



# Langer en gezonder leven door calorierestrictie?

Door: drs. H. de Valk, arts

De meest aannemelijk gemaakte methode tot een langer en gezonder leven is calorierestrictie. Dit blijkt uit dierexperimenteel onderzoek. Dieren leven langer en gezonder met calorierestrictie. Humaan onderzoek naar veranderingen in biomarkers bij calorierestrictie suggereert sterk dat dit ook voor mensen geldt.

In dit artikel beschrijf ik de betreffende onderzoeksresultaten en geef ik een overzicht over de mogelijke werkingsmechanismen van calorierestrictie

## Inleiding

Zover de kennis van de geschiedenis reikt, welke cultuur men ook bestudeert, de mens blijkt altijd op zoek te zijn geweest naar de sleutel die leidt tot de eeuwige jeugd. Ook de moderne wetenschap zoekt verder naar manieren om de jeugdige vitaliteit langer te behouden en naar methoden tot langer leven voor de mens.

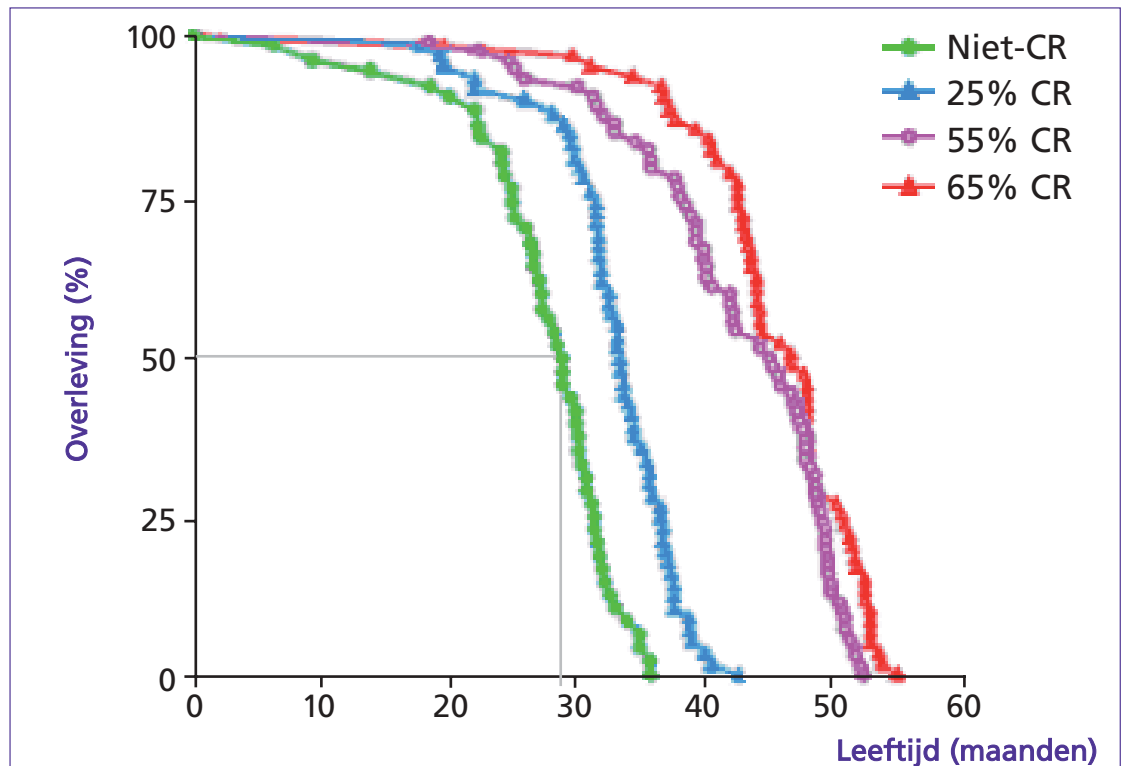
Ouderdom is vooral in onze cultuur (ten onrechte) een negatief beladen fenomeen. De wijsheid die komt met de jaren, wordt niet op waarde geschat. Vanaf 65 jaar wordt men geweerd uit het arbeidsproces. Meestal denken we bij ouderdom echter aan de lichamelijke gebreken. Aubrey de Grey, de bekende wetenschapper en anti-aging onderzoeker formuleert: 'Ouder worden is echt barbaars. Men zou het moeten verbieden'. Niet eerder in de bekende geschiedenis lijkt ouderdom zo negatief beladen te zijn geweest. Voor een deel is dit een gevolg van onze westerse cultuur, maar voor een deel is dit ook een gevolg van ziekten waarmee ouderdom in het westen helaas gepaard gaat. Maar zijn deze ouderdomsgerelateerde ziekten wel onvermijdelijk? Steeds meer wetenschappers denken van niet.

