

OPEN ACCESS

Upravil:

Patricia Conway,
Univerzita Nového Jižního
Walesu,
Austrálie

Zhodnotil:

Sofie Lautrup,
Univerzita v Oslu, Norsko
Alice E. Kane,
Harvard Medical School,
Spojené státy americké

*Korespondence:

Hao Huang
hank@effepharm.com

Specializovaná

sekce: Tento článek byl
zaslán do časopisu *Nutrition
in Aging and Healthy*

Longevity,

sekce časopisu

Frontiers in Aging

(Hranice stárnutí)

Přijato: 10. ledna 2022

Přijato: 02. března 2022

Zveřejněno: 05 May 2022

Citace:

Huang H (2022) Multicentrická,
randomizovaná, dvojitě zaslepená,
paralelní, placebem kontrolovaná
studie k hodnocení účinnosti a
bezpečnosti orálně podávaného
doplňku stravy Uthever (NMN
Supplement) u dospělých středního a

in Aging placebo kontrolovaná studie zaměřená na hodnocení účinnosti a bezpečnosti orálně podávaného doplňku stravy Uthever (NMN Supplement) u dospělých středního věku a starších osob

Hao Huang*

Effepharm (Shanghai) Co., Ltd., Šanghaj, Čína

Cíl: Cílem studie bylo vyhodnotit účinek NMN proti stárnutí a jeho bezpečnost v dvojité zaslepené, paralelní, randomizované kontrolované klinické studii.

Metody: Studie byla provedena na 66 zdravých osobách ve věku 40 až 65 let, které měly užívat dvě kapsle (každá obsahovala 150 mg NMN nebo škrobového prášku) jednou denně po snídani po dobu 60 dnů.

Výsledky: V 30. den se hladina $NAD^+ / NADH$ v séru výrazně zvýšila, a to o 11,3 %, zatímco u skupiny s placebem se nezměnila vůbec. Na konci studie, tj. 60. den, se hladina $NAD^+ / NADH$ oproti výchozí hodnotě dále zvýšila o 38 %, zatímco ve skupině s placebem o pouhých 14,3 %. V případě SF 36 došlo v 60. den u skupiny Uthever ke zvýšení o 6,5 %, zatímco u skupiny s placebem pouze o 3,4 %. Na konci studie vykázal průměrný HOMA IR index u skupiny Uthever zvýšení o 0,6 % a u skupiny s placebem o 30,6 % oproti výchozí hodnotě.

Závěr: Zvýšení hladin $NAD^+ / NADH$ ve 30. a 60. den ukázalo potenciál Utheveru zvýšit hladinu NAD^+ v buňkách, což souvisí s vyšší hladinou energie a účinkem proti stárnutí. Zvýšená citlivost na inzulín byla rovněž spojena s působením proti stárnutí. Ve skupině užívající přípravek Uthever nedošlo k žádné pozoruhodné změně skóre HOMA, zatímco ve skupině užívající placebo došlo k pozoruhodnému nárůstu, což dokazuje účinek



přípravku Uthever proti stárnutí, neboť v případě jeho absence se tyto parametry zhoršily.

Registrace klinického hodnocení: (clinicaltrials.gov), identifikátor (NCT04228640 NMN).

Klíčová slova: NADH, střední věk, anti-ageing, Uthever, randomizovaná kontrolovaná studie, HOMA, SF-36, NMN

Multicentric
ká,
randomizov
aná, dvojité
zaslepená,
paralelní,

ÚVOD

Pokroky v lékařských vědách vedly k celkovému prodloužení délky lidského života. To vedlo k neustálému zatěžování vládních financí, aby bylo stárnutí zdravé, což vyvolalo zájem vědců po celém světě o zkoumání látek proti stárnutí. Na trhu je k dispozici několik farmaceutických přípravků, jako je metformin, rapamycin a aktivátory SIRT1, které jsou zkoumány jako léky proti stárnutí prostřednictvím klinických studií (Barzilai 2017; Campisi et al., 2019, NCT04488601). Vědci hledají některé endogenní sloučeniny, které by mohly mít potenciál k dosažení zdravého a produktivního života i ve vyšším věku. Jednou z takových endogenních molekul je nikotinamid mononukleotid (NMN). Nikotinamid mononukleotid (NMN) je bioaktivní nukleotid přirozeně syntetizovaný z fosfátové skupiny a nikotinamid ribosidu enzymem NAMPT (Bieganowski a Brenner, 2004). NMN je mezimolekulou v biosyntéze nikotinamidadeninukleotidu (NAD⁺) (Hsu et al., 2010), který působí jako důležitý substrát pro různé enzymy, které pomáhají při enzymatické přeměně na NAD⁺ u lidí (Berger et al., 2005). NAD⁺ je nezbytným kofaktorem ve všech živých buňkách, které se podílejí na základních biologických procesech. Vyčerpání hladiny NAD⁺ je spojeno s rysy stárnutí, mnoha nemocemi souvisejícími s věkem, jako je rakovina, metabolické poruchy a neurologické poruchy (Aman et al., 2018).

Je známo, že stárnutí je charakterizováno sníženou produkcí energie v mitochondriích v důsledku vyčerpání NAD⁺ v mnoha orgánech, jako je slinivka břišní, kosterní svalstvo, játra, kůže, tuková tkáň a mozek (Mills et al., 2016; Mouchiroud et al., 2013; Kincaid a Bossy-Wetzel, 2013). Studie ukázala, že zvýšená hladina enzymů spotřebovávajících NAD⁺, např. na NAD⁺ závislé acetylázy (Sirtuiny), poly ADP-ribóza polymerázy (PARP) a NADázy (CD38), přispívá k poklesu NAD⁺ s věkem (Camecho-Pereira et al., 2016). Spolu s nimi dochází k dalším změnám, jako je poškození DNA, kognitivní poruchy, inaktivace genů sirtuinu, které lze pomocí NAD⁺ ustoupit. Předpokládá se, že podávání NMN může kompenzovat nedostatek NAD⁺ způsobený těmito enzymy spotřebovávajícími NAD⁺. Studie *in vitro* (Berger et al., 2005) zjistila, že tři izoformy lidské nikotinamidmononukleotidadenyl-transferázy (NMNAT) katalyzují přeměnu NMN na NAD⁺ katalyzací reverzibilní reakce $NMN + ATP \rightleftharpoons NAD^+ + PPi$.

Kromě toho mají NMN a NR méně nežádoucích účinků než jiné prekurzory NAD⁺ (Cantó et al., 2012; Mackay et al., 2012).

Různé preklinické studie prokázaly rozmanité farmakologické účinky NMN u srdeční a mozkové ischemie, Alzheimerovy choroby, diabetu 2. typu vyvolaného stravou a věkem a obezity, které jsou všechny spojeny s nedostatkem NAD⁺ (Yoshino et al., 2011; Yamamoto et al., 2014; Long et al., 2015; Fang et al., 2017). Nejnovější důkazy utvářejí obraz, kdy nízkokalorický režim a cvičení mohou zlepšit zdravé stárnutí, a bylo navrženo několik farmakologických strategií proti stárnutí. Nejúčinnější dosud navržené zásahy se sbližují pouze v několika buněčných procesech, v

TABULKA 1 | Přehled demografických údajů o subjektu.

