

VitaBasix®



Medizinische Studiensammlung zu

Resveratrol

Inhaltsverzeichnis

Ein Wundermolekül? Forschungsarbeiten zeigen, dass eine Substanz namens Resveratrol den Blutzucker senken – und sogar die Lebenszeit verlängern kann.	4
Eine niedrige Dosis über die Nahrung zugeführtes Resveratrol täuscht Kalorienrestriktion vor und verlangsamt Alterungsparameter bei Mäusen.	7
Akute Auswirkungen einer Supplementation von Resveratrol (resVida®) auf kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	8
Resveratrol verbessert die Gesundheit und Überlebensdauer von kalorienreich ernährten Mäusen.	10
Das therapeutische Potential von Resveratrol: der In-vivo-Befund.	11
Resveratrol: Ein Therapieversprechen für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.	12
Kapillarelektrophoretische Bestimmung von Resveratrol in Weinen.	14
Antioxidative Wirkungen von pflanzlichen Polyphenolen: Vom Schutz der G-Protein-Signalisierung bis zur Prävention altersbedingter Pathologien	15
Resveratrol verbessert die Mitochondrienfunktion und schützt vor Stoffwechselerkrankungen, indem es SIRT1 und PGC-1-alpha aktiviert.	16
Resveratrol verzögert den altersbedingten Verfall und imitiert transkriptionelle Aspekte einer Ernährungsbeschränkung, ohne die Lebenserwartung zu verlängern.	17
Wein, Alkohol, Blutplättchen und das Französische Paradoxon für koronare Herzkrankheiten.	18
Erhöhte mitochondriale H ₂ O ₂ Produktion fördert endotheliale NF-kappaB Aktivierung in den Arterien von Ratten höheren Alters.	19
Resveratrol erhöht den Widerstand der Gefäße gegenüber oxidativem Stress.....	20
Resveratrol verlängert die Lebenserwartung und verzögert das Einsetzen altersbedingter Marker bei kurzlebigen Wirbeltieren.	21
Zelluläre Effekte von Resveratrol in der Skelettmuskulatur.	22
Krebs-Prävention und -Behandlung mit Resveratrol: von Nagetierstudien zu klinischen Studien.....	23
Pharmakokinetisches Profil und Sicherheitsprofil von Trans-Resveratrol in einer Studie an gesunden Freiwilligen mit ansteigender Mehrfach-Dosierung.	24
Resveratrol: biologische und therapeutische Implikationen.	25
Ergänzung der Ernährung mit Resveratrol vermindert die Plaque-Pathologie in einem transgenen Modell der Alzheimer'schen-Krankheit.	26

Alle Rechte vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (insbesondere durch elektronisches oder mechanisches Verfahren, Fotokopie, Mikroverfilmung oder Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages vervielfältigt oder verbreitet werden. Ausgenommen davon sind kurze Text-Zitate in Rezensionen.

Haftungsausschluss. Diese Veröffentlichung dient ausschließlich Informations- und Lehrzwecken. Jede Art medizinischer Betreuung oder Behandlung sollte – wenn professionelle Hilfe erforderlich ist – unverzüglich in Anspruch genommen werden. Der Autor, der Verlag, der Vertrieb und alle jene, die in dieser Veröffentlichung namentlich genannt werden, übernehmen keinerlei Haftung oder Verantwortung für Verluste oder Schäden, die durch die Informationen, die in dieser Veröffentlichung vermittelt werden, entstanden oder angeblich entstanden sind.

Published by LHP Inc. | Copyright © 2010, LHP Inc.

Vorwort von Prof. Dr. Bernd Kleine-Gunk

Werte Kolleginnen und Kollegen,

gut 25 Jahre sind es her, seit der Begriff vom «Französischen Paradoxon» in die Ernährungsmedizin Einzug hielt. Die Tatsache, dass insbesondere Südfranzosen – trotz reichlichem Nikotin- und Fettkonsum – nur wenig Herzinfarkte erlitten, faszinierte die Epidemiologen. Rasch war auch der Grund für diesen erstaunlichen Sachverhalt gefunden: Offensichtlich war es der hohe Rotweinkonsum, der unsere Nachbarn vor Herz-/Kreislaufkrankungen bewahrte.

Inzwischen hat die Forschung weitere Fortschritte gemacht. Mit dem Resveratrol konnte der hauptsächliche Inhaltsstoff isoliert werden, der für das französische Paradoxon verantwortlich ist. Aber Resveratrol kann offensichtlich noch wesentlich mehr als nur unsere Blutgefäße vor Verkalkung zu schützen. Es wirkt präventiv gegen neurodegenerative Erkrankungen, beeinflusst das metabolische Syndrom günstig und hat auch eine krebsvorbeugende Wirkung. Nicht zuletzt gehört es zu den wenigen Substanzen, die sogar direkt den Alterungsprozess verlangsamen können.

Der Firma VitaBasix gebührt Dank, dass sie aus der kaum noch zu überblickenden Fülle an wissenschaftlicher Literatur zum Thema Resveratrol einige der wichtigsten Arbeiten zusammengestellt hat. Schon dieser kleine repräsentative Überblick macht deutlich: Resveratrol ist derzeit sicherlich das spannendste Molekül im Bereich der Präventions- und Anti-Aging Medizin. Dass es als Supplement leicht und in Form von Rotwein höchst angenehm zu konsumieren ist – auch dies ist ein Aspekt, der für das Resveratrol spricht.

Herzliche Grüße und – natürlich – Santé



Prof. Dr. Bernd Kleine-Gunk
Präsident der GSAAM

Prof. Dr. Bernd Kleine-Gunk

Ein Wundermolekül? Forschungsarbeiten zeigen, dass eine Substanz namens Resveratrol den Blutzucker senken – und sogar die Lebenszeit verlängern kann. Von Erika Gebel, PhD

Ein Glas guten Rotweins kann ein gutes Essen zu einem fantastischen aufwerten oder nach einem schweren Tag die geistige Anspannung lösen. Doch einige Wissenschaftler glauben, dass diese heilsamen Wirkungen von le vin rouge angesichts dessen, was einer seiner Inhaltsstoffe eines Tages leisten könnte, verblassen. Auf dem Stiel dieses Weinglases thront, in karminroter Maske, ein Molekül, das vielleicht enormes Potenzial für die menschliche Gesundheit aufweist: Resveratrol.

Der Stoff, der mittlerweile zu einem Synonym für die vorteilhaften gesundheitlichen Wirkungen des Rotweins geworden ist, wurde tatsächlich 1940 zum ersten Mal aus den Wurzeln der weißen Hellebore, einer Blütenpflanze, isoliert. Aber bis 1992, als Forscher feststellten, dass es überreich im Rotwein enthalten ist, und die These aufstellten, dass Resveratrol möglicherweise die Erklärung für das als «französisches Paradoxon» bekannte Phänomen ist, wurde Resveratrol nur wenig Beachtung zuteil. Das Paradoxon ist folgendes: Frankreich ist sozusagen gesättigt mit Nahrungsmitteln, die reich an ungesunden Fetten sind – Käse, obershältigen Soßen, Foie Gras und dem allgegenwärtigen Croque-Monsieur, einem pappigen Schinken-Käse-Toast. Dennoch ist bei den Franzosen der Prozentsatz an Herzinfällen und Schlaganfällen überraschend niedrig (manche Forscher wenden jedoch ein, dass die Zahlen zu niedrig geschätzt wurden). Und womit spülen die Franzosen all diese fettreichen Köstlichkeiten hinunter? Stimmt genau: Rotwein. Man meint, dass es vielleicht das Resveratrol im Wein ist, das die Franzosen trotz einer recht fettgespickten Diät gesund hält.

Auch wenn das französische Paradoxon schließlich widerlegt werden sollte, so ist die Resveratrol-Forschung vielversprechend. Manche der Daten legen nahe, dass Resveratrol das Blut vielleicht vom Gerinnen abhält, ganz ähnlich wie Aspirin. Es gibt auch Beweise, die darauf hindeuten, dass

es die Blutgefäße entspannt, eine antioxidative Wirkung ausübt und verhindert, dass Cholesterin und Triglyzeride jene Arterien Schäden hervorrufen, die Herzinfälle und Schlaganfälle verursachen können. Darüber hinaus hat Resveratrol anscheinend auch das Potenzial, nicht nur für das Herz gut zu sein. Einer der aufregendsten Bereiche der Forschung ist die Krebsprävention und Krebstherapie. In Studien an Mäusen reduzierte Resveratrol Hauttumore um 98% und eine kräftige oral verabreichte Dosis steigerte die Überlebensrate bei Nervenkrebs um 70%.

Aber was bei Mäusen funktioniert, funktioniert nicht notwendigerweise bei Menschen. «Beim Menschen sind wir noch nicht sehr weit», so Josef Baur, PhD, ein Lehrer an der Abteilung für Physiologie der Universität Pennsylvania, obwohl die Wirkung von Resveratrol auf den Menschen Gegenstand aktiver Forschungstätigkeit ist. Viele der Tierstudien erforderten extrem hohe Dosierungen von Resveratrol, um eine Wirkung hervorzurufen, und das Molekül wird schlussendlich toxisch. Dafür könnte der Resveratrol-Stoffwechsel verantwortlich sein: einige Forscher glauben, dass das Molekül im Körper zu schnell zerfällt, um eine vorteilhafte Wirkung zu entfalten. Forscher versuchen, Resveratrol dahingehend zu perfektionieren, dass es länger im Körper verbleibt und in Studien am Menschen in niedrigerer Dosierung verwendet werden kann.

