

МИМЕТИЦИ НА КАЛОРИЙНАТА РЕСТРИКЦИЯ КАТО ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД ПРИ МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ

Клементина Монева-Маринова, Стефка Вълчева-Кузманова

*Катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия,
Факултет по медицина, Медицински университет – Варна*

CALORIC RESTRICTION MIMETICS AS A THERAPEUTIC APPROACH TO METABOLIC SYNDROME

Klementina Moneva-Marinova, Stefka Valcheva-Kuzmanova

*Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology and Therapeutics,
Faculty of Medicine, Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Калорийната рестрикция представлява ограничаване на калорийния внос без достигане на състояние на малнутриция и повлиява множество клетъчни сигнални пътища. Експериментални данни сочат, че това води до увеличаване продължителността на живота или на здравословното състояние при някои безгръбначни и гръбначни организми, включително и при бозайници. Някои субстанции, които могат да бъдат приемани с храната или в лекарствена форма, имат свойствата да споделят същите механизми на действие и да наподобяват тези ефекти. Те са известни като миметици на калорийната рестрикция (МКР). Това, което ги обединява, е способността им да предизвикват автофагия чрез стимулиране деацетилирането на клетъчни протеини. В допълнение те повлияват енергийния метаболизъм и намаляват оксидативния стрес.

Настоящият обзор има за цел да проучи механизмите и очакваните резултати от влиянието на МКР при метаболитен синдром с акцент върху полифеноли и метформин. Влиянието им върху въглехидратната и липидната обмяна, антиоксидантното и противовъзпалителното им действие, модулиращото действие върху чревния микробиом ги очертават като подходяща интервенция в борбата с метаболитния синдром. Тези ефекти се дължат, поне отчасти, на способността им да активират клетъчни сигнални пътища, присъщи за калорийната рестрикция, като аденозин монофосфат-активираната протеин киназа, целеви протеин

ABSTRACT

Caloric restriction is a reduction in caloric intake without reaching a state of malnutrition, and it affects multiple cellular signaling pathways. Experimental data shows that this leads to an increase in longevity or in maintaining a healthy state for an extended period in both invertebrates and vertebrates, including mammals. Certain food compounds or drugs possess the ability to replicate these effects through shared mechanisms; they are known as caloric restriction mimetics (CRM). What they have in common is the ability to induce autophagy by stimulating deacetylation of cellular proteins. In addition, they modulate energy metabolism and reduce oxidative stress.

The current review aims to explore mechanisms and potential outcomes of CRM utilization in addressing metabolic syndrome, with an emphasis on polyphenols and metformin. Their influence on carbohydrate and lipid metabolism, their antioxidant and anti-inflammatory actions, as well as their modulation of gut microbiota emphasize their suitability for managing metabolic syndrome. These effects are at least partially mediated by the same cellular signaling pathways that are activated by caloric restriction, such as adenosine monophosphate-activated protein kinase, mammalian target of rapamycin (mTOR), sirtuins, peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α), and many others, participating in complex interactions.

The data suggests that CRM is an innovative approach in the prevention and therapy of age-related and non-communicable diseases, showcasing significant potential for targeting metabolic syndrome.

на рапамицин при бозайниците (mTOR), сиртуини, пероксизом пролифератор-активиран рецептор гама-коактиватор 1 алфа (PGC-1 α) и много други, които са включени в комплексни взаимодействия.

Данните сочат, че МКР са иновативен подход в превенцията и терапията на възрастово обусловени и социалнозначими заболявания с голям потенциал за приложение при метаболитен синдром.

Ключови думи: полифеноли, сиртуини, автофагия, аденозин монофосфат-активираната протеин киназа

Ефекти на калорийната рестрикция (КР)

Калорийната рестрикция (КР) представлява ограничаване на калорийния внос с хроничен или интермитентен характер без достигане на състояние на малнутриция. Тя провокира голям научен интерес поради множеството данни, че увеличава както средната, така и максималната продължителност на живота и/или на здравословно състояние при много организми, включително при гризачи и при хора. Намалването на калорийния прием води до увеличаване продължителността на живота при дрожди (*Saccharomyces cerevisiae*), червеи (*Caenorhabditis elegans*), плодови мухи (*Drosophila melanogaster*) и някои бозайници (11). Освен това калорийната рестрикция води до понижен риск от редица хронични заболявания, в това число неопластични, сърдечносъдови, невродегенеративни, затлъстяване и диабет тип 2 (13). КР понижава нивата на инсулин на гладно и телесната температура, интерпретирани като “маркери на дълголетието”, в мултицентровото рандомизирано контролирано проучване CALERIE при здрави индивиди на възраст между 21 и 50 години (16). То установява намалване на съотношението общ холестерол/HDL, намалване на систолното и диастолното кръвно налягане, стойностите на С-реактивен протеин, подобряване на инсулиновата чувствителност, като резултатите запазват статистическа значимост след приравняване на относителния принос на загуба на тегло към промяната на тези параметри (9). Въпреки множеството доказани ползи и сравнителната безопасност на интервенцията някои странични ефекти са описани - развитие на анемия, компрометиране на имунитета, фертилността и костната плътност (18), което прави КР неподходяща при определени групи хора.