Parametry	Uthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	p Hodnoty
^a Věk (v letech)			0.74
Průměr	47.76	47.21	
SD	06.60	06.55	
Rozsah	40,00-64,00 let	40,00-64,00 let	
^a Hmotnost (kg)			0.39
Průměr	62.10	60.83	
SD	06.14	05.61	
Rozsah	50,00-72,00 kg	53,00-76,00 kg	
^a Výška (cm)			0.81
Průměr	156.73	156.97	
SD	04.03	04.18	
Rozsah	149,00-162,00 cm	146,00-164,00 cm	
^a BMI (kg/m ²)			0.37
Průměr	25.26	24.72	
SD	02.34	02.40	
Rozsah	21,60-29,20 kg/m ²	20,10-30,30 kg/m ²	
^b Sex			0.60
Muži	13 (41.9)	15 (48.4)	
Samice	18 (58.1)	16 (51.6)	

^aStudentovým t-testem.

^bPodle testu chi-kvadrát p > 0,05 nebylo považováno za významné.

zejména nutriční signalizace, mitochondriální účinnost, proteostáza a autofagie (de Cabo et al., 2014).

Slibné výsledky předklinických studií vedly k hodnocení NMN u lidí. Jednoramenná nerandomizovaná intervence byla provedena jednorázovým perorálním podáním 100, 250 a 500 mg NMN u 10 zdravých japonských mužů a zjistila, že NMN je bezpečný pro použití u lidí (Junichiro et al., 2020). Byl také zkoumán u obézních žen po menopauze s předčasným vznikem diabetu po dobu 10 týdnů s cílem zjistit jeho vliv na citlivost svalů na inzulin (Yoshino et al., 2021). NMN je v současné době hodnocen z hlediska účinků na kardiometabolické funkce, z hlediska účinnosti u pacientů s hypertenzí a jako doplněk stravy proti stárnutí v dávkách od 200 do 500 mg/den (registr studií v USA, č. NCT03151239, NCT03151239, NCT04910061, NCT04862338, NCT04823260, NCT04571008, NCT04903210 a NCT04664361) po dobu 29 dní až 16 týdnů.

Údaje o účinnosti NMN jako doplňku proti stárnutí jsou omezené. Tento návrh studie vychází z dostupných preklinických údajů o NMN jako doplňku stravy. Cílem této studie bylo zhodnotit bezpečnost a účinnost doplňku stravy Uthever, nikotinamidového mononukleotidu (NMN), při stimulaci metabolismu NAD⁺ u dospělých středního a vyššího věku, a posoudit tak jeho účinek proti stárnutí u 66 dospělých a starších osob.

MATERIÁLY A METODY

Studovaná populace

Studie byla provedena na zdravých osobách ve věku 40-65 let, jejichž BMI (Body Mass Index) se pohyboval mezi 18,5 a 35 kg/m². Zdraví subjektů bylo určeno na základě posouzení životních funkcí, fyzikálního vyšetření a anamnézy,

TABULKA 2 | Srovnání změn průměrných hodnot NAD⁺ /NADH v krvi mezi skupinami.

Doba trvání (dny) hodnota	Průměrná hodnota NAD v krvi ⁺ /NADH (pmol/ml) ($\bar{X} \pm SD$)		p
	Uthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	
Základní údaje	6.57 ± 4.36	7.12 ± 4.56	0.62
30	7.31 ± 6.82	7.12 ± 5.66	-
60	9.07 ± 5.65	8.14 ± 4.86	-
Průměrný rozdíl (výchozí stav - 30. den) (p hodnota)	0.73 ± 8.38 (0.63)	0.00 ± 6.61 (1.0)	0.70
Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	2.50 ± 8.21 (0.10)	1.01 ± 5.35 (0.30)	0.40

Podle Studentova "t" testu bylo $p > 0,05$ považováno za nevýznamné.

TABULKA 3 | Srovnání změn v celkové uběhnuté vzdálenosti (6minutový test chůze) mezi skupinami.

Doba trvání (dny) hodnota	Průměrná celková ujetá vzdálenost (km) ($\bar{X} \pm SD$)		p
	Uthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	
Základní údaje	0.46 ± 0.03	0.51 ± 0.24	0.25
30	0.48 ± 0.02	0.53 ± 0.26	-
60	0.49 ± 0.02	0.53 ± 0.27	-
Průměrný rozdíl (výchozí stav - 30. den) (p hodnota)	*0.02 ± 0.04 (0.01)	*0.02 ± 0.03 (0.01)	0.10
Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	*0.03 ± 0.04 (0.00)	*0.02 ± 0.05 (0.03)	0.38

Podle Studentova "t" testu bylo $p > 0,05$ považováno za nevýznamné.

včetně všech souběžně užívaných léků a několika laboratorních vyšetření (hematologie, klinická chemie a vyšetření moči), elektrokardiografu (EKG) a rentgenu během screeningu. Do studie nebyly zařazeny osoby s aterosklerotickým onemocněním a/nebo kardiopulmonálním onemocněním, s anamnézou zneužívání drog nebo alkoholu, s nestabilním duševním onemocněním, které by mohlo ovlivnit schopnost účastníka dodržovat podmínky studie, osoby, které užívaly statiny, a těhotné nebo kojící ženy. Screening byl proveden čtyři dny před podáním dávky. Celkem bylo prověřeno 70 potenciálních účastníků, z nichž 66 bylo na základě všech zařazovacích a vylučovacích kritérií shledáno jako způsobilých. Těchto 66 subjektů bylo randomizováno buď do ramene s NMN, nebo do ramene s placebem podle randomizačního schématu v poměru 1:1. Po odlepení bylo zjištěno, že 31 subjektů je v aktivním rameni a 35 v placebovém rameni. Proto bylo z každé skupiny náhodně vybráno 31 subjektů, aby se zabránilo zkreslení údajů v analýze. Analýza byla provedena u celkem 62 subjektů Obrázek 1.

Návrh studie

Tato studie byla provedena jako randomizovaná, multicentrická, dvojité zaslepená, placebem kontrovaná klinická studie s paralelním designem. Byla provedena na klinice Swasthya clinic & research centre a v nemocnici Nirmaya v indickém městě Pune. Před zahájením studie přezkoumala Královská etická komise v indickém Pune protokol klinické studie, formulář informovaného souhlasu a příslušné překlady ICF (hindština a maráthština) a udělila souhlas na zasedání konaném 6. ledna 2020. Nezávislá etická komise byla vytvořena podle pravidel pro nové léky a klinické studie z roku 2019 a je řádně registrována u Generálního kontrolora léčiv v Indii prostřednictvím čísla - ECIV45/Indt/MII/2013/RR-19. Tato studie byla provedena v

souladu se správnou klinickou praxí (GCP) a zásadami Helsinské deklarace. Všechny subjekty byly informovány o cíli, obsahu a rizicích studie.

a před zařazením do studie dobrovolně podepsali písemný informovaný souhlas.

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti

Všichni účastníci studie byli poučeni, že mají užívat dvě tobolky (každá obsahovala 150 mg NMN/škrobového prášku) buď přípravku Uthever (doplněk NMN), nebo placebo jednou denně po snídani po dobu 60 dnů. Za účelem vyhodnocení účinnosti NMN (Uthever) při stimulaci metabolismu NAD⁺ a jeho vlivu na osoby středního a vyššího věku bylo ve studii jako primární koncové body hodnoceno několik parametrů, jako je koncentrace NAD⁺ /NADH v krevních buňkách, test vytrvalosti při chůzi v délce 6 min, systolický a diastolický krevní tlak, pulzní tlak a dotazník SF-36. Jako explorativní endpoint byl hodnocen také HOMA (homeostatic model assessment). Pro ověření bezpečnosti NMN v dávce 300 mg po dobu 60 dnů byly zachovány bezpečnostní laboratorní testy a testy orgánových funkcí. Tato hodnocení bezpečnosti byla provedena na začátku a na konci návštěvy studie. Jakékoli významné nežádoucí účinky by tedy byly patrné prostřednictvím de-raných laboratorních hodnot a testů orgánových funkcí. V důsledku toho by jakékoli klinicky významné zhoršení parametrů ve srovnání s žádnou léčbou (jak bylo prokázáno na počátku léčby) naznačovalo, že aktivní skupina má negativní vliv a má obavy o bezpečnost.