Menschen, die an Typ-2-Diabetes leiden, könnten unter den ersten Nutznießern dieser Forschung sein, wenn die positiven Ergebnisse früher klinischer Studien noch näherer kritischer Betrachtung standhalten. In den Versuchen wurde eine langsam metabolisierte Version von Resveratrol namens SRT501 getestet, die von einer Bostoner Firma namens Sirtris, die der Pharma-Riese GlaxoSmithKline letztes Jahr gekauft hatte, geschaffen worden war. Letztes Jahr kündigte Sirtris an, dass SRT501 bei einmaliger oder zweimaliger täglicher Einnahme sicher sei und den Blutzucker bei Menschen mit Typ-2-Diabetes senkte. Eine Studie der Wirkungen von SRT501 auf Menschen mit Typ-2-Diabetes, die Metformin einnehmen, deren Blutzucker jedoch nicht kontrolliert wird, wird gerade zum Abschluss gebracht. Sirtris ist auch gerade dabei, Wirkstoffe zu entwickeln, die wie Resveratrol wirken, sich chemisch jedoch davon unterscheiden und potenter sind. Die kleinen Sirtris-Studien waren bis jetzt darauf ausgelegt, die Sicherheit der Medikamente zu beurteilen, haben jedoch einige positive Wirkungen aufgezeigt. Damit jedoch ein Medikament von der US-amerikanischen Regulierungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) zugelassen wird, muss es sowohl seine Sicherheit als auch seine Wirksamkeit in längeren Studien beweisen, die eine große Anzahl Probanden umfassen. Es könnte noch Jahre dauern, bis diese Sirtris-Produkte verschrieben werden können – wenn es jemals soweit kommen sollte.

Kalorien und Langlebigkeit

Es wird angenommen, dass SRT501 und Resveratrol ihre Wirkung dadurch entfalten, dass sie einen physiologischen Zustand auslösen, der dem ähnelt, der durch Kalorienrestriktion erzielt wird. Wissenschaftler haben bereits herausgefunden, dass Kalorienrestriktion – das Aufnehmen von ungefähr 30% weniger Nahrung als der Körper braucht, um ein normales Gewicht zu halten, während er dennoch genügend



Resveratrol wurde zum ersten Mal in der weißen Hellebore gefunden.

Nährstoffe erhält – bei Säugetieren eine Verlangsamung des Alterungsprozesses und eine Verzögerung altersbedingter Erkrankungen wie Krebs, Herzinfarkt, Schlaganfall, Diabetes und Demenz ermöglicht. Ebenso wurde in Studien das Leben von Würmern, Fliegen und Ratten durch kalorienreduzierte Ernährung wesentlich verlängert. Da festgestellt wurde, dass Resveratrol die Lebensdauer einiger niedriger Organismen verlängert, haben Wissenschaftler die Hypothese aufgestellt, dass die Moleküle möglicherweise die positiven gesundheitlichen Wirkungen der Kalorienrestriktion beim Menschen nachahmen, aber ohne das Hungergefühl. Das sind verlockende Aussichten für Menschen, die sich einer so strengen Diät nicht unterwerfen können oder wollen.

Bei einigen dieser niedrigeren Organismen legen die Daten nahe, dass sowohl Resveratrol als auch Kalorienrestriktion ihre Wirkung dadurch entfalten, dass sie «Sirtuine» genannte Proteine aktivieren. Es ist jedoch immer noch unklar, ob dieser Zusammenhang auch bei höheren Organismen, etwa beim Menschen, greift. Studien an Mäusen sind jedoch ermutigend, zumindest in Bezug auf Typ-2-Diabetes. Eine Studie aus dem Jahr 2006 ergab, dass Resveratrol bei kalorienreich ernährten Mäusen zur Verbesserung ihrer Gesundheit und einer längeren Lebensdauer führte. Dem Hauptautor der Studie, JA Baur, zufolge verbesserte Resveratrol die Insulinsensitivität, das dazu beitragen könnte, Diabetes



Man meint, dass es vielleicht das Resveratrol im Wein ist, das die Franzosen trotz einer recht fettgespickten Diät gesund hält.

abzuwehren, indem die Blutzuckerwerte unter Kontrolle gehalten werden. Eine weitere Studie fand heraus, dass höhere Dosen von Resveratrol bei Mäusen zu Gewichtsverlust führen könnten. Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes könnte eine Gewichtsabnahme es leichter machen, den Blutzucker unter Kontrolle zu halten und das Risiko von Komplikationen, wie dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen, verringern.

In einer letztes Jahr durchgeführten Follow-up-Studie fanden Baur und seine Kollegen heraus, dass Resveratrol, anders als Kalorienrestriktion, die Lebenserwartung von normal ernährten Mäusen mittleren Alters nicht erhöhte. «Es gibt bei der Kalorienrestriktion etwas, das uns [bei Resveratrol] definitiv fehlte», so Baur. Dennoch waren diese Mäuse im hohen Alter gesünder, da Resveratrol Osteoporose, Katarakte und Funktionsstörungen der Gefäße reduzierte, während es die motorischen Fähigkeiten verbesserte. Zudem fanden die Forscher Beweise dafür, dass Resveratrol biochemische Reaktionen hervorrief, die denen ähnelten, die durch Kalorienrestriktion angestoßen wurden. In seiner gegenwärtigen Forschungstätigkeit sucht Baur über Resveratrol hinaus nach Wirkstoffen, die alle positiven Effekte der Kalorienrestriktion nachahmen könnten.

Die bei diesen Mäusen zum Einsatz gelangte Resveratrol-Menge ist weitaus höher als jene, die ein Mensch rein durch den Genuss von Wein aufnehmen könnte. Ein Mensch müsste grob

gesprochen etwa 1000 Flaschen Rotwein täglich «bezwingen», um auch nur annähernd die erforderliche Menge zu erzielen. Nichtsdestotrotz sind die bei Mäusen erzielten Spiegel ungefähr auch beim Menschen erreichbar, so Baur, indem Nahrungsergänzungsmittel eingenommen werden. Baur empfiehlt jedoch Nahrungsergänzungsmittel nicht, weil diese, anders als Medikamente, nicht von der FDA reguliert sind, ihre Wirksamkeit nicht bewiesen ist und ihre Reinheit und Sicherheit nicht sichergestellt sind.

Stress mit positiven Auswirkungen

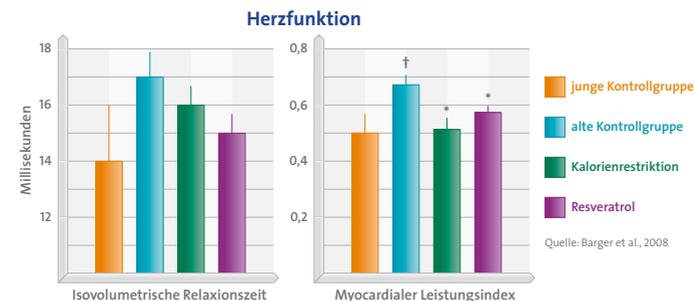
Man nimmt an, dass Kalorienrestriktion den Körper in einen leichten physiologischen Stresszustand versetzt, ihn dazu treibt, in den Überlebensmodus zu schalten. In diesem Zustand leistet der Körper Mehrarbeit, um sich bei optimaler Gesundheit zu halten. Der Körper setzt sein natürliches Wirkstoffarsenal zur Krebsbekämpfung, Herunterstützung und Stoffwechsellast an. Während, so Baur, «psychologischer Stress schlecht ist, hat physiologischer Stress durchaus seine positiven Effekte. Dieser Mechanismus ist dazu da, einem durch harte Zeiten zu helfen», erklärt er weiter, etwa, wenn nicht genug Nahrung da ist. Ein Wissenschaftler bekanntes Faktum ist, dass Pflanzen in Zeiten von Stress Resveratrol erzeugen. Manche stellen die Theorie auf, dass die Evolution vielleicht unsere menschlichen Ahnen begünstigt hat, deren Reaktion auf den Verzehr von pflanzlichen Stress-Signalen, wie Resveratrol, darin bestand, ihren eigenen Überlebensmodus einzuschalten, was ihnen beim Vermeiden von Hungersnöten einen Vorsprung verschaffte.

Was immer der Grund sein mag, Resveratrol übt anscheinend eine große Wirkung auf Tiere aus. Es hat jedoch noch einen langen Weg vor sich, bis es sich beim Menschen beweisen kann. Bis dahin kann man beim Genuss eines Glases rubinroten Weins darüber sinnieren, dass es vielleicht wirklich den Schlüssel zu einem längerem, gesünderen Leben enthält.

Eine niedrige Dosis über die Nahrung zugeführtes Resveratrol täuscht Kalorienrestriktion vor und verlangsamt Alterungsparameter bei Mäusen.

Resveratrol in hohen Dosen hat in einigen Studien an Wirbellosen nachweislich deren Lebensspanne verlängert und verhindert erwiesenermaßen eine frühzeitige Sterblichkeit bei Mäusen, die fettreiche Nahrung erhielten.

Wir haben Mäusen ab dem mittleren Alter (14 Monate aufwärts) bis ins hohe Alter (30 Monate aufwärts) entweder eine Kontrolldiät, eine niedrige Dosis Resveratrol ($4,9 \text{ mg kg}^{-1} \text{ Tag}^{-1}$), oder eine kalorienrestringierte Ernährung verabreicht und genomweite Transkriptionsprofile untersucht.



