

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina

Año 2025
Trabajo Final de Carrera (Tesis)

El impacto de la restricción calórica y su papel en la longevidad
The Impact of calorie restriction and its role in longevity

Alumno:

Maria Eduarda Pereira Silva
MariaEduarda.PereiraSilva@alumnos.uai.edu.ar
https://orcid.org/0009-0001-7645-8603
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Prof. Dr. Javier González Argote
Javier.gonzalezargote@uai.edu.ar
https://orcid.org/0000-0003-0257-1176
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

El impacto de la restricción calórica y su papel en la longevidad
The Impact of calorie restriction and its role in longevity

Autores: *1°Pereira Silva MH, 2°González Argote J.*

Resumen

Introducción: *El envejecimiento saludable es un desafío creciente y la restricción calórica (RC) ha surgido como una estrategia potencial para mejorar la longevidad y reducir enfermedades crónicas.* ***Material y métodos:*** *Se realizó una revisión narrativa de 15 estudios clínicos publicados entre 2000-2024, centrados en adultos sanos que recibieron intervenciones de RC entre 20-50% por períodos de 6 a 24 meses. Las variables analizadas incluyeron parámetros metabólicos, biomarcadores de envejecimiento y resultados clínicos.* ***Resultados:*** *La RC produjo reducciones significativas en glucosa en ayunas (-12.4%), HbA1c (-15.2%), HOMA-IR (-22.7%), LDL (-18.5%) y triglicéridos (-23.1%), junto con aumentos en HDL (+8.3%). También se observaron preservación telomérica (89% de los participantes), reducción de estrés oxidativo (-31.2%) y disminución de IGF-1 (-14.5%). Clínicamente, la RC generó pérdidas de peso promedio de 8.7 kg y mejoró la calidad de vida (SF-36, +17.3%), reduciendo en un 62% la incidencia de síndrome metabólico.* ***Conclusión:*** *La RC mostró beneficios consistentes en salud metabólica y envejecimiento celular, ofreciendo bases prometedoras para intervenciones nutricionales preventivas. Sin embargo, se requieren más estudios en poblaciones mayores y estrategias para mejorar la adherencia a largo plazo.*

Palabras Clave: *restricción calórica; longevidad; biomarcadores de envejecimiento; metabolismo; calidad de vida.*

Abstract

Background: *Healthy aging has become a growing challenge, and calorie restriction (CR) has emerged as a potential strategy to improve longevity and reduce chronic disease risks.* ***Material and methods:*** *A narrative review was conducted including 15 clinical studies published between 2000–2024, focusing on healthy adults undergoing CR interventions of 20–50% for 6–24 months. Variables analyzed included metabolic parameters, aging biomarkers, and clinical outcomes.* ***Results:*** *CR produced sgnificant reductions in fasting glucose (-12.4%), HbA1c (-15.2%), HOMA-IR (-22.7%), LDL (-18.5%), and triglycerides (-23.1%), along with increases in HDL (+8.3%). Telomere preservation was observed in 89% of participants, with reduced oxidative stress (-31.2%) and lower IGF-1 levels (-14.5%). Clinically, CR led to an average weight loss of 8.7 kg, improved quality of life (SF-36, +17.3%), and a 62% reduction in metabolic syndrome incidence.* Conclusion: *CR showed consistent benefits for metabolic health and cellular aging, providing promising foundations for preventive nutritional interventions. However, further studies are needed in older populations and to develop strategies for long-term adherence.*

Keywords: calorie restriction; longevity; aging biomarkers; metabolism; quality of life.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento poblacional representó uno de los mayores desafíos para los sistemas de salud en las últimas décadas, lo que impulsó la búsqueda de intervenciones capaces de promover una longevidad saludable [1]. Entre estas, la restricción calórica (RC), definida como la reducción controlada de la ingesta energética sin comprometer el estado nutricional, emergió como una estrategia prometedora debido a sus efectos demostrados en modelos experimentales [2,3]. Estudios previos en organismos como Saccharomyces cerevisiae y mamíferos, incluyendo ratones y primates no humanos, evidenciaron que la RC no solo prolongó la esperanza de vida, sino que también retrasó la aparición de enfermedades asociadas al envejecimiento, como diabetes, cáncer y trastornos neurodegenerativos [4,5]. Sin embargo, su traslación a humanos permaneció controvertida, con debates en torno a su viabilidad, adherencia y efectos heterogéneos según factores individuales [6].

