

DEL AUTOR DE LOS BESTSELLERS *COMER
PARA NO MORIR Y COMER PARA NO ENGORDAR*

COMER PARA NO ENVEJECER

MICHAEL GREGER

El método científico para mejorar
tu salud cada día

PAIDÓS

MICHAEL GREGER

COMER PARA NO ENVEJECER

El método científico para mejorar tu salud cada día

Traducción de Montserrat Asensio

PAIDÓS Divulgación

Título original: *How Not To Age*, de Michael Greger

1.ª edición, junio de 2025

La lectura abre horizontes, iguala oportunidades y construye una sociedad mejor.

La propiedad intelectual es clave en la creación de contenidos culturales porque sostiene el ecosistema de quienes escriben y de nuestras librerías.

Al comprar este libro estarás contribuyendo a mantener dicho ecosistema vivo y en crecimiento.

En **Grupo Planeta** agradecemos que nos ayudes a apoyar así la autonomía creativa de autoras y autores para que puedan seguir desempeñando su labor.

Dirígete a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesitas fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra. Puedes contactar con CEDRO a través de la web www.conlicencia.com o por teléfono en el 91 702 19 70 / 93 272 04 47.

Queda expresamente prohibida la utilización o reproducción de este libro o de cualquiera de sus partes con el propósito de entrenar o alimentar sistemas o tecnologías de inteligencia artificial.

Este libro contiene las opiniones y las ideas del autor y tiene como objetivo ofrecer información general sobre los temas que trata. No debe considerarse un sustituto del diagnóstico o tratamiento que te haya indicado tu médico u otros profesionales médicos, basado en tus propias afecciones, síntomas o preocupaciones. Si estás considerando hacer cambios significativos en tu dieta o en tu rutina de ejercicio, es importante que consultes con tu médico o con otros profesionales de la salud. El autor y el editor no asumen ninguna responsabilidad por posibles daños, lesiones o pérdidas que el lector pudiera sufrir directa o indirectamente como consecuencia al seguir las recomendaciones o sugerencias descritas en el libro.

© NutritionFacts.org Inc., 2023

© de la traducción, Montserrat Asensio Fernández, 2025

© de los gráficos y tablas, Caroline Garriott, 2023

© de todas las ediciones en castellano,

Editorial Planeta, S. A., 2025

Paidós es un sello editorial de Editorial Planeta, S. A.

Avda. Diagonal, 662-664

08034 Barcelona, España

www.paidos.com

www.planetadelibros.com

ISBN: 978-84-493-4405-3

Composición: Realización Planeta

Depósito legal: B. 9.405-2025

Impresión y encuadernación en Gómez Aparicio

Impreso en España – *Printed in Spain*



SUMARIO

Prólogo	13
Cegados por la ciencia	14
Cómo he presentado mi trabajo	16
En realidad, el envejecimiento es la primera causa de muerte	18
Vivitos y coleando	20
Introducción	23
«El hombre no estará satisfecho hasta que haya conquistado la muerte». (BERNHARD STREHLER)	23
Cuatro libros en uno	25
Primera parte. Cómo ralentizar las once rutas del envejecimiento	26
Segunda parte. El régimen antiedad óptimo	26
Tercera parte. Conservar la función	27
Cuarta parte. Los «ocho antiedad» del doctor Greger .	27
1. Cómo ralentizar las once rutas del envejecimiento	29
Introducción	29
AMPK	31
Autofagia	43
Senescencia celular	65
Epigenética	74
Glicación	88
Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) .	106
Inflamación	124
mTOR	155
Oxidación.	166

Sirtuinas	196
Telómeros.	205
Conclusión	222
 2. El régimen antiedad óptimo.	 225
Alimentación	225
Bebidas.	240
¿Qué comen las personas centenarias?.	256
La dieta mediterránea	266
La dieta de Okinawa	275
Zona roja, zona blanca y zona azul	289
Adoptar una dieta vegetal	295
Estilo de vida.	311
Ejercicio	314
Controlar el peso corporal	320
El sueño	326
Gestión del estrés.	333
Vínculos sociales	335
 3. Conservar la capacidad funcional.	 339
Conservar los huesos.	339
Conservar la función de los intestinos y de la vejiga	356
Conservar la circulación	380
Conservar el cabello	402
Conservar la audición	415
Conservar el sistema endocrino	424
Conservar el sistema inmunitario	460
Conservar las articulaciones	492
Conservar la mente	514
 4. Los «8 antiedad» del doctor Greger	 581
Introducción	581
Frutos secos	587
Hojas verdes	591
Frutos rojos.	602
La xenohormesis y la manipulación de los microARN	613
Prebióticos y posbióticos.	647

Restricción calórica	678
Restricción proteica.....	701
NAD ⁺	727
Conclusión	747
El retroceso de la esperanza de vida.....	749
Pacto de coalición	751
La sabiduría de la naturaleza.....	752
Referencias.....	755
Agradecimientos.....	757
Índice analítico y onomástico	759

Capítulo 1

CÓMO RALENTIZAR LAS ONCE RUTAS DEL ENVEJECIMIENTO

INTRODUCCIÓN

Hace mucho que se dice que la mejor manera de asegurarse una vida larga es elegir bien a los padres.¹ ¿Acaso la longevidad no va por familias? Los hermanos y hermanas de personas centenarias (personas que viven al menos cien años) tienen más probabilidades de cumplir los cien también; del mismo modo, es más probable que sus padres hayan vivido al menos hasta los noventa.² Por otro lado, a veces, la esperanza de vida de las parejas se relaciona tanto o más que la de familiares genéticos.³ Es posible que nuestra pareja ejerza tanta influencia en nuestra esperanza de vida como nuestros padres. Al fin y al cabo, estos nos transmiten mucho más que genes. Es posible que las recetas tan saludables de la abuela o incluso la afición a correr también sean cosa de familia.

¿Cuán importantes son los genes?

Los investigadores acostumbran a recurrir a estudios de gemelos para desentrañar el papel que desempeña la genética, porque así pueden estudiar las diferencias entre gemelos idénticos y mellizos.⁴ En see.nf/genetica encontrarás una explicación detallada de cómo funciona este ingenioso método que permite estimar la heredabilidad y conocerás las conclusiones a las que han llegado este y otros métodos. En síntesis, los genes solo determinan entre un 15 y un 30%⁵ (o menos)⁶ de nuestra esperanza de vida, lo que significa que cómo vivimos podría determinar la mayor parte de nuestro destino.

