

In Tierversuchen und beim Menschen

Kalorienrestriktion und metabolische Gesundheit

Viele Tierversuche zeigen, dass eine Kalorienrestriktion, allerdings ohne Malnutrition, die gesunde Lebensspanne verlängern und viele altersbedingten Krankheiten verzögern kann. Das wurde bei vielen Tierarten wie beispielsweise Nagetieren und Primaten deutlich (1). Versuche am Menschen demonstrierten durch Kalorienrestriktion ebenfalls positive metabolische Effekte. Prof. Luigi Fontana präsentierte die wichtigsten Erkenntnisse der letzten Jahre und zeigte auf, welche Fragen noch weiter untersucht werden müssen.

Schon ältere Studien machen klar, dass bei Nagetieren eine erhöhte körperliche Aktivität zwar die gesunde Lebensspanne verlängert, eine Kalorienrestriktion (calory restriction, CR) aber die Lebensspanne bis zu 50% erhöht. CR verhinderte bei den Mäusen kardiovaskuläre sowie neurodegenerative Krankheiten und Krebs. Das geschieht über verschiedene Stoffwechselwege (2–4).

Die Wisconsin Restriction Study untersuchte an Rhesusaffen die Folge einer 30%igen Kalorienrestriktion. In der Versuchsgruppe konnte Typ-2-Diabetes komplett verhindert werden, kardiovaskuläre Krankheiten und Krebs wurden um 50% reduziert (5). Die geringere Gehirnatrophie konnte man mittels MRI zeigen (5, 6). Auch das Auftreten von Frailty konnte man drastisch reduzieren. Unter einer CR entwickelten nur 29% der Versuchstiere Frailty, in der Kontrollgruppe hingegen 78% (7, 8). Die CR fördert den Abtransport von Abfallprodukten in den Muskelzellen und anderen Organen. Es finden sich weniger schlecht gefaltete Proteine, eine bessere DNA-Reparatur und eine Verbesserung weiterer Anti-Aging-Aktivitäten.

Eine andere Studie mit Rhesusaffen (National Institute of Aging Study) war zu klein, um eine Lebensverlängerung statistisch nachzuweisen. Trotzdem konnte man ausser der Reduktion von chronischen Krankheiten beobachten, dass ein Drittel der Affen in der CR-Gruppe länger als 40 Jahre lebte, während die durchschnittliche Lebenserwartung dieser Affenart in Gefangenschaft 26 Jahre beträgt. Ein Affe lebte sogar 44 Jahre, das höchste Lebensalter, das je bei diesen Affen beobachtet wurde (9). Jüngere Daten mit der sogenannten Methylation-Clock, mit der man das biologische Altern feststellen kann, zeigten, dass diese Affen biologisch etwa um 7 Jahre jünger waren (9, 10).

Funktioniert CR beim Menschen?

Tierversuche können nur Hinweise geben. Sie sind nicht direkt auf den Menschen übertragbar. Mäuse zum Beispiel verhungern schon nach 2 Tagen Nahrungskarenz. Wichtiger seien Daten bei Menschen, betonte Luigi Fontana. Doch in den letzten 20 Jahren

wurden auch beim Menschen positive Effekte einer CR ohne Malnutrition nachgewiesen.

In einer randomisierten, klinischen Studie unterteilte man Frauen und Männer zwischen 50 und 60 Jahren und einem Body-Mass-Index (BMI) von 25 bis 30 kg/m³ in 3 Gruppen. Gruppe 1 erhielt Empfehlungen für einen gesunden Lebensstil, Gruppe 2 wurde zu einer verstärkten körperlichen Aktivität angehalten (25% erhöhte Energieleistung), bei Gruppe 3 wurde die Kalorienaufnahme um 25% reduziert. Nach 1 Jahr verglich man die Veränderungen.

