



Impact of Calorie Restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study.

Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, Tilmont EM, Handy AM, et al. *Nature*, 489, 318-322 (2012)

Hintergrund Kalorienrestriktion (CR), d.h. eine Reduktion der Nahrungsenergiezufuhr von 10-40%, hat sich in einer Vielzahl von Organismen – von Hefe über Fruchtfliegen zu Würmern bis hin zu Mäusen und Primaten – als zuverlässige Methode erwiesen, das Leben zu verlängern und altersbedingte Krankheiten hinauszuzögern (Fontana et al. , 2010). Natürlich sind lebenslange Experimente am Menschen kaum durchführbar, aber in den 80er Jahren hat man begonnen, anhand von Rhesusaffen in zwei großen Studien die Auswirkungen von Kalorienrestriktion an Primaten zu untersuchen. Erste Ergebnisse der am Wisconsin National Primate Research Center (WN-PRC) durchgeführten Studie (Coleman et al. , 2009) zeigten einen deutlichen lebensverlängernden Effekt, wenn erwachsenen Affen 30% ihrer Kalorienzufuhr gestrichen wurde. Zudem traten sog. „Alterskrankheiten“ wie Diabetes und Krebs seltener und später auf. Die vorliegende Arbeit präsentiert die Daten der am National Institute on Aging (NIA) durchgeführten Experimente, in denen nicht nur erwachsene, sondern auch junge Affen „auf Diät“ gesetzt wurden.

lorien zu sich nahmen als 64 Artgenossen, welche als Kontrollen dienten. Zur Auswertung wurden die Affen in zwei Altersklassen zusammengefasst. Die eine beinhaltete Jungtiere, heranwachsende und erwachsene Affen im Alter von 1-14 Jahren, die andere solche im fortgeschrittenen Alter von 16-23 Jahren¹. Blutproben wurden nach Betäubung entnommen und diagnostische Untersuchungen erfolgten je nach Krankheitsbild am lebenden Affen bzw. *post mortem* anhand von Röntgenaufnahmen, Endoskopie oder operativer Biopsie bei Tumoren.

Bis zum Eintritt in die Studie erhielten alle Affen Futter *ad libitum* (nach Belieben). Die Nahrung bestand aus natürlichen Quellen von Weizen, Mais, Soja, Alfalfa und Fisch und enthielt 56,9% Kohlenhydrate, 17,3% Protein und 5% Fett. Dazu wurde noch 40% der empfohlenen Tagesmenge an Vitaminen und Mineralstoffen supplementiert. Kontroll- und CR-Gruppe erhielten dieselbe Nahrung, nur die Menge war unterschiedlich. Das bedeutet, die Kontrollgruppe erhielt evtl. mehr Mineralstoffe und Vitamine als der empfohlenen Tagesmenge entspricht.

Material und Methoden 1987 wurden am NIA in Maryland, USA, 57 Rhesusaffen (*Macaca mulatta*) unterschiedlicher Altersstufen auf lebenslangen Nahrungsentzug gesetzt, so dass sie 30% weniger Ka-

Ergebnis CR ab dem fortschrittenen Alter resultierte nicht in längerer Lebenszeit und schützte nicht vor altersbedingten Todesursachen. Dagegen waren metabolische Marker wie Blutzucker, Triglyceride

¹Zum Vergleich: die Pubertät erfolgt bei gefangenen Rhesusaffen im Alter von 4-5 Jahren, die mediane Lebenserwartung beträgt 27 Jahre.

²Ein Marker für oxidativen Stress; entsteht durch Peroxidation von essentiellen Fettsäuren, v.a. Arachidonsäure.

oder Isoprostan² in dieser Gruppe günstiger. Auch CR ab einem jungen bzw. Erwachsenenalter hatte keinen Einfluss auf die Lebenserwartung: Aus dieser Gruppe starben 8 von 40 Tieren (20%) an altersbedingten Krankheiten im Vergleich zu 11 von 46 Tieren (24%) der Kontrollgruppe. Allerdings schien CR die Tiere vor Krebs (kein einziger Fall gegenüber 6 aus 46 Tieren der Kontrollgruppe) und Diabetes (2 (5%) Fälle gegenüber 5 (11%) in der Kontrollgruppe), jedoch nicht vor Herz-Kreislauferkrankungen zu schützen. Dabei traten diese Alterskrankheiten tendenziell später auf.

