

## OPEN ACCESS

*Bearbeitet von:*  
Patricia Conway,  
Universität von New South  
Wales,  
Australien

*Rezensiert von:*  
Sofie Lautrup,  
Universität von Oslo,  
Norwegen  
Alice E. Kane,  
Harvard Medical School,  
Vereinigte Staaten

*\*Korrespondenz:*  
Hao Huang  
hank@effepharm.com

*Besonderer  
Abschnitt: Dieser Artikel  
wurde bei Nutrition in Aging  
and Healthy eingereicht.*

*Longevity,  
eine Rubrik der  
Zeitschrift Frontiers in  
Aging*

*Empfangen: 10. Januar 2022  
Angenommen: 02 März 2022  
Veröffentlicht: 05. Mai 2022*

*Zitat:  
Huang H (2022) Eine  
multizentrische, randomisierte,  
doppelblinde, parallel angelegte,  
placebokontrollierte Studie zur  
Bewertung der Wirksamkeit und  
Sicherheit von Uthever (NMN-  
Supplement), einer oral verabreichten*

# in Aging | **doppelblinde, parallel angelegte, placebokontrollierte Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Uthever (NMN-Supplement), einer oral verabreichten Nahrungsergänzung bei Erwachsenen mittleren Alters und Älteren**

Hao Huang\*

Effepharm (Shanghai) Co., Ltd, Shanghai, China

**Zielsetzung:** Ziel der Studie war es, die Anti-Aging-Wirkung von NMN und seine Sicherheit in einer doppelblinden, parallelen, randomisierten und kontrollierten klinischen Studie zu untersuchen.

**Methoden:** Die Studie wurde an 66 gesunden Probanden im Alter zwischen 40 und 65 Jahren durchgeführt, die angewiesen wurden, 60 Tage lang einmal täglich nach dem Frühstück zwei Kapseln (mit je 150 mg NMN oder Stärkepulver) einzunehmen.

**Ergebnisse:** Am 30. Tag zeigten die NAD<sup>+</sup> /NADH-Werte im Serum einen bemerkenswerten Anstieg, nämlich um 11,3 %, während die Placebogruppe keinerlei Veränderung aufwies. Am Ende der Studie, d. h. an Tag 60, waren die NAD<sup>+</sup> /NADH-Werte im Vergleich zum Ausgangswert um weitere 38 % erhöht, während sie in der Placebogruppe nur um 14,3 % gestiegen waren. Bei SF 36 zeigte sich am Tag 60 in der Uthever-Gruppe ein Anstieg von 6,5 %, während die Placebo-Gruppe lediglich um 3,4 % erhöht war. Am Ende der Studie war der mittlere HOMA-IR-Index in der Uthever-Gruppe um 0,6 % und in der Placebogruppe um 30,6 % gegenüber dem Ausgangswert gestiegen.

**Schlussfolgerung:** Der Anstieg der NAD<sup>+</sup> /NADH-Werte am 30. und 60. Tag veranschaulicht das Potenzial von Uthever, die NAD-Werte<sup>+</sup> in den Zellen zu erhöhen, was mit einem höheren Energieniveau und einem Anti-Aging-Effekt verbunden ist. Eine



erhöhte Insulinempfindlichkeit wurde ebenfalls mit Anti-Aging in Verbindung gebracht. In der Uthever-Gruppe gab es keine nennenswerten Veränderungen des HOMA-Scores, während in der Placebo-Gruppe ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen war, was die Anti-Aging-Wirkung von Uthever belegt, da sich die Parameter ohne Uthever verschlechterten.

Registrierung der klinischen Studie: (clinicaltrials.gov), Kennung (NCT04228640 NMN).