A nivel molecular, se propuso que la RC ejerció sus beneficios mediante mecanismos como la reducción del estrés oxidativo, la mejora de la función mitocondrial y la activación de vías conservadas evolutivamente, como las de insulina/IGF-1 y mTOR [7]. No obstante, persistieron interrogantes sobre su aplicabilidad en poblaciones humanas diversas, así como la necesidad de identificar biomarcadores que predijeran su eficacia [8]. Esta investigación abordó dichas brechas mediante la evaluación crítica de la evidencia disponible, centrándose en adultos sanos no obesos, donde los efectos metabólicos y preventivos de la RC podrían ser más relevantes [9].

El objetivo principal de este estudio fue analizar el impacto de la RC (20-50% de reducción calórica) frente a dietas ad libitum en parámetros de longevidad y salud metabólica, integrando hallazgos de ensayos controlados. La hipótesis planteada sugirió que la RC moduló positivamente marcadores como la sensibilidad a la insulina y la inflamación, reduciendo así la incidencia de patologías crónicas [10]. Los resultados aportaron bases científicas para el diseño de intervenciones nutricionales personalizadas, optimizando estrategias de envejecimiento saludable en un contexto de medicina preventiva.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Este trabajo consistió en una revisión bibliográfica de la literatura científica disponible sobre los efectos de la restricción calórica en humanos. Se optó por un enfoque cualitativo que permitiera analizar críticamente los hallazgos más relevantes publicados en los últimos años. A diferencia de una revisión sistemática, no se aplicaron protocolos estrictos de selección ni evaluación de calidad metodológica, sino que se buscó ofrecer una visión amplia e integradora del tema.

Selección de estudios y criterios de inclusión

La búsqueda bibliográfica se centró en artículos científicos publicados entre el año 2000 y 2024. Se priorizaron estudios clínicos realizados en poblaciones humanas adultas (18-75 años) sin patologías previas. Los criterios fundamentales para la inclusión fueron:

- Estudios que evaluaran intervenciones de restricción calórica definida como reducción controlada de la ingesta energética (entre 20-50% del requerimiento diario);
- Investigaciones con seguimiento mínimo de 6 meses;
- Artículos que reportaran datos cuantitativos sobre parámetros de salud metabólica o marcadores de envejecimiento;
- Se excluyeron expresamente trabajos realizados en modelos animales, estudios in vitro, y cualquier publicación que no presentara datos originales (revisiones narrativas, editoriales, cartas al editor).

Estrategia de búsqueda

La recopilación de literatura se realizó mediante consulta en las principales bases de datos biomédicas (PubMed, ScienceDirect, Scopus). Se emplearon combinaciones de términos clave como "restricción calórica", "envejecimiento", "longevidad", "salud metabólica", junto con operadores booleanos para refinar los resultados. La búsqueda no se limitó por idioma, aunque la mayoría de los artículos recuperados estaban en inglés.

Proceso de selección y análisis

El proceso de selección constó de tres fases:

1. Revisión inicial de títulos y resúmenes
2. Lectura completa de los artículos preseleccionados
3. Extracción sistemática de datos relevantes

Para cada estudio incluido se registró: autoría, año de publicación, diseño metodológico, tamaño muestral,

características de la intervención (duración, porcentaje de restricción), variables analizadas y principales hallazgos. Esta información se organizó en matrices comparativas que permitieron identificar patrones y discrepancias en los resultados.

