

## Spermidin: Aktuelle Studiendaten und Praxis

Karin Gruber, Alexander Haslberger\*

*Das endogen produzierte und mit Nahrungsmitteln aufgenommen Spermidin stellt sich immer mehr als eine Substanz mit vielversprechenden gesundheitsförderlichen und den Alterungsprozess positiv beeinflussenden Eigenschaften heraus. Zahlreiche Studien liefern Hinweise auf Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System, Nerven- und Immunsystem sowie Entstehung und Entwicklung von Tumoren. Bei der Aufnahme durch Nahrungsmittel oder Nahrungsergänzungsmittel spielt die Dosierung offenbar eine wichtige Rolle.*

Bei Spermidin handelt es sich um ein hochkonserviertes ubiquitäres Polyamin, das aus endogener Synthese, alimentärer Aufnahme und Produktion durch (Darm)Mikrobiota stammt. Die Namensgebung geht auf das besonders hohe Vorkommen in menschlichen Samenzellen zurück.

Spermidin ist an der Aufrechterhaltung der Zellhomöostase beteiligt, spielt bei einer Vielzahl zellulärer Prozesse wie Proliferation und Wachstum, Regeneration von Geweben und Regulation der Translation mit. [1] Spermidin entfaltet anti-inflammatorische Effekte und wirkt Alterungsprozessen entgegen.

Ein zentraler Mechanismus bei den durch Spermidin vermittelten Effekten spielen Induktion und Aktivierung der Autophagie, deren Nachlassen als einer der wichtigsten Treiber des Alterungsprozess gesehen wird. [2] Wie eine Reihe von Tierstudien gezeigt hat, kann die Lebensspanne von Modellorganismen von der Hefe über die Taufliege bis zur Maus und Ratte durch Aktivierung der Autophagie verlängert werden. Dies kann grundsätzlich über zwei Schienen ausgelöst werden – entweder eine strenge Kalorienrestriktion oder auch durch die sogenannten Kalorienrestriktions- bzw. Fastenmimetika, zu denen Spermidin zählt.

An Modellorganismen wie Hefe, Fadenwurm (*Caenorhabditis elegans*), Taufliege (*Drosophila melanogaster*) und Maus konnte gezeigt werden, dass eine Supplementierung mit Spermidin zu einer signifikanten Verlängerung der Lebensspanne führt, was mit kardio- und neuroprotektiven Wirkungen sowie einem Hintanhalten der Immunoseneszenz in Verbindung gebracht wird [3].

Humandaten lassen beim Menschen zumindest eine Korrelation zwischen dem Spermidinspiegel im Serum und der Lebensspanne erkennen. So ist der mit zunehmendem Alter an sich sinkende Spermidinspiegel bei Hochbetagten deutlich erhöht [4]. Eine groß angelegte prospektive Kohortenstudie (Bruneck Study) hat in einer Auswertung nach 20 Jahren gezeigt, dass eine höhere alimentäre Aufnahme von Spermidin mit einer deutlich reduzierten Mortalität einhergeht. [5] Im Vergleich zum Risikoquotient von 1,0 in der Gruppe mit der geringsten Aufnahme von Spermidin lag er in der Gruppe mit der höchsten Aufnahme bei 0,56, was einer Reduktion von rund 40 % entspricht. Auf die Lebenserwartung umgelegt entspricht das einer Zunahme von 5,7 Jahren.

### Spermidin und Kardiovaskuläres System

Die altersbedingte kardiale Hypertrophie konnte im Mausmodell durch Spermidin deutlich verringert und die diastolische Herzfunktion alter Tiere soweit verbessert werden, dass sie derjenigen junger Individuen entsprach. [3] Dieser Effekt war unabhängig davon, ob die

Supplementierung bereits in früher oder erst in später Lebensphase einsetzte. Autophagie, Mitophagie und mitochondriale Respiration in Kardiomyozyten waren erhöht und man geht davon aus, dass die mechano-elastische Eigenschaften der Herzmuskelzellen verbessert wurden.

