC aumenta la regulación de la expresión génica en las células del hígado de ratón (Cao, S.X., (2001)). Este órgano juega un papel muy importante en el mantenimiento de la homeostasis del organismo, lo cual apoya la relación estabilidad-longevidad propuesta por la teoría.
- El estudio comparativo (Kapahi, P., (1999)) se basa en el modelo ecológico de selección r/K, que clasifica a las especies en función de su estrategia reproductiva: los estrategas de la r presentan una madurez sexual temprana, gran tamaño de la camada y periodo reproductivo corto, mientras que los estrategas de la K mantienen un periodo reproductivo largo, madurez sexual tardía y un pequeño tamaño de la camada. Puede apreciarse cómo esta clasificación es análoga a las poblaciones de baja-alta entropía de la teoría direccional. Del mismo modo, Kapahi y colaboradores concluyen que los efectos de la CR en humanos no serán significativos.
- Las predicciones que relacionan estabilidad-longevidad se apoyan en el desarrollo matemático de los modelos analíticos de la teoría direccional y el metabolismo cuántico. (Demetrius, L., (2004) y Demetrius, L., (1997))
- Por último, el desarrollo teórico logra explicar los resultados inconsistentes con la teoría de la tasa de vida de Pearl y la de los radicales libres de Harman, ya comentados.

ANÁLISIS Y CONCLUSIONES

A lo largo de la historia se han sucedido una serie de teorías sobre el envejecimiento que derivan en su mayor parte de las observaciones de Pearl, en las que se describe una relación inversa entre la longevidad y la tasa metabólica específica, y que le llevan a desarrollar la teoría de la “tasa de vida”. Los intentos por explicar las causas de esta relación inspiraron a Harman a exponer su teoría del envejecimiento por radicales libres, de la cual se deriva que es posible aumentar la esperanza de vida si disminuimos la tasa de producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Esto produjo un gran entusiasmo en la comunidad científica y disparó las publicaciones sobre el estrés oxidativo en las células y los posibles tratamientos para reducir sus efectos, como los antioxidantes y la restricción calórica (CR).

Es importante recalcar que la CR es hoy en día el único método probado que incrementa de manera significativa la longevidad de los organismos. También es incuestionable que los radicales libres juegan un papel muy importante en la aparición de enfermedades degenerativas asociadas con la edad. Sin embargo, no está claro por qué la CR funciona, y, como bien dice (Beckman, K. B., (1998)): “el hecho de que las ROS se relacionen con la aparición de patologías no quiere decir que el estrés oxidativo determine la esperanza de vida”.

Por otra parte, existen una serie de estudios cuyos resultados no son consistentes con las predicciones de ambas teorías, tanto de la tasa de vida como del estrés oxidativo. Esto ha llevado a los científicos a realizar nuevas propuestas, entre las que destaca la teoría de la estabilidad metabólica de Demetrius: el mayor determinante de la esperanza de vida no es la tasa de producción de ROS, sino la capacidad para mantener sus niveles en un rango óptimo, junto con el resto de metabolitos; es decir, la capacidad de las células para mantener la homeostasis. De este modo, los efectos observados por la CR se explicarían por un aumento en la estabilidad metabólica.

Lo interesante de esta teoría es que proporciona además una explicación evolutiva del proceso de envejecimiento, siendo capaz de justificar las diferencias en la esperanza de vida de los animales: organismos oportunistas, con una baja estabilidad metabólica, serán menos longevos que las especies de equilibrio, de estabilidad metabólica elevada. Puede predecirse entonces que la CR no tendrá el mismo efecto en todos los organismos; de hecho, la teoría afirma que en el ser humano, cuya estabilidad metabólica es ya muy elevada, el aumento en la esperanza de vida máxima no será significativo.

Esta afirmación cuestiona la validez de los animales tomados como modelo actualmente. Es importante tener en cuenta que los resultados obtenidos en la mayoría de los estudios sobre la CR no son extrapolables al ser humano. Se hace necesaria la experimentación con un mayor número de especies y, sobre todo, la elección de un modelo que se ajuste mejor a las necesidades específicas del estudio en particular; en este caso, sería interesante el trabajo con especies de equilibrio.

Las predicciones de esta teoría pueden parecer desalentadoras en tanto que el ser humano no puede aumentar apenas su esperanza de vida, al menos mediante los métodos propuestos. De ser cierta, los esfuerzos deberían centrarse en incrementar la estabilidad *potencial* de los procesos metabólicos. No obstante, si bien la CR no tiene la capacidad para aumentar esta esperanza de vida máxima, que en el ser humano se sitúa sobre los 120 años, sí que tiene un efecto muy importante en la disminución de patologías y enfermedades degenerativas asociadas a la edad. Sigue siendo interesante, por tanto, la posibilidad de alcanzar ese máximo mejorando el estado de salud general y la calidad de vida durante la vejez.

ANALYSIS AND CONCLUSIONS

Throughout history there have been many theories of aging, derived mostly from the “rate of living” theory proposed by Pearl, in which an inverse correlation between longevity and mass-specific metabolic rate is described. These observations inspired Harman to provide a mechanistic explanation for this relationship, proposing the free radical theory of aging, and claiming that life span can be increased by decreasing the rate of ROS production (reactive oxygen species). The new mechanistic model caused a great enthusiasm in scientific community and enhanced many publications about oxidative stress, such as the antioxidants effects and caloric restriction (CR).

It is important to punctuate that the CR is today the only proven method that significantly increases life span. It’s also well known that free radicals play an important role in the onset of degenerative age-related diseases. However, it is not clear how CR works, and as Beckman, K. B., (1998) has commented: “the fact that ROS may be involved in degenerative diseases does not mean that oxidative stress determines life span”.

