

Met supplementen de effecten van calorierestrictie nabootsen?

Door: drs. H. de Valk, arts

In een eerder artikel, getiteld 'Langer en gezonder leven door calorierestrictie?'^[ref. 1], beschreef ik de effecten en mogelijke werkingsmechanismen van calorierestrictie (CR). CR komt ten goede aan gezondheid en levensduur van mens en dier. Het is een feit: CR werkt. CR werkt deels door middel van bepaalde enzymen, de sirtuïnen. In dit artikel worden natuurlijke alternatieven voor CR, die deze sirtuïnen kunnen activeren, besproken. De voordelen van CR verkrijgen zonder dieet, is dat mogelijk?

Inleiding

CR verlengt de maximale levensduur bij ratten en muizen met 20–50%^[ref. 2] en vertraagt ook bij primaten waarschijnlijk de veroudering^[ref. 3].

Ook bij mensen werkt CR^[ref. 4]. Met CR ontstaat een lagere bloeddruk, minder fibrose aan de hartspeer en een lager gehalte aan ontstekingsmarkers, zoals CRP, TNF- α en TGF- β . De hartventrikels blijven elastischer met betere diastolische werking. De kans lijkt dus groot dat ook mensen met CR langer en gezonder leven.

Het effect van CR kan bij gistcellen worden geblokkeerd door het zogenaamde Sir2-gen, dat de informatie voor de sirtuïnen-productie bevat, te blokkeren^[ref. 5]. Als bij gistcellen sirtuïnen worden geactiveerd, bijvoorbeeld door verdubbeling van het Sir2-gen, ontstaat een vergelijkbaar effect als bij CR. Bij muizen vertraagt de veroudering van het hart als het SIRT1-gen wordt geactiveerd^[ref. 6]. Sir2 bij gistcellen en SIRT1 bij zoogdieren coderen voor een enzymgroep, de zogenaamde sirtuïnen.

Een heel aannemelijk werkingsmechanisme van CR is dus activering van deze sirtuïnen, met behulp van Sir2 (bij gistcellen) en SIRT1 (bij zoogdieren).

Sirtuïnen zijn zogenaamde NAD⁺-afhankelijke de-acetylasen. Men denkt dat de cellen door sirtuïnen in een conserveerstand kunnen worden gezet. Dat was waarschijnlijk een handige eigenschap in vroegere evolutiestadia. Hiermee kon in tijden van schaarste de 'reproductieve capaciteit' worden bewaard tot een tijd waarin de nakomelingen betere kansen hadden doordat er meer voedsel was.

CR is niet makkelijk uitvoerbaar. Niet meer dan 1.800 kcal per dag eten vereist veel discipline, en is mogelijk zelfs tegennatuurlijk. In eerdere evolutiestadia met minder constante en overdadige voedselvoorraden aten onze voorouders vermoedelijk wat er voorhanden was.

Het zou dus wel erg handig zijn als er stoffen zijn die de cel ook in die conserveerstand kunnen zetten, zonder dieet...



CR-mimetica

De effecten van CR zijn mogelijk ook (deels) te bereiken met medicamenten of voedings-supplementen die de werking van CR nabootsen, de zogenaamde CR-mimetica. Eén van de mogelijke typen CR-mimetica zijn stoffen die de sirtuïnen stimuleren. Deze CR-mimetica zouden de cel in een conserveerstand kunnen zetten. Er worden pogingen gedaan om *synthetische* CR-mimetica te ontwikkelen. In de plantenwereld komen mogelijk *natuurlijke* CR-mimetica voor.

Ik bespreek en vergelijk drie plantensterstoffen. Er zijn drie polyfenolen, ofwel 'sirtuïne-activatoren', onderzocht.

Drie polyfenolen

Resveratrol

Resveratrol blijkt het leven van de *Saccharomyces* gist te verlengen ^[ref. 7].

Nadat was gebleken dat resveratrol ook het leven van wormen, vliegen en kort levende vissen verlengt (zowelde gemiddelde als maximale levensduur!) werden voor resveratrol ook levensverlengende eigenschappen bij muizen gevonden. Muizen die resveratrol krijgen blijven bovendien slanker ^[ref. 8]. Muizen verdragen een calorierijk dieet beter als er resveratrol of een Sir2-gen wordt toegevoegd ^[ref. 8].

Resveratrol lijkt dit allemaal te doen door (een deel van) het effect van CR na te bootsen. Opvallend is namelijk dat het effect van resveratrol verloren gaat als Sir2 wordt geïncubeerd ^[ref. 5]. En het blijkt dat gisten die res-

veratrol krijgen niet nog langer leven als CR wordt toegevoegd. Het bovenstaande suggereert heel sterk dat het werkingsmechanisme van resveratrol voor een belangrijk deel overeenkomt met CR en dat het de sirtuïnen zijn die het goede werk doen.