Si queremos maximizar el margen de esperanza de vida que tenemos más allá del relativamente pequeño componente genético, antes

hemos de entender las distintas rutas que median el envejecimiento. La cultura popular ha hecho uso y abuso del término *antiedad*, que se añade a todo tipo de productos y de procedimientos no probados científicamente. Creo que el término debería estar reservado a lo que pueda demorar o invertir el envejecimiento actuando directamente sobre uno o más de sus mecanismos conocidos.⁷ Un importante artículo que se ha citado más de siete mil veces,⁸ «The Hallmarks of Aging» [«Las características del envejecimiento»], identificó nueve denominadores comunes del proceso de envejecimiento. Los explico uno a uno en el libro, y en <see.nf/genetica> hablo largo y tendido acerca del tema.

¡HAY UNA MOSCA EN MI INVESTIGACIÓN SOBRE EL ENVEJECIMIENTO!

Hay muchas maneras de intentar desvelar los misterios del envejecimiento. Por ejemplo, se pueden estudiar personas longevas, como centenarios y supercentenarios (individuos que superan los ciento diez años de edad), o fumadores especialmente longevos para descubrir los secretos de su resistencia.⁹ También se puede ir en dirección contraria y estudiar personas que han tenido existencias cortas e investigar síndromes de envejecimiento trágicamente acelerado, como la progeria, que provoca que los niños que la padecen envejezcan a una velocidad entre ocho y diez veces superior a la normal,¹⁰ por lo que tienen arrugas, se quedan calvos y, por lo general, fallecen hacia los trece años como consecuencia de un infarto de miocardio o de un ictus.¹¹ También está la opción de estudiar animales longevos. Hay una almeja, la almeja de Islandia, cuyo corazón puede latir más de mil millones de veces a lo largo de los quinientos años de su esperanza de vida.¹²

En mi vídeo <see.nf/mosca> hablo tanto de las oportunidades como de las dificultades de extrapolar mecanismos a partir de los «organismos modelo» que se usan en la investigación del envejecimiento, como las levaduras, los nematodos, las moscas y los ratones,¹³ además de iniciativas científicas ciudadanas, en las que perros domésticos participan en estudios no invasivos para investigar por qué algunos «perros Matusalén» alcanzan los veinticinco años de edad o más, a diferencia del 99,9%

restante.¹⁴ Los perros ancianos sufren muchos de los problemas asociados a la edad que también padecemos nosotros, como artritis, cáncer, cataratas, problemas renales o pérdida de masa muscular.¹⁵ Es posible que los avances en el conocimiento de la longevidad canina no solo se puedan aplicar al envejecimiento humano, sino que, además, tengan un valor intrínseco para la mejora de la calidad y la cantidad de vida de los más de setentamillones de compañeros caninos con los que compartimos hogar solo en Estados Unidos.¹⁶

AMPK

En mi libro sobre todo lo que la ciencia tiene que decir acerca de la pérdida de peso, *Comer para no engordar*, hay una sección que se titula «Amplificar la AMPK». Esta proteína quinasa activada por AMP es una enzima que actúa como un sensor en las plantas y en los animales, de un modo similar al indicador de combustible en un automóvil. Se activa cuando detecta una disminución del combustible universal, como el piloto que se enciende en el salpicadero cuando el automóvil entra en reserva. La AMPK activa el interruptor que ordena al organismo dejar de almacenar grasa y empezar a quemarla, para recuperar el equilibrio de energía. Por eso, además de sensor de energía maestro,¹⁷ la AMPK también recibe el nombre de *controlador de grasa*.¹⁸ Y por eso también es una de las estrellas de *Comer para no engordar*. Sin embargo, su actividad va más allá del control de peso. También puede controlar el envejecimiento.¹⁹

En periodos de abundancia, las células funcionan a toda máquina. Por el contrario, en periodos de escasez, cuando no hay suficiente comida para un animal o suficiente luz para una planta (mantener una planta en la oscuridad es, técnicamente, matarla de hambre),²⁰ la AMPK se activa y reorienta a la célula para que entre en modo de conservación y recurra a los depósitos de energía, por ejemplo, quemando grasa corporal. Las células también pueden activar un programa de reciclaje llamado *autofagia*.

La autofagia es un proceso de limpieza que permite descomponer y usar como piezas de repuesto elementos celulares defectuosos, como

proteínas mal plegadas, que se acumulan innecesariamente en periodos de abundancia. Tal y como comentaré en detalle en el capítulo sobre la autofagia, este proceso funciona como una operación de reciclaje y también como una unidad de eliminación de residuos, lo que permite aprovechar materias primas que escasean al tiempo que se eliminan los desechos acumulados que intervienen en el proceso de envejecimiento. Este es uno de los motivos por los que cada vez se reconoce más a la AMPK como un factor que promueve la longevidad:²¹ induce la autofagia, lo que deja la casa limpia, elimina los desechos acumulados y activa una especie de reseteo celular.²²

Los investigadores de la longevidad identifican las rutas que median el envejecimiento respondiendo a tres preguntas: ¿empeora este factor con la edad?, ¿acelera el envejecimiento cuando aumenta?, ¿ralentiza el envejecimiento y, por lo tanto, prolonga la esperanza de vida?²³ La pérdida de actividad de la AMPK con la edad satisface los tres criterios. A medida que envejecemos, los niveles de AMPK se reducen y cada vez cuesta más activarla para que pulse el interruptor que permite recargar las baterías.²⁴ Cuando este declive se exagera, el envejecimiento se acelera (al menos en ratones).²⁵ Pero, cuando se le da la vuelta y se amplifica la activación de la AMPK, la esperanza de vida aumenta en organismos modelo²⁶ (hasta un 38 % en el *Caenorhabditis elegans*, un nematodo del que hablo en <see.nf/mosca>).²⁷