Eén van de wetenschappelijke ingangen tot ontrafeling van het verouderingsproces is calorierestrictie. Het is namelijk duidelijk bewezen dat calorierestrictie (hierna aangeduid met CR) bij primitieve levensvormen (gisten, wormen, vliegen) maar ook bij zoogdieren tot een langer en



**FIGUUR 1:** Effecten van caloriereductie (CR) op de levensduur van vier groepen muizen. De controlegroep (groen) kende geen restrictie en geeft de normale levensduur weer. De andere drie groepen werden in verschillende mate onderworpen aan caloriereductie.

Bron: [www.caloriereductie.org](http://www.caloriereductie.org)



gezonder leven leidt <sup>[ref. 1]</sup>. Caloriereductie is: minder calorieën eten dan de subjectieve behoefte of standaard. Men geeft in proefopstellingen dieren vaak 30% caloriereductie.

De gemiddelde maar ook de *maximale levensduur* neemt bij deze proefdieren onder caloriereductie duidelijk toe en biomarkers verbeteren, zie FIGUUR 1. Opvallend is bovendien dat vooral maligniteiten aanzienlijk minder voorkomen. De onderzoeken zijn erg overtuigend, zodanig dat de voedingswetenschap haar onderzoek tegenwoordig ook wel baseert op deze heel interessante gegevens. Resultaten van deze onderzoeken worden namelijk nu nogal eens weergegeven in veranderingen van de biomarkers die bij caloriereductie een rol spelen.

Genoemde effecten lijken ook te bestaan bij mensen en apen.

### Het belang van onderzoek naar veroudering

Als de mechanismen die een rol spelen bij veroudering ontrafeld worden, kunnen deze worden toegepast bij bestrijding en preventie van ziektes. De prevalentie van veel ziektes neemt bij veroudering namelijk sterk toe. De research naar behandeling van kanker maakt bijvoorbeeld ook gebruik van kennis uit de wetenschap die veroudering bestudeert. Dan hebben we het over preventie

van secundaire veroudering, preventie van ziektes die toenemend voorkomen met de leeftijd.

Ook lijkt kennis van verouderingsprocessen zeer relevant voor nutrigenomics, de wetenschap die de invloed van voeding op onze genen onderzoekt.

### Primaire en secundaire veroudering

Primaire veroudering is veroudering die onafhankelijk van ziekte en schadelijke omgevingsinvloeden plaatsvindt. Het is de onvermijdelijke teruggang van vitale functies die alleen afhankelijk is van de leeftijd. Primaire veroudering bepaalt de *maximaal haalbare leeftijd*. Deze is bij mensen ongeveer 120 jaar. De officieel oudste mens die ooit heeft geleefd is de Française Jeanne Louise Calment. Zij werd 122 jaar.

Secundaire veroudering is de afname van functies die onder invloed van ziekte en slechte omstandigheden ontstaat. Deze bepaalt de *gemiddelde levensduur* in een populatie.

CR leidt bij proefdieren tot zowel een vertraging van de primaire als de secundaire veroudering. Dus zowel de gemiddelde als de maximale levensduur neemt toe. Dit is een niet onbelangrijk onderscheid omdat het vermoedelijk wordt aangestuurd door verschillende werkingsmechanismen en om-

dat het gerelateerd wordt aan verschillende biomarkers. Primaire veroudering is mogelijk vooral genetisch bepaald, terwijl secundaire veroudering niet alleen genetisch bepaald is maar ook erg onder invloed staat van omgevingsfactoren. Helemaal strikt is dit onderscheid niet omdat nu blijkt dat primaire veroudering wel degelijk beïnvloedbaar is.

## Onderzoek met gisten, vliegen en andere dieren

Onderzoek naar de effecten van calorierestrictie startte met behulp van gistcellen. De *Saccharomyces cerevisiae* leeft tot 70% langer met calorierestrictie. Behalve bij gistcellen bleek volgens honderden studies CR ook bij vliegen, wormen, vissen, muizen, hamsters en honden te leiden tot een langer leven; zowel de gemiddelde als de maximale levensduur bleek toe te nemen.

CR verlengt de maximale levensduur bij ratten en muizen met 20–50% <sup>[ref. 2]</sup>.

Momenteel is het onderzoek aangekomen bij primaten en daaruit blijkt dat CR ook bij primaten waarschijnlijk de veroudering vertraagt <sup>[ref. 4]</sup>. Apen blijken bij toepassing van CR bovendien minder vaak Alzheimer te krijgen <sup>[ref. 3]</sup>.

Bij resusapen bleek 30% CR te resulteren in afgenomen lichaamsgewicht, lichaamsvet, bloeddruk, bloedvetten en lichaamstemperatuur en in een verbeterde glucoseregulatie. Ook de leeftijdsgeassocieerde daling van melatonine en DHEA nam af. De geslachtshormonen en menstruatiecyclus bleken niet te worden beïnvloed.

Resusapen blijken bij CR bovendien een lagere nuchtere insulinespiegel, lagere glucosespiegels, een hogere insulinegevoeligheid en een lagere LDL-spiegel te hebben <sup>[ref. 5]</sup>. De onderzoeken bij apen lopen nog, waardoor nog geen definitieve conclusies getrokken kunnen worden ten aanzien van eventuele toename van de maximale levensduur.