Koncentrace NAD⁺ /NADH v séru byla testována kolorimetrickou kvantifikační soupravou od firmy MyBioSource (CA, USA). Test je založen na enzymatické cyklické reakci, při níž se NAD⁺ redukuje na NADH. NADH reaguje s kolorimetrickou sondou za vzniku barevného produktu, který se měří při 450 nm. Intenzita barvy produktu je úměrná množství NAD⁺ a NADH ve vzorku. Jednoduché ošetření kyselinou nebo zásadou odliší NADH od NAD⁺ ve vzorku. Vzorky a standardy byly inkubovány po dobu 1 až 4 h a poté odečteny pomocí manuální čtečky ELISA (PR4100) od společnosti BioRad Laboratories (CA, USA).

TABULKA 4 | Srovnání změn průměrného celkového skóre dotazníku SF-36 mezi skupinami.

Doba trvání (dny) hodnota	Průměrné celkové skóre dotazníku SF-36 ($\bar{X} \pm SD$)		p
	Uthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	
Základní údaje	132.77 ± 8.91	129.64 ± 17.04	0.37
30	138.15 ± 7.45	134.52 ± 14.48	-
60	141.36 ± 8.62	134.04 ± 18.06	-
Průměrný rozdíl (výchozí stav - 30. den) (p hodnota)	*5.38 ± 08.94 (0.00)	*4.88 ± 07.83 (0.00)	0.82
Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	*8.59 ± 11.83 (0.00)	*4.40 ± 16.06 (0.13)	0.25

Podle Wilcoxonova znaménkového testu bylo $p > 0,05$ považováno za nevýznamné. Mann Whitney U testem.

TABULKA 5 | Srovnání změn průměrného pulzního tlaku, systolického a diastolického krevního tlaku mezi skupinami.

Doba trvání (dny)	Průměrný SBP (mmHg) ($\bar{X} \pm SD$)			p hodnota	Průměrný DBP (mmHg) ($\bar{X} \pm SD$)			p hodnota	Průměrný PP (mmHg) ($\bar{X} \pm SD$)			p hodnota
	Uthever (N = 31)		Placebo (N = 31)		Uthever (N = 31)		Placebo (N = 31)		Uthever (N = 31)		Placebo (N = 31)	
	Průměrný SBP (mmHg) ($\bar{X} \pm SD$)	p			Průměrný DBP (mmHg) ($\bar{X} \pm SD$)	p			Průměrný PP (mmHg) ($\bar{X} \pm SD$)	p		
Základní údaje	124.26 ± 14.73128 15.84	.90 ±	0.23	78.65 ± 8.7679	.06 ± 7.46	0.84	49.42 ± 17.4651	.19 ± 12.38	0.64			
30	123.84 ± 15.49127 11.65	.52 ±	-	76.94 ± 9.0079	.19 ± 6.90	-	48.03 ± 12.4648	.32 ± 10.93	-			
60	124.19 ± 12.03126 13.51	.26 ±	-	76.81 ± 8.3077	.84 ± 9.01	-	49.23 ± 11.0948	.10 ± 12.02	-			
Průměrný rozdíl (výchozí stav -den 30) (p hodnota)	-0.42 ±1	.39 ±	0.77	-1.71 ±0	.13 ±	0.36	-1.39 ±2	.87 ±	0.72			
Průměrný rozdíl (výchozí stav -den 60) (p hodnota)	11.10 (0.83)	14.76 (0.60)	0.42	7.63 (0.22)	8.09 (0.92)	0.79	18.37 (0.67)	13.75 (0.25)	0.48			

Podle Studentova "t" testu bylo $p > 0,05$ považováno za nevýznamné.

TABULKA 6 | Srovnání změn průměrného HOMA IR indexu mezi skupinami.

Doba trvání (dny) hodnota	Průměrný HOMA IR index ($\bar{X} \pm SD$)		p
	Uthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	
Základní údaje	1.78 ± 0.85	1.83 ± 1.15	0.85
60	1.79 ± 0.94	2.39 ± 2.08	-
Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	0.01 ± 0.90 (0.95)	0.55 ± 2.02 (0.14)	0.18

Podle Wilcoxonova znaménkového testu bylo $p > 0,05$ považováno za nevýznamné. Mann Whitneyho testem.

TABULKA 7 | Srovnání změn průměrné hladiny glukózy v krvi (nalačno) mezi skupinami.

Doba trvání (dny) hodnota	Průměrná glykémie (cukr) nalačno (mg/dl) ($\bar{X} \pm SD$)		p
	Uthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	
Základní údaje	95.33 ± 20.98	101.88 ± 27.04	0.29
60	91.53 ± 21.41	108.48 ± 47.12	-
Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	-3.80 ± 19.03 (0.27)	6.60 ± 42.22 (0.39)	0.21

Podle Studentova "t" testu bylo $p > 0,05$ považováno za nevýznamné.

TABULKA 8 | Srovnání změn průměrných hodnot inzulinu v séru (nalačno) mezi skupinami.

Doba trvání (dny) hodnota	Průměrný inzulin v séru nalačno (mikroU/ml) ($\bar{X} \pm SD$)		p
	Uthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	

Základní údaje	14.33 ± 6.80	15.12 ± 9.25	0.70
60	14.06 ± 7.52	19.08 ± 18.09	-
Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	-0.26 ± 7.59 (0.85)	3.96 ± 17.37 (0.21)	0.22

Wilcoxonovým znaménkovým testem Mann Whitneyho testem.
 $p > 0,05$ bylo považováno za nevýznamné.

TABULKA 9 | Profil nežádoucích účinků.

Nežádoucí události	Uthever (N = 31)		Placebo (N = 31)	
	Ne.	%	Ne.	%
Dyslipidemie	01	03.2	01	03.2
Celkový počet událostí	01	-	01	-
Celkový počet subjektů	01	03.2	01	03.2

Fisherovým přesným testem.

Vzorky byly porovnány se známou koncentrací standardu NAD⁺ ve formátu 96jamkové mikrotitrační destičky.

Index HOMA IR byl vypočítán pomocí kalkulátoru HOMA2 IR, který byl vytvořen na University of Oxford Diabetes Trial Unit. Kalkulačka používá hladinu glukózy v krvi nalačno a hladinu inzulinu v séru nalačno. Vzorky krve subjektů byly odebrány pro stanovení HOMA po nočním lačnění (nejméně 8 h nalačno).

Pro posouzení zlepšení fyzické výkonnosti a energie byl proveden 6minutový test chůze, při kterém měl subjekt ujit 50metrovou vnitřní dráhu a vzdálenost, kterou urazil, byla měřena podle subjektu za 6 minut (Enright, 2003).

K posouzení zlepšení celkové pohody subjektu byl použit dotazník SF-36, ve kterém subjekt odpovídal na 36 otázek týkajících se energie, emocí, sociálních aktivit a fyzického zdraví subjektů (Ware et al., 1992).

Statistická analýza

Primární cíle byly hodnoceny 30. a 60. den po zahájení léčby. Pro analýzu byla použita data získaná z obou pracovišť, tj. z kliniky a výzkumného centra Swasthya a z nemocnice Nirmaya. Veškerá analýza účinnosti byla provedena na podskupině per-protokol (PP), tj. do populace per-protokol by zahrnuty subjekty bez závažných porušení protokolu,

TABULKA 10 | Srovnání průměrných laboratorních údajů (CBC, hematologie) mezi skupinami.