Parece que, tanto si ascendemos como si descendemos por el árbol evolutivo de la vida, restringir la ingesta de comida a largo plazo es la manera más fiable de prolongar la esperanza de vida.²⁸ Se cree que la activación de la AMPK es uno de los mecanismos que explica el aumento de la longevidad. Sin embargo, lo más extraordinario de los experimentos que amplifican la AMPK es que la vida de los animales se alargó incluso cuando se les permitió comer tanto como quisieran.²⁹ Los activadores de la AMPK pueden hacer creer al cuerpo que tiene hambre para que active el modo de limpieza protector sin necesidad de sufrir por falta de comida. Por lo tanto, podemos entender los activadores de la AMPK como análogos, o imitadores, de la restricción alimentaria. De ahí que se considere la AMPK un objetivo «farmaqueable» para la longevidad y que las empresas farmacéuticas produzcan una variedad de activadores de la AMPK.³⁰

Ejercicio en una pastilla

¿Hay alguna manera de amplificar la activación de la AMPK de forma natural y, así, ralentizar el envejecimiento sin pasar hambre? Como la AMPK se activa ante la escasez de combustible, si no queremos limitar la cantidad de energía que entra por la boca, tenemos que aumentar la cantidad de energía que sale por los músculos. Si subimos a alguien a una bicicleta y le hacemos biopsias musculares mientras pedalea, veremos que la actividad de la AMPK se ha triplicado pasados solo veinte minutos.³¹ Este es uno de los mecanismos por los que hacer ejercicio facilita la pérdida de peso.

La activación de la AMPK conduce, a su vez, a la biogénesis mitocondrial, es decir, a la formación de mitocondrias adicionales. Las mitocondrias son centrales energéticas en el interior de las células y el lugar donde se quema la grasa.³² Por lo tanto, además de llevar más grasa al horno, la AMPK también activa la construcción de más hornos donde quemarla. Esto explica por qué el entrenamiento de resistencia acaba facilitando que corramos a más velocidad y a mayores distancias. Dicho esto, ¿encontrar un activador de la AMPK sería como encontrar «ejercicio en una pastilla»? Efectivamente, cuando se administró un fármaco activador de la AMPK a ratones sedentarios durante un mes, su resistencia a la hora de correr aumentó en un 44%.³³ Cuando se descubrió que alguien había usado uno de estos fármacos en el célebre Tour de Francia,³⁴ la Agencia Mundial Antidopaje prohibió los activadores de la AMPK.³⁵

Por lo tanto, ¿estamos hablando no solo de «ayuno en una pastilla», sino también de un análogo del ejercicio? ¿Nos encontramos ante una manera de hacer creer al cuerpo que tiene hambre sin sufrirla en realidad y, además, de mejorar nuestra forma física? Con frecuencia, las personas obesas «no están dispuestas a llevar a cabo ni siquiera un mínimo de actividad física – escribió un grupo de farmacólogos –, lo que indica que los fármacos análogos del ejercicio de resistencia son muy deseables».³⁶ El «atractivo de masas» de un fármaco semejante podría tentar a las grandes farmacéuticas a «considerar la inactividad física como un mercado que medicalizar para obtener beneficios»;³⁷ sin embargo, eso no es nada en comparación con el mercado universal que se abre ante los remedios contra el envejecimiento.

El mantenimiento de las centrales de energía

En su tratado *Sobre la juventud y la vejez*, el filósofo griego Aristóteles describe la muerte como la pérdida de calor interno.³⁸ Pues bien, se cree que la pérdida progresiva de función de los diez billones de mitocondrias que se estima que tenemos repartidas por el cuerpo³⁹ es uno de los pilares de la biología del envejecimiento,⁴⁰ una de las nueve características identificadas.⁴¹ De todos modos, la disfunción mitocondrial es más que una consecuencia del envejecimiento: también es una de sus causas. Se cree que las mitocondrias disfuncionales contribuyen activamente al proceso de envejecimiento,⁴² una idea que ilustró un experimento pionero publicado a principios de la década de 1990.⁴³

Si inyectamos mitocondrias de una rata joven en una célula humana, no sucede nada. La célula ni se inmuta. Cada célula de la piel humana tiene unas trescientas mitocondrias, por lo que añadir entre diez y quince mitocondrias adicionales de una cría de rata no ejerce demasiado efecto. Sin embargo, si añadimos la misma cantidad de mitocondrias, pero esta vez procedentes de una rata anciana (centenaria, en años humanos),⁴⁴ las células humanas empiezan a mostrar signos de deterioro en cuestión de días.⁴⁵ Añadir ese pequeño porcentaje de mitocondrias ancianas bastó para llevar las células humanas a una tumba prematura. Por lo tanto, las mitocondrias afectadas por la edad no solo son menos eficientes, sino que podrían ser activamente perjudiciales. Y es ahí donde entra la AMPK.

La función mitocondrial disminuye con la edad,⁴⁶ pero la AMPK podría impulsar la supervivencia porque construye nuevas centrales de energía, amplía las ya existentes y clausura las viejas (es lo que se conoce como *mitofagia*).⁴⁷ Se dice que la AMPK es como un «guardián mitocondrial» y, desde esa función, podría ayudar a protegernos de los estragos de las enfermedades asociadas al envejecimiento.⁴⁸

Es fácil imaginar que, si hubiera un fármaco que activara la AMPK y nos ayudara de verdad a obtener los beneficios quemagrasas y promotores de la salud que ofrecen el ayuno y el ejercicio físico, pero sin necesidad de pasar hambre ni de sudar, se convertiría rápidamente en uno de los fármacos más vendidos del planeta.

Lo hay. Y lo es.

Metformina

Solo en Estados Unidos, ahora se emiten más de ochenta y cinco millones de recetas anuales de metformina, al principio vendida como Glucophage (que significa, literalmente ‘devoradora de azúcar’).⁴⁹ A pesar de los grandes avances en biotecnología, las farmacéuticas aún no han desarrollado un tratamiento de primera línea para la diabetes tipo 2 más efectivo y más seguro que un fármaco impulsor de la AMPK que se vende a céntimos por pastilla.⁵⁰ En <see.nf/metformina> hablo de la interesante historia de su origen y del resto de beneficios que ofrece, incluyendo la sorprendente revelación de que los diabéticos que toman metformina viven vidas más largas que personas que no han tenido diabetes nunca.⁵¹ Desde el punto de vista de la longevidad, es como si el diagnóstico de diabetes los hubiera beneficiado, porque les ha dado acceso a este fármaco que alarga la vida. Si la metformina es tan potente que compensa un diagnóstico tan temido, ¿no deberíamos tomarla todos?