## Onderzoek bij mensen

### Epidemiologische gegevens afkomstig uit culturen met laagcalorische inname

Okinawa kent officieel het hoogste aantal eeuwelingen wereldwijd <sup>[ref. 6]</sup>. De maximale levensduur is op deze Japanse eilandengroep echter niet hoger. Het leefmilieu is niet bij-

zonder schoon, in feite stromen de meest vervuilde rivieren van Japan door Okinawa. In Okinawa werd een natuurlijke calorierestrictie toegepast, met een hoog gehalte aan essentiële voedingsstoffen. Dit heeft geleid tot remming van de secundaire veroudering, maar niet tot remming van de primaire veroudering <sup>[ref. 8]</sup>.

Verder zijn er gedocumenteerde verhalen over zeer lang levende mensen uit Vilcabamba, een dorpje in het Andesgebergte van Ecuador, verhalen over Abchazen (in de Kaukasus van het tegenwoordige Oekraïne) en over de Hunza's in het uiterste noorden van Pakistan <sup>[ref. 9]</sup>. Hoewel deze verhalen zwaar overdreven (b)lijken voor wat betreft de maximale levensduur (er werden leeftijden genoemd tot 167 jaar) bleken deze mensen wel degelijk zeer gezond hoge leeftijden te bereiken en de gemiddeld bereikte leeftijd bleek wel hoog.

Deze gemeenschappen hebben een aantal overeenkomstige eigenschappen, waaronder hun respect en waardering voor de ouderen, hun vredig en harmonieus leven, maar inderdaad ook hun laagcalorische voedselinname en het bijbehorende zeer slanke postuur van de bewoners. Bij al deze gemeenschappen ligt de dagelijkse calorische inname op ongeveer 1.800 kcal. Dat is al gauw eenderde minder dan in het westen.

Voorzover er gegevens zijn uit culturen met laagcalorische inname levert dit dus remming van secundaire veroudering op, maar bewijzen voor vertraging van de primaire veroudering zijn er niet. Er zijn geen bewijzen dat hier mensen hebben geleefd die ouder werden dan de Française Jeanne Louise Calment, die het officiële record houdt.

### Gegevens afkomstig uit Biosphere 2

Het project Biosphere 2 was een 1,27 ha grote ecologische miniwereld, met een ecosysteem dat energetisch open was (zonlicht, elektriciteit, warmte) maar materieel gesloten (lucht, water en organische stoffen werden gerecycled). Vanaf september 1991 werden hierin, voor een periode van twee jaar, acht personen (vier mannen en vier vrouwen) vrijwillig opgesloten. Men moest leven van wat men zelf aan voeding binnen dit ecosysteem produceerde. Het dieet was noodgedwongen laag in calorieën, namelijk 1.780 kcal per dag,

was vetarm (10% vet), hoogwaardig in nutriënten en kwam sterk overeen met de voeding van de 'CR-proefdieren'. Het dieet bestond uit fruit, granen, spliterwten, pinda's, bonen, groenten, aardappelen, zoete aardappelen, kleine hoeveelheden geitenmelk, geitenkaas, yoghurt, geitenvlees, varkensvlees, kip, vis en eieren.

Zes maanden na aanvang werden de volgende veranderingen geregistreerd:

1. *Gewicht*. Mannen vielen gemiddeld 12 kg af, namelijk van 74 tot 62 kg, vrouwen vielen gemiddeld 7 kg af, namelijk van 61 tot 54 kg;
2. *Bloeddruk*. De gemiddelde bloeddruk daalde van 109/74 mm Hg tot 89/58 mm Hg;
3. *Serumcholesterol*. Het gemiddelde serumcholesterol daalde van 191 +/- 11 mg/dl tot 123 +/- 9 mg/dl (36% gemiddelde afname) en het HDL daalde van 62 +/- 8 tot 38 +/- 5 (ratio onveranderd);
4. *Triglyceriden*. De gemiddelde triglyceridenwaarden daalden van 139 mg/dl tot 96 mg/dl, ofwel 31%, bij mannen en van 114 tot 78 mg/dl, ofwel 23%, bij vrouwen;
5. *Bloedglucose*. Het nuchtere bloedglucose daalde van 92 tot 74 mg/dl;
6. *Leukocytentelling*. Het aantal leukocyten daalde van  $6,7 \times 10^9/l$  tot  $4,7 \times 10^9/l$ ;
7. *Andere factoren*. Er traden geen verande-

ringen op in lichaamstemperatuur, subjectief welbevinden en slaappatroon: "There were no changes in average body temperatures over the 6 months, and no noteworthy changes in sleep patterns or in the subjective sense of health or well-being among the Biospherians" <sup>[ref. 7]</sup>. De conclusie was dat er een grote daling in cholesterolspiegel en bloeddruk bereikt werd. Deze veranderingen zijn in de literatuur volledig geaccepteerd als veranderingen die leiden tot *vertraging van secundaire veroudering*. Tevens concludeerde men dat de veranderingen sterk overeenkwamen met die van 'CR- proefdieren' <sup>[ref. 7]</sup>.