Wir berichten über eine auffallende transkriptionelle Überlappung von Kalorienrestriktion und Resveratrol im Herzmuskel, der Skelettmuskulatur und im Gehirn. Beide diätetischen Interventionen hemmen die mit dem Altern des Herzmuskels und der Skelettmuskulatur einhergehenden Gen-Expressionsprofile und verhindern altersbedingte Herzfunktionsstörungen. Die Zufuhr von Resveratrol mit der Nahrung imitiert auch die Wirkungen einer Kalorienrestriktion bei durch Insulin bewirkter Glukoseaufnahme im Muskel. Gen-Expressionsanalysen legen nahe, dass sowohl Kalorienrestriktion als auch Resveratrol möglicherweise einige Aspekte des Alterns durch Änderungen in der Struktur und Transkription des Chromatins verzögern.

Resveratrol erfüllt in Dosierungen, die beim Menschen leicht zu erzielen sind, die Definition einer diätetischen Verbindung, die einige Aspekte der Kalorienrestriktion imitiert.

Literaturhinweis

PLoS One 2008; 3(6):e2264 (ISSN: 1932-6203)

Barger JL; Kayo T; Vann JM; Arias EB; Wang J; Hacker TA; Wang Y; Raederstorff D; Morrow JD; Leeuwenburgh C; Allison DB; Saupe KW; Cartee GD; Weindruch R; Prolla TA

LifeGen Technologies, LC, Madison, Wisconsin, USA.

Akute Auswirkungen einer Supplementation von Resveratrol (resVida®) auf kardiovaskuläre Risikofaktoren

Wong R, Berry NM, Coates AM, Buckley JD, Howe PRC

Nutritional Physiology Research Centre, University of South Australia

Kunz I,

DSM Nutritional Products, Kaiseraugst, Schweiz

Hintergrund

Die blutflussinduzierte Erweiterung der Arterie (flow mediated dilatation, FMD) ist ein Biomarker für die kardiovaskuläre Gesundheit und die Kreislauffunktion. Eine beeinträchtigte FMD wird mit mehreren modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren, wie zum Beispiel Fettsucht und Bluthochdruck, in Zusammenhang gebracht. Verschiedene Nahrungsmittelbestandteile, so auch Polyphenole, führen nachweislich zu einer Verbesserung der FMD. Es gibt Hinweise darauf, dass Resveratrol – ein in Weintrauben und Rotwein vorkommendes Polyphenol – möglicherweise ähnliche positive Wirkungen bietet¹.

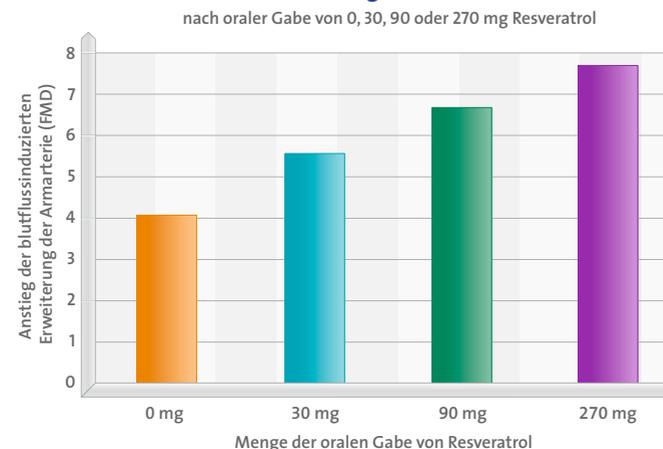
Zielsetzung

Wir haben untersucht, ob eine akute Einnahme von Resveratrol (resVida®) die FMD verbessern und das Ansteigen des Blutdrucks in Reaktion auf submaximale Belastungen dämpfen könnte und ob hinsichtlich dieser Verbesserungen ein Zusammenhang zwischen Dosierung und Reaktion besteht.

Studiendesign

19 Männer bzw. postmenopausale Frauen mit Übergewicht/Fettsucht (BMI 25–35 kg/m²) und unbehandeltem Bluthochdruck (systolischer Wert 130–160 mmHg oder diastolischer Wert 85–100 mmHg) wurden nach dem Zufallsprinzip Probandengruppen zugewiesen, die in einem doppelblinden, randomisierten Crossover-Vergleich in wöchentlichen Intervallen drei Einzeldosen Resveratrol (0, 30, 90 und 270 mg) einnehmen sollten. Eine Stunde nach der Einnahme von Resveratrol wurde die FMD gemessen und die Reaktionen des Blutdrucks auf Belastungen wurden mittels kontinuierlichem Beat-to-beat Monitoring (Finapres™) untersucht, wobei der Proband zunächst 5 Minuten im Ruhezustand auf einem Fahrradergometer saß und danach 10 Minuten lang bei 75 % der für sein Alter vorhergesagten Höchstherzschlagrate radelte. Die Analyse der Daten erfolgte unter Verwendung einer verallgemeinernden Schätzgleichung und linearer Regression gegenüber log₁₀ Resveratrol-Dosis.

Anstieg des FMD



Ergebnisse

14 Männer und 5 Frauen (im Alter von 55 ± 2 Jahren, mit einem BMI von 28,7 ± 0,5 kg/m² und Blutdruckwerten von 141 ± 2 / 89 ± 1 mmHg) schlossen diese Studie ab. Es kam zu einem signifikanten (P = 0,006) dosisbezogenen Anstieg bei der FMD (4,1 ± 0,8 % bei 0 mg bis 7,7 ± 1,5 % bei 270 mg). Es zeigte sich jedoch keine Auswirkung dieser Behandlung auf die Reaktion des Blutdrucks auf Belastungen.

Schlussfolgerung

Die akute Einnahme von Resveratrol (resVida®) führte zu dosisbezogenen Verbesserungen bei der FMD. Dieses vorläufige Ergebnis weist darauf hin, dass Resveratrol ein aktiver Vermittler der behaupteten positiven Wirkungen des Genusses von Rotwein und Weintrauben auf die kardiovaskuläre Gesundheit ist.

¹ Lekakis J et al. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 12; 596-600, 2005

Resveratrol verbessert die Gesundheit und Überlebensdauer von kalorienreich ernährten Mäusen.

Literaturhinweis

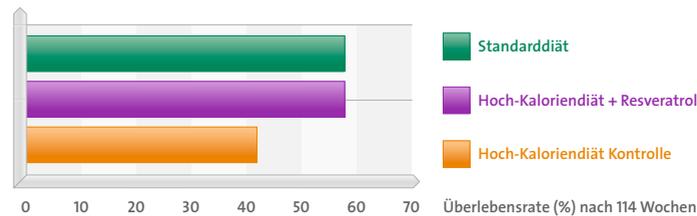
Nature 2006 Nov 16; 444(7117):337-42 (ISSN: 1476-4687)

Baur JA; Pearson KJ; Price NL; Jamieson HA; Lerin C; Kalra A; Prabhu VV; Allard JS; Lopez-Lluch G; Lewis K; Pistell PJ; Poosala S; Becker KG; Boss O; Gwinn D; Wang M; Ramaswamy S; Fishbein KW; Spencer RG; Lakatta EG; Le Couteur D; Shaw RJ; Navas P; Puigserver P; Ingram DK; de Cabo R; Sinclair DA

Department of Pathology, Paul F. Glenn Laboratories for the Biological Mechanisms of Aging, Harvard Medical School, 77 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115, USA.

Resveratrol (3,5,4'-Trihydroxystilben) verlängert die Lebensspanne verschiedener Spezies einschließlich *saccharomyces cerevisiae*, *caenorhabditis elegans* und *drosophila melanogaster*.

Bei diesen Organismen hängt die Verlängerung ihrer Lebensspanne von Sir2 ab, einer konservierten Deacetylase, von der angenommen wird, dass sie den positiven Wirkungen der Kalorienrestriktion zugrunde liegt. Hier zeigen wir, dass Resveratrol zu einer Verschiebung der Physiologie von kalorienreich ernährten Mäusen mittleren Alters hin zu der von mit einer Standarddiät ernährten Mäusen führt und ihre Überlebensdauer signifikant erhöht.



Resveratrol führt zu mit einer längeren Lebensspanne einhergehenden Veränderungen, einschließlich erhöhter Insulinsensitivität, verringerter Spiegel des insulinähnlichen Wachstumsfaktors (insulin-like growth factor-1, IGF-1), erhöhter Aktivität der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK) und des Koaktivators 1-alpha des peroxisome-proliferator-aktivierten Rezeptors Gamma (PGC-1-alpha), erhöhter Mitochondrienzahl und einer verbesserten motorischen Funktion. Eine parametrische Analyse der Gengruppenanreicherung zeigte, dass Resveratrol den Wirkungen der kalorienreichen Diät bei 144 von 153 signifikant geänderten Bahnen entgegenwirkte.

Diese Daten zeigen, dass eine allgemeine Gesundheitsverbesserung bei Säugetieren unter Verwendung kleiner Moleküle ein erreichbares Ziel ist, und weisen den Weg zu neuen Ansätzen für die Behandlung von mit Fettleibigkeit in Zusammenhang stehenden Störungen und alterungsbedingten Krankheiten.

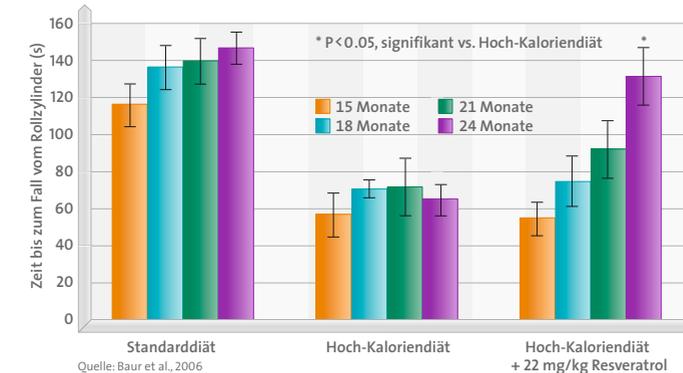


Standarddiät (SD) Hoch-Kaloriendiät (HF) Hoch-Kaloriendiät + Resveratrol

Das therapeutische Potential von Resveratrol: der In-vivo-Befund.