En <see.nf/efectosmetformina> detallo sus efectos secundarios habituales pero leves, así como de uno raro pero potencialmente letal.⁵² Otro de los efectos adversos de la metformina es más un efecto principal que un efecto secundario. La metformina impulsa la AMPK porque interfiere con la capacidad del organismo para producir energía actuando como una toxina leve para las mitocondrias, por lo que no es una sorpresa que reduzca los logros físicos conseguidos mediante el ejercicio, como por ejemplo la capacidad aeróbica⁵³ o el aumento de masa muscular.⁵⁴

La única manera de determinar si los beneficios de la metformina compensan sus riesgos a la hora de prolongar la esperanza de vida y la vida saludable de las personas no diabéticas es ponerla a prueba. Y eso es lo que hará el próximo ensayo Targeting Age with Metformin (TAME), que presento en <see.nf/estame>. La cuestión es que quizá haya motivos para templar nuestro entusiasmo. Si bien es cierto que puede aumentar en un 5% la esperanza de vida promedio de algunos ratones, también lo es que, a dosis más elevadas, la metformina reduce la esperanza de vida en lugar de aumentarla.⁵⁵ Las reservas para verla como la panacea también aumentan tras leer el importante estudio del Diabetes Prevention Program [Programa de Prevención de la Diabetes], que concluyó que el fármaco solo beneficia a las personas que presentan el riesgo más elevado.⁵⁶ Un pequeño estudio concluyó incluso que, a pesar de que la metfor-

mina reducía la resistencia a la insulina de las personas diabéticas, empeoraba ese factor en personas obesas no diabéticas y sin historia familiar de diabetes.⁵⁷ Por lo tanto, es posible que las personas sanas no puedan acceder a los beneficios de la metformina que intentamos extrapolar a partir de los estudios de longevidad con diabéticos.

Alimentos que inhiben la AMPK

El ácido palmítico es una grasa saturada que suprime la AMPK.⁵⁸ Aunque se descubrió en el aceite de palma, las mayores concentraciones de ácido palmítico se encuentran en la grasa de la carne y de los productos lácteos.⁵⁹ Parece que, de entre todas las grasas saturadas, el ácido palmítico es especialmente patógeno si hablamos de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, de cáncer, de enfermedades neurodegenerativas y de inflamación,⁶⁰ algo que, al menos en parte, se puede atribuir a la inhibición de la AMPK. Quizá eso explique por qué las grasas saturadas son tan tóxicas para el hígado.⁶¹

SATURAR EL HÍGADO

El hígado graso no alcohólico se ha convertido en la primera causa de enfermedad hepática del mundo.⁶² Los estudios estiman que, ahora, entre setenta y cinco millones y cien millones de estadounidenses lo padecen. Son uno de cada tres estadounidenses adultos.⁶³ Si bien el exceso de acumulación de grasa en el hígado se debe al consumo excesivo de calorías,⁶⁴ no todas las calorías acaban depositando la misma cantidad de grasa en el hígado. Aunque se suele culpar sobre todo al exceso de azúcar, las grasas saturadas son mucho peores. En el vídeo <see.nf/esteatosis> lo explico con detalle, pero, en esencia, un consumo excesivo de comida azucarada, como caramelos y refrescos, puede aumentar la grasa hepática en un 33%, mientras que consumir la misma cantidad de grasas saturadas (mantequilla y queso) aumentó los depósitos de grasa hepática en un 55%.⁶⁵ Un consumo excesivo de grasas no saturadas, como nueces pecanas y aceite de oliva, aumentó la grasa hepática en solo un 15%,⁶⁶ presumiblemente porque las grasas no saturadas no inhiben la AMPK tanto como las saturadas.⁶⁷

Las grasas saturadas son especialmente perniciosas porque pueden aumentar los depósitos de grasa hepática sin ni siquiera comer demasiado. El exceso de calorías derivadas del azúcar puede transformar tu hígado en *foie-gras*, pero, incluso si hacemos que alguien coma veinticinco cucharadas de azúcar diarias en forma de caramelos y refrescos, la grasa hepática se mantendrá estable mientras la ingesta calórica total se mantenga estable también. Por el contrario, los estudios han demostrado que, si hacemos lo mismo con una fracción de las grasas saturadas en forma de carne y lácteos, el hígado acumula un 39% más de grasa en solo cuatro semanas incluso si no se come en exceso.⁶⁸

Alimentos que amplifican la AMPK

Se han identificado más de cien productos vegetales que activan la AMPK,⁶⁹ pero muchos de ellos son tóxicos, porque esa es su defensa ante los animalitos que se los quieren comer. Veamos, por ejemplo, la nicotina. Las biopsias de grasa practicadas a personas fumadoras revelan una activación de la AMPK cinco veces superior a la detectada en la grasa de no fumadores.⁷⁰ Por eso no es sorprendente ni que engordemos cuando dejamos de fumar⁷¹ ni que los chicles de nicotina palién este fenómeno.⁷² Aunque es posible que fumar sea de las peores cosas que le podamos hacer al cuerpo, también es una de las maneras más seguras de perder peso, gracias a la AMPK.⁷³ ¿Hay algún modo de alcanzar los beneficios amplificadores de la AMPK sin arriesgarnos a sufrir la dolorosa muerte que ofrece el cáncer de pulmón?

AGRACEJO

Como la activación de la AMPK promueve la pérdida de peso, en mi libro sobre este tema abordo varios activadores de la AMPK naturales, como la berberina del agracejo. En lugar de repetirme aquí, permíteme que te remita al apartado «La gracia del agracejo» del capítulo «Amplificar la AMPK» de *Comer para no engordar*.