#### Prospectief onderzoek bij mensen

Bij mensen is beperkt prospectief onderzoek gedaan. Vijfentwintig mensen gebruikten gedurende een periode van 3-15 jaar voeding bestaande uit 1.671 kcal per dag. De voeding was hoogwaardig en bevatte van alle nutriënten minimaal 100% van de ADH <sup>[ref. 29]</sup>. Het resultaat: lagere bloeddruk, minder fibrose aan de hartspier, een lager gehalte aan ontstekingsmarkers zoals CRP, TNF- $\alpha$  en TGF- $\beta$ . De hartventrikels waren duidelijk elastischer en hadden een betere diastolische werking. De diastolische werking van het hart kwam overeen met die van mensen die vijftien jaar jonger zijn.

Tussen 1987 en 1989 werd in Oracle (Arizona) Biosphere 2 gebouwd om een gesloten ecologisch systeem na te booten. In de jaren negentig van de vorige eeuw werd het complex gebruikt om te zien of mensen konden leven in een gesloten biosfeer.

Archieffoto



Risicofactoren voor arteriosclerose en diabetes mellitus, die gerelateerd zijn aan secundaire veroudering en dus iets zeggen over de *gemiddeld te behalen leeftijd* in een populatie, blijken dus aanzienlijk te verbeteren bij mensen die op een CR-dieet leven.

Bovendien blijkt net als bij muizen en ratten ook bij mensen op een CR-dieet het niveau van de ontstekingsparameters CRP en TNF- $\alpha$  te dalen. Het ontstekingsniveau wordt geacht betrokken te zijn bij *primaire veroudering*, dus bepalend voor de *maximaal haalbare leeftijd*. Verder dalen bij mensen de triiodothyronine-spiegels (dit wordt als verbetering beschouwd).

Uiterst interessant is het gegeven dat de linker hartventrikel bij mensen op een CR-dieet elastischer blijft (ECHO-Doppler-onderzoek), ook een belangrijk teken dat CR de primaire veroudering vertraagt <sup>[ref. 2]</sup>.

## Kanker

Blijkens dierexperimenteel onderzoek beschermt CR tegen kanker. Bij mensen is de prevalentie van kanker sterk verbonden met de leeftijd. Kanker komt 12–36 keer vaker voor bij mensen boven de 65 dan bij mensen tussen 22–45 jaar, en 2 à 3 keer zoveel als bij personen tussen 45 en 64 jaar. Er is bovendien een relatie tussen ontstekingsactiviteit en kanker en er bestaat een sterk vermoeden dat ontstekingscellen en inflammatoire cytokinen bijdragen aan tumorgroei en tumorprogressie <sup>[ref.10, 11]</sup>.

De toegenomen prevalentie van kanker bij het vorderen van de leeftijd zou heel goed kunnen samenhangen met de pro-inflammatoire ontwikkeling waarmee de veroudering gepaard gaat. CR leidt tot lagere inflammatoire activiteit en kan zo bescherming bieden tegen kanker.

## Mogelijke verklaringen

Hieronder volgt een overzicht van de mogelijke, onderling verweven verklaringen c.q. mechanismen voor de effecten van CR.

### Invloed via het genoom

Er zijn meerdere genen/transcriptiesystemen die in dit verband in de belangstelling staan.

#### 1. SIRT1-Sir2-gen

Bij de gist, de *Saccharomyces*, blijkt de levensverlenging bij CR afhankelijk te zijn van

het NAD<sup>+</sup>-afhankelijke histone deacetylase, het Sir2 <sup>[ref. 14]</sup>. Het menselijke homoloog van Sir2 is SIRT1 (Silent mating type Information Regulation Two). Deze genen coderen voor enzymen, sirtuïnen, die het histon op het chromatine deacetyleren. Dit heeft invloed op de genexpressie doordat meerdere genen door dit chromatine worden beïnvloed. De genexpressie is afhankelijk van de mate van acetylering van het chromatine.

Het volgende blijkt:

- als bij de gist het Sir2 wordt uitgeschakeld werkt CR niet meer <sup>[ref. 13]</sup>. Sir2 is voorwaarde voor het effect van CR;
- als Sir2 wordt geactiveerd door andere methoden (bijvoorbeeld door resveratrol, zie verder in dit artikel, of door verdubbeling van het Sir2-gen) leven de gisten, wormen, fruitvliegjes en muizen ook langer. Ook als ze op een calorierijk dieet worden gehouden blijven effecten bestaan als er resveratrol of een Sir2-gen wordt toegevoegd <sup>[ref. 14]</sup>;
- ook bij zoogdieren wordt het SIRT1-gen geactiveerd bij toepassing van CR;
- SIRT1 maakt vet vrij uit vetcellen <sup>[ref. 15]</sup>.