In der Gruppe mit der erhöhten Aktivität musste für einen Gewichtsverlust von 8% ein intensives Training absolviert werden, 1 Stunde pro Tag mit 72% der Maximalleistung an 6 Tagen pro Woche, die Leistung wurde durch monitorisierte Herzfrequenzdaten überprüft. Die CR-Gruppe erreichte einen Gewichtsverlust von 10%, während die Kontrollgruppe mit den Empfehlungen für einen gesunden Lebensstil keinen relevanten Gewichtsverlust erzielte (11).

In der Aktivitätsgruppe und der CR-Gruppe erreichte man eine 40%ige Reduktion des viszeralen Fettes, ein wesentlicher Faktor für Insulinresistenz, Hypertonie, Dyslipidämie und Entzündungsvorgänge. Auch das subkutane Fett nahm deutlich ab (11). In der CR-Gruppe fand sich weiter eine signifikante Reduktion von LDL-Cholesterin, CRP sowie eine Erhöhung des HDL-Cholesterins, bei der Aktivitätsgruppe waren diese Veränderungen nicht signifikant (12). Die Verbesserung der Insulinsensitivität und der Glukosetoleranz war hingegen in der CR-Gruppe und der Aktivitätsgruppe zu beobachten, bei Letzterer aber ausgeprägter (13). Das ist nicht erstaunlich, denn die körperliche Aktivität bewirkt nicht nur eine Reduktion des viszeralen Fettes, sondern führt auch zu einem Muskelaufbau, ein wichtiger Faktor für die erhöhte Insulinsensitivität. Für die Forschung ist es sehr interessant, die unterschiedlichen metabolischen Wege von CR und körperlicher Aktivität besser zu verstehen.

Eine weitere randomisierte Multizenterstudie (Calerie) untersuchte den Effekt einer CR auf die kardio-

vaskulären Risikofaktoren bei jüngeren gesunden Probanden. 218 Männer und Frauen im Alter zwischen 21 und 50 Jahren und mit einem BMI von 22 bis 28 kg/m² sollten während 2 Jahren eine CR von 25% einhalten, tatsächlich erreicht wurde eine CR von 13%. Bei der Kontrollgruppe war die Kalorienaufnahme nicht eingeschränkt. Die CR-Gruppe erreichte einen Gewichtsverlust von 8 kg im ersten Jahr, danach blieb das Gewicht stabil. Alle konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren konnten signifikant verbessert werden: So wurde das LDL-Cholesterin und der systolische Blutdruck gesenkt, das HDL-Cholesterin erhöht und die Insulinsensitivität verbessert (14). Auch die Entzündungsfaktoren wie Zytokine, CRP und TNF- α konnten gesenkt werden (16). Ebenso konnte man nachweisen, dass ein Marker für den oxidativen Stress, das F2-Isoprostan im Urin, in der CR-Gruppe deutlich geringer war (15).

CR und Organfunktionen

In verschiedenen Studien konnte die CR ohne Malnutrition nicht nur die Risikofaktoren senken, sondern es wurden günstige Veränderungen an Morphologie und Funktion verschiedener Gewebe oder Organe aufgezeigt. Eine Querschnittsstudie fand neben einer deutlichen Senkung der Risikofaktoren eine 40% geringere Intima-Media-Dicke der Karotiden (16). Eine andere Untersuchung stellte nach 6 Jahren CR eine Verlangsamung der Abnahme der linksventrikulären Funktion fest, deren Entwicklung altersassoziiert verläuft. Der linke Ventrikel zeigte sich in den Untersuchungen weniger steif (17). Die Pulsvariabilität, die mit dem Alter abnimmt, was mit einer erhöhten Morbidität einhergeht, blieb bei Personen mit CR signifikant höher, sie war vergleichbar mit 15 Jahre jüngeren gesunden Individuen (18).