En resumen, se ha visto que las bayas de agracejo, que tienen un precio muy asequible y son fáciles de encontrar en tiendas de alimenta-

ción con productos de Oriente Medio, pueden reducir el nivel de colesterol LDL en un promedio de catorce puntos en miligramos por decilitro (mg/dL),⁷⁴ además de mejorar el acné,⁷⁵ la función arterial,⁷⁶ el nivel de triglicéridos y de glucosa en sangre y la resistencia a la insulina.⁷⁷ Puedes conseguir la dosis de berberina que se suele prescribir en China para manejar la diabetes⁷⁸ y que, probablemente, active la AMPK, comiendo solo dos cucharaditas de bayas de agracejo tres veces al día o una cucharada dos veces al día.⁷⁹ Es mejor comer el fruto entero, sobre todo porque un análisis de los suplementos de berberina en el mercado reveló que el contenido del 60 % de estos no coincidía con lo que afirmaban las etiquetas.⁸⁰

Una advertencia: las bayas de agracejo no son seguras durante el embarazo y tampoco se recomiendan durante el periodo de lactancia.⁸¹ El motivo por el que hay tantas plantas que producen compuestos activadores de la AMPK podría ser una estrategia de supervivencia: es posible que intenten defenderse de los herbívoros produciendo sustancias que inhiben el metabolismo de los animales. Aunque podemos aprovechar estos mecanismos en nuestro beneficio, puede ser perjudicial para un feto en desarrollo o para los bebés lactantes. El cianuro también activa la AMPK y mata porque bloquea por completo la producción de energía, mientras que se cree que compuestos como la berberina o la metformina solo interfieren con la función mitocondrial y reducen la eficiencia de la producción energética.⁸²

AJENUZ

El ajenuz es otra de las plantas que se usan en la cocina tradicional de Oriente Medio y que pueden amplificar la AMPK.⁸³ Consulta el apartado sobre el ajenuz en el capítulo «Inhibir el apetito» de *Comer para no engordar*. En resumen, más de mil artículos publicados en la literatura médica concluyen, según revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados, que esta especia mejora significativamente la pérdida de peso,⁸⁴ el nivel de colesterol y de triglicéridos,⁸⁵ la tensión arterial⁸⁶ y el control de la glucosa en sangre.⁸⁷ Las dosis típicas que se usan en los estudios son solo 1-2 g de ajenuz al día, lo que equivale a un cuarto de cucharadita.⁸⁸ Usar estas cantidades ínfimas permite a los investigadores llevar a cabo ensayos aleatorizados, doble ciego y controla-

dos por placebo poniendo la especia entera en cápsulas en lugar de extraer solo algunos de sus componentes.

La especia también reduce marcadores de inflamación como la proteína C-reactiva,⁸⁹ y ejerce efectos beneficiosos sobre enfermedades inflamatorias como el asma,⁹⁰ la artritis reumatoide⁹¹ y una causa habitual de hipotiroidismo llamada tiroiditis de Hashimoto.⁹² Al parecer, el ajenuz también ayuda a eliminar los cálculos renales⁹³ y alivia los síntomas de la menopausia.⁹⁴ La dosis que se usa en la mayoría de estos estudios costaría unos céntimos al día.

TÉ DE HIBISCO E INFUSIÓN DE HIERBALUISA

El hibisco, que aporta al Red Zinger Tea su intenso color rojo y un sabor ácido que recuerda al arándano, es otro amplificador de la AMPK.⁹⁵ El té de hibisco, llamado también rosa de Jamaica o rosa de Abisinia, es popular en todo el mundo desde hace miles de años, ya sea como una deliciosa bebida caliente o fría, o como remedio medicinal tradicional.⁹⁶ En *Comer para no morir* hablé de sus beneficios para la salud arterial y de que ha demostrado ser tan eficaz,⁹⁷ si no más, que algunos medicamentos antihipertensivos en ensayos clínicos que los han comparado directamente.⁹⁸ En la sección «Flower Power» del capítulo «Bloqueantes de la grasa» de *Comer para no engordar*, explico su función en la activación de la AMPK,⁹⁹ en la mejora del nivel de glucosa y del colesterol LDL en sangre,¹⁰⁰ así como de la función arterial¹⁰¹ y la pérdida de peso,¹⁰² con o sin otra infusión, la hierbaluisa (eso sí, lee el comentario acerca del esmalte dental y las bebidas ácidas en la pág. 675).

VINAGRE

El hibisco¹⁰³ y el ajenuz¹⁰⁴ activan la AMPK mediante el mismo mecanismo que la berberina del agracejo y que la metformina: interfieren en la producción de energía celular. ¿Podemos activar la AMPK sin necesidad de chingar a las mitocondrias?

El alcohol es otro producto vegetal que activa la AMPK, pero lo hace mediante un mecanismo muy distinto. El cuerpo detoxifica el alcohol transformándolo en ácido acético, pero luego ha de usar energía para

metabolizarlo.¹⁰⁵ Por lo tanto, la AMPK se activa de forma natural al detectar el gasto de energía.¹⁰⁶ Lo que sucede es que, antes de convertirse definitivamente en ácido acético, el alcohol pasa por una fase intermedia en forma de acetaldehído, una sustancia cancerígena. Quizá esto explique por qué el consumo de alcohol aumenta el riesgo de desarrollar como mínimo media docena de tipos de cáncer,¹⁰⁷ como el de mama, incluso en bebedores ocasionales.¹⁰⁸ ¿Hay alguna manera de saltarse esta fase tóxica y acceder directamente al ácido acético?

En una revisión del papel que desempeña la AMPK en el proceso de quemar el exceso de grasa corporal, un investigador concluyó que «el desarrollo de compuestos orales con una biodisponibilidad elevada, que induzcan de forma segura la activación crónica de la AMPK [para] la pérdida y el mantenimiento del peso a largo plazo, es crucial».¹⁰⁹ Sin embargo, ¿por qué habríamos de desarrollar semejante compuesto cuando ya se puede comprar en cualquier supermercado? Hablo del vinagre.