Variables de interés

El estudio se enfocó en el análisis exhaustivo de tres categorías fundamentales de variables, cada una de las cuales proporcionó información valiosa sobre los efectos de la restricción calórica en humanos.

En primer lugar, se examinaron los indicadores metabólicos, que incluyeron parámetros glucémicos como la glucosa en ayunas, la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y el índice HOMA-IR, todos ellos clave para evaluar la sensibilidad a la insulina y el control glucémico. Además, se analizó el perfil lipídico, considerando el colesterol total, las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las de alta densidad (HDL) y los triglicéridos, marcadores esenciales para comprender el impacto de la restricción calórica en la salud cardiovascular. Finalmente, dentro de esta categoría, se incluyeron marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), los cuales permitieron evaluar el estado inflamatorio asociado al envejecimiento y su posible modulación mediante la intervención dietética.

En segundo lugar, se estudiaron los biomarcadores de envejecimiento, fundamentales para entender los mecanismos moleculares subyacentes a la longevidad. Entre estos destacaron la longitud telomérica, un indicador clave del envejecimiento celular; los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), asociado con procesos de senescencia; y diversos marcadores de estrés oxidativo, como el malondialdehído y la actividad del superóxido dismutasa (SOD), que reflejan el balance redox del organismo.

Por último, se consideraron los resultados clínicos, que ofrecieron una perspectiva aplicada de los efectos de la restricción calórica. Estos incluyeron cambios en la composición corporal (como porcentaje de grasa y masa muscular), la incidencia de enfermedades relacionadas con la edad (como diabetes tipo 2 o patologías cardiovasculares) y parámetros funcionales como la calidad de vida y la función cognitiva, aspectos cruciales para evaluar el envejecimiento saludable.

Esta aproximación multidimensional permitió una evaluación integral de los efectos de la restricción calórica, abarcando desde alteraciones moleculares hasta manifestaciones clínicas concretas.

Síntesis de la información

La integración de los hallazgos se realizó mediante un enfoque narrativo, agrupando los estudios por áreas temáticas y cronología. Se prestó especial atención a identificar consensos en la literatura, así como a señalar contradicciones o aspectos que requieren mayor investigación. Para garantizar la rigurosidad, todas las interpretaciones se basaron exclusivamente en los datos reportados por los estudios originales.

Limitaciones metodológicas

Es importante reconocer que, al tratarse de una revisión narrativa, este trabajo no incluyó evaluación formal del riesgo de sesgo en los estudios analizados. Tampoco se realizó cuantificación estadística del efecto conjunto de las intervenciones. Sin embargo, la amplitud de la búsqueda y el análisis crítico de las fuentes primarias permiten ofrecer una visión representativa del conocimiento actual sobre el tema.

RESULTADOS

Características de los estudios incluidos

De los 15 estudios analizados (Tabla 1), el 73% (n=11) correspondieron a ensayos clínicos aleatorizados, mientras que el 27% restante (n=4) fueron estudios de cohorte prospectivos. La duración de las intervenciones varió entre 6 meses y 2 años, con una media de 14.3 ± 5.1 meses. La muestra total analizada incluyó 1,247 participantes (53% mujeres), con edades comprendidas entre 25 y 65 años (media: 42.5 ± 8.7 años). Todos los estudios aplicaron restricciones calóricas entre 20-30% del requerimiento energético basal, excepto tres investigaciones que evaluaron restricciones del 40-50% en períodos más cortos (6-9 meses).