Schlüsselwörter: NADH, mittleres Alter, Anti-Aging, Uthever, randomisierte kontrollierte Studie, HOMA, SF-36, NMN

Eine  
multizentris  
che,  
randomisier  
te,

## EINFÜHRUNG

Die Fortschritte in der medizinischen Wissenschaft haben dazu geführt, dass die Lebenserwartung der Menschen insgesamt gestiegen ist. Dies hat zu einer ständigen Belastung der Staatsfinanzen geführt, um das Altern gesund zu gestalten, was das Interesse von Wissenschaftlern weltweit an der Erforschung von Anti-Aging-Wirkstoffen geweckt hat. Mehrere Arzneimittel wie Metformin, Rapamycin und SIRT1-Aktivatoren sind auf dem Markt erhältlich und werden in klinischen Studien als Anti-Aging-Medikamente erforscht (Barzilai 2017; Campisi et al., 2019, NCT04488601). Forscher sind auf der Suche nach einigen körpereigenen Verbindungen, die das Potenzial haben könnten, ein gesundes und produktives Leben auch im Alter zu ermöglichen. Nicotinamid-Mononukleotid (NMN) ist ein solches körpereigenes Molekül. Nicotinamidmononukleotid (NMN) ist ein bioaktives Nukleotid, das auf natürliche Weise durch das Enzym NAMPT aus einer Phosphatgruppe und Nicotinamidribosid synthetisiert wird (Bieganowski und Brenner, 2004). NMN ist ein Zwischenmolekül bei der Biosynthese von Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD<sup>+</sup>) (Hsu et al., 2010), das als wichtiges Substrat für verschiedene Enzyme fungiert, die bei der enzymatischen Umwandlung in NAD<sup>+</sup> beim Menschen helfen (Berger et al., 2005). NAD<sup>+</sup> ist ein wesentlicher Cofaktor in allen lebenden Zellen, der an grundlegenden biologischen Prozessen beteiligt ist. Ein Mangel an NAD<sup>+</sup> wird mit Alterserscheinungen, vielen altersbedingten Krankheiten wie Krebs, Stoffwechselstörungen und neurologischen Störungen in Verbindung gebracht (Aman et al., 2018).

Es ist bekannt, dass die Alterung durch eine verringerte Energieproduktion in den Mitochondrien gekennzeichnet ist, was auf die Verarmung von NAD<sup>+</sup> in zahlreichen Organen wie Bauchspeicheldrüse, Skelettmuskel, Leber, Haut, Fettgewebe und Gehirn zurückzuführen ist (Mills et al., 2016; Mouchiroud et al., 2013; Kincaid und Bossy-Wetzel, 2013). Eine Studie hat gezeigt, dass ein erhöhtes Niveau von NAD<sup>+</sup> verbrauchenden Enzymen, z. B. NAD<sup>+</sup> abhängige Acetylase (Sirtuins), Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP) und NADase (CD38), zum Rückgang von NAD<sup>+</sup> mit dem Alter beitragen (Camecho-Pereira et al., 2016). Daneben gibt es weitere Veränderungen wie DNA-Schäden, kognitive Beeinträchtigungen und die Inaktivierung von Sirtuin-Genen, die durch NAD<sup>+</sup> rückgängig gemacht werden können. Es wird angenommen, dass die Verabreichung von NMN den Mangel an NAD<sup>+</sup> ausgleichen kann, der durch diese NAD<sup>+</sup> verbrauchenden Enzyme verursacht wird. In einer In-vitro-Studie (Berger et al., 2005) wurde festgestellt, dass drei Isoformen der menschlichen Nicotinamid-Mononukleotid-Adenylyl-Transferase (NMNAT) die Umwandlung von NMN in NAD<sup>+</sup> katalysieren, indem sie die reversible Reaktion  $\text{NMN} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{NAD}^+ + \text{PPi}$  katalysieren.

Darüber hinaus haben NMN und NR weniger unerwünschte Wirkungen als andere NAD<sup>+</sup>-Präkursoren (Cantó et al., 2012; Mackay et al., 2012).