Von Resveratrol, einem Bestandteil von Rotwein, wird schon lange angenommen, dass es herzschützende Wirkungen besitzt.

In den letzten Jahren wurde das Interesse an dieser Verbindung erneut geweckt, zunächst als sie als chemopräventiver Wirkstoff gegen Hautkrebs identifiziert wurde und später aufgrund von Berichten, wonach sie Sirtuin-Deacetylasen aktiviert und die Lebensspanne niedriger Organismen verlängert. Obwohl man in Bezug auf seine Bioverfügbarkeit skeptisch war, weisen immer mehr In-vivo-Befunde darauf hin, dass Resveratrol in Nagetiermodellen Schutzwirkungen gegen Stress und Krankheiten ausübt. Wir geben hier einen umfassenden und kritischen Überblick über die In-vivo-Daten zu Resveratrol und betrachten sein Potential als Therapeutikum beim Menschen.



Literaturhinweis

Nat Rev Drug Discov 2006 Jun; 5(6):493-506 (ISSN: 1474-1776)

Baur JA; Sinclair DA

Paul F. Glenn Laboratories for the Biological Mechanisms of Aging, Harvard Medical School, 77 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115, USA.

Resveratrol: Ein Therapieversprechen für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Literaturhinweis

Recent Pat Cardiovasc Drug Discov 2007 Jun; 2(2):133-8 (ISSN: 1574-8901)

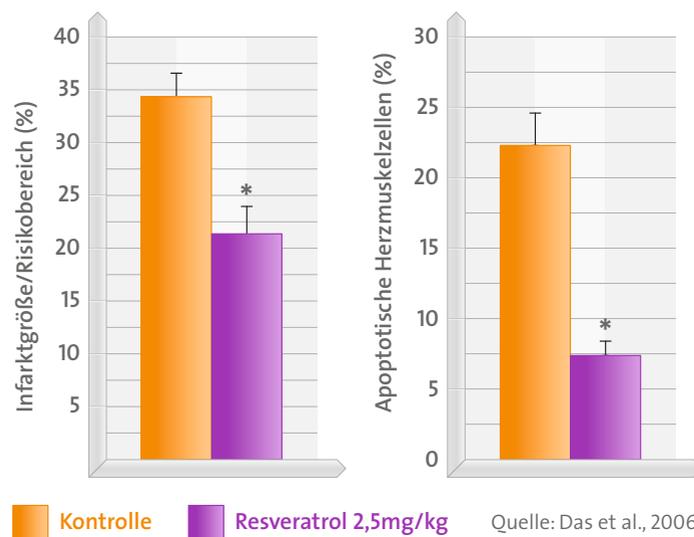
Das S; Das DK

Cardiovascular Research Center, University of Connecticut School of Medicine,

Farmington, CT 06030-1110, USA.

Das Herz ist ein aerobes Organ, und der größte Teil der Energie, die für die Kontraktion und Aufrechterhaltung von Ionengradienten benötigt wird, stammt aus oxidativer Phosphorylierung.

Durch freie Radikale verursachter oxidativer Stress spielt eine entscheidende Rolle in der mit Atherosklerose, Neoplasie und neurodegenerativen Erkrankungen einhergehenden pathologischen Physiologie. Daher konzentrierte sich ein großes Maß an Aufmerksamkeit auf die natürlich vorkommenden oxidationshemmenden phytochemikalischen Substanzen als potentielle Therapie für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Eine der anerkanntesten und am meisten untersuchten Verbindungen ist Resveratrol, ein Mitglied einer Polyphenol-Gruppe namens Viniferrine.



Obwohl Resveratrol im Jahre 1940 zum ersten Mal aus den Wurzeln der weißen Hellebore (*veratrum grandiflorum*) isoliert wurde, wurde die Bedeutung von Resveratrol erst nach dem mit dem Genuss von Rotwein assoziierten weithin publizierten historischen «Französischen Paradoxon» erkannt. Sowohl epidemiologische als auch experimentelle Studien haben ergeben, dass der maßvolle Genuss von Wein, insbesondere rotem Wein, die kardiovaskuläre Gesundheit schützt; jedoch

ist die experimentelle Grundlage für diese Wirkung nicht vollständig geklärt. Immer mehr Daten stützen die Rolle von Resveratrol als nachgewiesenes kardiovaskuläres Medikament. Resveratrol schützt das kardiovaskuläre System auf multidimensionale Weise.

Der wichtigste Punkt im Zusammenhang mit Resveratrol ist, dass es in sehr niedriger Konzentration den apoptotischen Zelltod hemmt, wodurch es Schutz vor verschiedenen Erkrankungen, einschließlich ischämischer Reperfusionsschäden des Myocards, Atherosklerose und Herzrhythmusstörungen bietet. Sowohl bei akuten als auch bei chronischen Modellen wird der durch Resveratrol vermittelte Schutz des Herzens eher durch die präkonditionierende Wirkung (die dem Stand der Technik entsprechende Schutzmethode für das Herz) erreicht als durch direkte Wirkung wie in der konventionellen Medizin üblich. Das selbe Resveratrol begünstigt bei Verwendung in höheren Dosierungen den apoptotischen Zelltod und funktioniert als chemopräventive Alternative.

Resveratrol erfüllt wahrscheinlich die Definition einer pharmakologischen Präkonditionierungsverbindung und gibt hinsichtlich des alternativmedizinischen Therapieversprechens Anlass zur Hoffnung. Der Zweck dieses Überblicks ist es, einen Nachweis zugunsten der Verwendung von Resveratrol als Präventivmedikament und damit in Zusammenhang stehender Patente für die Aufrechterhaltung der Herzgesundheit zu führen.

Kapillarelektrophoretische Bestimmung von Resveratrol in Weinen.

Literaturhinweis

J Agric Food Chem 1999 Aug; 47(8):3223-7 (ISSN: 0021-8561)

Gu X; Creasy L; Kester A; Zeece M

Department of Food Science, University of Nebraska, Lincoln 68583-0919, USA.

Es wurde eine rasche und sensible Methode der Kapillarelektrophorese zur Analyse von Resveratrol im Wein ermittelt.

Das Protokoll besteht in der Probenvorbereitung unter Verwendung einer C-18 Festphasen-Extraktions-Kartusche. Basislinientrennung von Trans- und Cis-Resveratrol von anderen Verbindungen im Wein wurde in etwa 8 Minuten unter Verwendung eines micellaren Modus erreicht. Die Nachweisgrenzen für Trans- und Cis-Resveratrol waren 0,1 bzw. 0,15 Mikromol/L. Die Prozentsätze für die Gewinnung von Trans-Resveratrol unter Verwendung des beschriebenen Protokolls lagen im Bereich von $94,6 \pm 8,5$ bis $101,9 \pm 7,2$ %. Diese Verfahrenswesen wurden zur Analyse der Trans- und Cis-Resveratrol-Spiegel in 26 Weinen verwendet. Man fand heraus, dass die Konzentration von Trans-Resveratrol im Bereich von 0,987 bis 25,4 Mikromol/L lag, während die Konzentration von Cis-Resveratrol viel niedriger war.

Weinsorte	mg/L
Rotwein	0,1 – 14,3
Pinot Noir	0,4 – 5,8
Merlot	0,6 – 3,4
Cabernet Sauvignon	0,2 – 1,8
Weißwein	<0,1 – 2,1

Antioxidative Wirkungen von pflanzlichen Polyphenolen: Vom Schutz der G-Protein-Signalisierung bis zur Prävention altersbedingter Pathologien

Die antioxidative Wirksamkeit dreier natürlicher Polyphenole, Resveratrol, Curcumin und Genistein, wurde mit Hilfe der zwei Humanmodelle verglichen:

oxidativ modifiziert mit H_2O_2 - und Homocystein-(Hcy)-G-Proteinen in den postmortalen Membranen des frontalen Kortex altersangepasster Kontrollprobanden und Probanden mit der Alzheimer'schen Krankheit (AD); Cu^{2+} -induzierte Oxidation von Plasmalipoproteinen mit geringer Dichte (plasma low-density lipoproteins, Plasma-LDL). In Versuchen dämpften 3–10 μM Polyphenole dosisabhängig die durch 10 μM H_2O_2 oder 500 μM Hcy induzierte G-Protein 25%-Stimulation.

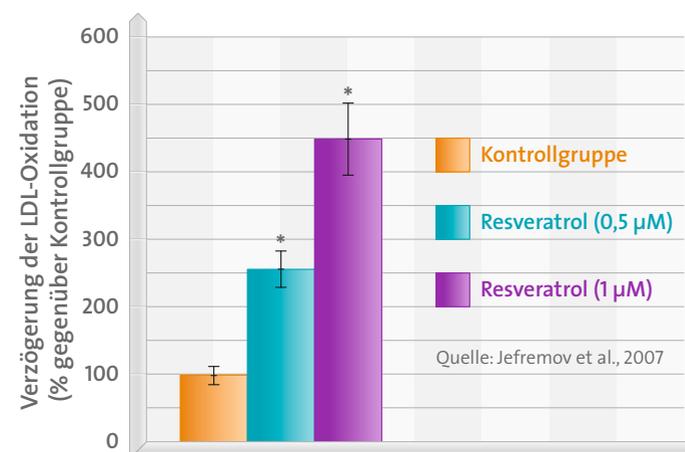
Resveratrol ließ eine signifikant höhere Antioxidativität erkennen als Curcumin oder Genistein. Bei AD zeigte die Antioxidativität von Polyphenolen keine signifikanten Unterschiede. Polyphenole (1 μM) erhöhten die Verzögerungszeit (lag time) von LDL gegenüber der Oxidation (Oxidationsresistenz) im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant, wobei die Wirkung von Resveratrol am stärksten war. Auf Grund des dualen Antioxidanzmechanismus sollte den untersuchten Polyphenolen, insbesondere Resveratrol, für die präventiv-therapeutische Verwendung bei altersbedingten auf oxidativen Stress basierenden Pathologien der Vorzug gegeben werden.