Acético procede del latín *acetum*, que significa ‘vinagre’. Por definición, el vinagre no es más que una solución diluida de ácido acético en agua.¹¹⁰ Cuando tomamos vinagre, el organismo absorbe y metaboliza el ácido acético, y la AMPK se activa de forma natural a la dosis que normalmente usaríamos en un aliño para ensalada.¹¹¹

En el apartado «Un viaje de ácido» del capítulo «Amplificar la AMPK» en *Comer para no engordar*, explico que el vinagre puede reducir tanto la grasa visceral como la superficial,¹¹² además de reducir la glucosa en sangre en diabéticos de un modo comparable a como lo hacen los fármacos antidiabéticos,¹¹³ porque mejora la recaptación de la glucosa en sangre por parte de los músculos.¹¹⁴ La actividad física también ejerce este mismo efecto sobre la AMPK.¹¹⁵ Sorprendentemente, el vinagre sumado a la metformina fue más eficaz para controlar la glucosa en sangre que la metformina por sí sola, lo que sugiere que, o bien la estimulación adicional de la AMPK (la dosis de metformina era relativamente baja) suma beneficios adicionales, o bien el vinagre ofrece beneficios más allá de los asociados a la AMPK.¹¹⁶

Se ha visto que el vinagre también mejora la función arterial,¹¹⁷ además de ofrecer otros beneficios asociados a la activación de la AMPK, como la reducción de los niveles de colesterol y de triglicéridos en sangre.¹¹⁸ ¿Puede hacer que vivamos más tiempo? En el *C. elegans*, el vinagre «alarga significativamente la vida»,¹¹⁹ pero es un efecto que nunca se ha estudiado en personas. El Harvard Nurses’ Health Study [Estudio de la Salud de las

Enfermeras de Harvard] concluyó que las enfermeras que consumían al menos una cucharada de aceite y vinagre como aliño de ensalada cinco o más veces a la semana sufrían menos de la mitad de infartos de miocardio que las personas que apenas usaban ese aliño. Incluso cuando se tuvo en cuenta la ingesta adicional de verdura, se vio que el riesgo de sucumbir ante la primera causa de muerte en mujeres se reducía en un 54%.¹²⁰

ALIMENTOS RICOS EN FIBRA

¿Y si no te gusta el vinagre? En lugar de acceder al ácido acético por la boca, también lo puedes hacer llegar al torrente sanguíneo por el otro extremo del cuerpo. ¿Te has dado cuenta de que, cuando fermentan, las verduras y los cereales se vuelven ácidos? Piensa en el chucrut o en la masa madre. Eso sucede porque hay bacterias buenas, como *Lactobacillus*, que producen ácidos orgánicos, como el ácido láctico. El ácido acético es un ácido graso de cadena corta producido por la flora intestinal a partir de la fibra y de los almidones resistentes que comemos. Estos prebióticos están especialmente concentrados en las legumbres (judías, guisantes secos, garbanzos y lentejas) y en los cereales integrales, pero todo el reino vegetal es rico en fibra. Cuando ingerimos vegetales integrales, la flora intestinal fermenta la fibra y produce ácido acético directamente en el colon. Entonces, el torrente sanguíneo reabsorbe ese ácido acético. Por lo tanto, podemos activar la AMPK tanto desde arriba, consumiendo vinagre, como desde abajo, consumiendo fibra.¹²¹

¿De cuánta fibra estamos hablando? Incluso la mísera mínima cantidad recomendada (unos 30 g diarios) puede facilitar la producción del equivalente de más de cuatro cucharadas de vinagre en el colon.^{122, 123} Es inevitable que acabemos excretando una parte, por lo que el organismo solo reabsorbe aproximadamente el 40 % del ácido acético producido en el colon.¹²⁴ Sin embargo, consumir la cantidad suficiente de alimentos saludables podría ejercer un efecto significativo sobre la AMPK. Se cree que la activación de la AMPK por el ácido acético producido en el colon media algunos de los beneficios metabólicos de las dietas ricas en fibra.¹²⁵

Según indican, en parte, los estudios de coprolitos humanos (heces humanas fosilizadas),¹²⁶ parece ser que nuestros antepasados consumían más de 100 g de fibra diarios.¹²⁷ Eso es más de cinco veces el consumo

actual de un estadounidense promedio.¹²⁸ Por lo tanto, evolucionamos para ser máquinas activadoras de la AMPK, no solo porque, con frecuencia, teníamos hambre y estábamos activos, sino porque nuestros intestinos producían cucharadas y cucharadas de vinagre diarias gracias a todas las plantas que comíamos. Y antes de que lo preguntes, no, no basta con tomar un suplemento de fibra como el *Psyllium* (Metamucil), porque no es fermentable, lo que significa que nuestra flora intestinal no se lo puede comer. Por lo tanto, y aunque es cierto que estos suplementos de fibra mejoran el tránsito intestinal, no producen los elementos clave necesarios para activar la AMPK.¹²⁹

Digerir la información

Se ha descrito el descubrimiento de la AMPK como uno de los avances más importantes de las últimas décadas en el ámbito de la biomedicina.¹³⁰ La AMPK interviene en el funcionamiento de la mayoría de los reguladores asociados al envejecimiento (como la autofagia, de la que hablaré a continuación), por lo que es difícil sobrestimar la importancia de esta enzima en las intervenciones contra el envejecimiento.¹³¹

La metformina activa la AMPK, pero tiene efectos secundarios adversos y es posible que no ofrezca beneficios a personas sanas. La AMPK es un sensor de energía, por lo que se activa cuando comemos menos o nos movemos más. Algunos elementos de la comida, como las grasas saturadas, inhiben la AMPK, mientras que otros, como la fibra, la activan. También hay componentes específicos que activan la AMPK en el agracejo, el ajenuz, el té de hibisco o el vinagre.

Para reforzar esta ruta contra el envejecimiento con cada comida:

- Reduce el consumo de grasas saturadas (que se concentran en la carne, en los productos lácteos y en los dulces).
- Aumenta el consumo de fibra (que se concentra en las legumbres y en los cereales integrales).
- Consume todo lo que te indico a continuación:

- 2 cucharaditas de bayas de agracejo,
- una pizca ($\frac{1}{12}$ de cucharadita) de ajenuz molido,
- $\frac{3}{4}$ de taza de té de hibisco, mezclado con $\frac{1}{4}$ de taza de infusión de verbena,
- 2 cucharaditas de vinagre (aunque nunca solo; úsalo para aliñar platos o dilúyelo en una infusión).

AUTOFAGIA

Cuando la comida escasea, el cuerpo activa el modo de conservación y ralentiza la división celular al tiempo que acelera el proceso de *autofagia*,¹³² un término que se compone del griego *auto* ('uno mismo') y *phagein*, que significa 'comer'. Por lo tanto, *autofagia* significa, literalmente, 'comerse a uno mismo'.