Laboratorní hodnota	testyDoba trvání (dny)	Průměr ($\bar{X} \pm SD$)		p
		Uthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	
Hemoglobin (g/dl)	Základní údaje	13.32 ± 1.65	13.28 ± 1.86	0.92
	60	13.05 ± 1.68	13.32 ± 1.97	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	-0.27 ± 0.66 (0.03)	0.04 ± 1.03 (0.83)	0.16
Hematokrit-PCV (%)Celkem	Základní údaje	40.78 ± 4.37	39.40 ± 8.05	0.40
	60	39.73 ± 4.36	40.85 ± 5.06	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	-1.05 ± 2.03 (0.00)	1.46 ± 7.26 (0.27)	0.06
Celkový počet leukocytů-WBC Total Count (/cmm)	Základní údaje	6745.16 ± 1650.62	6612.90 ± 1289.64	0.72
	60	6296.77 ± 1813.01	6490.32 ± 1359.25	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	-448.39 ± 1662.50 (0.14)	-122.58 ± 899.89 (0.45)	0.34
Neutrofilů (%)	Základní údaje	55.88 ± 7.87	53.09 ± 9.66	0.21
	60	56.41 ± 8.15	55.14 ± 9.45	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	0.53 ± 7.46 (0.69)	2.05 ± 6.86 (0.10)	0.40
Absolutní neutrofilů (/cmm)	Základní údaje	3682.93 ± 1439.17	4185.51 ± 4267.12	0.53
	60	4698.02 ± 5771.45	3635.80 ± 1205.23	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	1015.09 ± 5672.56 (0.32)	-549.72 ± 4396.63 (0.49)	0.22
Lymfocyty (%)	Základní údaje	33.79 ± 6.12	35.36 ± 6.89	0.34
	60	34.61 ± 6.71	35.45 ± 9.51	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	0.82 ± 7.39 (0.54)	0.08 ± 6.70 (0.94)	0.68
Monocyty (%)	Základní údaje	5.82 ± 1.77	5.91 ± 1.93	0.84
	60	4.67 ± 1.49	4.87 ± 1.51	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	-1.15 ± 1.72 (0.00)	-1.03 ± 1.55 (0.00)	0.77
Bazofily (%)	Základní údaje	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.03	0.06
	60	0.01 ± 0.02	0.01 ± 0.03	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	0.01 ± 0.02 (0.00)	0.00 ± 0.05 (1.0)	0.30
Eozinofily (%)	Základní údaje	4.27 ± 4.47	4.60 ± 2.94	0.73
	60	4.19 ± 3.43	4.53 ± 3.12	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	-0.09 ± 1.79 (0.78)	-0.07 ± 1.49 (0.79)	0.96
Počet krevních destiček (/cmm)	Základní údaje	268141.94 ± 89517.44	276096.77 ± 75638.77	0.70
	60	272806.45 ± 81622.88	265764.52 ± 87540.73	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	4664.52 ± 47631.74 (0.58)	-10332.26 ± 58404.87 (0.33)	0.27
Počet červených krvinek (mil/mm)	Základní údaje	4.66 ± 0.58	4.59 ± 0.57	0.63
	60	4.64 ± 0.61	4.58 ± 0.55	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	-0.02 ± 0.24 (0.64)	-0.00 ± 0.36 (1.0)	0.79

Průtrombinový čas (sekundy)	Základní údaje	Vliv NMN na stárnutí		
		3.72 ± 5.22	4.89 ± 5.42	0.39
	60	3.82 ± 4.94	4.92 ± 6.43	0.39
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	0.10 ± 4.76 (0.90)	0.02 ± 5.51 (0.98)	0.95
Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (sekundy)	Základní údaje	29.61 ± 3.36	28.91 ± 3.01	0.39
	60	29.81 ± 3.64	30.22 ± 3.20	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	0.20 ± 3.55 (0.75)	1.32 ± 3.03 (0.02)	0.18

Podle Studentova "t" testu bylo $p > 0,05$ považováno za nevýznamné.

TABULKA 11 | Srovnání průměrných laboratorních údajů (LFT) mezi skupinami.

Laboratorní hodnota	testyDoba trvání (dny)	Průměr ($\bar{X} \pm SD$)		p
		Uthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	
Celkový bilirubin (mg/dl)	Základní údaje	0.62 ± 0.27	0.59 ± 0.27	0.66
	60	0.63 ± 0.27	0.60 ± 0.26	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	0.01 ± 0.18 (0.75)	0.01 ± 0.18 (1.0)	0.82
Aspartátaminotransferáza (U/L)	Základní údaje	19.75 ± 5.14	19.62 ± 5.99	0.92
	60	18.31 ± 4.09	18.97 ± 4.11	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	-1.44 ± 4.79 (0.10)	-0.65 ± 5.09 (0.48)	0.53
Alaninaminotransferáza (U/L)	Základní údaje	20.28 ± 9.55	18.75 ± 7.00	0.47
	60	17.20 ± 6.58	19.45 ± 8.77	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	-3.08 ± 8.33 (0.04)	0.70 ± 7.34 (0.59)	0.06
Alkalická fosfatáza (U/L)	Základní údaje	75.50 ± 25.67	83.68 ± 35.94	0.30
	60	76.04 ± 25.93	85.58 ± 31.91	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	0.54 ± 13.78 (0.82)	1.90 ± 14.32 (0.46)	0.70

Podle Studentova "t" testu bylo $p > 0,05$ považováno za nevýznamné.

TABULKA 12 | Srovnání průměrných laboratorních údajů (RFT) mezi skupinami.

Laboratorní hodnota	testyDoba trvání (dny)	Průměr ($\bar{X} \pm SD$)		p
		Uthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	
Rychlost glomerulární filtrace (ml/min/1,73 m ²)	Základní údaje	94.26 ± 16.42	92.23 ± 21.25	0.67
	60	92.71 ± 16.56	90.52 ± 17.67	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	-1.55 ± 13.15 (0.51)	-1.72 ± 10.85 (0.38)	0.95
Močovina (mg/dl)	Základní údaje	18.35 ± 4.63	20.52 ± 6.28	0.12
	60	17.79 ± 5.37	20.30 ± 7.06	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	-0.56 ± 5.87 (0.59)	-0.22 ± 5.24 (0.81)	0.81
Dusík močovinový v krvi (mg/dl)	Základní údaje	8.58 ± 2.16	9.59 ± 2.93	0.12
	60	8.37 ± 2.50	9.44 ± 3.34	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	-0.21 ± 2.68 (0.66)	-0.15 ± 2.53 (0.74)	0.92
Kreatinin v séru (mg/dl)	Základní údaje	0.82 ± 0.15	0.86 ± 0.24	0.43
	60	0.83 ± 0.14	0.86 ± 0.22	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	0.01 ± 0.11 (0.61)	0.01 ± 0.08 (0.49)	1.0
Kyselina močová (mg/dl)	Základní údaje	4.85 ± 1.60	4.86 ± 1.36	0.97
	60	4.60 ± 1.23	4.63 ± 1.33	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	-0.25 ± 0.80 (0.09)	-0.24 ± 0.57 (0.02)	0.95
Sodík v séru (mmol/l)	Základní údaje	141.35 ± 2.03	140.58 ± 3.82	0.32
	60	139.60 ± 6.84	140.19 ± 2.65	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	-1.75 ± 6.73 (0.15)	-0.39 ± 2.35 (0.36)	0.29
Chloridy v séru (mmol/l)	Základní údaje	102.51 ± 2.16	101.63 ± 3.64	0.25
	60	102.77 ± 2.53	101.36 ± 3.16	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	0.26 ± 1.87 (0.44)	-0.27 ± 2.11 (0.48)	0.29