EGCG

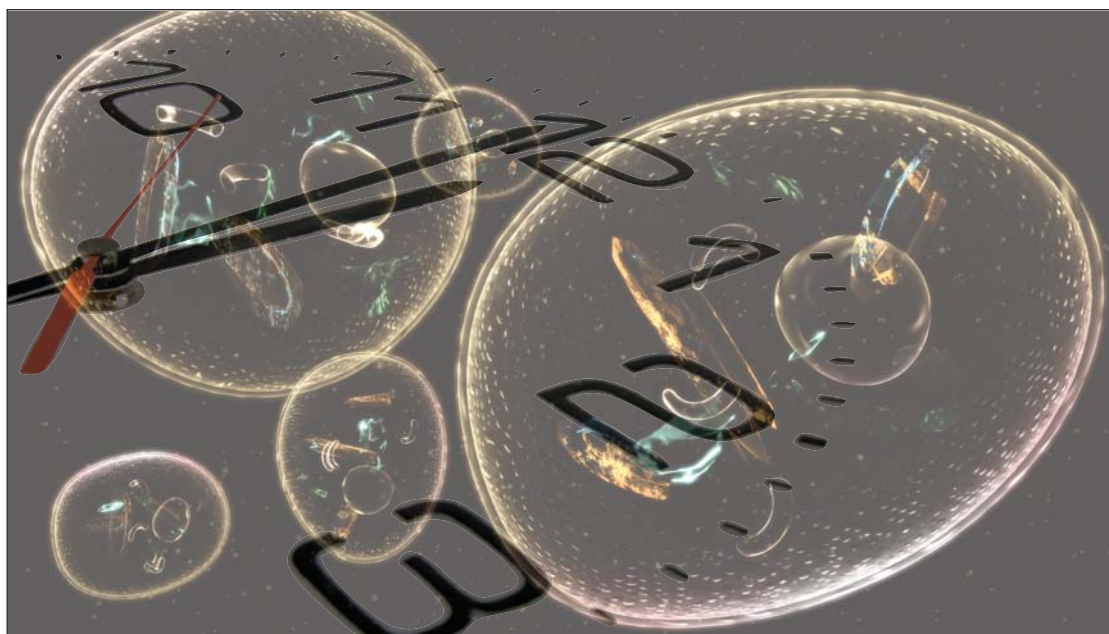
Recent bleek de stof epigallocatechinegallaat, EGCG, die met name in thee voorkomt, in vitro eveneens SIRT1 te stimuleren ^[ref. 9]. Mogelijk is dit de verklaring voor het, door middel van een RCT (randomized controlled trial) aangetoonde, feit dat gebruik van thee-extract tot gewichtsverlies leidt. De verbranding bleek toe te nemen bij gebruik van drie capsules groene thee-extract van 250 mg per dag. Tegelijkertijd bleek de groene thee-groep significant meer af te vallen ^[ref. 10]. Deze RCT is in dit verband ook van belang omdat het iets zegt over de biobeschikbaarheid van EGCG (zie verderop).

Quercetine

Quercetine leek ook een kandidaat, maar het blijkt inmiddels in dit verband niet effectief, omdat een metaboliet van quercetine de gunstige effecten van quercetine op SIRT1 (in vitro) teniet doet ^[ref. 9].

Welke van de drie?

Quercetine, hoewel op andere terreinen, bijvoorbeeld als anti-carcinogeen, veelbelovend, valt dus als klinisch relevante SIRT1-stimulator af.



Lichaamscellen kunnen vermoedelijk door sirtuïnen in een conserveerstand worden gezet waardoor de veroudering wordt vertraagd. CR-mimetica die de sirtuïnen stimuleren zouden dus hetzelfde effect kunnen bereiken.

Foto's: iStockphoto

Er zijn zeer veel dierstudies gedaan met resveratrol en deze stof bleek zeer veelbelovend. Het wordt ook wel als basis gebruikt door farmabedrijven om een medicament te maken dat nog krachtiger doet wat resveratrol volgens onderzoek doet, namelijk het activeren van SIRT1. Resveratrol zelf heeft echter een grote beperking voor de mens. In tegenstelling tot de situatie bij proefdieren wordt bij de mens resveratrol door de lever zo snel gemetaboliseerd dat er geen relevante plasmaspiegels worden opgebouwd. De biobeschikbaarheid is zeer laag.

Bij inname van 25 mg trans-resveratrol bleken gezonde proefpersonen geen relevante bloedspiegels op te bouwen. Deze bleven 10–100 x zo laag als die waarbij proefdieren een effect vertoonden ^[ref. 11, 12].

Over de biologische activiteit van de metaboliëten is niets bekend en of menselijke cellen de metaboliëten terug kunnen vormen in resveratrol is evenmin bekend. Dit in combinatie met gebrek aan enige klinische studie bij mensen maakt resveratrol, hoewel wetenschappelijk interessant, voor de praktijk op dit moment minder interessant.

