

SAMe

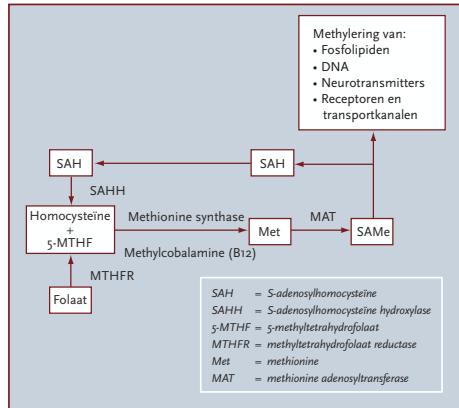
De biochemische sleutel voor hersenen, lever en gewrichten

S-Adenosyl Methionine (SAMe) is in 1953 in Italië ontdekt. Het is een erg goed onderzochte voedingsstof en behoort inmiddels tot de best onderbouwde nutriënten die in de complementaire praktijk worden ingezet. Het is essentieel in tenminste 35 biochemische processen, waaronder de processen die betrokken zijn bij de structuur van celmembranen, bij de aanmaak van neurotransmitters en andere stoffen die invloed hebben op emoties en stemmingen. SAMe komt nauwelijks in de voeding voor, maar kan in het lichaam worden gevormd door combinatie van adenosinetriphosfaat (ATP) en het aminozuur L-methionine. Naarmate de mens ouder wordt, neemt het vermogen om SAMe zelf aan te maken drastisch af. Methyleringsreacties kunnen daardoor minder goed verlopen. Wat exact de gevolgen daarvan zijn, is nu een belangrijk onderwerp van onderzoek. Maar het wekt geen verbazing dat de best onderbouwde toepassingen van SAMe liggen op het gebied van artrose, dementie en stemmingsstoornissen; aandoeningen die veel bij ouderen worden aangetroffen. Een verstoorde methylering kan echter op elke leeftijd optreden. Eén van de best onderbouwde toepassingen van SAMe is depressie. Met SAMe zijn vergelijkbare resultaten te bereiken als met reguliere antidepressiva, met als voordeel dat het sneller werkt en minder bijwerkingen heeft.



Aldert Hoogland studeerde Voeding van de Mens aan de Wageningen Universiteit en is nu orthomoleculair voedingskundige. Hij publiceert regelmatig over de invloed van nutriënten op de gezondheid.

Aldert Hoogland



Afbeelding 1. De methyleringscyclus.

Na het doneren van een methylgroep wordt SAMe via S-adenosylhomocysteïne omgezet in homocysteïne. Uit homocysteïne kan SAMe worden teruggevormd. Daarbij wordt homocysteïne eerst omgezet in methionine, doordat het een methylgroep krijgt van een folaatzuur afgeleide verbinding: 5-methyltetrahydrofolaat (5-MTHF). Vitamine B12 treedt daarbij op als cofactor. Een functionele deficiëntie van folaatzuur of vitamine B12 leidt dan ook tot een verhoogd homocysteïnegehalte.

Werking

Het belang van SAMe voor het lichaam wordt door biochemici vaak vergeleken met dat van ATP. SAMe vervult namelijk een groot aantal sleutelfuncties in de menselijke biochemie [1,2] doordat het de belangrijkste methyl donor is. Na het doneren van een methylgroep kan de verbruikte SAMe weer hergebruikt worden, mits voldoende foliumzuur en vitamine B12 aanwezig is (zie afbeelding 1).

De methylgroepen die SAMe kan doneren, zijn belangrijk in een groot aantal metabolische processen. SAMe functioneert als methyl donor cofactor voor tyrosinehydroxylase, het snelheidsbepalende enzym in de synthese van serotonine, noradrenaline en dopamine [3]. SAMe-afhankelijke methyleringsreacties zijn ook nodig bij de synthese van adrenaline en melatonine. Verder levert SAMe methylgroepen voor de activatie van talloze andere essentiële stoffen, zoals hormonen, eiwitten, fosfolipiden, DNA-regulatieproteïnen, spermidine, spermine en de zwavelhoudende aminozuren cysteïne en taurine.