Keywords: polyphenols, sirtuins, autophagy, adenosine monophosphate-activated protein kinase

Механизми на действие на КР

Един от основните механизми, по които КР води до тези ефекти, е активиране на процеса автофагия. Автофагията осъществява елиминирание на увредени органели и протеини от клетката с цел поддържане на нейната функционалност (12), а активността на този процес постепенно намалява в естествения ход на живота. Калорийната рестрикция повлиява различни пътища на сигнализация в клетката: активира аденозин монофосфат-активираната протеин киназа (АМРК), която от своя страна потиска киназната активност на целевия протеин на рапамицин при бозайниците (mTOR) - известен като инхибитор на автофагията; активира сиртуините - клас сигнални протеини, които са важни фактори за редица клетъчни процеси, включително за автофагията (12). При бозайници тези ефекти се медиатират от SIRT1, SIRT3 и SIRT6 (7). Сиртуините са никотинамид-зависими хистонов деацетилази, чиито експресия и активност се повишават в условията на КР (11). Важен сигнален път, въввлечен в медиране ефектите на КР, е също инсулин/инсулиноподобен растежен фактор. КР инхибира тази сигнализация, което води до стимулиране на транскрипционния фактор FOXO, който потенцира процеса на автофагия. Друг главен регулатор на автофагията е протеиновото ацетилиране, което обикновено я потиска, докато протеиновото деацетилиране я стимулира (12). Установено е, че КР води до понижаване на телесната температура, като това понижаване се смята за един от механизмите на удължаване продължителността на живота; при животни, отглеждани при по-висока от обичайната температура, типичните ефекти на КР не се наблюдават (11). КР повлиява благоприятно микробиома

(18), като по този начин създава условия за подобряване на метаболитното здраве.

Метаболитен синдром (МС), калорийна рестрикция (КР) и миметици на калорийната рестрикция (МКР)

МС представлява съвкупност от компоненти - висцерално затлъстяване, високо кръвно налягане, дислипидемия, нарушена глюкозна обмяна, като в основата им стоят инсулинова резистентност и хронично нискостепенно възпаление. Първоначалният и задължителен подход за успешното повлияване на МС неминуемо включва промяна в начина на живот - в състава и режима на хранене и във физическата активност, независимо дали към него ще се започне и фармакологично лечение. Един от най-ефективните методи за постигане на тези цели е КР. При пациенти с метаболитен синдром КР намалява телесното тегло, подобрява нивата на инсулин и глюкоза на гладно, липидния профил и понижава нивата на провъзпалителни цитокини (18). С оглед на трудното придържане към калорийна рестрикция в дългосрочен план при хора и описаните възможни нежелани ефекти идеята за индуциране на същите биохимични промени в организма с нутритивна или фармакологична интервенция изглежда привлекателна както за много учени, така и за обществото. Някои вещества с природен или синтетичен произход имат свойството да активират в организма процеси, подобни на тези, наблюдавани при КР. Те са известни като миметици на калорийната или на енергийната рестрикция. Съществуват различни дефиниции за миметици на калорийната рестрикция (МКР). Ingram и съавт. (2006) определят като МКР вещество, което наподобява метаболитните, хормонални и физиологични ефекти на КР, не намалява приема на храна в дългосрочен план, активира пътища на стресов отговор и води до ефекти върху дълголетието и намаляване на възрастово обусловените заболявания както КР (8). Смята се, че жителите на японската префектура Окинава --доскоро познати като най-дълголетните хора в света, дължат дълголетието си на КР и на присъствието на МКР в храната им (5). Влиянието на МКР е тясно свързано с тяхната способност да предизвикват автофагия чрез стимулиране деацетилирането на клетъчни протеини (6). Към утвърдените и към потенциалните МКР принадлежат фитопродукти, синтетични молекули, както и някои адипокини (3). По-голямата част от проучванията, засягащи МКР, са проведени в посока тяхното приложение в борбата с възрастово обусловени заболявания. Честота-

та на МС и на съпътстващите го състояния също нараства с напредване на възрастта въпреки заплашителната тенденция за все по-ранна изява и засягане дори на хора в детска и юношеска възраст.