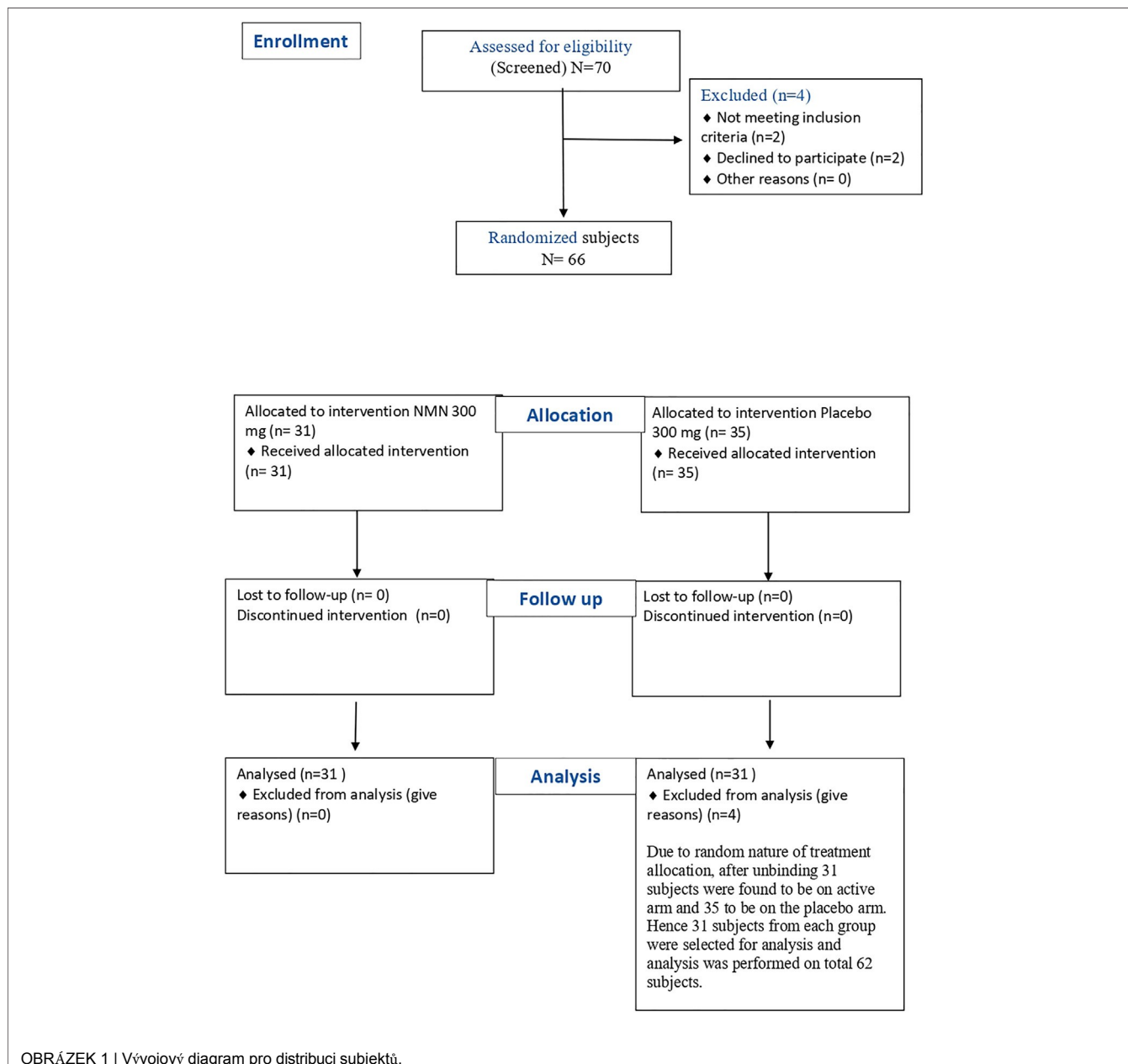
Podle Studentova "t" testu bylo $p > 0,05$ považováno za nevýznamné.

TABULKA 13 | Srovnání průměrných laboratorních údajů (lipidový profil) mezi skupinami.

Laboratorní hodnota	testyDoba trvání (dny)	Průměr ($\bar{X} \pm SD$)		p
		Uthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	
Celkový cholesterol (mg/dl)	Základní údaje	178.55 ± 38.91	186.15 ± 50.70	0.51
	60	172.86 ± 31.89	179.79 ± 39.40	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	-5.68 ± 20.22 (0.12)	-6.36 ± 22.90 (0.13)	0.90
Triglyceridy v séru (mg/dl)	Základní údaje	141.02 ± 77.48	168.46 ± 106.32	0.25
	60	132.48 ± 60.41	167.91 ± 198.89	-
	Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	-8.54 ± 61.85 (0.44)	-0.55 ± 127.61 (0.98)	0.75
LDL (mg/dl)	Základní údaje	115.51 ± 26.10	124.65 ± 42.13	0.30

60	114.45 ± 30.75	119.42 ± 37.76	-
Průměrný rozdíl (výchozí stav - den 60) (p hodnota)	-1.06 ± 18.08 (0.74)	-5.23 ± 19.92 (0.15)	0.39

Podle Studentova "t" testu bylo $p > 0,05$ považováno za nevýznamné.



včetně subjektů, které absolvovaly všechny návštěvy a které během studie neužívaly žádné zakázané léky. U žádného z účastníků studie nedošlo k porušení pravidel. Žádný ze subjektů nebyl vyloučen z analýzy účinnosti z důvodu nežádoucí příhody nebo jakéhokoli porušení. Bylo provedeno srovnání aktivní a placebové větve léčby, přičemž změny výsledků od počátku do konce studie byly shrnuty podle léčby.

Kategoriální proměnné byly vyjádřeny jako čísla a procenta. Všechny primární parametry účinnosti byly shrnuty pomocí statistických metod vhodných pro každý typ souboru údajů a byly uvedeny v tabulkách pro každý časový bod pro uváděné parametry. Primární koncové ukazatele účinnosti byly

analyzovány pomocí studentského "t" testu. U několika proměnných byl použit neparametrický přístup, který využíval Wilcoxonův znaménkový test a Mannův Whitneyho *U* test pro koncové ukazatele, jako je SF-36, průměrný HOMA IR index a průměrný sérový inzulin.

VÝSLEDKY

Demografické údaje o sledované populaci

Demografické a základní charakteristiky subjektů byly v obou léčebných skupinách velmi podobné; celkový průměrný věk byl přibližně 47 let a subjekty byly převážně ženy (tabulka 1).

NAD v krevních buňkách /NADH⁺

Primární parametr účinnosti, hladina NAD⁺ /NADH ve v séru se v aktivní skupině (skupina Uthever) zvýšil o 11,3 % ve 30. den, zatímco ve skupině s placebem nebyla pozorována vůbec žádná změna. Na konci studie (60. den) se hladina NAD⁺ /NADH ve skupině Uthever zvýšila oproti výchozí hodnotě ještě o 38 %, zatímco ve skupině s placebem došlo k nárůstu o pouhých 14,3 % (tabulka 2). Zvýšení v placebové skupině lze v této studii přičíst placebo efektu. Přestože rozdíl mezi aktivní a placebovou skupinou není statisticky významný, výsledky naznačují, že Uthever skutečně zvyšuje hladinu NAD⁺ v séru i po 2 měsících trvání.