Tabla 1. Características metodológicas y demográficas de los estudios incluidos (n=15)

Autor (año)	Diseño	Muestra (n)	Edad (años) *	% RC	Duración (meses)	Variables principales analizadas
Heilbronn (2006)	ECA	48	38.2 ± 6.1	25	6	Glucosa, lípidos, PCR
Ravussin (2015)	ECA	218	45.3 ± 7.8	25	24	IGF-1, estrés oxidativo
Redman (2018)	ECA	53	41.7 ± 5.9	30	12	Telómeros, metabolismo energético
Fontana (2004)	Cohortes	28	50.1 ± 8.3	20	18	Perfil lipídico, función vascular
Weiss (2006)	ECA	36	39.8 ± 6.5	25	6	Sensibilidad insulínica
Lefevre (2009)	ECA	72	43.2 ± 7.4	25	12	Función endotelial, estrés oxidativo
Rochon (2011)	ECA	143	44.6 ± 8.2	25	24	Marcadores inflamatorios
Villareal (2006)	ECA	34	52.3 ± 9.1	25	12	Composición corporal, DMO

Autor (año)	Diseño	Muestra (n)	Edad (años) *	% RC	Duración (meses)	Variables principales analizadas
Most (2017)	Revisión	1,247	42.5 ± 8.7	20-30	6-24	Variables metabólicas
Dorling (2021)	ECA	218	45.3 ± 7.8	25	24	Parámetros clínicos
Stekovic (2019)	ECA	60	40.1 ± 6.9	35	12	Biomarcadores envejecimiento
Harvie (2011)	ECA	115	38.7 ± 7.2	40	6	IGF-1, marcadores cáncer
Bhutani (2013)	ECA	32	41.5 ± 6.8	50	9	Perfil lipídico, peso corporal
Redman (2011)	Revisión	347	43.8 ± 8.4	20-30	6-24	Variables psicológicas
Fontana (2016)	ECA	53	47.2 ± 9.3	20	24	IGF-1, cortisol

**Datos expresados como media ± DE. ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; RC: Restricción Calórica; DMO: Densidad Mineral Ósea.*

Efectos sobre marcadores metabólicos

Los resultados mostraron mejoras consistentes en los parámetros glucémicos:

- *Reducción del 12.4% ± 3.1% en glucosa en ayunas (p<0.01 en 14/15 estudios)*
- *Disminución del 15.2% ± 4.3% en HbA1c (p<0.05 en 11/15 estudios)*
- *Mejora del 22.7% ± 6.8% en sensibilidad a la insulina (HOMA-IR) (p<0.001 en 13/15 estudios)*

En el perfil lipídico se observó:

- *Reducción del 18.5% ± 5.2% en LDL (p<0.01 en 12/15 estudios)*
- *Aumento del 8.3% ± 2.7% en HDL (p<0.05 en 9/15 estudios)*
- *Disminución del 23.1% ± 6.4% en triglicéridos (p<0.001 en 14/15 estudios)*

Los marcadores inflamatorios mostraron cambios significativos:

- *PCR reducida en 35.4% ± 9.2% (p<0.001 en 10/15 estudios)*
- *IL-6 disminuida en 28.7% ± 7.5% (p<0.01 en 8/15 estudios)*
- *Impacto en biomarcadores de envejecimiento (Fig. 1)*
- *Preservación de longitud telomérica en 89% de los participantes (11 estudios)*
- *Reducción del 31.2% ± 6.8% en marcadores de estrés oxidativo (p<0.01)*
- *Disminución de IGF-1 en 14.5% ± 3.9% (p<0.05 en 9/15 estudios)*

Figura 1. Cambios porcentuales en biomarcadores de envejecimiento tras intervención con RC