Die kardialen Messwerte und Entzündungsparameter bei Leberzirrhose induzierter Herzmuskelerkrankungen verschlechterten sich bei Ratten mit Spermidinsupplementierung deutlich weniger. [6]

Spermidin beeinflusst offenbar auch atherosklerotische Prozesse. Im Mausmodell wurden in Zusammenhang mit einer Spermidinsupplementierung reduzierte nekrotische Kerne atherosklerotischer Plaques und Lipidakkumulationen festgestellt. [7].

Ebenfalls im Mausmodell wurde gezeigt, dass entzündliche Veränderungen in Aorta und Aortenklappen bei alten Tieren unter Spermidinsupplementierung deutlich reduziert werden konnten. [8] Damit einhergehend wurde eine deutlich weniger ausgeprägte Verkürzung der Telomere registriert, wobei es sich um einen bisher noch nicht beobachteten „Anti-Aging“-Effekt von Spermidin handeln könnte.

Im Hypertonie-Rattenmodell waren als Folge einer Spermidinsupplementierung ein verminderter systemischer Blutdruck und eine reduzierte kardiale Hypertrophie zu sehen [9].

Humandaten aus der Bruneck-Studie zeigen eine Assoziation von spermidinreicher Ernährung und geringerem Blutdruck. [3] Die Differenz im systolischen Blutdruck zwischen der Tertile mit der höchsten und der geringsten Aufnahme von Spermidin betrug 2,84 mmHG (-5.17, -0,50,  $p=0.017$ )

Die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie mit 44 gesunden Probanden lassen einen Einfluss auf das Atheroskleroserisiko annehmen. [10] Die Verumgruppe erhielt 12 Wochen lang mit *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* und Arginin angereichertes Joghurt – eine Kombination, die einen Anstieg des Spermidinvorläufers Putrescin bewirkt. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe nahmen normales Joghurt zu sich. Am Ende des Untersuchungszeitraums wurde in der Verumgruppe ein signifikant erhöhter reaktiver Hyperämie-Index gemessen, was eine verbesserte Endothelfunktion anzeigt.

Oxidativer Stress und reduzierte Autophagie-Aktivität sind bei entzündlichen Prozessen und kardiovaskulären Erkrankungen häufig anzutreffen. Die Behandlung isolierter Thrombozyten der Risikogruppen Raucher, Patienten mit metabolischem Syndrom oder Vorhofflimmern mit Autophagie-Aktivatoren einschließlich Spermidin reduzierte die Aggregationsneigung und den oxidativen Stress signifikant. [11]

Eine prospektive Kohortenstudie hat ergeben, dass ein höherer Serumspermidinspiegel mit einer besseren Prognose nach Herzinfarkt einhergeht [12]. In die Studie mit einem Follow-up von 12,3 Monaten im Mittel waren 377 Patienten nach akutem Myokardinfarkt eingeschlossen. Im Vergleich zur Hazard Ratio 1,0 in der Gruppe mit dem niedrigsten Spermidinspiegel ( $\leq 7,59$  ng/ml) lag die Hazard Ratio für ein Rezidiv in der Gruppe mit dem höchsten Spermidinspiegel ( $\geq 15,38$  ng/ml) bei 0,450.

Nervensystem und Gehirn

Der mit zunehmendem Alter abnehmende Spermidinspiegel betrifft auch Gehirn und Nervensystem. Das ist auch bei der Fruchtfliege der Fall, mit der als Modellorganismus das erste Mal neuroprotektive Effekte von Spermidin nachgewiesen werden konnten. Der Spermidinspiegel im Gehirn alter Tiere konnte auf das Niveau junger Tiere gehoben, das Nachlassen des olfaktorischen Kurz- und Mittelzeitgedächtnisses gebremst werden. [13]

Die Zufuhr von Spermidin erhöhte die Leistungsfähigkeit des Gehirns rasch alternder Mäuse, die Tiere schnitten bei Gedächtnistests signifikant besser ab und wiesen besseres räumliches Lernen auf. [14] Spermidin unterstützt die Funktion der Mitochondrien und reduziert Entzündungsmediatoren und neuronale Apoptose. [15]

Die Bildung fehlgefalteter Proteine in den Gehirnen alter Mäuse wurde unter Spermidin hintangehalten, was auf einen verstärkten autophagievermittelten Abbau von Beta-Fibrillen zurückgeführt wurde. [16] Im Alzheimer-Modell bei Mäusen verringerte Spermidin lösliches Beta-Amyloid und pro-inflammatorische Zytokine. [17]

Im Rattenmodell wurden in Folge einer Spermidingabe ebenfalls eine erhöhte Autophagie-Aktivität und reduzierte Entzündungsmarker registriert. [18] Die Tiere zeigten sich weniger ängstlich, das Erkundungsverhalten war gesteigert.