Literaturhinweis

Ann N Y Acad Sci 2007 Jan; 1095:449-57 (ISSN: 0077-8923)

Jefremov V; Zilmer M; Zilmer K; Bogdanovic N; Karelson E

Department of Biochemistry, University of Tartu, Ravila 19, 50411 Tartu, Estland.



Resveratrol verbessert die Mitochondrienfunktion und schützt vor Stoffwechselerkrankungen, indem es SIRT1 und PGC-1-alpha aktiviert.

Literaturhinweis

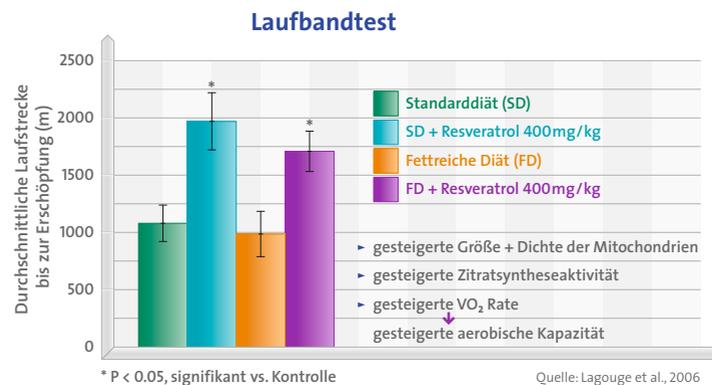
Cell 2006 Dec 15;
127(6):1109-22
(ISSN: 0092-8674)

Lagouge M; Argmann C;
Gerhart-Hines Z;
Meziane H; Lerin C;
Daussin F; Messadeq N;
Milne J; Lambert P;
Elliott P; Geny B;
Laakso M; Puigserver P;
Auwerx J

Institut de Genetique et
de Biologie Moleculaire
et Cellulaire, CNRS /
INSERM / ULP, 67404
Illkirch, Frankreich.

Verminderte mitochondriale oxidative Phosphorylierung und aerobe Kapazität werden mit verminderter Langlebigkeit in Verbindung gebracht.

Wir haben geprüft, ob Resveratrol (RSV), von dem bekannt ist, dass es die Lebenserwartung verlängert, einen Einfluss auf die Mitochondrienfunktion und die Stoffwechselhomöostase ausübt. Die Behandlung von Mäusen mit RSV erhöhte deren aerobe Kapazität signifikant, was durch ihre erhöhte Laufzeit und den erhöhten Sauerstoffverbrauch in den Muskelfasern bewiesen wurde. Die Wirkungen von RSV gingen mit einer Induktion von Genen für die oxidative Phosphorylierung und mitochondriale Biogenese einher und waren weitgehend durch eine RSV-vermittelte Verminderung der PGC-1-alpha-Acetylierung und einem Anstieg der PGC-1-alpha-Aktivität erklärbar. Dieser Mechanismus steht mit der Tatsache, dass RSV als ein Aktivator der Protein-Deacetylase, SIRT1, bekannt ist, und mit der fehlenden Wirkung von RSV bei SIRT1(-/-) MEFs in Einklang. Ein wichtiger Aspekt war, dass die Behandlung mit RSV Mäuse vor ernährungsinduzierter Fettleibigkeit und Insulin-Resistenz schützte. Die Kombination dieser pharmakologischen Wirkungen von RSV mit der Assoziation dreier Sirt1 SNPs und Energie-Homöostasen bei finnischen Subjekten impliziert SIRT1 als Schlüsselregulator der Energie- und Stoffwechsel-Homöostase.



Resveratrol verzögert den altersbedingten Verfall und imitiert transkriptionelle Aspekte einer Ernährungseinschränkung, ohne die Lebenserwartung zu verlängern.

Nach einem kleinen Molekül, das auf sichere Weise imitiert, wie eine Ernährungseinschränkung (dietary restriction, DR) altersbedingte Erkrankungen bei Labortieren verzögern kann, wird viel geforscht.

Wir und andere haben gezeigt, dass Resveratrol die Wirkungen einer DR bei niedrigeren Organismen imitiert. Bei Mäusen haben wir herausgefunden, dass Resveratrol Gen-Expressionsmuster in multiplen Geweben induziert, die denen gleichkommen, die durch DR und eine nur jeden zweiten Tag erfolgende Fütterung induziert werden. Überdies zeigt sich bei älteren Mäusen, denen Resveratrol verabreicht wurde, eine deutliche Verminderung der Alterungsanzeichen, darunter reduzierte Albuminurie, weniger Entzündungen und Apoptose beim Gefäßendothel, erhöhte Aortenelastizität, höhere Bewegungskoordination, geringere Kataraktbildung und die Knochendichte bleibt erhalten. Jedoch lebten mit einer Standarddiät ernährte Mäuse nicht länger, wenn sie ab dem 12. Lebensmonat mit Resveratrol behandelt wurden.

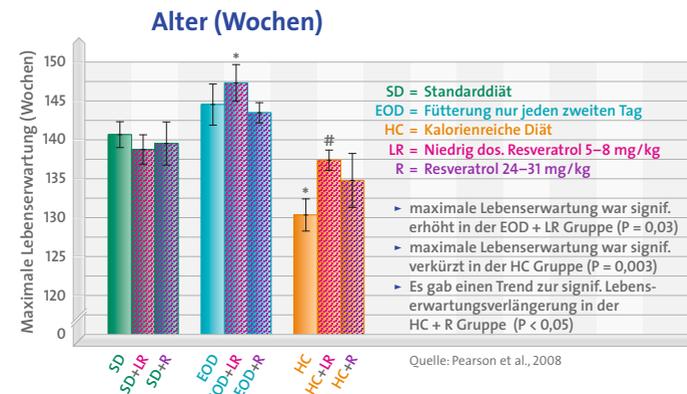
Unsere Befunde weisen darauf hin, dass die Behandlung mit Resveratrol bei Mäusen eine Reihe positiver Wirkungen zeigt, aber die Langlebigkeit von Tieren bei Ad-libitum-Fütterung nicht erhöht, wenn die Behandlung in der Lebensmitte aufgenommen wurde.

Literaturhinweis

Cell Metab 2008 Aug;
8(2):157-68
(ISSN: 1932-7420)

Pearson KJ; Baur JA;
Lewis KN; Peshkin L;
Price NL; Labinskyy N;
Swindell WR; Kamara D;
Minor RK; Perez E;
Jamieson HA; Zhang Y;
Dunn SR; Sharma K;
Pleshko N; Woollett LA;
Csiszar A; Ikeno Y;
Le Couteur D; Elliott PJ;
Becker KG; Navas P;
Ingram DK; Wolf NS;
Ungvari Z; Sinclair DA;
de Cabo R

Laboratory of Experimental Gerontology,
National Institute on Aging, National Institutes of Health, 5600 Nathan Shock Drive,
Baltimore, MD 21224,
USA.



Wein, Alkohol, Blutplättchen und das Französische Paradoxon für koronare Herzkrankheiten.

Literaturhinweis

Lancet 1992 Jun 20; 339(8808):1523-6 (ISSN: 0140-6736)

Renaud S; de Lorgeril M

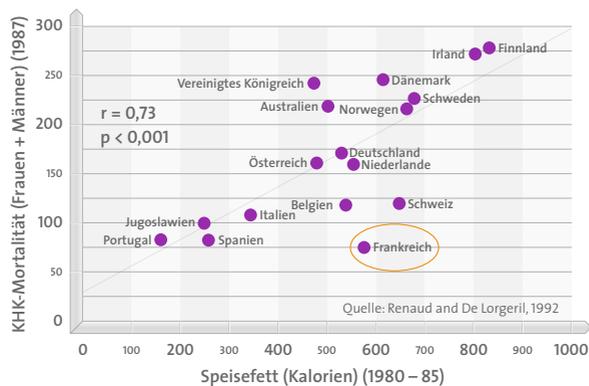
INSERM, Nutrition and Vascular Physiopathology Research Unit, (Unit 63), Frankreich.

In den meisten Ländern besteht eine direkte Beziehung zwischen einer hohen Aufnahme gesättigter Fette und hoher Sterblichkeit auf Grund koronarer Herzerkrankungen (KHK).

Die Situation in Frankreich ist jedoch insoweit paradox als dort eine hohe Aufnahme gesättigter Fette aber eine niedrige KHK-bedingte Sterblichkeit vorliegt. Dieses Paradoxon könnte teilweise einem hohen Weinkonsum zuzuschreiben sein. Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass der Konsum von Alkohol in dem Maß, in dem er in Frankreich aufgenommen wird (20–30g pro Tag), das Risiko einer KHK um mindestens 40% verringern kann. Man nimmt an, dass

Alkohol vor KHK schützt, indem er Atherosklerose durch die Einwirkung des High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-Cholesterin), verhindert, jedoch sind die Serumkonzentrationen dieses Faktors in Frankreich nicht höher als in anderen Ländern. Eine neuerliche Untersuchung früherer Ergebnisse legt nahe, dass mäßige Alkoholaufnahme KHK im wesentlichen nicht durch eine Wirkung auf Atherosklerose verhindert, sondern vielmehr durch einen hämostatischen Mechanismus.