CR verursacht Veränderungen im Skelettmuskel, die mit Langlebigkeit assoziiert sind. Es kommt zu einer Zunahme an Autophagiegengen und -proteinen, die Abbauprodukte wie falsch gefaltete Proteine und Organellen entfernen, sowie an Genen, die für die DNA-Reparatur oder antioxidative Vorgänge verantwortlich sind. Die inflammatorischen Transkriptionsfaktoren hingegen waren stark erniedrigt (19, 20).

Eine weitere Studie konnte in Biopsien der Kolonmukosa nachweisen, dass die Marker für einen Alterungsprozess reduziert werden. Die Studienteilnehmer unter CR zeigten Werte wie viel jüngere Individuen (21). Eine noch nicht publizierte Studie des Referenten verglich eine Reihe biologischer Marker für das Alter in der Darmmukosa zwischen CR und körperlicher Aktivität. Beide verlangsamten das biologische Altern, aber über unterschiedliche Mechanismen. Um das noch besser zu verstehen, ist weitere Forschung nötig.

CR in der Sekundärprävention

Auch in der Sekundärprävention kann die CR eine wirksame Therapie sein, wie die folgenden Studien deutlich machen. Übergewichtige Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer glomerulären Hyperfiltration, eine erste Stufe der diabetischen Nephropathie

und ein ungünstiger Prognosefaktor für die Progression der Nephropathie, erhielten eine CR von 25%. Erreicht wurden ein Gewichtsverlust von 5 kg, sowie ein markanter Rückgang des Bauchumfangs. Blutglukose, HbA_{1c} und CRP sanken, die Insulinsensitivität nahm zu, der Blutdruck sank. Wichtig war, dass auch die glomeruläre Hyperfiltration signifikant reduziert werden konnte (22).

In einer anderen Studie wurde bei übergewichtigen Patienten im Alter von 20 bis 65 Jahren mit einem nicht insulinabhängigen Typ-2-Diabetes eine CR durchgeführt. Die Remissionsrate des Diabetes war vom erreichten Gewichtsverlust abhängig. Wer über 15 kg Gewicht verlor, erreichte eine Remission von 86% nach 1 Jahr, nach 2 Jahren waren immer noch 70% in Remission. Bei einem Gewichtsverlust < 5 kg erreichten nur 7%, bei 5 bis 10 kg 34% eine Remission (23).

Auch bei der Therapie einer nicht alkoholischen Steatohepatitis (NASH) war die Verbesserung vom Gewichtsverlust abhängig. Bei einem Gewichtsverlust > 10% verbesserte sich bei 100% der Patienten die Steatose, bei 80% war sogar eine Regression der Fibrose feststellbar, bei einem kleineren Gewichtsverlust waren die Erfolge geringer (24).

Fastenformen

Früher ging man davon aus, dass ausschliesslich die CR für die Effekte verantwortlich ist. Heute weiss man, dass die zeitliche Verteilung der Nahrungsaufnahme, der Gehalt an spezifischen Nährstoffen, speziell Eiweisse und Aminosäuren, sowie das Darmmikrobiom eine wichtige Rolle beim gesunden Altern spielen (1). Eine CR schon ab 16 Stunden pro Tag kann viele Gesundheitsmarker positiv beeinflussen. Es muss aber richtig gemacht werden. Eine kürzlich durchgeführte randomisierte Studie verglich 22 Personen im Alter von 30 bis 65 Jahren mit einem BMI von 24 bis 35 kg/m², die 2 bis 3 Tage fasteten, mit einer Kontrollgruppe, die nur Gesundheitsempfehlungen bekam. An den Fastentagen durften die Studienteilnehmer beliebig viel rohes oder gekochtes, nicht stärkehaltiges Gemüse essen, erlaubt waren 2 Teelöffel Öl (240 kal). Nach 6 Monaten zeigte die Interventionsgruppe einen Gewichtsverlust von 8% und einen Fettverlust von 16%. Hingegen war keine Veränderung bei Entzündungsfaktoren (u. a. CRP, TNF- α) eingetreten, die Glukosetoleranz zeigte nur eine leichte Verbesserung. Für den positiven Effekt sind nicht nur die Fastentage wichtig, sondern auch die Art der Ernährung, die an den restlichen Tagen eingenommen wird (25, noch nicht publiziert).