Opgemerkt moet worden dat nicotinamide, de vitamine B<sub>3</sub>-precursor, Sir2 en SIRT1 remt <sup>[ref. 13]</sup>. Hoge doseringen nicotinamide zouden hierdoor dus wel eens op celniveau ongunstig kunnen uitwerken, hoewel hierover te weinig gegevens bestaan voor een definitieve conclusie. Terughoudendheid in gebruik van nicotinamide lijkt me wel raadzaam.

SIRT1 deacetyleert behalve chromatine ook een aantal genen en transcriptiefactoren, zoals de FOXO-transcriptiefactoren (zie verder onder FOXO).

De levensverlengende werking van SIRT1 kan deels worden verklaard doordat SIRT1 het FOXO3 en FOXO4 (zie verder) deacetyleert <sup>[ref. 21]</sup>.

De FOXO4-werking wordt onderdrukt door nicotinamide en versterkt door resveratrol, die respectievelijk SIRT1 remmen en stimuleren. Dat past dus bij het gegeven dat SIRT1 FOXO3 en FOXO4 deacetyleert <sup>[ref. 22]</sup>.

#### 2. PNC1-gen

Dit gen codeert voor een enzym, pyrazinamidase/nicotinamidase 1, dat nicotinamide deactiveert in de cel. Activering van PNC1

is voorwaarde voor levensverlenging bij gistcellen. Maar ook als men uitsluitend PNC1 activeert, ontstaat levensverlenging <sup>[ref. 13]</sup>.

Hypocalorische voeding leidt tot enige celstress met als gevolg een hogere PCN1 en een lagere nicotinamide-spiegel, met als gevolg een hogere activiteit van Sir2 bij gistcellen, zo denkt men. Een hogere activiteit van PNC1 leidt dus ook tot een hogere activiteit van Sir2/SIRT1.

### 3. Forkhead factoren (regulatoren)

Met de term 'forkhead factoren' worden transcriptiefactoren aangeduid die met een bepaald stuk 'forkhead' DNA verbonden zijn. Dit stukje DNA is betrokken bij de embryogenese, de genexpressie, het circadiaanse ritme, de celcyclus, de celgroei, de celdifferentiatie en de levensduur van de cel. Er staan twee groepen in de belangstelling: FOXA (Forkhead bOX A) en FOXO (Forkhead bOX O) <sup>[ref. 16]</sup>.

Als bij wormen een van de Pha-4-genen wordt verwijderd verdwijnt het effect van CR. Pha-4 is dus een voorwaarde voor het effect <sup>[ref. 17]</sup>. FOXA-genen zijn de humane homologen van Pha-4. Bij de mens zijn er drie genen die tot de FOXA worden gerekend. In tegenstelling tot de sirtuïnen worden de Pha-4-enzymen als specifiek voor de effecten van calorierestrictie beschouwd. Waar bij sirtuï-

nen meerdere metabole routes zijn betrokken, is Pha-4 dus specifiek, denkt men.

Bij dieren is het DAF-16-gen betrokken bij de effecten van CR. Het menselijke homologe is FOXO. Bij de mens zijn zowel FOXO1a als FOXO3a betrokken bij verschillende cellulaire functies, zoals metabolisme, celdifferentiatie en reparatie van DNA. Bovendien speelt FOXO1a een specifieke rol bij het effect van insuline op de glucoseproductie in de lever. De analyses van genetische variatie in de FOXO1a- en FOXO3a-genen lieten zien dat deze genen ook bij de mens bij het reguleren van de levensduur zijn betrokken <sup>[ref. 18]</sup>, zie FIGUUR 2.

Overigens blijkt dat bepaalde plantenstoffen, polyfenolen zoals resveratrol, dat voorkomt in wijn, het FOXO-gen (in-vitro onderzoek met menselijke fibroblasten) stimuleren <sup>[ref. 20]</sup>!