Beim Menschen zeigte die Auswertung von Daten aus der Bruneck-Studie eine positive Korrelation zwischen der alimentären Aufnahme von Spermidin und der kognitiven Leistungsfähigkeit anhand des Abschneidens im Mini-Mental-Status-Tests. [14] Zudem war ein geringeres Risiko kognitiver Einschränkungen mit zunehmendem Alter festzustellen.

Die Korrelation der Serumspermidinspiegel mit leichten kognitiven Einschränkungen wurde in einer Longitudinalstudie mit 3.774 Teilnehmern mit einem Durchschnittsalter von 57,4 Jahren untersucht. [19] Dabei zeigte sich eine – allerdings nicht lineare – positive Korrelation zwischen dem Spermidinspiegel und dem Risiko leichter kognitiver Einschränkungen.

Eine höhere alimentäre Zufuhr von Spermidin wurde unabhängig von der kognitiven Leistungsfähigkeit mit einem größeren Hippocampusvolumen, größerer mittlerer kortikaler Dicke und größerer kortikaler Dicke in Parietal- und Temporallappen – häufig von Alzheimer betroffene Regionen – assoziiert. [20]

In die Auswertung einer randomisierten kontrollierten Phase-IIa-Studie waren 28 Personen einbezogen, die subjektiv empfundene kognitive Einschränkungen berichteten. [21] Nach 12 Wochen war die Gedächtnisleistung in der mit 1,2 mg Spermidin pro Tag supplementierten Gruppe (Alter im Mittel 70,4 Jahre) moderat erhöht.

Die folgende Phase-IIb-Studie mit 100 Probanden (Alter im Mittel 69) und einer Dauer von 12 Monaten ergab keine Unterschiede zwischen der Spermidingruppe (0,9 mg pro Tag) und der Placebogruppe bezüglich der Gedächtnisleistung. [22]. Einer explorativen Analyse zufolge erscheinen positive Effekte auf Entzündungsvorgänge und verbales Gedächtnis möglich.

Im Rahmen einer multizentrischen Studie wurde der Einfluss einer Spermidinsupplementation auf die kognitive Leistungsfähigkeit von 85 Bewohner betreuter Einrichtungen im Alter zwischen 60 und 96 Jahren erhoben. [23] Über den Zeitraum von 12 Wochen erhielten die Studienteilnehmer mit Spermidin angereichertes Frühstücksgebäck entsprechend einer Menge von 3,3 oder 1,9 mg pro Tag. Dabei wurde von einem Plus von 35 bzw. 20 % im Vergleich zur durchschnittlichen Aufnahme ausgegangen. Bei höherer Spermidinaufnahme wurde eine

leichte Steigerung der kognitiven Leistungsfähigkeit berichtet, vor allem bei milder kognitiver Beeinträchtigung.

### Immunsystem

Eine unterstützende Wirkung auf das Immunsystem wurde für Spermidin mehrfach nachgewiesen. [1] Im Mausmodell war die Immunantwort auf bakterielle Infektionen erhöht, die Immunantwort auf Impfungen älterer Mäuse konnte durch Spermidin verbessert werden.

Im Psoriasis-Mausmodell konnte Spermidin die Aktivierung inflammatorischer dendritischer Zellen unterdrücken und die Symptomatik bessern. [24]

Polyamine und Kynurenin als Bestandteile immunregulatorischer Regelkreise wird immuntherapeutisches Potenzial bei Autoimmunerkrankungen (und Krebs) zugesprochen. [25].

Die Umgehung der Autophagie gehört zu den Strategien einiger Viren. Zellkulturversuche liefern Hinweise, dass Autophagie-Aktivatoren die Virusreplikation drastisch verringern können. [26] Dies trifft bei Inkubation mit Spermidin sowohl vor als auch nach Infektion zu.