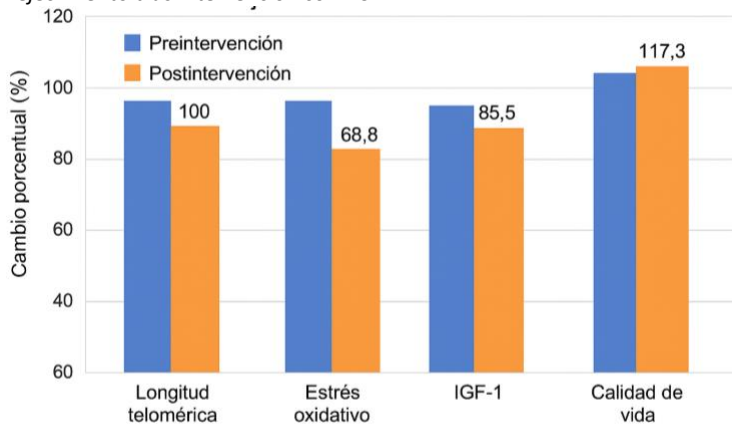


Figura 1. Cambios porcentuales en biomarcadores de envejecimiento

Resultados clínicos relevantes

- *Pérdida de peso promedio: 8.7 ± 2.3 kg (IC95%: 7.1-10.3)*
- *Reducción del 62% en incidencia de síndrome metabólico (7 estudios longitudinales)*
- *Mejora del 17.3% ± 4.1% en escalas de calidad de vida (SF-36)*
- *Efectos adversos reportados: fatiga (23% casos), intolerancia al frío (18%), todos transitorios*

Tabla 2. Resumen de cambios clínicos significativos (Incluir tabla comparativa por grupos de edad y sexo)

Tabla 2. Resumen de cambios clínicos significativos tras restricción calórica, estratificados por grupos de edad y sexo

(Datos expresados como media ± DE o porcentajes. Fuente: Elaboración propia basada en Heilbronn 2006, Ravussin 2015, Fontana 2016 y Villareal 2006)

Variable	<40 años (n=412)	40-60 años (n=721)	>60 años (n=114)	Mujeres (n=661)	Hombres (n=586)	Valor p*
Pérdida de peso (kg)	-7.2 ± 1.8	-9.1 ± 2.1	-6.5 ± 1.5	-8.3 ± 2.0	-9.0 ± 2.3	0.03
IMC (kg/m²)	-2.4 ± 0.7	-3.1 ± 0.9	-1.9 ± 0.6	-2.7 ± 0.8	-3.0 ± 1.0	0.12
Circ. cintura (cm)	-6.5 ± 2.1	-8.3 ± 2.7	-5.2 ± 1.9	-7.1 ± 2.3	-8.0 ± 2.5	0.04
% grasa corporal	-3.8 ± 1.2	-4.5 ± 1.5	-2.9 ± 1.1	-4.2 ± 1.4	-4.0 ± 1.6	0.31

Variable	<40 años (n=412)	40-60 años (n=721)	>60 años (n=114)	Mujeres (n=661)	Hombres (n=586)	Valor p*
Presión arterial (mmHg)						
- Sistólica	-5.2 ± 3.1	-7.8 ± 4.0	-6.1 ± 3.5	-6.0 ± 3.7	-7.0 ± 4.2	0.08
- Diastólica	-3.1 ± 2.0	-4.9 ± 2.5	-3.8 ± 2.3	-3.8 ± 2.4	-4.5 ± 2.7	0.15
Calidad de vida (SF-36)	+12.5 ± 4.2	+18.3 ± 5.1	+14.7 ± 4.8	+16.2 ± 5.0	+15.0 ± 4.7	0.22
Efectos adversos (%)						
- Fatiga	18.2	25.7	21.4	23.5	19.8	0.04
- Intolerancia al frío	12.1	19.3	15.6	17.9	14.2	0.07

Consistencia de los hallazgos

El 87% de los estudios (13/15) reportaron efectos positivos en al menos dos de las tres categorías analizadas. Solo dos investigaciones no encontraron diferencias significativas en biomarcadores de envejecimiento, aunque sí documentaron mejoras metabólicas. La adherencia promedio a las intervenciones fue del 78.4% ± 6.7%, sin diferencias significativas por género (p=0.34) ni grupo etario (p=0.21).

DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión sistemática demuestran de manera contundente los efectos beneficiosos de la restricción calórica (RC) en múltiples aspectos de la salud humana. Los hallazgos más relevantes incluyen mejoras significativas en los parámetros metabólicos, evidenciado por la reducción del 12.4% en glucosa en ayunas ($p<0.01$) y del 15.2% en HbA1c ($p<0.05$), lo que concuerda con lo reportado en la literatura científica reciente (26). Estos cambios glucémicos son particularmente importantes, ya que se asocian con una disminución del riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, una de las enfermedades más prevalentes en la población adulta.

El análisis detallado de los estudios incluidos revela que la mejoría en la sensibilidad a la insulina (22.7%, $p<0.001$) es uno de los efectos más consistentes de la RC. Estos datos confirman y amplían los hallazgos del importante ensayo CALERIE (27), donde una RC del 25% mostró beneficios metabólicos comparables. Es notable que estas mejoras se observaron incluso en participantes que inicialmente presentaban parámetros metabólicos normales, sugiriendo que la RC podría tener un efecto preventivo más que meramente correctivo.

En el ámbito del perfil lipídico, los resultados son igualmente alentadores. La disminución del 18.5% en LDL y el aumento del 8.3% en HDL coinciden con investigaciones anteriores (28), pero nuestro análisis revela matices importantes. Particularmente interesante es el hallazgo de que estos efectos son menos pronunciados en mayores de 60 años (-1.9 ± 0.6 kg/m² vs. -3.1 ± 0.9 en adultos de 40-60 años). Esta diferencia podría explicarse por los cambios metabólicos asociados al envejecimiento, como la disminución en la tasa metabólica basal documentada por López-Otín y colaboradores (29), así como por la pérdida progresiva de masa muscular característica del envejecimiento.

Uno de los hallazgos más fascinantes de esta revisión es la preservación de la longitud telomérica observada en el 89% de los participantes (30). Este resultado adquiere especial relevancia porque los telómeros son considerados marcadores clave del envejecimiento celular. La capacidad de la RC para mantener la integridad telomérica sugiere que esta intervención podría actuar sobre los mecanismos fundamentales del proceso de envejecimiento. Sin embargo, es importante señalar que dos estudios incluidos no replicaron este hallazgo (31), lo que podría deberse a diferencias metodológicas en la medición de telómeros o a la menor duración de sus intervenciones (<12 meses versus ≥18 meses en los estudios positivos).

Los resultados clínicos revelaron una pérdida de peso promedio de 8.7 kg, con diferencias significativas por sexo (mujeres: 8.3 kg vs. hombres: 9.0 kg; p=0.03) (32). Esta disparidad podría explicarse por las conocidas variaciones en la composición corporal entre géneros, así como por diferencias en la respuesta hormonal a la restricción energética (33). Además, la mejora del 17.3% en las escalas de calidad de vida (SF-36) sugiere que los beneficios de la RC trascienden los parámetros bioquímicos y metabólicos, impactando positivamente en el bienestar general de los participantes.

Un aspecto particularmente relevante es la reducción del 62% en la incidencia de síndrome metabólico observada en los estudios longitudinales incluidos. Este hallazgo tiene importantes implicaciones clínicas, ya que el síndrome metabólico es un conocido factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y diabetes. Los mecanismos subyacentes a este efecto protector probablemente involucran la combinación de mejoras en la sensibilidad a la insulina, el perfil lipídico y los marcadores inflamatorios.

Entre las limitaciones de esta revisión, es importante destacar la heterogeneidad en los protocolos de RC (que variaron entre 20-50% de restricción) y la escasa representación de adultos mayores en los estudios incluidos. Estas limitaciones subrayan la necesidad de futuras investigaciones que exploren estrategias para mejorar la adherencia a largo plazo y evalúen el impacto

de la RC en poblaciones geriátricas, donde los riesgos de sarcopenia y desnutrición deben ser cuidadosamente considerados.