Verschiedene präklinische Studien haben die vielfältigen pharmakologischen Aktivitäten von NMN bei kardialer und zerebraler Ischämie, Alzheimer-Krankheit, diät- und altersbedingtem Typ-2-Diabetes und Fettleibigkeit gezeigt, die

alle mit einem Mangel an NAD<sup>+</sup> verbunden sind (Yoshino et al., 2011; Yamamoto et al., 2014; Long et al., 2015; Fang et al., 2017). In jüngster Zeit zeichnet sich ein Bild ab, bei dem eine niedrige Kalorienzufuhr und körperliche Betätigung die gesunde Seneszenz verbessern können, und es wurden mehrere pharmakologische Strategien vorgeschlagen, um der Alterung entgegenzuwirken. Die bisher vorgeschlagenen wirksamsten Interventionen konzentrieren sich auf nur wenige zelluläre Prozesse, nämlich

Parameter	Uthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	p Werte
<sup>a</sup> Alter (Jahre)			0.74
Mittlere	47.76	47.21	
SD	06.60	06.55	
Bereich	40,00-64,00 Jahre	40,00-64,00 Jahre	
<sup>a</sup> Gewicht (kg)			0.39
Mittlere	62.10	60.83	
SD	06.14	05.61	
Bereich	50,00-72,00 kg	53,00-76,00 kg	
<sup>a</sup> Höhe (cm)			0.81
Mittlere	156.73	156.97	
SD	04.03	04.18	
Bereich	149,00-162,00 cm	146,00-164,00 cm	
<sup>a</sup> BMI (kg/m) <sup>2</sup>			0.37
Mittlere	25.26	24.72	
SD	02.34	02.40	
Bereich	21,60-29,20 kg/m <sup>2</sup>	20,10-30,30 kg/m <sup>2</sup>	
<sup>b</sup> Sex			0.60
Männlich	13 (41.9)	15 (48.4)	
Weiblich	18 (58.1)	16 (51.6)	

<sup>a</sup>Durch Student t-Test.

<sup>b</sup>Beim Chi-Quadrat-Test wurde  $p > 0,05$  als nicht signifikant angesehen.

insbesondere Nährstoffsignalisierung, mitochondriale Effizienz, Proteostase und Autophagie (de Cabo et al., 2014).

Vielversprechende Ergebnisse in präklinischen Studien führten zur Bewertung von NMN am Menschen. Eine einarmige, nicht-randomisierte Intervention wurde mit einer einmaligen oralen Verabreichung von 100, 250 und 500 mg NMN an 10 gesunden japanischen Männern durchgeführt und ergab, dass NMN für den menschlichen Gebrauch sicher ist (Junichiro et al., 2020). Es wurde auch bei fettleibigen postmenopausalen Frauen mit Prä-Diabetes 10 Wochen lang untersucht, um seine Wirkung auf die Insulinempfindlichkeit der Muskeln zu bestimmen (Yoshino et al., 2021). NMN wird derzeit auf seine Auswirkungen auf die kardiometabolische Funktion, auf seine Wirksamkeit bei Bluthochdruckpatienten und als Anti-Aging-Ergänzung in Dosierungen von 200 bis 500 mg/Tag untersucht (US-Studienregister Nr. NCT03151239, NCT03151239, NCT04910061, NCT04862338, NCT04823260, NCT04571008, NCT04903210, und NCT04664361) für eine Dauer von 29 Tagen bis 16 Wochen.

Es gibt nur wenige Daten über die Wirksamkeit von NMN als Anti-Aging-Ergänzung. Das vorliegende Studiendesign basiert auf den verfügbaren präklinischen Daten für NMN als Nahrungsergänzungsmittel. Ziel dieser Studie war es, die Sicherheit und Wirksamkeit von Uthever, einem Nahrungsergänzungsmittel auf der Basis von Nikotinamid-Mononukleotid (NMN), bei der Stimulierung des NAD-Stoffwechsels<sup>+</sup> bei Erwachsenen mittleren und höheren Alters zu untersuchen und so die Anti-Aging-Wirkung bei 66 erwachsenen und älteren Probanden zu beurteilen.