МКР осъществяват кардиопротективни ефекти. С оглед на високия си енергоразход, сърцето е един от органите с най-голяма гъстота на митохондрии в клетките (15). Митохондриите заемат централна роля в поддържането на енергийната хомеостаза в клетките. Митохондриалната дисфункция - явление, което се наблюдава по-често с остаряването на организма, но и може да бъде ускорено под влиянието на различни екзогенни фактори като например хранително претоварване, води до повишени нива на свободни кислородни радикали. От друга страна, стимулиране на митохондриалната биогенеза подобрява антиоксидантния контрол. Митохондриалната дисфункция е основно явление, въввлечено в патогенезата на метаболитния синдром и съпътстващите го сърдечносъдови усложнения. Следователно за жизнеспособността на кардиомиоцитите е ключово пълноценното протичане на автофагия с цел отстраняване на дисфункционални митохондрии - процес, стимулиран от МКР (15). В допълнение МКР повишават и митохондриалната биогенеза чрез потенциация на пероксизом-пролифератор-активиран рецептор гама-коактиватор 1 алфа (PGC-1 α) - главен регулатор на енергийния метаболизъм.

Полифеноли

Полифенолите са едни от най-проучваните натурални субстанции, наподобяващи КР. Освен че имат способността да индуцират автофагия, някои от тях модулират експресията на про-и антиапоптотични фактори, повлияват митохондриалните функции, неутрализират свободни радикали и предотвратяват протеинова агрегация (20). Те намаляват оксидативния стрес и потискат възпалителния отговор. Ресвератролът е полифенолно съединение от групата на стилбените, откривано в голяма концентрация в червеното грозде и в червеното вино. Той привлича голям научен интерес с присъствието си в средиземноморската диета, която е с множество доказани ползи за здравето според големи епидемиологични проучвания. Основен механизъм, по който ресвератрол действа като МКР, е активирането на SIRT1 (4). Приложението му удължава живота при експерименти с някои безгръбначни, риби, както и при мишки на високо-калорийна диета (11). Друг основен механизъм при ресвератрол и други полифеноли е активирането

на аденозин монофосфат-активираната протеин киназа (АМПК), която участва в регулацията на окислението на мастни киселини, синтеза на триглицериди и холестерол, глюкозния метаболизъм, протеиновата синтеза, възпалението и др. (19) Множество експериментални и клинични данни посочват дисрегулацията на АМПК като патогенетичен фактор при метаболитния синдром и асоциираните с него състояния и очертават нейната стимулация като възможен таргет в лечението на МС (17). Експерименталните данни потвърждават протективните свойства на ресвератрол спрямо кардиометаболитни нарушения - описани са вазодилатиращи и противовъзпалителни свойства, подобряване на глюкозния и липидния статус, предотвратяване развитието на инсулинова резистентност, инхибиране на процеса на атеросклероза (18). Част от тези ефекти са потвърдени в клинични проучвания с хора, макар че различията във формата и дозата на приложение, както и ниската бионаличност (но висока при метаболитите на ресвератрол) водят до получаване на двупосочни резултати (18).

Данни за механизми и ефекти, наподобяващи тези на КР, има и за други представители на полифенолните съединения. Сред фенолните киселини автофагия-индуциращи свойства са описани за кафеената и за галовата киселина, за които е известно също, че активират АМПК, стимулират протеиновото деацетилиране и водят до удължена продължителност на живота (12). От групата на флавоноидите кверцетин и мирицетин индуцират автофагия, намаляват протеиновото ацетилиране, активират SIRT1 (12). Докато ресвератрол и кверцетин действат като деацетилазни активатори, то куркумин и епигалокатехин галат са ацетилтрансферазни инхибитори (15).