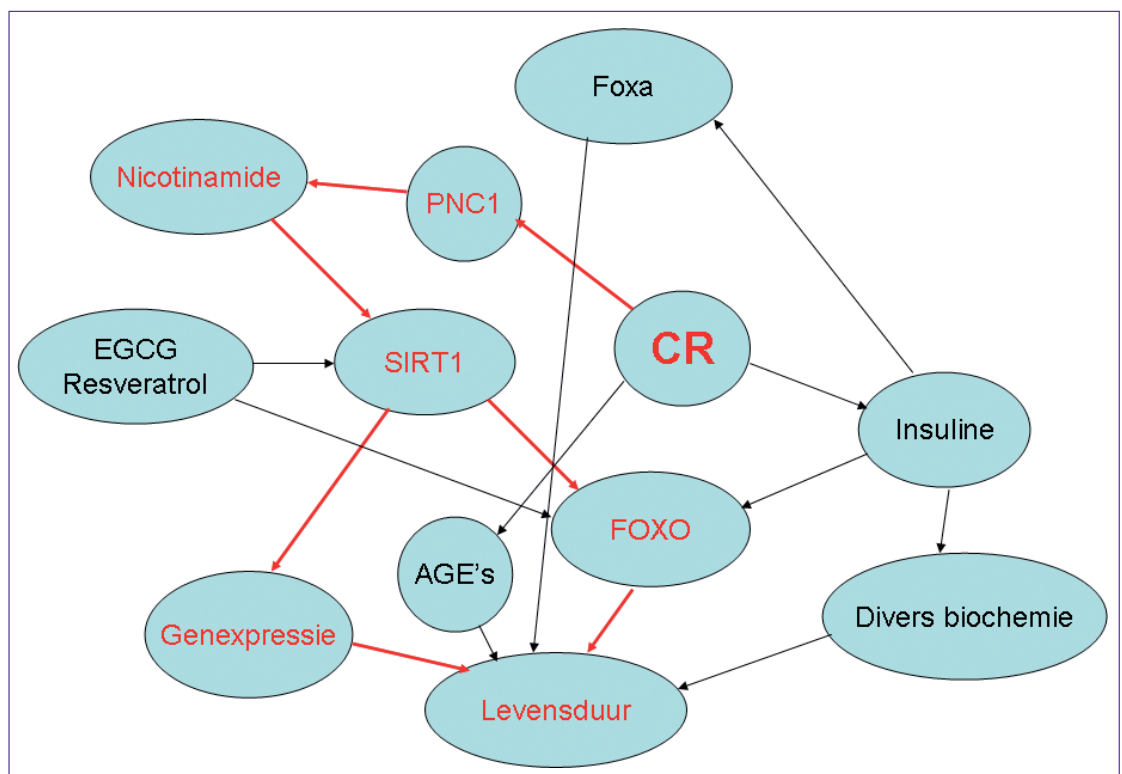
#### Invloed via afname van oxidatieve stress

Een lagere activiteit van de mitochondriën geeft een lagere verbranding, minder oxidatieve stress en minder DNA-schade.

#### Verhoging DHEA

Calorierestrictie verhoogt DHEA-spiegels bij primaten <sup>[ref. 23]</sup>, maar niet bij postpuberteitsprimaten <sup>[ref. 24]</sup>. Dit ondersteunt de visie dat CR niet meer effectief zou zijn als deze op

**FIGUUR 2:** De verschillende werkingsmechanismen van calorierestrictie (CR). Vermoedelijk loopt het belangrijkste effect van CR langs de rode lijn.



latere leeftijd wordt toegepast. Inmiddels is deze visie weer verlaten. De DHEA-verhoging speelt vermoedelijk niet zo'n grote rol.

#### Verlaging AGE's

CR geeft lagere bloedglucosespiegels. Bij een lagere bloedglucose worden minder AGE's (Advanced Glycosylation Endproducts) gevormd. AGE's zijn eiwit/suiker-verbindingen die vermeerderd ontstaan onder invloed van verhoogde bloedglucosewaarden. AGE's worden beschouwd als een van de oorzaken van veroudering.

#### Insuline/glucose-huishouding

Door een lager gewicht en een lagere glucosespiegel komt bij CR een lagere insulinespiegel voor. Een lagere insulinespiegel, dus een hogere insulinesensitiviteit, is sterk geassocieerd met een lang leven. Honderdjarigen hebben zeer vaak een hogere insulinegevoeligheid. Dit lijkt vooral van belang bij secundaire veroudering. De invloed van insulinegevoeligheid op de maximaal haalbare leeftijd is dus onzeker. Eén van de mogelijke mechanismen waardoor insuline de veroudering stimuleert: insuline remt het FOXO-systeem <sup>[ref. 19]</sup> (met als gevolg onder andere verhoogde aanmaak van vrije radicalen en schade/mutaties van mitochondriaal DNA).

#### Lagere inflammatoire status

Transcriptiefactoren, cytokinen en oxygenasen zijn de inductoren van inflammatie. Veel leeftijdsgeassocieerde aandoeningen, vooral ook bepaalde vormen van kanker, vaatziekten en de ziekte van Alzheimer, zijn sterk geassocieerd met verhoogde inflammatie. Er ontstaat door inflammatie onder andere 'activering van redoxgevoelige transcriptiefactoren en dysregulatie van genexpressie' <sup>[ref. 28]</sup>. Hierbij is de leeftijdsgebonden toename van onder andere NF-kappaB, IL-1β, IL-6, TNF-α en cyclo-oxygenase II sterk betrokken. CR remt deze toename <sup>[ref. 27]</sup>.

#### Minder lichaamsvet

Door minder lichaamsvet zou een gunstigere situatie kunnen ontstaan, vooral wat betreft secundaire veroudering. Het staat wel vast dat ziektes die secundaire veroudering veroorzaken veelal met overgewicht samenhangen. Onzeker is of primaire veroudering, dus

de maximaal haalbare leeftijd door een lager gewicht wordt beïnvloed.