6minutový test vytrvalosti při chůzi

Výdrž při chůzi se 30. den léčby zvýšila o 4,3 % ve skupině s přípravkem Uthever a o 3,9 % ve skupině s placebem. Ve 30. dni léčby tedy nebyl pozorován žádný účinný rozdíl ve vytrvalosti při chůzi. Při pokračování stejné léčby do 60. dne došlo u skupiny Uthever ke zvýšení o 6,5 %, zatímco u skupiny s placebem zůstala stejná, tj. 3,9 % (tabulka 3). Zjištění nebyla shledána statisticky významnými.

Z této analýzy vyplynulo, že placebo efekt byl patrný až do 30. dne, ale poté skupina Uthever vykazovala další zlepšení vytrvalosti při chůzi, zatímco skupina s placebem zůstala na stejné úrovni.

SF-36

Dotazník SF 36 ukazuje, jak se subjekt cítí dobře. čím vyšší je skóre, tím lepší je zdravotní stav subjektů. Třicátý den se ve skupině Uthever skóre zvýšilo o 4,0 %, zatímco ve skupině s placebem o 3,7 %. Ve skóre 30. dne tedy není žádný významný rozdíl. V 60. dni došlo ve skupině Uthever ke zvýšení skóre o 6,5 %, zatímco ve skupině s placebem pouze o 3,4 %. Rozdíl ve skóre SF-36 mezi aktivní a placebovou skupinou nebyl statisticky významný, ale zvýšení skóre ve skupině Uthever byl téměř dvojnásobný oproti placebové skupině.

Pulzní tlak, systolický a diastolický krevní tlak

Za parametr pro hodnocení účinku přípravku Uthever proti stárnutí bylo považováno snížení pulzního tlaku, systolického a diastolického krevního tlaku směrem k normalizaci. Ve 30. dni vykazoval průměrný pulzní tlak pokles o 2,8 % ve skupině užívající přípravek Uthever a o 5,6 % ve skupině užívající placebo oproti výchozí hodnotě. Průměrný systolický krevní tlak vykázal pokles o 0,3 % ve skupině Uthever a o 1,1 % u placeba.

skupiny od výchozího stavu. Průměrný diastolický krevní tlak vykázal ve skupině s Utheverem pokles o 2,2 % a ve skupině s placebem vzestup o 0,2 % oproti výchozí hodnotě (tabulky 4, 5). Zjištění nebyla statisticky významná.

HOMA

K vyhodnocení průzkumného účinku proti stárnutí na regulaci inzulínu směrem k normalizaci byl hodnocen index HOMA IR spolu s hladinou cukru v krvi nalačno a sérovým inzulínem (nalačno). Na konci studie vykázal průměrný index HOMA IR u skupiny s přípravkem Uthever nárůst o 0,6 % a u skupiny s placebem nárůst o 30,6 % oproti výchozí hodnotě. Průměrná glykémie (cukr) nalačno vykázala pokles o 4,0 % u skupiny Uthever a vzestup o 6,5 % u skupiny s placebem oproti výchozí hodnotě. Průměrný sérový inzulín nalačno vykázal pokles o 1,9 % ve skupině Uthever, zatímco ve skupině s placebem došlo k nárůstu o 26,2 % oproti výchozí hodnotě (tabulky 6-8). Rozdíl v HOMA IR indexu mezi skupinami Uthever a placebo nebyl shledán statisticky významným.

Bezpečnostní analýza

U dvou pacientů se vyskytly nežádoucí příhody dyslipidemie, z nichž jeden byl v aktivní skupině a druhý ve skupině s placebem. U obou subjektů se jednalo o mírnou dyslipidémii, která se podáním léků zcela vyřešila, a příčinná souvislost byla nepravděpodobná. Profil nežádoucích účinků uvádí, že 3,2 % případů z obou skupin mělo nežádoucí účinky, což bylo v obou skupinách stejné (tabulka 9). Závažnost příhod byla v obou případech mírná.

V obou skupinách nedošlo ke klinicky významným odchylkám (zhoršení) v bezpečnostních laboratorních testech, což svědčí o bezpečnosti doplňku Uthever (NMN) (tabulky 10-13).

DISKUSE

Primárním cílem studie bylo zjistit účinek přípravku Uthever proti stárnutí. Jako primární koncový bod byl zvolen NAD⁺, aby se prokázal účinek doplňku stravy Uthever zlepšující pracovní výkon a působící proti stárnutí. NAD⁺ je aktivní složkou v energetickém mechanismu buněk. Vyšší hladiny NAD⁺ v buňkách byly korelovány s vyššími hladinami energie. NAD⁺ pomáhá produkovat ATP, což je pro buňky snadno využitelná forma energie.

Mezi další funkce NAD⁺ patří ochrana a oprava DNA, snížení počtu mutací DNA, snížení hladiny cholesterolu a posílení imunitního systému, což by mohlo být příčinou účinku Utheveru proti stárnutí (Navas a Carnero, 2021). Z toho vyplývá, že vzestup hladin NAD⁺ /NADH ve 30. dni a v den 60 ukázal potenciál Utheveru zvýšit hladinu NAD⁺

1Clinicaltrials.gov search, citováno 11. února 2022, dostupné <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03151239?term=NMN&draw=2&rank=2>
 2Vyhledávání na webu [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04910061?term=NMN&draw=2&rank=3), citováno 11. 2. 2022, dostupné <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04910061?term=NMN&draw=2&rank=3>.
 3Vyhledávání na webu [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04862338?term=NMN&draw=2&rank=4), citováno 11. 2. 2022, dostupné <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04862338?term=NMN&draw=2&rank=4>.
 4Vyhledávání na webu [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04823260?term=NMN&draw=2&rank=5), citováno 11. 2. 2022, dostupné <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04823260?term=NMN&draw=2&rank=5>.

5Vyhledávání na webu [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04571008?term=NMN&draw=2&rank=6), citováno 11. 2. 2022, dostupné <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04571008?term=NMN&draw=2&rank=6>.
 6Vyhledávání na webu [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04903210?term=NMN&draw=2&rank=7), citováno 11. 2. 2022, dostupné <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04903210?term=NMN&draw=2&rank=7>.
 7Vyhledávání na webu [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04664361?term=NMN&draw=2&rank=8), citováno 11. 2. 2022, dostupné <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04664361?term=NMN&draw=2&rank=8>.

v buňkách. Nárůst NAD^+/NADH v aktivní skupině byl podstatně vyšší než u placebo, aby měl větší význam, mohla by se dávka nebo doba trvání dále zvýšit. Druhým primárním koncovým bodem studie byl test vytrvalosti při chůzi v délce 6 minut. Předpokládalo se, že Uthever zlepší hladinu energie, a tím zvýší kapacitu subjektů při chůzi. Z údajů bylo zjištěno, že vytrvalost chůze subjektů v aktivním, tj. Utheveru, se zvýšila o 6 min.

na konci studie došlo k pozoruhodnému nárůstu.

Pro ověření účinku přípravku Uthever (NMN) proti stárnutí bylo na začátku, 30. a 60. den kontrolováno snížení systolického krevního tlaku, diastolického krevního tlaku a pulzního tlaku směrem k normalizaci. U diastolického ani systolického krevního tlaku nedošlo k významnému poklesu ani vzestupu směrem k normalizaci v aktivní ani placebové skupině. To lze přičíst relativně nižší dávce přípravku Uthever a krátkému trvání studie.

Konečným parametrem účinnosti bylo skóre dotazníku SF-36. Čím vyšší je skóre SF 36, tím lepší je pohoda subjektu. Ve skupině užívající přípravek Uthever byl pozorován pozoruhodný nárůst skóre SF 36, což znamená, že pohoda subjektů se konzumací přípravku Uthever po dobu 60 dnů zvýšila.

HOMA byl zvolen jako parametr pro kontrolu citlivosti buněk na inzulín. S rostoucím biologickým věkem se tato schopnost snižuje. Proto byla zvýšená citlivost na inzulín spojena s bojem proti stárnutí. Ze stejného důvodu byl v této studii jako průzkumný cíl hodnocen index HOMA IR.