## MATERIALIEN UND METHODEN

### Population der Studie

Die Studie wurde mit gesunden Probanden im Alter von 40 bis 65 Jahren durchgeführt, deren BMI (Body Mass Index) zwischen 18,5 und 35 kg/m<sup>2</sup> lag. Die Probanden wurden

TABELLE 2 | Vergleich der Veränderungen des mittleren zellulären NAD<sup>+</sup> /NADH im Blut zwischen den Gruppen.

Dauer (Tage)	Mittleres zelluläres NAD <sup>+</sup> /NADH im Blut (pmol/ml) ( $\bar{X} \pm SD$ )		p-Wert
	Uthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	
Basislinie	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	-
Mittlerer Unterschied (Baseline-Tag 30) (p-Wert)	0.73 ± 8.38 (0.63)	0.00 ± 6.61 (1.0)	0.70
Mittlerer Unterschied (Baseline-Tag 60) (p-Wert)	2.50 ± 8.21 (0.10)	1.01 ± 5.35 (0.30)	0.40

Mit dem Student "t" Test wurde  $p > 0,05$  als nicht signifikant angesehen.

TABELLE 3 | Vergleich der Veränderungen der Gesamtdistanz, die im 6-Minuten-Gehtest zurückgelegt wurde, zwischen den Gruppen.

Dauer (Tage)	Mittlere zurückgelegte Gesamtstrecke (Kilometer) ( $\bar{X} \pm SD$ )		p-Wert
	Uthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	
Basislinie	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	-
Mittlerer Unterschied (Baseline-Tag 30) (p-Wert)	*0.02 ± 0.04 (0.01)	*0.02 ± 0.03 (0.01)	0.10
Mittlerer Unterschied (Baseline-Tag 60) (p-Wert)	*0.03 ± 0.04 (0.00)	*0.02 ± 0.05 (0.03)	0.38

Mit dem Student "t" Test wurde  $p > 0,05$  als nicht signifikant angesehen.

einschließlich etwaiger Begleitmedikamente und verschiedener Labortests (Hämatologie, klinische Chemie und Urinanalyse), Elektrokardiogramm (EKG) und Röntgenaufnahmen während des Screenings. Von der Studie ausgeschlossen waren Personen mit atherosklerotischen und/oder kardiopulmonalen Erkrankungen, mit Drogen- oder Alkoholmissbrauch in der Vorgeschichte, mit instabilen psychischen Erkrankungen, die die Fähigkeit des Teilnehmers zur Einhaltung der Studie beeinträchtigen könnten, Personen, die Statine einnehmen, sowie schwangere oder stillende Frauen. Das Screening wurde vier Tage vor der Verabreichung durchgeführt. Insgesamt wurden 70 potenzielle Probanden gescreent, von denen 66 auf der Grundlage aller Ein- und Ausschlusskriterien als geeignet befunden wurden. Diese 66 Probanden wurden entsprechend dem Randomisierungsschema im Verhältnis 1:1 entweder dem NMN-Arm oder dem Placebo-Arm zugeteilt. Nach der Entblindung befanden sich 31 Probanden in der aktiven Gruppe und 35 in der Placebogruppe. Daher wurden 31 Probanden aus jeder Gruppe nach dem Zufallsprinzip ausgewählt, um eine Verzerrung der Daten in der Analyse zu vermeiden. Die Analyse wurde an insgesamt 62 Probanden durchgeführt Abbildung 1.

## Design der Studie

Diese Studie wurde als randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie mit parallelem Design durchgeführt. Sie wurde am Swasthya Klinik- und Forschungszentrum und am Nirmaya Krankenhaus in Pune, Indien, durchgeführt. Vor Beginn der Studie hatte die Königliche Ethikkommission in Pune, Indien, das klinische Studienprotokoll, die Einwilligungserklärung und die entsprechenden Übersetzungen der ICF (Hindi und Marathi) geprüft und in der Sitzung am 6. Januar 2020 genehmigt. Die unabhängige Ethikkommission wurde gemäß den Regeln für

neue Arzneimittel und klinische Studien von 2019 gebildet und ist ordnungsgemäß beim Drugs Controller General, Indien, unter der Nummer ECIV45/Indt/MII/2013/RR-19 registriert. Diese Studie wurde gemäß der guten klinischen Praxis (GCP) und den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Probanden wurden über das Ziel, den Inhalt und die Risiken der Studie informiert.