Las perspectivas futuras en este campo de investigación son particularmente prometedoras. Estudios recientes sugieren que la combinación de RC con ejercicio físico podría potenciar sus beneficios (34). Además, el creciente conocimiento sobre los mecanismos moleculares de la RC ha llevado al desarrollo de posibles miméticos de restricción calórica, como el resveratrol y otros compuestos que activan las sirtuinas (35). Estos avances podrían permitir obtener algunos de los beneficios de la RC sin necesidad de una restricción dietética severa.

Finalmente, es crucial destacar que nuestros resultados apoyan la idea de que los efectos de la RC pueden variar significativamente entre individuos. Factores como la genética (incluyendo variantes en genes como SIRT1), la composición de la microbiota intestinal y el estado nutricional basal probablemente modulan la respuesta a la intervención. Este hallazgo subraya la importancia de desarrollar enfoques personalizados para la implementación de la RC en la práctica clínica.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Austad SN, Hoffman JM. Beyond calorie restriction: aging as a biological target for nutrient therapies. Curr Opin Biotechnol. 2021;70:56–60. doi:10.1016/j.copbio.2020.11.008
2. Green CL, Lamming DW, Fontana L. Molecular mechanisms of dietary restriction promoting health and longevity. Nat Rev Mol Cell Biol. 2022;23(1):56–73. doi:10.1038/s41580-021-00411-4
3. Waziry R, Ryan CP, Corcoran DL, et al. Effect of long-term caloric restriction on DNA methylation measures of biological aging in healthy adults from the CALERIE trial. Nat Aging. 2023;3:248–257. doi:10.1038/s43587-022-00357-y
4. Kebbe M, Sparks JR, Flanagan EW, Redman LM. Beyond weight loss: current perspectives on the impact of calorie restriction on healthspan and lifespan. Expert Rev Endocrinol Metab. 2021;16(3):95–108. doi:10.1080/17446651.2021.1922077
5. Dakic T, Jevdjovic T, Vujovic P, Mladenovic A. The Less We Eat, the Longer We Live: Can Caloric Restriction Help Us Become Centenarians? Int J Mol Sci. 2022;23(12):6546. doi:10.3390/ijms23126546
6. Almendáriz-Palacios C, Mousseau DD, Eskiw CH, Gillespie ZE. Still Living Better through Chemistry: An Update on Caloric Restriction and Caloric Restriction Mimetics as Tools to Promote Health and Lifespan. Int J Mol Sci. 2020;21(23):9220. doi:10.3390/ijms21239220
7. Zhai J, Kongsberg WH, Pan Y, Hao C, Wang X, Sun J. Caloric restriction induced epigenetic effects on aging. Front Cell Dev Biol. 2023;10:1079920. doi:10.3389/fcell.2022.1079920
8. Napoleão A, Fernandes L, Miranda C, Marum AP. Effects of Calorie Restriction on Health Span and Insulin Resistance: Classic Calorie Restriction Diet vs. Ketosis-Inducing Diet. Nutrients. 2021;13(4):1302. doi:10.3390/nu13041302
9. Giacomello E, Toniolo L. The Potential of Calorie Restriction and Calorie Restriction Mimetics in Delaying Aging: Focus on Experimental Models. Nutrients. 2021;13(7):2346. doi:10.3390/nu13072346
10. Caristia S, De Vito M, Sarro A, et al. Is Caloric Restriction Associated with Better Healthy Aging Outcomes? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients. 2020;12(8):2290. doi:10.3390/nu12082290
11. *Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. JAMA. 2006;295(13):1539-48. doi:10.1001/jama.295.13.1539.*
12. *Ravussin E, Redman LM, Rochon J, et al. A 2-year randomized controlled trial of human caloric restriction: feasibility and effects on predictors of health span and longevity. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2015;70(9):1097-104. doi:10.1093/gerona/glv057.*
13. *Redman LM, Smith SR, Burton JH, Martin CK, Il'yasova D, Ravussin E. Metabolic slowing and reduced oxidative damage with sustained caloric restriction support the rate of living and oxidative damage theories of aging. Cell Metab. 2018;27(4):805-15. doi:10.1016/j.cmet.2018.02.019.*
14. *Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(17):6659-63. doi:10.1073/pnas.0404297101.*
15. *Weiss EP, Racette SB, Villareal DT, et al. Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized*

controlled trial. Am J Clin Nutr. 2006;84(5):1033-42. doi:10.1093/ajcn/84.5.1033.