Sacar la basura

Cuando el cuerpo se da cuenta de que no hay demasiada comida a su disposición, empieza a hurgar en las células y se lanza a una especie de operación de reciclaje en busca de cualquier cosa que no necesitemos, como proteínas defectuosas, mitocondrias averiadas y todo lo que no funcione como debiera. Recoge la basura, la recicla y la transforma en combustible o en materiales de construcción nuevos con los que renovar las células. Por lo tanto, la autofagia desempeña dos funciones clave: la recuperación de nutrientes y el control de calidad. Que la evolución haya conservado el proceso de autofagia a lo largo de mil millones de años de evolución biológica subraya la importancia de este programa de reciclaje universal,¹³³ reconocido en 2016 con un Premio Nobel concedido por haber desentrañado sus secretos.¹³⁴

En cualquier momento dado, la mayoría de nuestras células producen y ensamblan más de diez mil proteínas distintas.¹³⁵ Y todas y cada una de ellas pueden acabar mal plegadas o dañadas en cualquier momento, lo que exigiría llamar a la brigada de limpieza. Sin embargo, evolucionamos en un contexto de escasez, en el que acceder a la comida era complicado. A nuestros antepasados les era imposible predecir cuándo

volverían a comer. Por lo tanto, el cuerpo entiende que se puede quedar sin comida en cualquier momento, quizá mañana mismo, y calcula que puede dejar las tareas de limpieza para entonces. Sin embargo, en la actualidad, esos días de escasez no llegan casi nunca. La mayoría de nosotros vivimos en un contexto de exceso nutricional, por lo que el cuerpo decide que eso de limpiar puede esperar. Se puede permitir guardar la proteína defectuosa o la mitocondria estropeada bajo la alfombra y fabricar otra. En consecuencia, las células acumulan cada vez más basura.

La acumulación de desechos celulares es más que mero derroche. También es perjudicial. Echar lo viejo y recibir lo nuevo no solo favorece volver a llenar la despensa. También permite que nos deshagamos de la comida que se ha podrido. Era habitual que nuestros antepasados solo comieran una vez al día o que, incluso, pasaran varios días sin comer, por lo que los interruptores de la autofagia se activaban constantemente.¹³⁶ En el mundo de hoy, con sus tres comidas diarias, las células ya no necesitan buscar alimento bajo la alfombra, y el montón de basura es cada vez mayor.

En el contexto moderno, que ofrece un acceso relativamente fácil no solo a los nutrientes que necesitamos, sino a un exceso de comida, la línea base de autofagia es muy baja¹³⁷ y desciende cada vez más a medida que envejecemos. El declive de la capacidad de autofagia asociado a la edad se ha descrito en casi todos los animales estudiados.¹³⁸ Esto lleva a que se acumulen más desechos celulares, lo que, a su vez, daña aún más a las células envejecidas. Por eso, se considera que la autofagia insuficiente no es solo una consecuencia del envejecimiento, sino también una de sus causas.

La autofagia es crucial en la mayoría de las intervenciones orientadas a alargar la esperanza de vida. Ya se trate de dietas, fármacos o manipulaciones genéticas, si las rutas de la autofagia están bloqueadas, sus múltiples beneficios para la longevidad también lo estarán. Lo que es más, parece que la autofagia no solo es una condición necesaria para alargar la vida, sino que, en algunos casos, también es condición suficiente.¹³⁹ Solo aumentar la autofagia puede alargar la esperanza de vida en ratones en un promedio del 17%, además de prolongar el periodo durante el que viven sanos.¹⁴⁰ No es de extrañar, entonces, que la autofagia sea la punta de lanza de gran parte de la investigación sobre la longevidad.¹⁴¹

Ayuno o sudor

La restricción alimentaria es el inductor de autofagia más citado, lo que da un significado completamente distinto a la expresión *ayuno detox*,¹⁴² sin embargo, la autofagia no alcanza su punto máximo hasta pasadas entre veinticuatro y cuarenta y ocho horas de ayuno, un periodo demasiado largo para abordarlo sin supervisión¹⁴³ (véase «No lo pruebes en casa», en la pág. 810). Aun así, parece que la restricción alimentaria moderada a largo plazo también podría funcionar, según indican las biopsias musculares que se practicaron a voluntarios de la Calorie Restriction Society. En <see.nf/ayunoautofagia> encontrarás detalles al respecto.

Si bien se dice que la restricción alimentaria es la «manera más segura» de estimular la autofagia,¹⁴⁴ es posible que sea la actividad física la que merezca de verdad ese descriptor; claro que eso puede significar sesenta minutos o más de ejercicio aeróbico (55 a 70% de cantidad máxima de oxígeno que el organismo puede absorber, transportar y consumir [VO_2 máx.])¹⁴⁵ entre moderado e intenso. Encontrarás más información en el vídeo, también. No parece que el ejercicio de intervalos de alta intensidad marque una diferencia¹⁴⁶ y, de momento, no se cuenta con los datos suficientes para describir la respuesta de autofagia al ejercicio de resistencia.¹⁴⁷

Alimentos que inhiben la autofagia

Tal y como he explicado en el capítulo anterior, se sabe que la enzima AMPK activa la autofagia. Por lo tanto, todo lo que inhiba la AMPK, como la ingesta de grasas saturadas, inhibirá también la autofagia. Por el contrario, la enzima mTOR (véase el capítulo al respecto) desactiva la autofagia,¹⁴⁸ por lo que todo lo que active la mTOR, como la proteína animal,¹⁴⁹ también podría inhibir el proceso de autofagia. En un estudio, se pidió a los participantes que ayunaran por completo durante treinta y seis horas; luego, a unos se les dio una bebida de proteína de suero de leche y a otros un carbohidrato puro y más calórico. Pues bien, la inhibición de la autofagia fue significativamente superior en los primeros que en los segundos.¹⁵⁰ Sin embargo, hay comida rica en carbohidratos, sobre todo las patatas fritas, ya sean de sartén o de bolsa,¹⁵¹ que también inhibe la autofagia, aunque mediante otro mecanismo: la acrilamida.