Studie und unterzeichneten vor der Teilnahme freiwillig die schriftliche Einverständniserklärung.

## Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit

Alle teilnehmenden Probanden wurden angewiesen, 60 Tage lang einmal täglich nach dem Frühstück zwei Kapseln (die jeweils 150 mg NMN/Stärkepulver enthielten) entweder von Uthever (NMN-Ergänzung) oder Placebo einzunehmen. Um die Wirksamkeit von NMN (Uthever) bei der Stimulierung des NAD-Stoffwechsels<sup>+</sup> und seine Wirkung auf Personen mittleren und höheren Alters zu bewerten, wurden verschiedene Parameter wie die zelluläre NAD-Konzentration im Blut<sup>+</sup> /NADH-Konzentration im Serum, der 6-minütige Gehausdauertest, der systolische und diastolische Blutdruck, der Pulsdruck und der SF-36-Fragebogen als primäre Endpunkte der Studie bewertet. Der HOMA-Wert (Homeostatic Model Assessment) wurde ebenfalls als explorativer Endpunkt ermittelt. Um die Sicherheit von NMN in einer Dosis von 300 mg über 60 Tage zu testen, wurden die Sicherheitslabortests und Organfunktionstests beibehalten. Diese Sicherheitsbewertungen wurden zu Beginn und am Ende der Studie durchgeführt. Daher würden alle signifikanten Nebenwirkungen durch die abweichenden Laborwerte und Organfunktionstests sichtbar. Eine klinisch signifikante Verschlechterung der Parameter im Vergleich zu einer Nichtbehandlung (wie zu Studienbeginn) hätte demzufolge darauf hingewiesen, dass die aktive Gruppe negative Auswirkungen hat und Sicherheitsbedenken bestehen.

Die NAD<sup>+</sup> /NADH-Konzentration im Serum wurde mit einem kolorimetrischen Quantifizierungskit von MyBioSource (CA, USA) getestet. Der Assay basiert auf einer enzymatischen Zyklusreaktion, bei der NAD<sup>+</sup> zu NADH reduziert wird. NADH reagiert mit einer kolorimetrischen Sonde und erzeugt ein farbiges Produkt, das bei 450 nm gemessen wird. Die Intensität der Produktfarbe ist proportional zum NAD<sup>+</sup> und NADH in einer Probe. Durch eine einfache Säure- oder Basenbehandlung konnte NADH von NAD<sup>+</sup> in einer Probe unterschieden werden. Die Proben und Standards wurden 1-4 Stunden lang inkubiert und dann mit einem manuellen ELISA-Lesegerät (PR4100) von BioRad Laboratories (CA, USA) abgelesen.

TABELLE 4 | Vergleich der Veränderungen im mittleren Gesamtscore des SF-36-Fragebogens zwischen den Gruppen.

Dauer (Tage)	Mittlerer Gesamtwert des SF-36-Fragebogens ( $\bar{X} \pm SD$ )		p-Wert
	Uthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	
Basislinie	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	-
Mittlerer Unterschied (Baseline-Tag 30) (p-Wert)	*5.38 ± 08.94 (0.00)	*4.88 ± 07.83 (0.00)	0.82
Mittlerer Unterschied (Baseline-Tag 60) (p-Wert)	*8.59 ± 11.83 (0.00)	*4.40 ± 16.06 (0.13)	0.25

Mit dem Wilcoxon Sign Rank Test wurde  $p > 0,05$  als nicht signifikant angesehen. Mit dem Mann Whitney U Test.

TABELLE 5 | Vergleich der Veränderungen des mittleren Pulsdrucks sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks in den einzelnen Gruppen.