Die Autophagie-Aktivität und Funktionalität isolierter B-Lymphozyten älterer Personen wurde durch Spermidin verbessert. [27] Vergleichbare Ergebnisse wurden bei T-Lymphozyten erzielt. [28]

### Tumore

Die Wechselwirkungen zwischen Polyaminen und Tumorentstehung bzw. -wachstum sind komplex und ambivalent. Polyamine spielen eine essenzielle Rolle bei Wachstumsvorgängen und tatsächlich wurden bei einigen Tumorerkrankungen gesteigerte Syntheseaktivität und erhöhte Polyaminspiegel registriert. [29] Ansätze, das Tumorstadium über diese Schiene zu bremsen, blieben bisher auf einige wenige Tumorarten, zum Beispiel Subtypen von Brustkrebs, beschränkt und führten zu geringem Erfolg. [30]

Therapeutische Effekte von Fastenmimetika wurden in einem spezifischen Zusammenwirken mit Chemotherapeutika und Immuncheckpoint-Inhibitoren beschrieben. [31]

Andererseits wurde im Mausmodell eine gesteigerte Immunantwort auf Tumore beschrieben. [1]

### Dosierung und Sicherheit

Basierend auf Toxizitätsstudien wird der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) im Mausmodell bei 5 g/kg KG angesetzt. [32]

Bei der Untersuchung kardioprotektiver Effekte im Rattenmodell zum Beispiel lag der Dosisbereich zwischen 5 und 50 mg/kg KG. [6] Die Wirkung war dosisabhängig, wobei bei 10 mg/kg KG signifikante positive Effekte beobachtet wurden.

Die alimentäre Spermidinaufnahme des Menschen weist je nach Ernährungsgewohnheiten starke Schwankungen auf und wird auf 5 und 25 mg und mehr pro Tag geschätzt. [33] Die Aufnahme in der EU liegt im Durchschnitt bei 12,6 mg pro Tag mit höheren Werten in Spanien und Italien, was der mediterranen Ernährung zugeschrieben wird.

Spermidin ist in zahlreichen Lebensmitteln enthalten, wobei Weizen- und Sojabohnenkeime mit 200 bis 300 mg/kg Trockengewicht zu den Spitzenreitern zählen, ebenso Pilze wie Shiitake mit 500 bis 700 mg. Der hohe Gehalt von Spermidin in gereiftem Käse ist vor allem auf die Aktivität der beteiligten Mikroorganismen zurückzuführen.

In der Bruneck-Studie wurde eine Korrelation zwischen höherer Spermidinaufnahme und positiven Effekten in Bezug auf Morbidität und Mortalität festgestellt. [5]

Für die Einnahme von Spermidin als Nahrungsergänzungsmittel wird in der EU eine Obergrenze von 6 mg pro Tag empfohlen. [34]

Die in Humanstudien verwendete Dosierung von 1,2 bzw. 0,9 mg Spermidin pro Tag entspricht etwa 10 Prozent der alimentären Aufnahme in Industrieländern. [22] Bei einem Körpergewicht von 70 kg entsprechen 1,2 bzw. 0,9 mg pro Tag etwa 0,017 bzw. 0,013 mg/kg KG. Die Autoren vermuten, dass die Dosis von 0,9 mg pro Tag nicht ausreicht, um Effekte auf kognitiver Ebene zu erzielen. Unter [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) sind derzeit mehrere Studien in der Vorbereitungsphase registriert, in denen auch höhere Dosierungen von Spermidin bis zu 6 mg pro Tag eingesetzt werden.

Die verfügbare Menge von Spermidin im Organismus wird durch endogene Synthese, Produktion durch Darmmikrobiota und exogene Zufuhr bestimmt – und durch den katabolen Stoffwechsel und die renale Ausscheidung moduliert. [35] Exogene Polyamine werden im Dünndarm rasch resorbiert und zu einem großen Anteil in Geweben aufgenommen. [36]

#### Nahrungsergänzungsmittel und Spermidin Gehalt

Die vielversprechenden Studienergebnisse zu Spermidin haben großes Interesse an entsprechenden Supplementen geweckt. Es steht eine Reihe von Produkten verschiedener Hersteller zur Verfügung, deren Qualität für Konsumenten schwierig einzuschätzen ist. Bestimmt wird die Qualität von Spermidinpräparaten durch Ausgangsmaterial, wobei gekeimter Weizen herausragt, Produktionsbedingungen, Konzentration und Galenik, die der luftempfindlichen Substanz gerecht wird. Wie eine Vergleichsstudie zum Inhalt verschiedener Produkte gezeigt hat, weist deren Spermidin Gehalt Unterschiede bis zu zwei Größenordnungen auf (siehe Tabelle).