Moreover, many studies are not consistent with the predictions of these theories, both the rate of living and the oxidative stress. This has led scientists to make new approaches, among which highlights the theory of metabolic stability by Demetrius: the major determinant of life span is not the rate of ROS production, but the capacity to maintain their steady state values, along with other essential metabolites; i.e. the ability of cells to maintain homeostasis. Thus, the effects observed with CR can be explained by an increase in metabolic stability.

The interesting point about this theory is that it also provides an evolutionary explanation of the aging process, being able to justify the differences between species’ life spans: opportunistic species, which have low metabolic stability, will be less long-lived than equilibrium species, with higher metabolic stability. Hence we can predict that CR won’t have the same effect among all organisms; in fact, the theory asserts that in humans, an equilibrium species with high metabolic stability, the impact on maximum lifespan will be negligible.

This statement questions the validity of the current animal models; hence we should not extrapolate the experimental results from most CR studies to human systems. Testing with several more species becomes necessary, as well as choosing the most appropriate animal model for particular studies; in this case, it may be interesting to work with equilibrium species.

Predictions of this theory may seem discouraging while humans just cannot increase their life expectancy, at least by the current methods like CR. If true, efforts should be focused on increasing the *potential* stability of metabolic processes. However, although the CR has not the ability to increase the maximum life span (120 years in humans), it does have a great significant effect in reducing degenerative age-related diseases. Therefore, it is still interesting the possibility of reaching that maximum life span and improveing the overall health among advanced age.

BIBLIOGRAFÍA

- Austad, S. N. & Fischer, K. E. (1991). Mammalian aging, metabolism, and ecology: evidence from the bats and marsupials. *Journals of Gerontology*, 46, 841–853.
- Beckman, K. B. & Ames, B. N. (1998). The free radical theory of aging matures. *Physiological Reviews*, 78(3), 547-581.
- Braeckman, B. P., Demetrius, L. & Vanfleteren, J. R. (2006). The dietary restriction effect in *C. elegans* and humans: Is the worm a one-millimeter human? *Biogerontology*, 7(3), 127-133.
- Brink, T.C., Demetrius, L., Lehrach, H. & Adiaye, J. (2009). Age-related transcriptional changes in gene expression in different organs of mice support the metabolic stability theory of aging. *Biogerontology*, 10(5), 549-564.
- Cao, S. X., Dhahbi, J. M., Mote, P. L. & Spindler, S. R. (2001). Genomic profiling of short-and long term caloric restriction effects in the liver of aging mice. *Proc Natl Acad Sci*, 98(19), 10630–10635.
- Conciencia por el ambiente. (2008). *Ecología – Longevidad de las distintas especies*. Consultada el lunes 20 de julio de 2015, en <http://ecodocentes.blogspot.com.es/2008/05/ecologa-longevidad-de-las-distintas.html>
- Cussó, F., Villar, P. & Lopez, C. (2004). *Física de los procesos biológicos* (pp. 508-509). Barcelona: Ariel S.A.
- Demetrius, L. (1997). Directionality principles in thermodynamics and evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(8), 3491-3498.
- Demetrius, L. (2004). Caloric restriction, metabolic rate, and entropy. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(9), 902-915.
- Demetrius, L. (2006). Aging in Mouse and Human Systems: A Comparative Study. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1067(1), 66-82.
- Dröge, W. (2002). Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiological reviews*, 82(1), 47-95.
- Finkel, T. & Holbrook, N. J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408(6809), 239-247.
- Glazier, D. S. (2015). Is metabolic rate a universal 'pacemaker' for biological processes? *Biological Reviews*, 90(2), 377-407.
- Harman, D. (1956). Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journals of gerontology*, 11(3), 298-300.
- Hersey, D. (1963). Entropy, basal metabolism and life expectancy. *Gerontologia*, 68: 245-250.
- Hill, R. W., Wyse, G. A. & Anderson, M. (2006). *Fisiología animal* (pp. 44-145). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Hulbert, A. J., Pamplona, R., Buffenstein, R. & Buttermer, W. A. (2007). Life and death: metabolic rate, membrane composition, and life span of animals. *Physiological Reviews*, 87(4), 1175-1213.

- Kapahi, P., Boulton, M. E. & Kirkwood, T. B. L. (1999). Positive correlation between mammalian life span and cellular resistance to stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(5-6), 495–500.
- Masoro, E. J., Yu, B. P. & Bertrand, H. A. (1982). Action of food restriction in delaying the aging process. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 79(13), 4239–4241.
- McCarter, R., Masoro, E. J. & Yu, B. P. (1985). Does food restriction retard aging by reducing the metabolic rate? *American Journal of Physiology*, 248(4), 488-490.
- Medvedev, Z. A. (1990). An attempt at a rational classification of theories of ageing. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 65(3), 375–398.
- Montgomery, M.K., Hulbert, A.J. & Buttemer, W.A. (2012). Does the oxidative stress theory of aging explain longevity differences in birds? I. Mitochondrial ROS production. *Experimental Gerontology*, 47(3), 203-210.
- Pearl, R. (1928). *The Rate of Living*. London: University of London Press.
- Sohal, R.S. & Forster, M. J. (2014). Caloric restriction and the aging process: a critique. *Free Radical Biology and Medicine*, 73, 366-382
- Sohal, R.S. & Weindruch, R. (1996). Oxidative stress, caloric restriction and aging. *Science*, 273(5271), 59-63.
- Zahn, J. M., et al. (2007). AGEMAP: a gene expression database for aging in mice. *PLoS Genetics*, 3(11), 2326-2337.