Funcatiegebieden

Gezien het fundamentele belang van methylering zijn de functiegebieden van SAMe velerlei:

- Productie en effectiviteit van neurotransmitters:** SAMe kan de bloed-hersensbarrière passeren. In de hersenen beïnvloedt SAMe, via het methyleringsproces, de productie en effectiviteit van stemmingsbepalende neurotransmitters als noradrenaline, dopamine, serotonine en melatonine [3]. SAMe verbetert zowel de productie van deze neurotransmitters als de gevoeligheid van de receptoren [4]. Ook andere stoffen die belangrijk zijn voor de stofwisseling van hersenen en zenuwcellen, worden positief beïnvloed [5,6].
- Myelinisatie en regeneratie van zenuwweefsel:** een gestoorde methylering is waarschijnlijk één van de belangrijkste oorzaken van demyelinisatie, de degeneratie van de beschermende myelineschede die zenuwcellen omringt [6]. Mogelijk is SAMe ook op andere manieren belangrijk voor regeneratie van zenuwweefsel [7].
- Leverstofwisseling:** in de lever is SAMe nodig als methyl donor bij de productie van glutathion, een belangrijke antioxidant en ontgifter. Glutathion inactieveert toxische stoffen zoals alcohol, en beschermt zo de lever. SAMe-tekort blijkt de celgroei en -reparatie in de lever negatief te beïnvloeden [8,9].
- Genexpressie:** aangezien genexpressie een proces is dat voor een belangrijk deel gereguleerd wordt door methyleringsprocessen, ligt het voor de hand dat SAMe hierin een belangrijke rol speelt. Methylering van RNA, vooral transfer-RNA, is net zo belangrijk als DNA-methylering bij de proteïnesynthese. Aandoeningen die samenhangen met overproductie door genen als gevolg van verlies van epigenetische controlemechanismen, zijn waarschijnlijk gebaat bij SAMe-toediening. Dit wordt momenteel onder meer onderzocht bij de ziekte van Alzheimer [10,11].
- Celgroei en celdifferentiatie:** SAMe en arginine katalyseren de productie van diverse stoffen die belangrijk zijn voor celgroei en celdifferentiatie.
- Kraakbeenstofwisseling:** SAMe is essentieel bij de productie van kraakbeen, de exacte mechanismen moeten echter nog worden opgehelderd [12-14].

“Review-artikelen en meta-analyses concluderen dat SAMe beter is dan placebo en even effectief als tricyclische antidepressiva”

Indicaties

Verstoringen van het methyleringsproces gaan gepaard met een verhoogd homocysteïnegehalte en liggen aan de basis van een groot aantal ziektebeelden, waarvan atherosclerose en de ziekte van Alzheimer de bekendste zijn. Vanwege het fundamentele belang van dit proces zijn de gevolgen van een verstoring ook nog op veel andere manieren terug te vinden. SAMe is daardoor breed inzetbaar. Met name in de therapie van depressie, leverziekten en gewichts-aandoeningen zijn hoopgevende resultaten bereikt.