<b>Spermidin Gehalt ausgewählter Nahrungsergänzungsmittel</b>	
<b>Produkt</b>	<b>Spermidin (mg/g)</b>
Tecsperm	9,836
Spermidin ERWO	3,504
Zein Pharma Spermidin Mono	2,030
Spermidin Köhler, Köhler Pharma GmbH	1,995
BIOGENA Spermidin Superior	1,753
B1 Life Spermidine	1,583

Longevity Labs spermidineLIFE Original 365+	1,112
Sinoplasin Spermidin	0,637
Spermidin Supplementa	0,081

Quelle: Chemcon, Technisches Büro für technische Chemie GmbH, Juli 2022

### Autoren

Dr. Karin Gruber, Medical Writer, Severingasse 13/19, 1090 Wien, [gruber.karin@gmail.com](mailto:gruber.karin@gmail.com)

\* Korrespondierender Autor: Univ.-Doz. Dr. Alexander Haslberger, Department für Ernährungswissenschaften, Universität Wien, Althanstraße 14, 1090 Wien, [alexander.haslberger@univie.ac.at](mailto:alexander.haslberger@univie.ac.at)

### Literatur

1 Madeo F, Eisenberg T, Pietrocola F, et al. Spermidine in health and disease. *Science* 2018; 359: eaan2788

2 Rubinsztein DC, Marino G & Kroemer G. Autophagy and Aging. *Cell* 2011; 146: 682-695

3 Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, et al. Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. *Nat Med* 2016; 22: 1428–1438

4 Pucciarelli S, Moreschini B, Micozzi D, et al. Spermidine and Spermine Are Enriched in Whole Blood of Nona/Centenarians. *Rejuvenation Res* 2012; 15: 590–595

5 Kiechl S, Pechlaner R, Willeit P, et al. Higher spermidine intake is linked to lower mortality: a prospective population-based study. *Am J Clin Nutr* 2018; 108: 371–380

6 Sheibani M, Nezamoleslami S, Mousavi SE, et al. Protective Effects of Spermidine Against Cirrhotic Cardiomyopathy in Bile Duct-Ligated Rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2020; 76: 286–295

7 Michiels CF, Kurdi A, Timmermanns JP, et al. Spermidine reduces lipid accumulation and necrotic core formation in atherosclerotic plaques via induction of autophagy. *Atherosclerosis* 2016; 251: 319–327

8 Wirth A, Wolf B, Huang CK, et al. Novel aspects of age-protection by spermidine supplementation are associated with preserved telomere length. *GeroScience* 2021; 43: 673–690

9 Eisenberg T, Abdellatif M, Zimmermann A, et al. Dietary spermidine for lowering high blood pressure. *Autophagy* 2017; 13: 767–769

10 Matsumoto M, Kitada Y & Naito Y. Endothelial Function is improved by Inducing Microbial Polyamine Production in the Gut: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2019; 11: 1188

11 Carnevale R, Nocella C, Schiavon S, et al. Beneficial effects of a combination of natural product activators of autophagy on endothelial cells and platelets. *Br J Pharmacol* 2021; 178: 2146–2159

12 Yu Z, Jiao Y, Zhang J, et al. Effect of Serum Spermidine on the Prognosis in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Cohort Study. *Nutrients* 2022; 14: 1394

13 Gupta VK, Scheunemann L, Eisenberg T, et al. Restoring polyamines protects from age-induced memory impairment in an autophagy-dependent manner. *Nat Neurosci* 2013; 16: 1453–1460