Interessanterweise überlebten bereits vier der Affen, welche im fortgeschrittenen Alter „auf Diät“ gesetzt wurden, sowie einer aus der entsprechenden Kontrollgruppe ihr 40. Lebensjahr, was bisher als maximale Lebenserwartung von Rhesusaffen in Gefangenschaft galt. Laut derzeitigem Stand scheinen alle NIA-Affen, ob CR oder Kontrolle, einen Überlebensvorteil gegenüber den Affen der WNPRC-Studie zu haben.

Sponsoren Keine.

Kommentar Nachdem die ersten positiven Ergebnisse der WNPRC-Studie bezüglich CR bei Rhesusaffen erneut die Hoffnung schürten, dass CR auch dem Menschen zu einem höheren und beschwerdefreieren Alter verhelfen könnte, sorgen die Ergebnisse der NIA-Studie für leichte Ernüchterung. In den von Coleman et al. (2009) publizierten Ergebnissen der WNPRC-Studie wurden mehrere günstige Effekte der CR beschrieben, u.a. eine bessere Erhaltung der Muskelmasse und grauen Hirnsubstanz im Alter, Verhinderung von Diabetes und eine Halbierung der Krebs- und Herzerkrankungsraten. Die weniger essenden Tiere waren damit nicht nur gesünder, sondern lebten auch länger, obwohl es keinen Effekt auf die maximale Lebenserwartung gab. Demgegenüber zeigte sich in der vorliegenden Arbeit kein schützender Effekt der CR vor den meisten alters-

bedingten Krankheiten, mit Ausnahme von Krebserkrankungen und evtl. Diabetes bei den jüngeren Affen. Allerdings schienen die NIA-Affen insgesamt ein höheres Alter zu erreichen als die WNPRC-Affen. Wie kann man diese Unterschiede erklären?

Zum einen führten die Autoren eine größere genetische Vielfalt ihrer Affen als Grund an, die in der Tat in einigen Mäuseexperimenten schon einen Einfluß auf die Lebenserwartung hatte. Auch das Alter, in dem man mit der Kalorienbeschränkung anfängt, scheint einen Einfluß auf spätere Effekte zu haben. So verzögerte die CR in den jüngsten Affen die Pupertät und verbesserte die Immunantwort nur in alten Affen. Auch die Geschlechterverteilung der NIA-Affen war ausgeglichener als die der von Männchen dominierten WNPRC-Affen, was einen Einfluß auf die Lebensbedingungen gehabt haben könnte.

Meiner Meinung nach der wichtigste Anhaltspunkt ist jedoch die unterschiedliche Nahrungszusammensetzung und -verabreichung in beiden Studien. Die Affen in dem hier vorliegenden Experiment erhielten eine auf natürlichen Zutaten basierende Nahrung, welche somit auch verschiedene Mikronährstoffe und sekundäre Pflanzenstoffe enthielt. Insbesondere enthielt sie regelmässig omega-3-reiches Fischmehl, was allein schon dem zellulären Alterungsprozess entgegenwirken könnte (Farzaneh-Far et al. , 2010). Dagegen waren die Lebensmittel der WNPRC-Affen hochgradig verarbeitet. Insbesondere bestand die wesentliche Fettquelle dieser Affen aus omega-6 haltigem Maisöl und die wesentliche Kohlenhydratquelle aus Maisstärke und Saccharose (gewöhnlichem Zucker). Die insgesamt höhere Lebenserwartung der NIA-Affen könnte also eventuell schon durch bessere Nahrungsqualität bedingt gewesen sein. Ein weiterer wichtiger Unterschied war, dass die Affen der Kontrollgruppe in dem NIA-Experiment im Gegensatz zu den WNPRC-Affen nicht nach Belieben essen durften, um Übergewicht zu verhindern. Sie waren damit