En <see.nf/acrilamida> encontrarás más información, pero, básicamente, es una sustancia química que se forma cuando el carbohidrato se ve expuesto a temperaturas especialmente elevadas y que inhibe la autofagia, al menos en células en placas de Petri.¹⁵² Quizá esto explique por qué la exposición a niveles elevados de acrilamida se correlaciona con un aumento de la mortalidad.¹⁵³ Que la esperanza de vida de las personas que acostumbran a comer comida basura y tentempiés salados es más corta no es una novedad para nadie, pero un experimento que presento en el vídeo, que comparó los efectos de las patatas chips con los de las patatas hervidas mezcladas con la misma cantidad de grasa y de sal, concluye que la acrilamida podría tener que ver con este acortamiento.¹⁵⁴ De todos modos, no es el único producto derivado de la fritura que perjudica la salud. Tal y como uno de los primeros manuales de medicina geriátrica concluía ya en 1849, «freír es una abominación».¹⁵⁵

Alimentos que activan la autofagia

Todo alimento que active la AMPK debería activar también la autofagia, por lo que todos los activadores de la AMPK que hemos visto en el capítulo anterior deberían valer. Aun así, es posible activar directamente la autofagia, sin necesidad de pasar por la AMPK. Si bien es cierto que, seguramente, comer menos sea la manera más fiable de activar la autofagia, la restricción alimentaria tiene un inconveniente importante: pasar hambre, como destacó una revisión exhaustiva, «produce malestar».¹⁵⁶ Sea como sea, hay algo que podemos consumir, que induce la autofagia y que muchos encuentran muy satisfactorio: el café.

CAFÉ

Hace mucho que se conoce la relación entre el consumo de alcohol y la inflamación hepática, pero, en 1986, un equipo de investigación noruego descubrió algo sorprendente: el consumo de café se asocia con una reducción de la inflamación hepática.¹⁵⁷ Los estudios que se llevaron a cabo posteriormente en todo el mundo al respecto obtuvieron los mismos resultados. Por ejemplo, en Estados Unidos, los investigadores estudiaron

personas con un riesgo elevado de desarrollar enfermedad hepática (personas con sobrepeso o con un consumo de alcohol excesivo, por ejemplo) y concluyeron que las que bebían más de dos tazas de café diarias presentaban menos de la mitad del riesgo de desarrollar problemas hepáticos crónicos que las que bebían menos de una taza.¹⁵⁸ Que el consumo habitual de café proteja contra el desarrollo de la enfermedad hepática por hígado graso¹⁵⁹ dio una idea a los investigadores.

Dado que la autofagia desempeña una función tan importante en la eliminación de la grasa hepática,¹⁶⁰ se propusieron averiguar si la cafeína tenía propiedades limpiadoras de células. Y, efectivamente, concluyeron que era un estimulador de la autofagia muy potente.¹⁶¹ Entonces, ¿alarzan el café o la cafeína la esperanza de vida de organismos modelo como las levaduras o los nematodos? Sí¹⁶² y sí.¹⁶³ Y también la de los ratones. En ratones, el café administrado en dosis equivalentes a las humanas activó rápidamente la autofagia en cuestión de horas. Lo que es más, la capacidad del café para activar la autofagia era independiente del contenido en cafeína. El café descafeinado era igualmente eficaz.¹⁶⁴ Tanto el café normal como el descafeinado ejercieron también un efecto parecido en otra ruta del envejecimiento (mTOR) en ratones.¹⁶⁵ Claro, pero ¿qué hay de las personas?

BUENO HASTA LA ÚLTIMA GOTA

Una revisión sistemática del efecto del café sobre la salud concluyó que «se debería alentar el consumo diario de café» en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas.¹⁶⁶ Claro que, si el café promueve la autofagia, ¿los beneficios no se deberían extender a una amplia variedad de enfermedades? Sí, efectivamente. El consumo de café también se asocia a una reducción del riesgo de desarrollar insuficiencia renal,¹⁶⁷ además de una reducción del riesgo de sufrir enfermedades tan diversas como gota, diabetes tipo 2, cáncer de piel o párkinson. El café descafeinado también se correlacionó con varios beneficios para la salud.¹⁶⁸ Los resultados son aún más impresionantes si tenemos en cuenta que muchos de los estudios no controlaron adecuadamente factores como el tabaquismo o la ingesta de comida poco saludable, que suelen acompañar al consumo de café.¹⁶⁹ Por lo tanto, los consumidores de café estaban aparentemente más sanos a

pesar de la tendencia a adoptar hábitos poco saludables. ¿Se traduce todo eso en una vida más larga? Al parecer, sí.

Los estudios experimentales sobre ratas que demuestran que el café puede alargar la esperanza de vida se remontan a la década de 1940.¹⁷⁰ En humanos, solo contamos con estudios observacionales acerca de la relación entre el consumo de café y la mortalidad, pero, de momento, los más de veinte estudios que han seguido a más de diez millones de personas a lo largo del tiempo han concluido que, en general, el riesgo de morir por cualquier causa es un 13% inferior en las personas que beben tres tazas de café diarias.¹⁷¹ Se estima que, si el hábito se practicara a lo largo de toda la vida adulta, se traduciría, aproximadamente, en un año más de vida.¹⁷²

Los resultados fueron similares cuando se consumieron tres tazas de café descafeinado, por lo que el efecto no es por la cafeína.¹⁷³ Esta afirmación se ve sustentada por datos que demuestran que la correlación con la longevidad se evidencia tanto en personas que, por cuestiones genéticas, metabolizan la cafeína más lentamente como en quienes la metabolizan con más rapidez.¹⁷⁴ Pero, si no es la cafeína, ¿qué es? El café contiene más de mil compuestos bioactivos. El ácido clorogénico es un polifenol y el antioxidante más abundante en los granos de café,¹⁷⁵ por lo que los investigadores empezaron por ahí y, efectivamente, concluyeron que aumenta la autofagia en células humanas cultivadas.¹⁷⁶

PREPARA LA TAZA MÁS SALUDABLE

Después de analizar más de cien tipos de café distintos, se ha visto que el contenido en ácido clorogénico puede variar en más de treinta veces. Curiosamente, el café que más amplió el rango de variabilidad fue el adquirido en Starbucks, cuyo contenido en ácido clorogénico era extremadamente bajo, con un promedio hasta diez veces inferior al del resto.¹⁷⁷ Es posible que esto se deba a que Starbucks tuesta el café muy oscuro:¹⁷⁸ mientras que la cafeína se mantiene relativamente estable cuando se la somete al calor, el tueste oscuro puede eliminar hasta casi el 90% del ácido clorogénico de los granos.¹⁷⁹ Por el contrario, la diferencia entre un tueste claro medio y un tueste medio no resultó relevante, al menos en lo que a aumentar el nivel de antioxidantes en el torrente sanguíneo después de beber café se refiere.¹⁸⁰