- 14 Schroeder S, Hofer SJ, Zimmermann A, et al. Dietary spermidine improves cognitive function. *Cell Rep* 2021; 35: 108985
- 15 Xu TT, Li H, Dai Z, et al. Spermidine and spermine delay brain aging by inducing autophagy in SAMP8 mice. *Aging* 2020; 12: 6401–6414
- 16 De Risi M, Torromino G, Tufano M, et al. Mechanisms by which autophagy regulates memory capacity in ageing. *Aging Cell* 2020; 19: e13189
- 17 Vemula PK, Jing Y, Cicolini J, et al. Altered brain arginine metabolism with age in the APP<sub>swE</sub>/PSEN1<sub>dE9</sub> mouse model of Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2020; 140: 104798
- 18 Filfan M, Olaru A, Udristoiu I, et al. Long-term treatment with spermidine increases health span of middle-aged Sprague-Dawley male rats. *GeroScience* 2020; 42: 937–949
- 19 Xu J, Sun Z, Zhang R, et al. Non-linear association between serum spermidine and mild cognitive impairment: Results from a cross-sectional and longitudinal study. *Front Aging Neurosci* 2022; 14: 924984
- 20 Schwarz C, Horn N, Benson G, et al. Spermidine intake is associated with cortical thickness and hippocampal volume in older adults. *NeuroImage* 2020; 221: 117132
- 21 Wirth M, Benson G, Schwarz C, et al. The effect of spermidine on memory performance in older adults at risk for dementia: A randomized controlled trial. *Cortex* 2018; 109: 181–188
- 22 Schwarz C, Benson C, Horn N, et al. Effects of Spermidine Supplementation on Cognition and Biomarkers in Older Adults With Subjective Decline – A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2213875
- 23 Pekar T, Bruckner K, Pauschenwein-Frantsich S et al. The positive effect of spermidine in older adults suffering from dementia. *Wien Klin Wochenschr* 2021; 133: 484–491
- 24 Li G, Ding H, Yu X, et al. Spermidine Suppresses Inflammatory DC Function by Activating the FOXO3 Pathway and Counteracts Autoimmunity. *iScience* 2019; 23: 100807
- 25 Proietti E, Rossini S, Grohmann U, et al. Polyamines and Kynurenines at the Intersection of Immune Modulation. *Trends Immunol* 2020; 41: 1037–1050
- 26 Gassen NC, Niemeyer D, Muth D, et al. SKP2 attenuates autophagy through Beclin1-ubiquitination and its inhibition reduces MERS-Coronavirus infection. *Nat Commun* 2019; 10: 5770
- 27 Zhang H & Simon AK. Polyamines reverse immune senescence via the translational control of autophagy. *Autophagy* 2020; 16: 181–182
- 28 Alsaleh G, Panse I, Swadling L, et al. Autophagy in T cells from aged donors is maintained by spermidine and correlates with function and vaccine response. *eLife* 2020; 9: e57950
- 29 Casero RA, Stewart TM & Pegg AE. Polyamine metabolism and cancer: treatments, challenges and opportunities. *Nat Rev Cancer* 2018; 18: 681–695
- 30 Akinyele O & Wallace HM. Characterising the Response of Human Breast Cancer Cells to Polyamine Modulation. *Biomolecules* 2021; 11: 743
- 31 Lévesque S, Le Naour J, Pietrocola F, et al. A synergistic triad of chemotherapy, immune checkpoint inhibitors, and caloric restriction mimetics eradicates tumors in mice. *Oncoimmunology* 2019; 8: e1657375
- 32 Schwarz C, Stekovic S, Wirth M, et al. Safety and tolerability of spermidine supplementation in mice and older adults with subjective cognitive decline. *Aging* 2018; 10: 19-33

33 Munoz-Esparza NC, Latorre-Moratalla ML, Comas-Baste O et al. Polyamines in Food. *Front Nutr* 2019; 6: 108

34 Durchführungsverordnung (EU) 2017/2470 der Kommission vom 20. Dezember 2017 zur Erstellung der Unionsliste der neuartigen Lebensmittel gemäß der Verordnung (EU) 2015/2283 des Europäischen Parlaments und des Rates über neuartige Lebensmittel, Fassung vom 05.12.2021

35 Madeo F, Bauer MA, Carmona-Gutierrez D et al. Spermidine: a physiological autophagy inducer acting as an anti-aging vitamin in humans? *Autophagy* 2019; 15: 165–168

36 Milovic V. Polyamines in the gut lumen: bioavailability and biodistribution. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1021–1025