- Depressie:** SAMe speelt een belangrijke rol bij de regulatie van de stemming. Bij patiënten met zware depressie blijken lage SAMe-spiegels in de hersenvloei stof en het bloed voor te komen [15,16]. Wanneer deze patiënten SAMe gaan nemen, blijkt er een duidelijk significant verband te zijn tussen de SAMe-spiegels in het plasma en de mate van klinische vooruitgang. Ook stijgt bij hen de hoeveelheid serotonine en dopamine, evenals de binding van deze neurotransmitters aan hun receptoren [4]. Stemmingsverbetering als gevolg van reguliere antidepressiva blijkt ook te kunnen worden gelinkt aan stijging van de SAMe-spiegels [4]. Een derde van de patiënten met depressie blijkt deficiënt te zijn aan foliumzuur (gemeten in de rode bloedcellen in plaats van in het serum) en/of vitamine B12 [15,17,18]. Dit kan leiden tot een verhoogd homocysteïnegehalte. Bij patiënten waar dat het geval is, blijkt ook vaker depressie voor te komen [18,19]. Ook blijkt bij depressieve patiënten significant vaker een mutatie voor te komen van het gen dat codeert voor het enzym dat zorgt voor de vorming van 5-MTHF (het methyleen-tetrahydrofolaat reductase-enzym, MTHFR). De effectiviteit van dit enzym is daardoor meer dan de helft minder [19,20]. Diverse grote review-artikelen en meta-analyses komen tot de conclusie dat SAMe beter is dan placebo en even effectief als tricyclische antidepressiva [3-5,21-25]. Gecombineerd gebruik versterkt de werking van reguliere antidepressiva [23]. De antidepressieve werking van SAMe is meestal al in de eerste week te merken [21,26], in tegenstelling tot veel reguliere antidepressiva, die soms pas na weken effectief zijn.



- Dementie:** bij dementie worden vaak lage SAMe-spiegels in de hersenvloei stof aangetroffen. Veranderingen in DNA-methylering als gevolg van veroudering, spelen een belangrijke rol in de etiologie van dementie, met name die van het Alzheimer-type. Een tekort aan methyl donor, zoals SAMe, speelt daarbij een belangrijke rol [1,6,10,11]. >>

• **Leveraandoeningen:** patiënten met leveraandoeningen, zoals cirrose, hebben vaak lage concentraties methionine in hun bloed, mogelijk als gevolg van een verminderd vermogen om SAME te vormen. Onderzoek heeft aangetoond dat SAME de lever kan helpen in geval van hepatitis, levercirrose en bij leverbeschadiging door medicijnen [9,27,28].

• **Artrose:** SAME wordt ook veel ingezet bij gewrichtsaandoeningen. Het is een belangrijke stof in de synoviaalvloeistof. Toediening van SAME blijkt pijnstillend en ontstekingsremmend te werken bij artrose. Daarnaast stimuleert het op een nog niet opgehelderde manier de synthese van proteoglycanen en langs deze weg mogelijk ook de hersynthese van kraakbeen. In een overzichtartikel over een onderzoek onder in totaal 22.000 artrosepatiënten, werd geconcludeerd dat SAME bij deze aandoening even effectief is als niet-steroïde anti-ontstekingsmedicatie, maar dat het beter wordt getolereerd [12-14].

Contra-indicaties

Patiënten met een bipolaire stoornis kunnen door het gebruik van SAME (net als bij reguliere antidepressiva) in een manische fase geraken. Dergelijke patiënten kunnen een ziekelijke opgewektheid vertonen, die gepaard gaat met sterke ongeremdheid in tal van psychische functies. Als het gebruik van SAME wordt gestopt, verdwijnt deze toestand weer. Het gebruik van SAME bij deze patiënten wordt daarom afgeraden [5,29]. Overigens kan ook bij patiënten bij wie nooit eerder manie of een bipolaire stoornis is geconstateerd, in sommige gevallen na gebruik van SAME een manische toestand optreden [30].

“Toediening van SAME blijkt pijnstillend en ontstekingsremmend te werken bij artrose”

Bijwerkingen

Afgezien van manie, zijn van SAME nauwelijks bijwerkingen bekend. Alleen van hoge doseringen die bij depressies worden gebruikt (1600 mg), zijn in enkele gevallen bijwerkingen als een droge mond en misselijkheid bekend. Hoge doseringen moeten daarom geleidelijk worden opgebouwd.

Omdat SAME wordt omgezet in homocysteïne, zijn er door sommigen zorgen geuit over een mogelijk verhogend effect van SAME op het homocysteïnegehalte. Dit effect blijkt echter niet op te treden [29]. Een verhoogd homocysteïnegehalte kan worden behandeld door additionele therapie met vitamine B6, vitamine B12 en foliumzuur.

Interacties

Er is een geval gerapporteerd van serotoninesyndroom na combinatie van SAME en clomipramine [31], maar verder is er nauwelijks informatie beschikbaar over interactie van SAME met reguliere medicatie of natuurgeneesmiddelen.