³Wobei beide Affenpopulationen, selbst die kalorienbeschränkten, mehr wogen als ihre frei lebenden

auch leichter als ihre Artgenossen aus Wisconsin³. Könnte es somit sein, dass diese Affen schon ein optimales Gewichts- und Nährstoffverhältnis hatten, so dass die CR keine weiteren Vorteile mehr brachte? Und könnte es sein, dass die Affen der WNPRC-Studie deshalb so von der CR-Restriktion profitierten, weil sie weniger der hochverarbeiteten ungesunden Lebensmittel zu sich nahmen als ihre nach Belieben essenden Käfigkollegen? Die Konsequenz wäre, dass schon eine gesunde „natürliche“ Ernährung zusammen mit der Vermeidung von Übergewicht ausreichen könnte um bei gegebenen Faktoren wie sozialem Umfeld, täglicher Bewegung etc. das bestmögliche Lebensalter zu erreichen. Das entspräche genau dem Paläo-Gedanken, bei dem es nicht auf die Kalorien, sondern auf die Qualität der Nahrung ankommt.

Hervorzuheben ist auch, dass trotz der unterschiedlichen Auswirkung auf die Lebenserwartung beide Studien Hinweise auf verspätetes Eintreten von Alterskrankheiten sowie einen Schutz vor Krebs und Diabetes durch CR geben. Das ist interessant, da auch beim Menschen eine starke Korrelation zwischen Diabetes, Übergewicht oder kurz: dem metabolischen Syndrom und dem Risiko für bzw. der Prognose nach vielen Krebserkrankungen besteht (Klement & Kämmerer, 2011; Champ et al., 2012). Überträgt

man diese Ergebnisse auf den Menschen und berücksichtigt die Erkenntnisse der Ernährungswissenschaft in Bezug auf das metabolische Syndrom, so könnte man die Kohlenhydrateinsparung an sich, die ja mit der CR einhergeht, für diese Effekte verantwortlich machen. In der Tat verhalten sich CR und kohlenhydratarme Diäten sehr ähnlich was die metabolischen Effekte und Signalwirkungen im Körper angeht.

Als Fazit bleibt somit festzuhalten, dass CR bei Primaten nicht unbedingt die magische Waffe im Kampf gegen das Altern darstellt, da die Effekte komplex sind und von verschiedenen anderen Lebensstilfaktoren wie Art der Diät, soziales Gefüge, genetischer Disposition etc. abhängen können. Die Effekte scheinen umso besser zu sein, je schlechter die Ausgangsernährung war, was darauf schließen lässt, dass das Vermeiden bestimmter Nahrungsmittel größere Effekte haben könnte als die Einsparung von Kalorien. Auch könnte es sein, dass eine minimale Restriktion genügt um die positiven Effekte der Kalorienbeschränkung auszuschöpfen. Die metabolische Gesundheit könnte mehr von der Menge und Qualität der Kohlenhydrate beeinflusst werden als von der Gesamtkalorienzahl. Beide Affenexperimente laufen weiter und werden uns hoffentlich noch mehr Aufschlüsse über diese Aspekte liefern.

Literatur

Champ CE, Volek JS, Siglin J, Jin L, Simone NL. Weight Gain, Metabolic Syndromes, and Breast Cancer Recurrence: Are Dietary Recommendations Supported by the Data? *Int J Breast Cancer*, 506868, 2012

Coleman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al. Caloric Restriction Delays Disease Onset and Mortality in Rhesus Monkeys. *Science*, 325: 201–204, 2009

Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES, et al. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA*, 303(3): 250-257, 2010

Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending Healthy Life Span—From Yeast to Humans. *Science*, 328: 321-325, 2010

Klement RJ, Kämmerer U. Is there a Role for Carbohydrate Restriction in the Treatment and Prevention of Cancer? *Nutrition & Metabolism*, 8:75, 2011

Artgenossen.