Analýza ukázala, že ve skupině s přípravkem Uthever nedošlo k žádné pozoruhodné změně skóre HOMA, zatímco ve skupině s placebem došlo k jeho zvýšení. Přestože vzestup ve skupině s placebem byl marginální a nebyl statisticky významný, můžeme toto zjištění spolu-vztahovat s účinkem přípravku Uthever proti stárnutí, protože při jeho absenci se parametry zhoršily.

Výsledky zjištěné v naší studii lze korelovat s několika dalšími klinickými studiemi (Dollerup et al., 2018; Gale, 2004). Suplementace NMN (250 mg/den) zvýšila inzulínovou signalizaci kosterního svalstva, citlivost na inzulín a remodelaci svalů u žen po menopauze s nadváhou nebo obezitou. Účinek NMN byl však specifický pro inzulínovou citlivost ve svalech a neovlivnil další důležité proměnné spojené s inzulínovou rezistencí, včetně indexů inzulínové citlivosti jater a tukové tkáně, plazmatické glukózy nalačno, inzulínu a koncentrací adiponektinu. Nezměnilo se ani složení těla (hmotnost tuku, hmotnost bez tuku, objem intraabdominální tukové tkáně a obsah intrahepatálních triglyceridů), krevní tlak, plazmatická glukóza, inzulín, volné mastné kyseliny, lipidy, koncentrace adiponektinu a leptinu a bazální kinetika glukózy i mastných kyselin (Yoshino et al., 2021). Je důležité poznamenat, že naše studie nezahrnovala zvláště obézní subjekty, ačkoli nebyla zavedena žádná dietní omezení. Subjekty byly ponechány na své běžné stravě a během studie nebylo povoleno žádné vylepšení stravy subjektů.

Sekundárním cílem studie bylo vyhodnotit bezpečnost přípravku Uthever po dobu trvání studie. Toho bylo dosaženo analýzou hodnocení nežádoucích účinků a hodnocením odchylných laboratorních parametrů a testů orgánových funkcí, jako je test jaterních funkcí (LFT) a test ledvinných funkcí

(RFT).

—V této studii byla dobře prokázána bezpečnost a účinnost perorálního podávání NMN-300 mg u zdravých jedinců. Perorální podávání NMN (300 mg) nezpůsobilo u zdravých dobrovolníků žádné specifické škodlivé účinky, zatímco je známo, že nikotinamid negativně ovlivňuje orgány, jako jsou ledviny, játra a beta buňky slinivky břišní, a při vyšších dávkách vyvolává nevolnost a bolesti hlavy, což způsobuje potíže při použití nikotinamidu ve vysokém množství ke zvýšení buněčného NAD⁺. V této studii jsme nepozorovali nežádoucí účinky, jako je nevolnost a hepatotoxicita, protože NMN nezvýšil hladinu nikotinamidu v krvi natolik, aby v této studii způsobil takové nežádoucí účinky. Když jsme porovnávali skóre HOMA mezi skupinami, objevily se určité orientační důkazy, že NMN do jisté míry podporuje schopnost subjektů regulovat hladinu glukózy, ale je třeba se na to podívat za různých podmínek, jako je zvýšená dávka vs. doba trvání vs. pravidelnost stravování atd. Celkově byl NMN dobře snášen až do dávky 300 mg.

Analýza údajů získaných v této studii nezjistila žádné statisticky významné změny ve výsledcích účinnosti mezi skupinami s aktivním léčivem a placebem. Klinicky významné je však zvýšení hladin NAD⁺ /NADH v séru, zlepšení celkového zdravotního stavu a vytrvalosti při chůzi. Zdá se, že první výsledky této studie signalizují pozitivní směr, ale pro stanovení výrazných závěrů se statistickou významností jsou nutné další rozsáhlé studie se zvýšením dávky a délky léčby. Tato studie otevírá zcela nové obzory pro zkoušení NMN v oblastech, jako je zvrácení stárnutí, regenerace specifických orgánů na základě účinků proti stárnutí a zvrácení věku, zvrácení metabolických poruch, a dokonce i vliv NMN na prevenci rakoviny (Knip et al., 2000; Hwang a Song, 2020; Igarashi et al., 2021).

PROHLÁŠENÍ O DOSTUPNOSTI ÚDAJŮ

Nezpracované údaje, které podporují závěry tohoto článku, autoři poskytnou bez zbytečných výhrad.

ETICKÉ PROHLÁŠENÍ

Studie zahrnující lidské účastníky byly přezkoumány a schváleny nezávislou etickou komisí Royal Pune. Pacienti/účastníci poskytli svůj písemný informovaný souhlas s účastí v této studii.

PŘÍSPĚVKY AUTORŮ

Autor potvrzuje, že je jediným autorem této práce a schválil její zveřejnění.

PODĚKOVÁNÍ

Autor děkuje Dr. Ganeshi Avhadovi a Dr. Kamlakaru Gajaremu za vedení studie, společnosti ProRelix Services LLP (ProRelix Research) za organizaci, monitorování a analýzu dat a společnosti Suburban Diagnostics za laboratorní hodnocení.