Dosering

Voor de meeste aandoeningen is 200 tot 600 mg actieve SAME per dag voldoende, eventueel voorafgegaan door een aantal weken hoog doseren (800 tot 1200 mg per dag). Een effectieve dosering voor depressie is echter 800-1600 mg per dag. Hoge doseringen moeten geleidelijk worden opgebouwd in verband met het vermijden van misselijkheid en gastrointestinale storingen. Oraal toegediende SAME wordt goed opgenomen en is na inname in significante hoeveelheden in het bloed terug te vinden [29].

SAME kan het beste worden ingenomen op een lege maag. Een maagsap-resistente coating biedt bescherming tegen afbraak in de zure maag.

“Oraal toegediende SAME wordt goed opgenomen en is na inname in significante hoeveelheden in het bloed te vinden.”

Kwaliteitsaspecten

In het lichaam komt SAME uitsluitend in een bepaalde ruimtelijke configuratie (S,S-vorm) voor. De synthetische R,S-vorm heeft deze ruimtelijke configuratie niet, waardoor het niet werkzaam is. In voedings-supplementen is het daarom belangrijk dat SAME wordt verwerkt die afkomstig is uit fermentatie. Bij fermentatie wordt uitsluitend S,S-SAME geproduceerd. Tijdens productie en opslag is het helaas (nog) onvermijdelijk dat circa 20% van deze S,S-vorm zich omvormt tot de R,S-vorm. Daarna ontstaat een evenwicht.

Het is ook belangrijk dat de SAME gestabiliseerd is. Onbeschermde (kristallijne) SAME is erg gevoelig voor warmte en vocht en zal snel zijn werking verliezen. Omdat kwalitatief goede, gestabiliseerde SAME moeilijk te produceren is, is het nogal kostbaar. Het is daarom belangrijk om SAME van gegarandeerde kwaliteit te kopen. Goedkoop kan betekenen dat het een inferieur, onstabiel product betreft dat geen resultaat zal opleveren.

Een goedkoper alternatief dat op eenzelfde manier werkt als SAME, is het nutriënt trimethylglycine (TMG, ook wel betaine genoemd), maar dat is veel minder goed onderzocht [32]. Ook foliumzuur en vitamine B12 helpen het lichaam om zelf SAME aan te maken. <<

Referenties

1. Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside—molecular basis of a pleiotropic molecule. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(5):1151S-7S
2. Lieber CS, Packer L. S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects—an introduction. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(5):1148S-50S
3. Papakostas CI, Alpert JE, Fava M. S-adenosyl-methionine in depression: a comprehensive review of the literature. *Curr Psychiatry Rep.* 2003;5(6):460-6
4. Bell KM, Potkin SG, Carreon D, et al. S-adenosylmethionine blood levels in major depression: changes with drug treatment. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1994;154:15-8
5. Mischoulon D, Fava M. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of depression: a review of the evidence. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(5):1158S-61S
6. Bottiglieri T, Hyland K, Reynolds EH. The clinical potential of ademetionine (S-adenosyl-methionine) in neurological disorders. *Drugs.* 1994;48(2):137-52