Daten aus Caerphilly in Wales zeigen, dass die Blutplättchenaggregation, die mit KHK in Zusammenhang steht, durch die Aufnahme von Alkohol in den Mengen, die mit einem verringerten KHK-Risiko in Verbindung gebracht werden, signifikant gehemmt wird. Die Hemmung der Plättchen-Reaktivität durch Wein (Alkohol) könnte eine Erklärung für den Schutz vor KHK in Frankreich sein, da Pilotstudien gezeigt haben, dass die Plättchen-Reaktivität in Frankreich niedriger ist als in Schottland.



- Die Todesrate durch KHK in Frankreich ist gering trotz des hohen Konsums von gesättigten Fetten
- Der gesteigerte Rotweinkonsum ist der unterscheidende Faktor
- Nachfolgende Untersuchungen betrachteten die kardiovaskulären Vorteile des Rotweines gegenüber Weißwein und Alkohol

Quelle: Renaud and De Lorgeril, 1992

Erhöhte mitochondriale H₂O₂ Produktion fördert endotheliale NF-kappaB Aktivierung in den Arterien von Ratten höheren Alters.

Frühere Studien haben gezeigt, dass das alternde Gefäßsystem pro-atherogene phenotypische Veränderungen einschließlich erhöhtem oxidativen Stress und einer pro-inflammatorischen Verschiebung im endothelialen Gen-Expressions-Profil erfährt.

Um die Verbindung zwischen erhöhtem oxidativen Stress und Gefäßentzündung im Alterungsprozess zu erhellen, verglichen wir die Halsschlagadern und Aorten junger und älterer (24 Monate alter) Fisher 344-Ratten. In den Gefäßen der älteren Tiere fanden wir eine erhöhte NF-kappaB-Aktivität (gemessen durch Luciferase Reporter Gene Assay und NF-kappaB-Bindungs-Assay), die durch das Auffangen von H₂O₂ abgeschwächt wurde. Der Alterungsprozess führte zu keiner Veränderung der vaskulären Boten-RNS und der Proteinexpression der Unter-einheiten p65 und p50 von NF-kappaB. In den Endothelzellen der Gefäße älterer Tiere kam es zu einer erhöhten Produktion von H₂O₂ (gemessen durch 5,6-Chloromethyl-2',7'-Dichlorodihydrofluorescein Diacetat-Acetyl-Ester-Fluoreszenz), die durch den mitochondrialen Entkoppler FCCP abgeschwächt wurde. In den Arterien junger Tiere und kultivierten Endothelzellen erhöhte Antimycin A plus Sukzinat die Erzeugung von FCCP-sensitivem mitochondrialem H₂O₂ signifikant, was mit einer Aktivierung von NF-kappaB verbunden war. In den Gefäßen der älteren Tiere schwächte eine NF-kappaB-Inhibierung (durch Pyrrolidendithiocarbamat, Resveratrol) die inflammatorische Genexpression ab und hemmte die Monozytenadhesivität. Erhöhter mitochondrialer oxidativer Stress trägt daher zur endothelialen NF-kappaB-Aktivierung bei, was zu den pro-inflammatorischen phenotypischen Veränderungen in der Gefäßanordnung beiträgt.

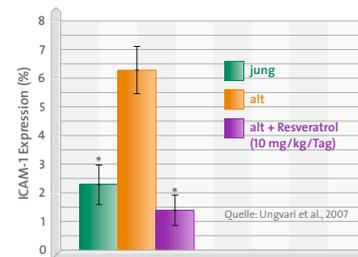
Literaturhinweis

Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007 Jul; 293(1):H37-47 (ISSN: 0363-6135)

Ungvari Z; Orosz Z; Labinsky N; Rivera A; Xiangmin Z; Smith K; Csiszar A

Department of Physiology, New York Medical College, Valhalla, NY 10595, USA. zoltan_ungvari@nycm.edu

Carotis Arterie



Quelle: Ungvari et al., 2007

Unser Modell trifft die Vorhersage, dass durch die Reduzierung der mitochondrialen H₂O₂-Produktion und/oder direkte Inhibierung des NF-kappaB neuartige pharmakologische Anti-Aging-Behandlungen (z.B. Kalorienrestriktionsmimetika) signifikante antiinflammatorische und gefäßschützende Wirkungen ausüben werden.

Resveratrol erhöht den Widerstand der Gefäße gegenüber oxidativem Stress.

Literaturhinweis

Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007 May; 292(5):H2417-24 (ISSN: 0363-6135)

Ungvari Z; Orosz Z; Rivera A; Labinsky N; Xiangmin Z; Olson S; Podlutzky A; Csiszar A

Department of Physiology, New York Medical College, Valhalla, NY 10595, USA. zoltan_ungvari@nymc.edu

Epidemiologische Studien legen nahe, dass die in mediterranen Ländern übliche resveratrolreiche Ernährung mit einem verminderten Risiko von Erkrankungen der Koronararterien in Zusammenhang steht.

Die Mechanismen, durch die Resveratrol seine Schutzwirkung für die Gefäße entfaltet, sind jedoch nicht vollständig geklärt. Da oxidativer Stress und Endothelzellschäden eine entscheidende Rolle im Alterungsprozess des Gefäßsystems und in der Atherogenese spielen, haben wir beurteilt, ob Resveratrol die durch oxidativen Stress induzierte Endothelapoptose hemmt. Wir fanden heraus, dass oxidierte LDL und TNF-alpha signifikante Anstiege in der Kaspase-3/7-Aktivität in Endothelzellen und kultivierten Rattenaorten hervorriefen, die durch eine Resveratrol-Vorbehandlung (10^{-6} – 10^{-4} mol/l) verhindert wurden. Der Schutzeffekt von Resveratrol wurde durch Inhibierung der Glutathionperoxidase und Häm-Oxygenase-1 abgeschwächt, was nahelegt, dass Antioxidanzsysteme bei der antiapoptotischen Wirkung von Resveratrol eine Rolle spielen. Tatsächlich schützte die Behandlung mit Resveratrol kultivierte Aortensegmente und/oder Endothelzellen vor Anstiegen der intrazellulären H_2O_2 -Spiegel und H_2O_2 -vermitteltem apoptotischen Zelltod, der durch oxidative Stressoren (exogenes H_2O_2 , Paraquat und UV-Licht) induziert wurde. Die Resveratrol-Behandlung schwächte auch UV-induzierten DNA-Schaden ab (Comet Assay). Durch die Resveratrol-Behandlung wurde die Expression von Glutathionperoxidase, Katalase und Häm-Oxygenase-1 in kultivierten Arterien hinaufreguliert, während es auf die Expression von SOD-Isoformen keine signifikante Wirkung hatte. Resveratrol fing auch H_2O_2 in vitro wirksam auf. Resveratrol scheint daher den Widerstand der Gefäße gegenüber oxidativem Stress zu erhöhen, indem es H_2O_2 auffängt und durch oxidativen Stress induzierten Endothelzelltod verhindert. Wir stellen die These auf, dass die antioxidativen und antiapoptotischen Wirkungen von Resveratrol zusammen mit seinen vorher beschriebenen antiinflammatorischen Wirkweisen zumindest teilweise für seine herzschtützenden Wirkungen verantwortlich sind.

Resveratrol verlängert die Lebenserwartung und verzögert das Einsetzen altersbedingter Marker bei kurzlebigen Wirbeltieren.

Resveratrol, ein in Trauben und Rotwein vorkommendes natürliches Phytoalexin, erhöht die Langlebigkeit der kurzlebigen Wirbellosen (*Caenorhabditis elegans* und *Drosophila*) und übt eine Reihe verschiedener biologischer Wirkungen auf Wirbeltiere aus, einschließlich des Schutzes vor Ischämie und Neurotoxizität.

Seine Wirkungen auf die Lebenserwartung von Wirbeltieren waren noch nicht bekannt. Die relativ lange Lebenserwartung von Mäusen, nämlich mindestens 2,5 Jahre, bedeutet eine Hürde für lebenslange pharmakologische Versuche. Im gegenständlichen Fall verwendeten die Autoren einen kurzlebigen saisonalen Fisch (*Nothobranchius furzeri*), der in Gefangenschaft eine maximale dokumentierte Lebensdauer von 13 Wochen hat. Die kurze Lebenserwartung ist bei dieser Spezies nicht das Ergebnis spontaner oder gezielter genetischer Mutationen, sondern ein natürliches Merkmal, das mit der Notwendigkeit, sich in einem kurzlebigen (ephemerem) Habitat fortzupflanzen, korreliert und mit beschleunigter Entwicklung und Expression von Alterungs-Biomarkern auf zellulärer Ebene verbunden ist.