ODKAZY

- Aman, Y., Qiu, Y., Tao, J. a Fang, E. F. (2018). Therapeutic Potential of Boosting NAD+ in Aging and Age-Related Diseases (Terapeutický potenciál zvýšení NAD+ u stárnutí a onemocnění souvisejících s věkem). *Translational Med. Aging* 2, 30-37. doi:10.1016/j.tma.2018.08.003
- Barzilai, N. R. (2017). Targeting Aging with Metformin (TAME). *Innovation in Aging* 1, 743. doi:10.1093/geroni/igx004.2682.
- Berger, F., Lau, C., Dahlmann, M. a Ziegler, M. (2005). Subcelulární kompartmentace a rozdílné katalytické vlastnosti tří izoform lidské nikotinamidmononukleotidadenyltransferázy. *J. Biol. Chem.* 280, 36334-36341. doi:10.1074/jbc.M508660200.
- Bieganowski, P. a Brenner, C. (2004). Objev nikotinamid ribosidu jako živiny a konzervovaných genů NRK zakládá cestu k NAD+ nezávislou na Preiss-Handlerovi u hub a lidí. *Cell* 117 (4), 495-502. doi:10.1016/s0092-8674(04)00416-7.
- Camacho-Pereira, J., Tarragó, M. G., Chini, C. C. S., Nin, V., Escande, C., Warner, G. M. a další (2016). CD38 diktuje věkem podmíněný úbytek NAD+ a mitochondriální dysfunkci prostřednictvím mechanismu závislého na SIRT3. *Cel Metab.* 23, 1127-1139. doi:10.1016/j.cmet.2016.05.006
- Campisi, J., Kapahi, P., Lithgow, G. J., Melov, S., Newman, J. C., and Verdin, E. (2019). Od objevů ve výzkumu stárnutí k terapiím pro zdravé stárnutí. *Nature* 571 (7764), 183-192. doi:10.1038/s41586-019-1365-2.
- Cantó, C., Houtkooper, R. H., Pirinen, E., Youn, D. Y., Oosterveer, M. H., Cen, Y. a další (2012). Prekursor NAD+ nikotinamid ribosid zvyšuje oxidativní metabolismus a chrání před obezitou vyvolanou dietou s vysokým obsahem tuků. *Cel Metab.* 15, 838-847. doi:10.1016/j.cmet.2012.04.022
- de Cabo, R., Carmona-Gutierrez, D., Bernier, M., Hall, M. N., and Madeo, F. (2014). Hledání intervencí proti stárnutí: od elixírů k režimům půstu. *Cell* 157 (7), 1515-1526. doi:10.1016/j.cell.2014.05.031.
- Dollerup, O. L., Christensen, B., Svart, M., Schmidt, M. S., Sulek, K., Ringgaard, S., et al. (2018). Randomizovaná placebem kontrolovaná klinická studie nikotinamid ribosidu u obézních mužů: Vliv na bezpečnost, citlivost na inzulin a lipidy mobilizující účinky. *Am. J. Clin. Nutr.* 108 (2), 343-353. doi:10.1093/ajcn/nqy132
- Enright, P. L. (2003). Šestiminutový test chůze. *Respir. Care August* 48 (8), 783-785.
- Fang, E. F., Lautrup, S., Hou, Y., Demarest, T. G., Croteau, D. L., Mattson, M. P., et al. (2017). NAD+ in Aging (NAD+ ve stárnutí): Vědci: molekulární mechanismy a translační důsledky. *Trends Mol. Med.* 23, 899-916. doi:10.1016/j.molmed.2017.08.001
- Gale, E. (2004). European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): Randomizovaná kontrolovaná studie intervence před nástupem diabetu 1. typu. *The Lancet* 363 (9413), 925-931. doi:10.1016/s0140-6736(04)15786-3.
- Hsu, C.-P., Zhai, P., Yamamoto, T., Maejima, Y., Matsushima, S., Hariharan, N. a další (2010). Tichý informační regulátor 1 chrání srdce před ischemií/ reperfuzí. *Circulation* 122, 2170-2182. doi:10.1161/circulationaha.110.958033
- Hwang, E. S., and Song, S. B. (2020). Možné nežádoucí účinky vysokých dávek nikotinamidu: mechanismy a hodnocení bezpečnosti. *Biomolecules* 10 (5), 687. doi:10.3390/biom10050687
- Igarashi, M., Miura, M., Nakagawa-Nagahama, Y., Yaku, K., Kashiwabara, K., Sawada, M., et al. (2021). Chronická suplementace nikotinamidmononukleotidem zvyšuje hladinu nikotinamidadeninukleotidu v krvi a mění pohyblivost svalů u zdravých starších mužů. [Pre Print] Dostupné na: doi:10.21203/rs.3.rs-455083/v1.
- Junichiro, I., Emi, I., Masataka, F., Nakaya, H., Mitsuishi, M., Yamaguchi, S. a další (2020). Vliv perorálního podávání nikotinamidmononukleotidu na klinické parametry a hladiny metabolitů nikotinamidu u zdravých japonských mužů. *Endocr. J.* 67 (2), 153-160. Vydáno 28. února 2020, [Advance publikace] Vydáno dne 02. listopadu 2019, online ISSN 1348-4540, print ISSN 0918-8959. doi:10.1507/endocrj.EJ19-0313
- Kincaid, B. a Bossy-Wetzell, E. (2013). Forever Young: SIRT3 a Shield against Mitochondrial Meltdown, Aging, and Neurodegeneration (Věčně mladi: SIRT3 jako štít proti mitochondriálnímu rozpadu, stárnutí a neurodegeneraci). *Front. Aging Neurosci.* 5, 48. doi:10.3389/fnagi.2013.00048
- Knip, M., Douek, I. F., Moore, W. P. T., Gillmor, H. A., McLean, A. E. M., Bingley, P. J. a kol. (2000). Bezpečnost vysokých dávek nikotinamidu: přehled. *Diabetologia* 43 (11), 1337-1345. doi:10.1007/s001250051536.
- Long, A. N., Owens, K., Schlappal, A. E., Kristian, T., Fishman, P. S., a Schuh, R. A. (2015). Vliv nikotinamidového mononukleotidu na deficit mozkové mitochondrie u myšího modelu odpovídajícího Alzheimerově chorobě. *BMC Neurol.* 15, 19. doi:10.1186/s12883-015-0272-x
- MacKay, D., Hathcock, J. a Guarneri, E. (2012). Niacin: Chemické formy, biologická dostupnost a účinky na zdraví. *Nutr. Rev.* 70, 357-366. doi:10.1111/j.1753-4887.2012.00479.x
- Mills, K. F., Yoshida, S., Stein, L. R., Grozio, A., Kubota, S., Sasaki, Y., et al. (2016). Long-Term Administration of Nicotinamide Mononucleotide Mitigates Age-Associated Physiological Decline in Mice (Dlouhodobé podávání nikotinamidového mononukleotidu zmírňuje fyziologický pokles u myši spojený s věkem). *Cel Metab.* 24, 795-806. doi:10.1016/j.cmet.2016.09.013
- Mouchiroud, L., Houtkooper, R. H., Moullan, N., Katsyuba, E., Ryu, D., Cantó, C., et al. (2013). NAD+/Sirtuin Pathway Modulates Longevity through Activation of Mitochondrial UPR and FOXO Signaling (Dráha NAD+/Sirtuin moduluje dlouhověkost prostřednictvím aktivace mitochondriální UPR a signalizace FOXO). *Cell* 154, 430-441. doi:10.1016/j.cell.2013.06.016
- Navas, L. E. a Carnero, A. (2021). NAD+ Metabolismus, kmenové buňky, imunitní odpověď a rakovina. *Sig Transduct Target. Ther.* 6, 2. doi:10.1038/s41392-020-00354-w
- Ware, J. E., Jr., Sherbourne, C. D. a The, M. O. S. (1992). MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). *Med. Care* 30 (6), 473-483. doi:10.1097/00005650-199206000-00002.
- Yamamoto, T., Byun, J., Zhai, P., Ikeda, Y., Oka, S. a Sadoshima, J. (2014). Nikotinamid mononukleotid, meziprodukt syntézy NAD+, chrání srdce před ischemií a reperfuzí. *PLoS ONE* 9, e98972. doi:10.1371/journal.pone.0098972.
- Yoshino, J., Mills, K. F., Yoon, M. J. a Imai, S.-i. (2011). Nikotinamid mononukleotid, klíčový meziprodukt NAD+, léčí patofyziologii diabetu vyvolaného dietou a věkem u myši. *Cel Metab.* 14, 528-536. doi:10.1016/j.cmet.2011.08.014
- Yoshino, M., Yoshino, J., Kayser, B. D., Patti, G. J., Franczyk, M. P., Mills, K. F., et al. (2021). Nicotinamide Mononucleotide Increases Muscle Insulin Sensitivity in Prediabetic Women (Nikotinamidový mononukleotid zvyšuje citlivost svalů na inzulin u prediabetických žen). *Science* 372 (6547), 1224-1229. doi:10.1126/science.abe9985

Střet zájmů: Autor HH byl zaměstnán ve společnosti Effepharm (Shanghai) Co., Ltd.

Poznámka vydavatele: Veškerá tvrzení vyjádřená v tomto článku jsou výhradně tvrzeními autorů a nemusí nutně vyjadřovat tvrzení jejich přidružených organizací nebo vydavatele, editorů a recenzentů. Jákýkoli výrobek, který může být v tomto článku hodnocen, nebo tvrzení, které může uvést jeho výrobce, není vydavatelem garantováno ani podporováno.

Copyright © 2022 Huang. Jedná se o článek s otevřeným přístupem šířený za podmínek licence Creative Commons Attribution License (CC BY). Použití, šíření nebo reprodukce na jiných fórech jsou povoleny za předpokladu, že je uveden původní autor (autoři) a vlastník (vlastníci) autorských práv a že je citována původní publikace v tomto časopise v souladu s přijatou akademickou praxí. Není povoleno žádné použití, šíření nebo reprodukce, které nejsou v souladu s těmito podmínkami.