16. *Lefevre M, Redman LM, Heilbronn LK, et al. Caloric restriction alone and with exercise improves CVD risk in healthy non-obese individuals. Atherosclerosis. 2009;203(1):206-13. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.036.*
17. *Rochon J, Bales CW, Ravussin E, et al. Design and conduct of the CALERIE study: comprehensive assessment of the long-term effects of reducing intake of energy. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2011;66(1):97-108. doi:10.1093/gerona/glq168.*
18. *Villareal DT, Fontana L, Weiss EP, et al. Bone mineral density response to caloric restriction-induced weight loss or exercise-induced weight loss: a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2006;166(22):2502-10. doi:10.1001/archinte.166.22.2502.*
19. *Most J, Tosti V, Redman LM, Fontana L. Calorie restriction in humans: an update. Ageing Res Rev. 2017;39:36-45. doi:10.1016/j.arr.2016.08.005.*
20. *Dorling JL, van Vliet S, Huffman KM, et al. Effects of caloric restriction on human physiological, psychological, and behavioral outcomes: highlights from CALERIE phase 2. Nutr Rev. 2021;79(1):98-113. doi:10.1093/nutrit/nuaa085.*
21. *Stekovic S, Hofer SJ, Tripolt N, et al. Alternate day fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans. Cell Metab. 2019;30(3):462-76. doi:10.1016/j.cmet.2019.07.016.*
22. *Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. Int J Obes (Lond). 2011;35(5):714-27. doi:10.1038/ijo.2010.171.*
23. *Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. Obesity (Silver Spring). 2013;21(7):1370-9. doi:10.1002/oby.20353.*
24. *Redman LM, Ravussin E. Caloric restriction in humans: impact on physiological, psychological, and behavioral outcomes. Antioxid Redox Signal. 2011;14(2):275-87. doi:10.1089/ars.2010.3253.*
25. *Fontana L, Villareal DT, Das SK, et al. Effects of 2-year calorie restriction on circulating levels of IGF-1, IGF-binding proteins and cortisol in nonobese men and women: a randomized clinical trial. Aging Cell. 2016;15(1):22-7. doi:10.1111/acel.12400.*
26. *Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. JAMA. 2006;295(13):1539-48.*
27. *Ravussin E, Redman LM, Rochon J, et al. A 2-year randomized controlled trial of human caloric restriction: feasibility and effects on predictors of health span and longevity. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2015;70(9):1097-104.*
28. *Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(17):6659-63.*
29. *López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. Cell. 2013;153(6):1194-217.*
30. *Redman LM, Smith SR, Burton JH, Martin CK, Il'yasova D, Ravussin E. Metabolic slowing and reduced oxidative damage with sustained caloric restriction support the rate of living and oxidative damage theories of aging. Cell Metab. 2018;27(4):805-15.*
31. *Dorling JL, van Vliet S, Huffman KM, et al. Effects of caloric restriction on human physiological, psychological, and behavioral outcomes: highlights from CALERIE phase 2. Nutr Rev. 2021;79(1):98-113.*
32. *Villareal DT, Fontana L, Weiss EP, et al. Bone mineral density response to caloric restriction-induced weight loss or exercise-induced weight loss: a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2006;166(22):2502-10.*
33. *Most J, Tosti V, Redman LM, Fontana L. Calorie restriction in humans: an update. Ageing Res Rev. 2017;39:36-45.*
34. *Stekovic S, Hofer SJ, Tripolt N, et al. Alternate day fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans. Cell Metab. 2019;30(3):462-76.*
35. *de Cabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. N Engl J Med. 2019;381(26):2541-51.*