Метформин

Метформинът е перорално лекарство от групата на бигванидите, използвано при диабет тип 2, което води до повишаване на инсулиновата чувствителност. Бигванидите водят началото си от френския люляк - *Galega officinalis*. Едни от най-проучените механизми на действие на метформин са активирането на АМПК, инхибирането на mTOR и стимулирането на SIRT1 (18). Ефектите на метформин върху продължителността на живота, върху глюкозния метаболизъм, както и противовъзпалителното му действие се медиират и от промяна в чревната микробиота - увеличаване популациите на родове *Lactobacillus*, *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Butyrivimonas* и *Parabacteroides* (10). При опити с *C. elegans* и с мишки метформин удължава про-

дължителността на живота и на здравословното състояние (10). Ефективността на метформин в условията на МС при хора е отдавна известна и доказана (14). Той повлиява нарушената глюкозна регулация, затлъстяването и чернодробната дисфункция (1). Успешно подобрява хиперинсулинемията и дислипидемията и предотвратява прогресията на нарушения глюкозен толеранс в диабет тип 2, като понижава маркерите на възпалението и индекса на телесната маса, включително при приложение в детска възраст (2). В допълнение към многофакторното му действие метформинът се отличава с голям клиничен опит - от 1957 г. насам, със сравнително безопасен профил и е наличен под формата на генерично лекарство, което го прави и финансово достъпен. Всички тези характеристики го асоциират с голям потенциал за приложение като МКР и в гериатричната медицина и го очертават като може би единствения представител на досега известните МКР с вече утвърдено приложение при МС.

За МКР са спрягани още инхибитори на гликолизата, прекурсори на никотинамид аденин динуклеотид, полиамини като спермидин, салицилова киселина и производните ѝ като ацетилсалицилова киселина и други (6). С нарастване на научния интерес и познанията в областта все повече вещества подлежат на скрининг за свойства, наподобяващи КР.

Плейотропните ефекти на МКР може да се окажат уместен подход срещу мултифакторната патогенеза на МС. Остават обаче много въпросителни. Отговорът на даден организъм към калорийна рестрикция трудно може да бъде предвиден с точност. Той може да бъде модулиран от състава на приеманата храна, физическата активност, пола, както и от генетични фактори (5). Настоящият здравен статус също може да бъде модулиращ фактор. Експериментални данни сочат, че ефектите, наподобяващи тези на КР, се проявяват по-отчетливо при патологични състояния, отколкото при здрави животни (3). Клиничните проучвания, макар и много ограничени на брой, също насочват към възможно терапевтично приложение на МКР. Има по-малко данни за полза от профилактичната им употреба при здрави индивиди. До момента няма данни кои биха били оптималните дози на повечето МКР за таргетиране на МС и понижаване на сърдечносъдовия риск. Безспорна е необходимостта от клинични проучвания с по-голям брой участници, лонгитудинално проследяване в условията на МС, определяне на доза-отговор зависимостта и изясняване на други обстоятелства,

преди да бъде възможно позиционирането на МКР в лечението на МС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МКР са иновативен подход в профилактиката и терапията на възрастово обусловени и социалнозначими заболявания. Влиянието им върху въглехидратната и липидната обмяна, антиоксидантното и противовъзпалителното им действие, модулиращите ефекти върху чревния микробиом ги очертават като подходяща интервенция в борбата с метаболитния синдром. Предклинични и клинични данни потвърждават благоприятното им въздействие върху компонентите на МС и цялостното им влияние в посока понижаване на сърдечносъдовите рискови фактори. Промените в начина на живот, които са трудно постижими за болшинството пациенти с МС, а същевременно лежат в основата на успешния контрол на сърдечносъдовия риск, могат да открият поне частична алтернатива в лицето на МКР. Голяма част от спряганите за МКР субстанции са в клинична употреба от много години, с добре познат профил на безопасност и финансово достъпни. Всички тези фактори свидетелстват за потенциално ефективното и лесно осъществимо приложение на МКР при МС.