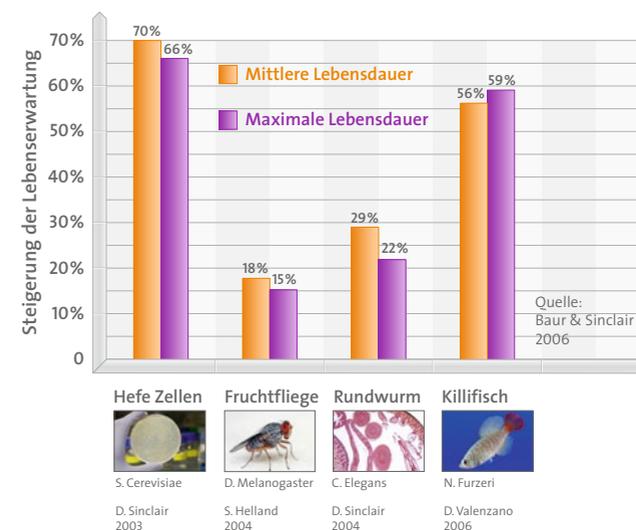
Resveratrol wurde ab dem frühen Erwachsenenalter der Nahrung beigefügt und verursachte einen dosis-abhängigen Anstieg der mittleren und maximalen Lebenserwartung. Zusätzlich verzögert Resveratrol den altersabhängigen Verfall der lokomotorischen Aktivität und der kognitiven Leistungsstärke und reduziert die Expression der Degeneration der Nervenfasern im Gehirn. Diese Ergebnisse demonstrieren, dass die Ergänzung der Nahrung mit Resveratrol die Lebenserwartung verlängert und die Expression altersbedingter Merkmale bei kurzlebigen Wirbeltieren verzögert.

Literaturhinweis

Curr Biol 2006 Feb 7; 16(3):296-300 (ISSN: 0960-9822)

Valenzano DR; Terzibasi E; Genade T; Cattaneo A; Domenici L; Cellerino A

Scuola Normale Superiore, 56100 Pisa, Italien.



Zelluläre Effekte von Resveratrol in der Skelettmuskulatur.

Literaturhinweis

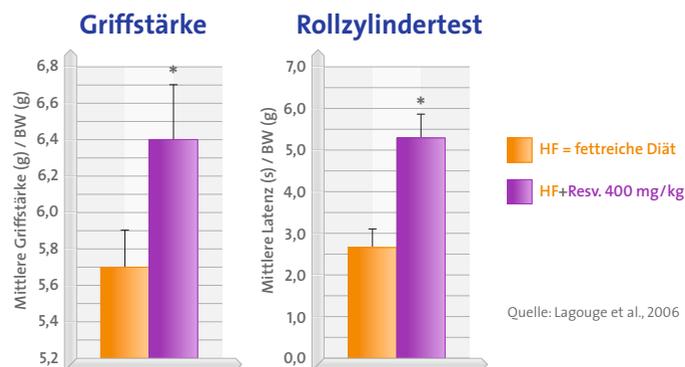
Life Sci 2009 May 8;
84(19-20):637-40
(ISSN: 1879-0631)

Dirks Naylor AJ

School of Pharmacy,
Wingate University,
316 N. Main Street,
Wingate,
NC 28174, USA.
anaylor@wingate.edu

Resveratrol ist ein in verschiedenen Pflanzen natürlich vorkommendes Stilben, wobei die höchste Konzentration in der Schale von Trauben und Erdnüssen zu finden ist.

Die Funktion dieser Verbindung in den Pflanzen besteht darin, ihnen Widerstandsfähigkeit gegenüber Bakterien- und Pilzinfektionen zu verleihen. Die Wirkungen von Resveratrol bei Tieren und Menschen sind zurzeit ein Bereich, in dem intensiv geforscht wird. Es wurde nachgewiesen, dass Resveratrol eine Fülle positiver gesundheitlicher Wirkungen hat, einschließlich Schutz vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen, verschiedenen Krebsarten, Typ-II-Diabetes, und dass es auch lebensverlängernde Eigenschaften besitzt.



Den positiven Wirkungen von Resveratrol in der Skelettmuskulatur wurde bisher in der Literatur verglichen mit anderen Geweben weniger Aufmerksamkeit gewidmet. Daher konzentriert sich dieser Überblick darauf, die zellulären Effekte von Resveratrol in der Skelettmuskulatur zu beleuchten. Es wurde nachgewiesen, dass Resveratrol den Eiweiß-Katabolismus und die Muskelfunktion verändert und Widerstandsfähigkeit gegenüber oxidativem Stress, Schädigung und Zelltod von Skelettmuskulaturzellen verleiht. Die diesen durch Resveratrol induzierten Anpassungen in der Skelettmuskulatur zugrundeliegenden Mechanismen werden erörtert.

Krebs-Prävention und -Behandlung mit Resveratrol: von Nagetierstudien zu klinischen Studien.

Resveratrol (3,4',5-Trihydroxy-trans-stilben) ist ein diätetisches Polyphenol, das aus Trauben, Beeren, Erdnüssen und sonstigen pflanzlichen Quellen stammt.

Während des letzten Jahrzehnts wurde nachgewiesen, dass Resveratrol ein faszinierendes Spektrum pharmakologischer Eigenschaften aufweist. Vielfältige biochemische und molekulare Wirkungen scheinen zu den Wirkungen von Resveratrol gegen präkanzeröse Zellen oder Krebszellen beizutragen. Resveratrol beeinflusst jede der drei verschiedenen Stufen der Karzinogenese (Initiation, Promotion und Progression), indem es die Signaltransduktionswege moduliert, die Zellteilung und Zellwachstum, Apoptose, Entzündung, Angiogenese und Metastase steuern. Die antikanzeröse Eigenschaft von Resveratrol wird durch seine Fähigkeit gestützt, die Proliferation einer großen Bandbreite von menschlichen Tumorzellen in vitro zu hemmen.

Diese In-vitro-Daten haben zu zahlreichen präklinischen Tierversuchen zur Bewertung des Potenzials dieses Medikaments für die Krebs-Chemoprävention und -Chemotherapie geführt. Dieser Überblick stellt prägnante, umfassende Daten aus präklinischen In-karmin-Studien menschlicher Krebserkrankungen in verschiedenen Nagetiermodellen bereit, wobei die Betonung auf den diesbezüglichen Wirkmechanismen liegt. Studien zur Bioverfügbarkeit, Pharmakokinetik und potentiellen Toxizität von Resveratrol beim Menschen und laufende klinische Interventionsstudien werden ebenfalls vorgestellt.

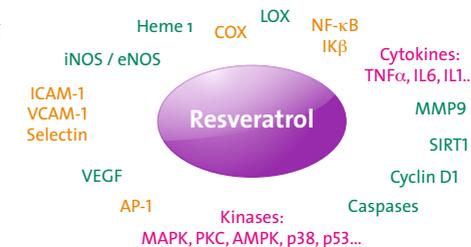
Der Schlussteil beschreibt Zielrichtungen künftiger Resveratrol-Forschung zur Feststellung seiner Wirkung und Nützlichkeit als Medikament zur Prävention und Behandlung von Krebs beim Menschen.

Literaturhinweis

Cancer Prev Res (Phila Pa) 2009 May; 2(5):409-18
(ISSN: 1940-6215)

Bishayee A

Department of
Pharmaceutical Sciences,
Northeastern Ohio
Universities Colleges of
Medicine and Pharmacy,
4209 State Route 44,
Rootstown, OH 44272,
USA.
abishayee@neucom.edu



Pharmakokinetisches Profil und Sicherheitsprofil von Trans-Resveratrol in einer Studie an gesunden Freiwilligen mit ansteigender Mehrfach-Dosierung.

Literaturhinweis

Mol Nutr Food Res 2009
May; 53 Suppl 1:57-15
(ISSN: 1613-4133)

Almeida L; Vaz-da-Silva M; Falcao A; Soares E; Costa R; Loureiro AI; Fernandes-Lopes C; Rocha JF; Nunes T; Wright L; Soares-da-Silva P

Department of Research and Development, BIAL-Portela & Co SA, S Mamede do Coronado, Portugal.

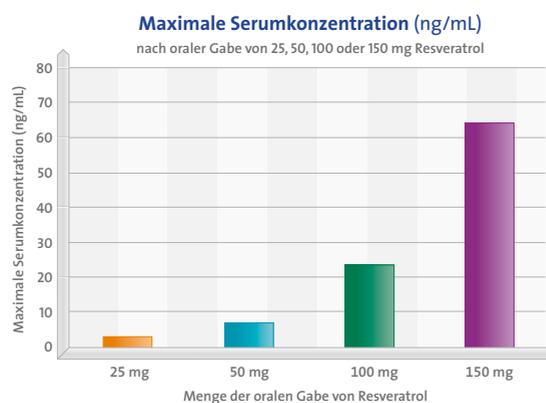
Dies war eine doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Sicherheit von Trans-Resveratrol.

In vier Gruppen zu zehn gesunden erwachsenen Probanden (fünf männlichen und fünf weiblichen) wurden zwei Probanden für die Gabe des Placebos und acht Probanden für die Gabe von Trans-Resveratrol 25, 50, 100 oder 150 mg, sechs mal/Tag, für dreizehn Dosen randomisiert.

Die maximalen Plasmakonzentrationen von Trans-Resveratrol wurden 0,8–1,5 h nach Gabe von Trans-Resveratrol erreicht. Nach der 13. Gabe von Trans-Resveratrol 25, 50, 100 und 150 mg betrug die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) 3,89, 7,39, 23,1 und 63,8 ng/mL, und die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC_{0-tau}) belief sich auf 3,1, 11,2, 33,0 und 78,9 ng·h/mL.

Die interindividuelle Variabilität war groß, mit Variationskoeffizienten > 40%. Die Halbwertszeit von Trans-Resveratrol betrug 1–3 h nach einmaligen Gaben und 2–5 h nach wiederholten Gaben. Die minimalen Konzentrationen (C_{min}) waren < oder = 1 ng/mL nach 25 und 50 mg, 3 ng/mL nach 100 mg und < 10 ng/mL nach 150 mg. Die Pharmakokinetik von Trans-Resveratrol zeigte zirkadiane Variation. Die unerwünschten Ereignisse waren leicht ausgeprägt und zwischen allen Gruppen ähnlich.