Met EGCG of (groene) thee-extract (meestal 50% EGCG) zijn zeer veel dierstudies gedaan met positieve effecten. Recent is er een publicatie verschenen waaruit bleek dat EGCG een positieve invloed heeft op SIRT1 ^[ref. 9]. Er is een RCT met positief resultaat voor gewichtsverlies ^[ref. 10] en er is een RCT naar de effecten van thee-extract op cholesterol ^[ref. 13]. Dit geeft aan dat de biobeschikbaarheid van polyfenolen in thee goed moet zijn. Daarnaast bestaat veel ondersteunend epidemiologisch materiaal. Daarmee volledig in overeenstemming

zijn de rechtstreekse studies naar biobeschikbaarheid die aantonen dat relevante plasmaspiegels worden opgebouwd ^[ref. 14, 15]. Polyfenolen uit thee, waaronder EGCG, kennen dus een goede biobeschikbaarheid.

Deze biobeschikbaarheid blijkt men verder te kunnen verhogen door thee-extract in één dagdosis in te nemen, dus niet te verdelen over de dag, en door dit bovendien op de lege maag in te nemen ^[ref. 15].

Conclusie

CR verlengt het leven van dieren en waarschijnlijk ook van mensen, maar is in de praktijk voor weinigen een optie. Sirtuïnen zijn betrokken bij de effecten van CR. Ze zetten vermoedelijk de lichaamscel in een conserveerstand. Een actiever SIRT1 verbetert de gezondheid en verlengt het leven van proefdieren. Met CR-mimetica kan men bij muizen het CR-effect nabootsen. EGCG uit thee is op dit moment voor mensen het beste natuurlijke CR-mimeticum. Het is een stof die SIRT1 stimuleert en waarvan de biobeschikbaarheid goed is.

Referenties

1. De Valk H: 'Langer en gezonder leven door calorierestictie?'; *TvOG* 23(2):40-48, april 2008.
2. Holloszy JO, Fontana L: 'Caloric Restriction in Humans'; *Exp. Gerontol.* 42(8):709-712, aug. 2007.
3. Mattison JA, Lane MA, Roth GS, Ingram DK: 'Calorie restriction in rhesus monkeys'; *Exp. Gerontol.* 38(1-2):35-46, jan/feb. 2003.
4. 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.
5. Anderson RM et al: 'Nicotinamide and PNC1 govern lifespan extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*'; *Nature* 423(6936):181-185, 8 mei 2003.
6. Alencor RR et al: 'Sirt1 regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart'; *Circ. Res.* 100(10):1512-1521, 25 mei 2007.
7. Howitz KT et al: 'Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan'; *Nature* 425(6954):191-196, 11 sep. 2003.
8. Baur JA, Sinclair DA: 'Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet'; *Nature* 444(7117):337-342, 16 nov. 2006.
9. De Boer VC et al: 'SIRT1 stimulation by polyphenols is affected by their stability and metabolism'; *Mech. Ageing Dev.* 127(7):618-627, juli 2006.
10. Auvichayapat P et al: 'Effectiveness of green tea on weight reduction in obese Thais: A randomized, controlled trial'; *Physiol. Behav.* 93(3):486-491, 27 feb. 2008; Epub 18 okt. 2007.
11. Walle T et al: 'High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans'; *Drug Metab. Dispos.* 32(12):1377-1382, 2004.
12. Gescher AJ, Steward WP: 'Relationship between mechanisms, bioavailability, and preclinical chemopreventive efficacy of resveratrol: a conundrum'; *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 12(10):953-957, 2003.
13. Maron DJ et al: 'Cholesterol-lowering effect of a theaflavin-enriched green tea extract: a randomized controlled trial'; *Arch. Intern. Med.* 163(12):1448-1453, 23 juni 2003.
14. Ullmann U et al: 'Plasma-kinetic characteristics of purified and isolated green tea catechin epigallocatechin gallate (EGCG) after 10 days repeated dosing in healthy volunteers'; *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 74(4):269-278, juli 2004.
15. Chow HH et al: 'Effects of dosing condition on the oral bioavailability of green tea catechins after single-dose administration of Polyphenon E in healthy individuals'; *Clin. Cancer Res.* 11(12):4627-4633, 15 juni 2005.

FIGUUR 1:
Driedimensionale structuur van SIRT5 (sirtuïne 5 isovorm 1). Sirtuïnen zijn zogenaamde NAD⁺-afhankelijke de-acetylasen die een belangrijke rol spelen bij allerlei biologische processen. De mens heeft zeven proteïnen die behoren tot de sirtuïnenfamilie: SIRT1-7.

Illustratie:
Structural Genomics Consortium