ЛИТЕРАТУРА

- Adeshirlarijaney A, Zou J, Tran HQ, Chassaing B, Gewirtz AT. Amelioration of metabolic syndrome by metformin associates with reduced indices of low-grade inflammation independently of the gut microbiota. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019; 317(6):E1121-E1130. doi: 10.1152/ajpendo.00245.2019.
- Bassols J, Martínez-Calcerrada JM, Osiniri I, et al. Effects of metformin administration on endocrine-metabolic parameters, visceral adiposity and cardiovascular risk factors in children with obesity and risk markers for metabolic syndrome: A pilot study. *PLoS One.* 2019; 14(12):e0226303. doi:10.1371/journal.pone.0226303.
- Chiba T, Tsuchiya T, Komatsu T, Mori R, Hayashi H, Shimokawa I. Development of calorie restriction mimetics as therapeutics for obesity, diabetes, inflammatory and neurodegenerative diseases. *Curr Genomics.* 2010; 11(8):562-567. doi:10.2174/138920210793360934.
- Gabandé-Rodríguez E, Gómez de Las Heras MM, Mittelbrunn M. Control of Inflammation by Calorie Restriction Mimetics: On the Crossroad of Autophagy and Mitochondria. *Cells.* 2019; 9(1):82. doi: 10.3390/cells9010082.
- Giacomello E, Toniolo L. The Potential of Calorie Restriction and Calorie Restriction Mimetics in Delaying Aging: Focus on Experimental Models. *Nutrients.* 2021; 13(7):2346. doi: 10.3390/nu13072346.
- Hofer SJ, Davinelli S, Bergmann M, Scapagnini G, Madeo F. Caloric Restriction Mimetics in Nutrition and Clinical Trials. *Front Nutr.* 2021; 8:717343. doi: 10.3389/fnut.2021.717343.
- Hoong CWS, Chua MWJ. SGLT2 Inhibitors as Calorie Restriction Mimetics: Insights on Longevity Pathways and Age-Related Diseases. *Endocrinology.* 2021; 162(8):bqab079. doi: 10.1210/endoctr/bqab079.
- Ingram DK, Zhu M, Mamczarz J, Zou S, Lane MA, Roth GS, deCabo R. Calorie restriction mimetics: an emerging research field. *Aging Cell.* 2006; 5(2):97-108. doi: 10.1111/j.1474-9726.2006.00202.x.
- Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, et al. 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. doi:10.1016/S2213-8587(19)30151-2.
- Kulkarni AS, Gubbi S, Barzilay N. Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging. *Cell Metab.* 2020; 32(1):15-30. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.001.
- Lee SH, Min KJ. Caloric restriction and its mimetics. *BMB Rep.* 2013; 46(4):181-187. doi:10.5483/bmbrep.2013.46.4.033.
- Madeo F, Carmona-Gutierrez D, Hofer SJ, Kroemer G. Caloric Restriction Mimetics against Age-Associated Disease: Targets, Mechanisms, and Therapeutic Potential. *Cell Metab.* 2019; 29(3):592-610. doi: 10.1016/j.cmet.2019.01.018.
- Martel J, Chang SH, Wu CY, Peng HH, Hwang TL, Ko YF, Young JD, Ojcius DM. Recent advances in the field of caloric restriction mimetics and anti-aging molecules. *Ageing Res Rev.* 2021; 66:101240. doi: 10.1016/j.arr.2020.101240.
- Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005; 142(8):611-9. doi: 10.7326/0003-4819-142-8-200504190-00009.
- Pang L, Jiang X, Lian X, Chen J, Song EF, Jin LG, Xia ZY, Ma HC, Cai Y. Caloric restriction-mimetics for the reduction of heart failure risk in aging heart: with consideration of gender-related differences. *Mil Med Res.* 2022; 9(1): 33. doi: 10.1186/s40779-022-00389-w.
- Redman LM, Ravussin E. Caloric restriction in humans: impact on physiological, psychological,

- and behavioral outcomes. *Antioxid Redox Signal*. 2011; 14(2):275-87. doi: 10.1089/ars.2010.3253.
17. Ruderman NB, Carling D, Prentki M, Cacicedo JM. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2013; 123(7):2764-72. doi: 10.1172/JCI67227.
 18. Voglhuber J, Ljubojevic-Holzer S, Abdellatif M, Sedej S. Targeting Cardiovascular Risk Factors Through Dietary Adaptations and Caloric Restriction Mimetics. *Front Nutr*. 2021; 8:758058. doi: 10.3389/fnut.2021.758058.
 19. Xu W, Luo Y, Yin J et al. Targeting AMPK signaling by polyphenols: a novel strategy for tackling aging. *Food Funct*. 2023; 14:56-73. doi: 10.1039/D2FO02688K.
 20. Yessenkyzy A, Saliev T, Zhanaliyeva M, Masoud AR, Umbayev B, Sergazy S, Krivykh E, Gulyayev A, Nurgozhin T. Polyphenols as Caloric-Restriction Mimetics and Autophagy Inducers in Aging Research. *Nutrients*. 2020; 12(5):1344. doi: 10.3390/nu12051344.

Адрес за кореспонденция:
Клементина Монева-Маринова
Катедра по фармакология и клинична
фармакология и терапия
ул. „Марин Дринов“ 55
Варна, 9000
e-mail: klementina.moneva@gmail.com