7. Cestaro B. Effects of arginine, S-adenosylmethionine and polyamines on nerve regeneration. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1994;154:32-41
8. Mato JM, Corrales FJ, Lu SC, et al. S-Adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function. *FASEB J.* 2002;16(1):15-26
9. Lieber CS. S-adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(5):1183S-7S
10. Scarpa S, Cavallaro RA, D'Anselmi F, et al. Gene silencing through methylation: an epigenetic intervention on Alzheimer disease. *J Alzheimers Dis.* 2006;9(4):407-14
11. Tchanchou F, Graves M, Ortiz D, et al. S-adenosyl methionine: A connection between nutritional and genetic risk factors for neurodegeneration in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging.* 2006;10(6):541-4
12. di Padova C. S-adenosylmethionine in the treatment of osteoarthritis. Review of the clinical studies. *Am J Med.* 1987;83(5A):60-5
13. Najm WI, Reinsch S, Hoehler F, et al. S-adenosyl methionine (SAME) versus celecoxib for the treatment of osteoarthritis symptoms: a double-blind cross-over trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2004;5:6
14. Soeken KL, Lee WL, Bausell RB, et al. Safety and efficacy of S-adenosylmethionine (SAME) for osteoarthritis. *J Fam Pract.* 2002;51(5):425-30
15. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, et al. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(2):228-32
16. Bottiglieri T, Hyland K. S-adenosylmethionine levels in psychiatric and neurological disorders: a review. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1994;154:19-26
17. Carney MW, Chary TK, Laundry M, et al. Red cell folate concentrations in psychiatric patients. *J Affect Disord.* 1990;19(3):207-13
18. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, et al. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. *Am J Psychiatry.* 2002;159(12):2099-101
19. Bjelland I, Tell GS, Vollset SE, et al. Folate, vitamin B12, homocysteine, and the MTHFR 677C>T polymorphism in anxiety and depression: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(6):618-26
20. Arinami T, Yamada N, Yamakawa-Kobayashi K, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase variant and schizophrenia/depression. *Am J Med Genet.* 1997;74(5):526-8
21. Shippy RA, Mendez D, Jones K, et al. S-adenosylmethionine (SAM-e) for the treatment of depression in people living with HIV/AIDS. *BMC Psychiatry.* 2004;4:38
22. Williams AL, Girard C, Lui D, et al. S-adenosylmethionine (SAME) as treatment for depression: a systematic review. *Clin Invest Med.* 2005;28(3):132-9
23. Alpert JE, Papakostas G, Mischoulon D, et al. S-adenosyl-L-methionine (SAME) as an adjunct for resistant major depressive disorder: an open trial following partial or nonresponse to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(6):661-4
24. Bressa GM. S-adenosyl-L-methionine (SAME) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1994;154:7-14
25. Spillmann M, Fava M. S-adenosylmethionine in psychiatric disorders. Historical perspective and current aspects *CNS Drugs.* 1996;6:416-25
26. Fava M, Giannelli A, Rapisarda V, et al. Rapidity of onset of the antidepressant effect of parenteral S-adenosyl-L-methionine. *Psychiatry Res.* 1995;56(3):295-7
27. Lieber CS. Alcohol: its metabolism and interaction with nutrients. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:395-430
28. Rambaldi A, Glud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD002235
29. Gören JL, Stoll AL, Damico KE, et al. Bioavailability and lack of toxicity of S-adenosyl-L-methionine (SAME) in humans. *Pharmacotherapy.* 2004;24(11):1501-7
30. Kagan BL, Sultz DL, Rosenlicht N, et al. Oral S-adenosylmethionine in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 1990;147(5):591-5
31. Iruela LM, Minguez L, Merino J, et al. Toxic interaction of S-adenosylmethionine and clomipramine. *Am J Psychiatry.* 1993;150(3):522
32. Betaine. *Monograph. Altern Med Rev.* 2003;8(2):193-6.



PROBIOTICA, NU VOOR ALLE LEEFTIJDEN

De opbouw van de bacteriële flora in de darm begint al bij de geboorte. Daarna vraagt het behoud van een gezonde darmflora het hele leven aandacht. Door tal van factoren kan de darmflora veranderen. Bij de aanpak van een dergelijke verandering is de leeftijdsfase heel bepalend. Bonusan heeft drie probiotica in het assortiment die inspelen op verschillende veranderingen in de flora: **Darmocare Infantis**, **Darmocare Extra forte** en **Darmocare Extensis**.

Wilt u meer informatie over Bonusan of over de specifieke toepassingsgebieden van Bonusan Probiotica? **Kijk op www.bonusan.nl/vademecum.**
Bonusan BV T: (0186) 651 022 E: info@bonusan.nl



BONUSAN

**FYTOTHERAPIE EN ORTHOMOLECULAIRE
THERAPIE VOOR DE PRAKTIJK**