Aus den Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass die wiederholte Gabe gut verträglich war, jedoch trotz der verwendeten hohen Dosen und kurzen Verabreichungsintervalle verhältnismäßig niedrige Trans-Resveratrol-Konzentrationen im Plasma hervorrief. Die Bioverfügbarkeit war nach morgendlicher Gabe höher.



Resveratrol: biologische und therapeutische Implikationen.

Resveratrol (3,4',5 Trihydroxystilben), ein natürlich vorkommendes Molekül, das als ein Phytoalexin bekannt ist, wird von Pflanzen als Reaktion auf Angriffe durch Pilze, Bakterien oder andere schädliche Substanzen synthetisiert; man weiß auch, dass es eine ganze Reihe herzschtützender Wirkungen besitzt.

In jüngster Zeit haben Studien gezeigt, dass Resveratrol vor den Stoffwechseleränderungen schützt, die mit überkalorischer Ernährung bei Mäusen mit induzierter Insulinresistenz, Hyperglykämie und Dyslipidämie einhergehen. Trotz beeindruckender Fortschritte in Bezug auf Diagnose und Behandlung sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen weiterhin ein ernsthaftes klinisches Problem und eine Bedrohung für die Gesundheit der Bevölkerung.

Das Stoffwechselsyndrom, das zeigt, welche Personen ein höheres Risiko in Bezug auf Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben, tritt in der westlichen Welt mittlerweile schon mit einer Häufigkeit von nahezu 25% auf. Wenn das Stoffwechselsyndrom als genaues Gegenteil der Kalorienrestriktion angesehen werden kann, dann können Wirkstoffe, die Kalorienrestriktion imitieren, einen neuen therapeutischen Zugang zur Verhinderung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bieten.

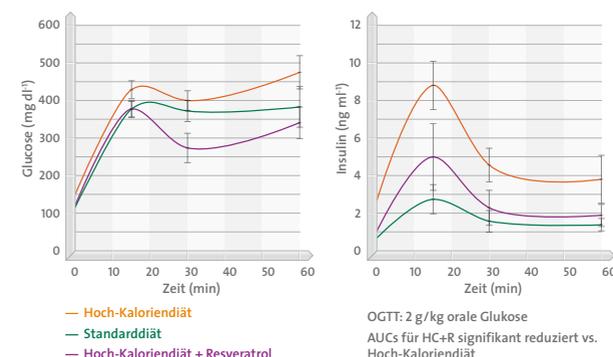
Die Autoren erörtern die herzschtützenden Wirkungen von Resveratrol und beleuchten seine Rolle in der Glukose-Homöostase und im Fettstoffwechsel bei Mäusen. Da es mit der Fähigkeit ausgestattet ist, die schädlichen Wirkungen übermäßiger Kalorienzufuhr zu verhindern und schädliche kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern, verdient Resveratrol es, dass richtige klinische Untersuchungen in Bezug auf seine Wirksamkeit bei der Behandlung von Stoffwechselerkrankungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen durchgeführt werden.

Literaturhinweis

J Cardiometa Syndr
2009 Spring;
4(2):102-6
(ISSN: 1559-4572)

Sadruddin S; Arora R

Department of Medicine, Chicago Medical School, North Chicago, IL 60064, USA.



Ergänzung der Ernährung mit Resveratrol vermindert die Plaque-Pathologie in einem transgenen Modell der Alzheimer'schen-Krankheit.

Literaturhinweis

Neurochem Int 2009 Feb; 54(2):111-8 (ISSN: 0197-0186)

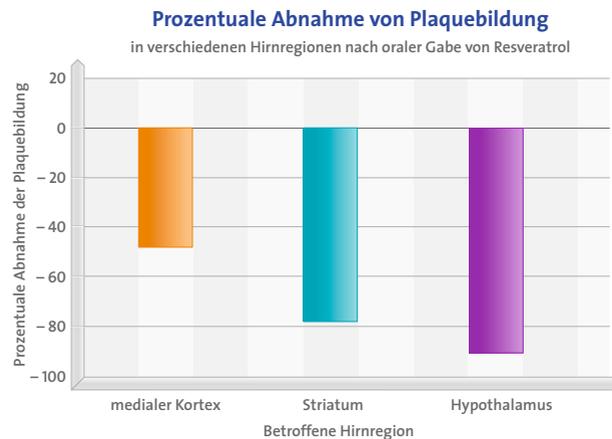
Karuppagounder SS; Pinto JT; Xu H; Chen HL; Beal MF; Gibson GE

Department of Neurology and Neurosciences, Weill Medical College of Cornell University, Burke Medical Research Institute, 785 Mamaronck Ave., White Plains, NY 10605, USA

Resveratrol, ein in Rotwein, Erdnüssen, Sojabohnen und Granatäpfeln enthaltenes Polyphenol, besitzt eine breite Palette biologischer Wirkungen. Da die Eigenschaften von Resveratrol zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen ideal erscheinen, wurde seine Fähigkeit zur Verringerung von Amyloid-Plaques geprüft.

Mäusen wurden fünfundvierzig Tage lang klinisch mögliche Dosen von Resveratrol gefüttert. Weder Resveratrol, noch dessen konjugierte Metabolite konnten im Gehirn festgestellt werden. Dennoch verringerte Resveratrol die Plaquebildung regionsspezifisch. Die größten Reduktionen im von Plaques eingenommenen prozentuellen Bereich wurden im medialen Kortex (-48%), Striatum (-89%) und Hypothalamus (-90%) beobachtet. Die Veränderungen traten ohne erkennbare Aktivierung von SIRT-1 oder Veränderungen in der APP-Prozessierung auf. Jedoch sank das Glutathion im Gehirn um 21% und das Cystein im Gehirn stieg um 54% an. Die Erhöhung des Cysteins und die Verringerung des Glutathions steht möglicherweise mit der verminderten Plaquebildung in Verbindung.

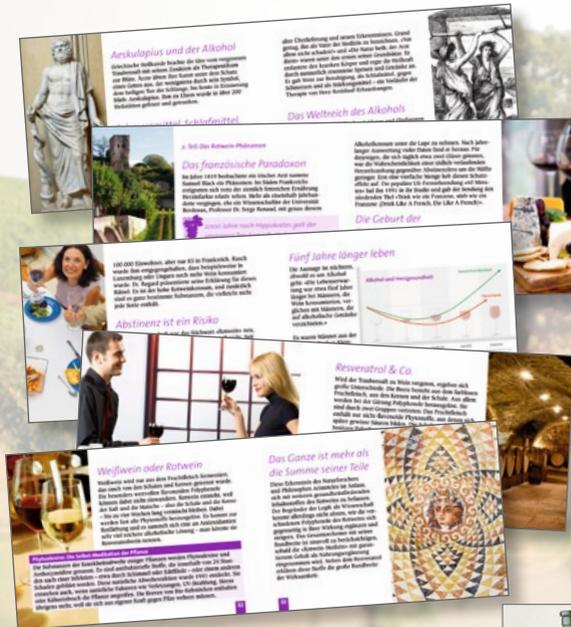
Diese Studie stützt die These, dass der Beginn von neurodegenerativen Erkrankungen durch Verwendung chemopräventiver Wirkstoffe in der Ernährung verzögert oder abgemildert werden kann, die vor Beta-Amyloid-Plaque-Bildung und oxidativem Stress schützen.



Bestellen Sie kostenlos unsere Praxisbroschüre:

Altersbremse Resveratrol

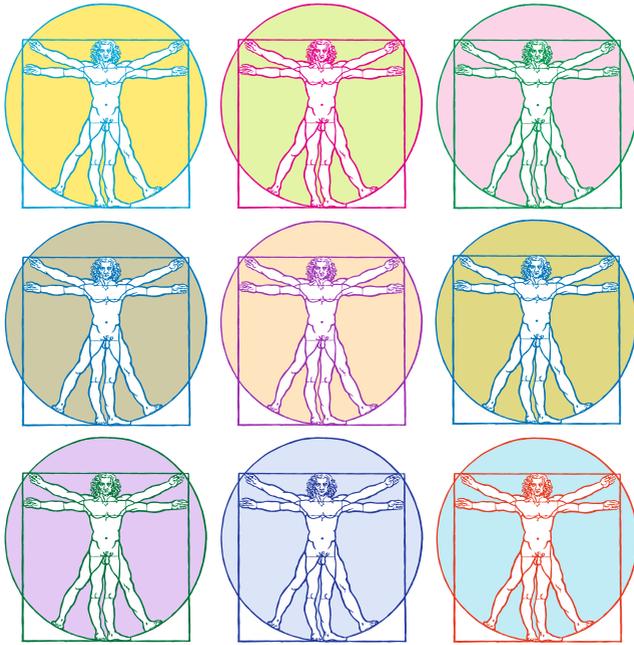
Länger jung mit der Rotweinmedizin



Aus dem Inhalt der Broschüre:
 Das französische Paradoxon
 Die Geburt der Rotwein-Medizin
 Heilmittel mit Tradition
 Abstinenz ist ein Risiko
 Kapsel statt Glas
 Fünf Jahre länger leben

Demenz-Prophylaxe
 Radikalen-Killer aus der Beere
 Mehr Fettverbrennung
 Weißwein oder Rotwein

Kostenlose Info-Hotline: 00800-1570 1570 | Internet: www.resverol.com



VitaBasix[®]

Stop Aging. Start Living!

LHP Inc., P.O. Box 4237
NL-6202 WB Maastricht

Tel.: 00800-1570 1570
Fax: 00800-1570 1590

oder 0031-43-7999 317
oder 0031-43-7999 335

www.vitabasix.com
info@vitabasix.com