Eine andere wichtige Beobachtung in der Kolonmukosa dieser Studienteilnehmer war, dass eine zu starke CR die Autophagie ungünstig beeinflussen kann. Bei einer Reduktion des BMI von 2,5 nimmt die Autophagie zu, bei einem stärkeren Gewichtsverlust nimmt sie ab. Es scheint einen Schwellenwert zu geben, der sich bei einer exzessiven CR ungünstig auswirken kann. Die Ergebnisse dieser noch nicht publizierten Studie müssen weiter untersucht werden (25).

«Kalorienrestriktion war auch bei Diabetes mellitus und Steatohepatitis erfolgreich.»

«Kalorienrestriktion konnte auch die Morphologie von Gefässen und gewisse Herzfunktionen verbessern.»

Zusammensetzung der Nahrung

Es gibt immer mehr Hinweise, dass die Zusammensetzung der Aminosäuren eine Rolle spielt. Methionin und die verzweigtkettigen Aminosäuren beeinflussen die Aktivität verschiedener Stoffwechselwege, die eine Schlüsselrolle beim Alterungsprozess spielen (26). Möglicherweise führt eine Verringerung von verzweigtkettigen Aminosäuren in der Ernährung zu einer Verlangsamung gewisser Alterungsvorgänge (27).

Protein und Faserstoffe beeinflussen das Mikrobiom. Die Effekte einer CR sind zudem abhängig vom Mikrobiom. Die Art der Nahrung hat einen grossen Einfluss auf das Mikrobiom, das sich wiederum auf das Ansprechen einer CR auswirkt. Das ergibt ein sehr komplexes Bild vom Zusammenspiel unterschiedlicher Faktoren (28,29).

Schlussfolgerung

- Die Nahrung hat einen wichtigen Einfluss auf verschiedene Faktoren, die die Langlebigkeit fördern (30).
- Alterungsvorgänge beginnen im Uterus. Je früher man mit einer gesunden Ernährung startet, desto grösser ist die Wirkung. Ausserdem spielt die Ernährung der Mutter eine Rolle, epigenetische Vorgänge beeinflussen die Häufigkeit chronischer Krankheiten bei der nächsten Generation (30).
- Viele chronische Krankheiten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebs und Entzündungsvorgänge haben teilweise die gleichen Stoffwechselwege.
- Ernährung und körperliche Aktivität sind nur 2 Faktoren für ein gesundes Altern. Genetik, Schlaf, kognitives Training und weitere Faktoren spielen ebenfalls eine Rolle.

Faktoren, die das gesunde Altern beeinflussen (1)

- Kalorienrestriktion
- Zeitplan der Mahlzeiten
- Spezifische Nährstoffe, speziell Eiweisse und spezielle Aminosäuren
- Darmmikrobiom
- Längerfristige Programmierung und generationenübergreifende Effekte der Ernährung

Diskutierte Wirkungen

- Erhöhte Insulinsensitivität
- Reduktion der Entzündung, erhöhte Immunfunktion
- Erhöhte Genomstabilität
- Stressresistenz
- Reduktion von oxidativem Stress
- Verbesserung der Stammzellfunktion.