#### Hormesis hypothese

Lage-intensiteit stress voor de cel, zoals CR, *triggert* mogelijk een oeroude, evolutionair ontstane defensie <sup>[ref. 26]</sup>: Hormesis (*hormæin*, betekent prikkelen) is een term die aangeeft dat een gunstige biologische respons optreedt bij blootstelling aan zeer geringe concentraties toxinen. Een toxine kan in zeer lage concentraties een tegenovergesteld effect hebben, zoals in de homeopathie.

Recent werd bij een worm, de *Caenorhabditis elegans*, aangetoond dat remming van het glucosemetabolisme volgens dit principe leidt tot toename van oxidatieve stress. Wat blijkt? De worm creëert hierdoor uiteindelijk een grotere weerstand tegen oxidatieve stress omdat het organisme méér anti-oxidatieve enzymen gaat aanmaken <sup>[ref. 26]</sup>.

#### Invloed van evolutie

In perioden van schaarste en honger was het evolutionair gezien mogelijk wenselijk om de reproductieve capaciteit uit te stellen tot een latere fase, om zodoende het nageslacht een optimale overlevingskans te bieden. Daarom was het belangrijk het organisme zo goed mogelijk te conserveren, te beschermen tegen veroudering. Dit zou bovendien kunnen verklaren dat in een latere leeftijdsfase CR minder goed werkt <sup>[ref. 25]</sup>. De evolutie heeft ons logischerwijze niet voorbereid op overvloed, waardoor dit leidt tot ontsparing van het immuunsysteem met als gevolg verhoogde inflammatie en bijbehorende veroudering.

### Effect van CR op mensen?

Het is zeer aannemelijk dat CR bij mensen leidt tot verhoging van de gemiddeld te behalen leeftijd. Niet alleen bij lagere zoogdieren maar ook bij primaten lijkt CR namelijk te leiden tot een langer leven. De biomarkers voor tal van ziektes, die toenemen met de leeftijd, verbeteren ook bij primaten bij toepassing van CR duidelijk. Het inflammatieniveau neemt bij primaten maar ook bij mensen af. Dit feit en het behoud van elasticiteit van de linker hartventrikel bij mensen op een CR-dieet zijn aanwijzingen dat ook de primaire veroudering, dus de maximaal te behalen leeftijd mogelijk positief wordt beïnvloed.

Gegevens uit langstlevende populaties bevestigen dat CR tot vertraging van secundaire veroudering leidt.

## Conclusie/beschouwing

Veroudering lijkt in onze westerse maatschappij negatief beladen. Er zijn een aantal relatief natuurlijk en harmonieus levende gemeenschappen waar de levenswijsheden en ervaring van ouderen veel meer wordt gewaardeerd dan bij ons. Opvallend is dat in dezelfde culturen ook weinig calorieën worden gebruikt. In deze gemeenschappen wordt men gemiddeld opvallend oud.

Een deel van de nieuwe inzichten over de mechanismen die leiden tot veroudering komt voort uit de studies rondom CR. Het lijkt erop dat de evolutie ons genenstelsel heeft voorzien van een aantal verouderingsgenen die gunstig te beïnvloeden zijn met CR.

Het advies op basis hiervan luidt: eet matige hoeveelheden, vermijd zoveel mogelijk de lege calorieën, vermijd alle geraffineerde voeding. Eet uitsluitend laagcalorische voeding met hoge nutriëntendichtheid, dus met een hoog gehalte aan voedingsstoffen.

Omdat dit advies voor velen niet volledig of in het geheel niet realiseerbaar is, zoekt de geneesmiddelenindustrie naar zogenaamde CR *mimetics*. De natuur levert ook een aantal van deze stoffen. Daarover in een volgend artikel meer.

## Referenties

1. Roth GS; *Caloric restriction and caloric restriction mimetics: current status and promise for the future*; J Am Geriatr Soc. 53(9 Suppl):S280-3, sep. 2005.
2. Holloszy JO, Fontana L; *Caloric Restriction in Humans*; Exp Gerontol. 42(8):709-712, aug. 2007.
3. Ramsey JJ, Colman RJ, Binkley NC, Christensen JD, Gresli TA, Kemnitz JW, Weindruch R; *Dietary restriction and aging in rhesus monkeys: the University of Wisconsin study*; Exp Gerontol. 35(9-10):1131-49, dec. 2000.
4. Mattison JA, Lane MA, Roth GS, Ingram DK; *Caloric restriction in rhesus monkeys*; Exp Gerontol. 38(1-2):35-46, jan/feb. 2003.
5. Yaghaie F, Saeed O, Garan SA, Freitag W, Timiras PS, Sternberg H; *Caloric restriction reduces cell loss and maintains estrogen receptor-alpha immunoreactivity in the pre-optic hypothalamus of female B6D2F1 mice*; Neuro Endocrinol Lett. 26(3):197-203, juni 2005.
6. Het Okinawa Programma; B. Wilcox, C. Wilcox, Makoto Suzuki, ISBN 90 274 7322 6
7. Walford RL, Harris SB, Gunion MW; *The calorically restricted low-fat nutrient-dense diet in Biosphere 2 significantly lowers blood glucose, total leukocyte count, cholesterol, and blood pressure in humans*; Proc Natl Acad Sci USA 89(23):11533-11537, 1 dec. 1992.
8. Chan YC, Suzuki M, Yamamoto S; *Dietary, anthropometric, hematological and biochemical assessment of the nutritional status of centenarians and elderly people in Okinawa, Japan*; J Am Coll Nutri. 16:229-235, 1997.
9. Robbins J; *100 en gezond*; A.W. Bruna.
10. Balkwill F, Mantovani A; *Inflammation and cancer: back to Virchow?*; Lancet 357:539-45, 2001.