Barbara Elke

Quelle: ESPEN Wien 3. – 6. 9.2022. Food systems, eating habits and health: Calorie Restriction, intermittent fasting and metabolic health / Luigi Fontana, Scientific Director, Charles Perkins Centre RPA Clinic, Faculty of Medicine and Health, University of Sydney

Literatur:

1. Fontana L et al.: Promoting health and longevity through diet: from model organisms to humans. *Cell*. 2015;161(1):106-118.
2. Weindruch R et al.: Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Caloric intake and aging. *N Engl J Med*. 1997;337(14):986-94.
3. Masoro EJ.: Overview of caloric restriction and ageing. *Mech Ageing Dev*. 2005;126(9):913-22.
4. Holloszy J.: Mortality rate and longevity of food-restricted exercising male rats: a reevaluation. *Journal of Applied Physiology* 1997; 82:2, 399-403.
5. Colman RJ et al.: Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nat Commun*. 2014;5:3557.
6. Colman RJ et al.: Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*. 2009;10;325(5937):201-4.
7. Colman RJ et al.: Attenuation of sarcopenia by dietary restriction in rhesus monkeys. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Jun;63(6):556-9.
8. Yamada Y et al.: Caloric Restriction and Healthy Life Span: Frail Phenotype of Nonhuman Primates in the Wisconsin National Primate Research Center Caloric Restriction Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(3):273-278.
9. Mattison JA et al.: Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. *Nat Commun*. 2017;8:14063.
10. Maegawa S et al.: Caloric restriction delays age-related methylation drift. *Nat Commun*. 2017;8(1):539.
11. Racette SB et al.: Washington University School of Medicine CALERIE Group. One year of caloric restriction in humans: feasibility and effects on body composition and abdominal adipose tissue. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(9):943-50.
12. Fontana L et al.: Aging, adiposity, and calorie restriction. *JAMA*. 2007 Mar 7;297(9):986-94.
13. Weiss EP et al.: Washington University School of Medicine CALERIE Group. 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.
14. Kraus WE et al.: CALERIE Investigators. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):673-683.
15. I'yasova D et al: CALERIE Study Investigators. Effects of 2 years of caloric restriction on oxidative status assessed by urinary F2-isoprostanes: The CALERIE 2 randomized clinical trial. *Aging Cell*. 2018;17(2):e12719.
16. Fontana L et al.: Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;27;101(17):6659-63.
17. Meyer T et al.: Long-Term Calorie Restriction Ameliorates the Decline in Diastolic Function in Humans. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan, 47(2) 398-402.
18. Stein PK et al.: Caloric restriction may reverse age-related autonomic decline in humans. *Aging Cell*. 2012;11(4):644-50.
19. Mercken EM et al.: Calorie restriction in humans inhibits the PI3K/AKT pathway and induces a younger transcription profile. *Aging Cell*. 2013;12(4):645-51.
20. Yang L et al.: Long-Term Calorie Restriction Enhances Cellular Quality-Control Processes in Human Skeletal Muscle. *Cell Rep*. 2011;14(3):422-428.
21. Fontana L et al.: The effects of graded caloric restriction: XII. Comparison of mouse to human impact on cellular senescence in the colon. *Aging Cell*. 2018;17(3):e12746.
22. Ruggenenti P et al.: Study Group. Renal and Systemic Effects of Calorie Restriction in Patients With Type 2 Diabetes With Abdominal Obesity: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes*. 2017 Jan;66(1):75-86.
23. Lean MEJ et al.: Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DIRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):344-355.
24. Vilar-Gomez E et al.: Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, Volume 149, Issue 2, 2015, Pages 367-378.
25. Fontana L – Intermittent fasting trial (noch nicht publiziert)
26. Green CL et al.: Molecular mechanisms of dietary restriction promoting health and longevity. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23(1):56-73.
27. Fontana L et al.: Decreased Consumption of Branched-Chain Amino Acids Improves Metabolic Health. *Cell Rep*. 2016 Jul 12;16(2):520-530.
28. Muegge BD et al.: Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science*. 2011;332(6032):970-4.
29. Griffin NW et al.: Prior Dietary Practices and Connections to a Human Gut Microbial Metacommunity Alter Responses to Diet Interventions. *Cell Host Microbe*. 2017;21(1):84-96.
30. Fontana L. Interventions to promote cardiometabolic health and slow cardiovascular ageing. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Sep;15(9):566-577.