11. Caruso C, Lio D, Cavallone L, Franceschi C; *Aging, longevity, inflammation, and cancer*; Ann NY Acad Sci. 1028:1-13, 2004.
12. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisilewski A, Zhang LL, Scherer B, Sinclair DA; *Small molecule activators of sirtuins extend Saccharomyces cerevisiae lifespan*; Nature 425(6954):191-6, 11 sep. 2003.
13. Anderson RM et al; *Nicotinamide and PNC1 govern lifespan extension by calorie restriction in Saccharomyces cerevisiae*; Nature 423(6936):181-5, 8 mei 2003.
14. Baur JA et al; *Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet*; Nature 444(7117):337-42, 16 nov. 2006
15. Picard F, Kurtev M, Chung N et al; *Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma*; Nature 429(6993):771-6, 17 juni 2004.
16. Granadino B, Pérez-Sánchez C, Rey-Campos J; *Fork Head Transcription Factors*; Current Genomics 1(4):353-382, 2000 (Bentham Science Publishers Ltd.).
17. Panowski SH, Wolff S, Aguilaniu H, Durieux J, Dillin A; *PHA-4/Foxa mediates diet-restriction-induced longevity of C. elegans*; Nature 447(7144):550-5, 31 mei 2007.
18. Vinkers DJ; *Atherosclerosis, cognitive impairment, and depression in old age (onderzoek in het kader van de Leiden 85-plus Studie, een prospectief bevolkingsonderzoek onder de oudste ouderen in de stad Leiden)*; Promotieonderzoek LUMC, 2005.
19. Morris BJ; *A forkhead in the road to longevity: the molecular basis of lifespan becomes clearer*; J Hypertens 23(7):1285-309, juli 2005.
20. Stefani M, Markus MA, Lin RC, Pinese M, Dawes IW, Morris BJ; *The effect of resveratrol on a cell model of human aging*; Ann NY Acad Sci. 1114:407-18, okt. 2007.
21. Giannakou ME, Partridge L; *The interaction between FOXO and SIRT1: tipping the balance towards survival*; Trends Cell Biol. 14(8):408-12, aug 2004.
22. Kobayashi Y, Furukawa-Hibi Y, Chen C, Horio Y, Isobe K, Ikeda K, Motoyama N; *SIRT1 is critical regulator of FOXO-mediated transcription in response to oxidative stress*; Int J Mol Med. 16(2):237-43, aug. 2005.
23. Exp Gerontol. 2003 Jan-Feb;38(1-2):35-46. Calorie restriction in rhesus monkeys. Mattison JA, Lane MA, Roth GS, Ingram DK
24. Urbanski HF, Downs JL, Garyfallou VT, Mattison JA, Lane MA, Roth GS, Ingram DK; *Effect of caloric restriction on the 24-hour plasma DHEAS and cortisol profiles of young and old male rhesus macaques*; Ann NY Acad Sci. 1019:443-7, juni 2004.
25. Lipman RD, Smith DE, Bronson RT, Blumberg J; *Is late-life caloric restriction beneficial?*; Aging (Milano) 7(2):136-9, apr. 1995.
26. Schulz TJ, Zarse K, Voigt A, Urban N, Birringer M, Ristow M; *Glucose Restriction Extends Caenorhabditis elegans Life Span by Inducing Mitochondrial Respiration and Increasing Oxidative Stress*; Cell Metabolism 6:280-293, 3 okt. 2007.
27. Chung HY, Kim HJ, Kim JW, Yu BP; *The inflammation hypothesis of aging: molecular modulation by calorie restriction*; Ann NY Acad Sci. 928:327-35, apr. 2001.
28. Chung HY, Sung B, Jung KJ, Zou Y, Yu BP; *The molecular inflammatory process in aging*; Antioxid Redox Signal. 8(3-4):572-81, maart/april 2006.
29. Meyer TE et al; *Long term caloric restriction ameliorates the decline in diastolic function in humans*; Journal of the American College of Cardiology 47(2):398-402, 2006.