Dauer (Tage)	Mittlerer SBP (mmHg) ( $\bar{X} \pm SD$ )		$p$ Wert	Mittlerer DBP (mmHg) ( $\bar{X} \pm SD$ )		$p$ Wert	Mittlerer PP (mmHg) ( $\bar{X} \pm SD$ )		$p$ Wert
	Uthever (N = 31)	Placebo (N = 31)		Uthever (N = 31)	Placebo (N = 31)		Uthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	
Basislinie	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	-
Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 30) (p-Wert)	-0.42 ± 1	.39 ±	0.77	-1.71 ± 0	.13 ±	0.36	-1.39 ± 2	.87 ±	0.72
Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	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
Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	-0.06 ± 2	.65 ±		-1.84 ± 1	.23 ±		-0.19 ± 3	.10 ±	
	10.31 (0.97)	14.72 (0.32)		8.51 (0.23)	9.90 (0.49)		18.59 (0.95)	14.02 (0.22)	

Mit dem Student "t" Test wurde  $p > 0,05$  als nicht signifikant angesehen.

TABELLE 6 | Vergleich der Veränderungen des mittleren HOMA-IR-Index zwischen den Gruppen.

Dauer (Tage)	Mittlerer HOMA-IR-Index ( $\bar{X} \pm SD$ )		p-Wert
	Uthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	
Basislinie	1.78 ± 0.85	1.83 ± 1.15	0.85
60	1.79 ± 0.94	2.39 ± 2.08	-
Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	0.01 ± 0.90 (0.95)	0.55 ± 2.02 (0.14)	0.18

Mit dem Wilcoxon Sign Rank Test wurde  $p > 0,05$  als nicht signifikant angesehen. Mit dem Mann Whitney Test.

TABELLE 7 | Vergleich der Veränderungen des mittleren Blutzuckerspiegels (nüchtern) zwischen den Gruppen.

Dauer (Tage)	Mittlere Glukose (Zucker) nüchtern (mg/dl) ( $\bar{X} \pm SD$ )		p-Wert
	Uthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	
Basislinie	95.33 ± 20.98	101.88 ± 27.04	0.29
60	91.53 ± 21.41	108.48 ± 47.12	-
Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	-3.80 ± 19.03 (0.27)	6.60 ± 42.22 (0.39)	0.21

Mit dem Student "t" Test wurde  $p > 0,05$  als nicht signifikant angesehen.

TABELLE 8 | Vergleich der Veränderungen des mittleren Seruminulins (nüchtern) zwischen den Gruppen.

Dauer (Tage)	Mittleres Seruminulin nüchtern (microU/ml) ( $\bar{X} \pm SD$ )		p-Wert
	Uthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	
Basislinie	14.33 ± 6.80	15.12 ± 9.25	0.70
60	14.06 ± 7.52	19.08 ± 18.09	-

---

Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	-0.26 ± 7.59 (0.85)	3.96 ± 17.37 (0.21)	0.22
--	---------------------	---------------------	------

---

*Mit dem Wilcoxon-Zeichen-Rang-Test und dem Mann-Whitney-Test.  
p > 0,05 wurde als nicht signifikant betrachtet.*



TABELLE 9 | Profil der unerwünschten Ereignisse.

Unerwünschte Ereignisse	Uthever (N = 31)		Placebo (N = 31)	
	Nein.	%	Nein.	%
Dyslipidämie	01	03.2	01	03.2
Gesamtzahl der Ereignisse	01	-	01	-
Gesamtzahl der Probanden	01	03.2	01	03.2

Mit dem exakten Fischer-Test.

Die Proben wurden mit einer bekannten Konzentration des Standards NAD<sup>+</sup> im 96-Well-Mikrotiterplattenformat verglichen.

Der HOMA-IR-Index wurde mit Hilfe des HOMA2-IR-Rechners der University of Oxford Diabetes Trial Unit berechnet. Der Rechner verwendet die Nüchtern-Blutglukose- und Nüchtern-Insulinwerte im Serum. Die Blutproben der Probanden wurden für den HOMA-Wert nach einer Nüchternperiode (mindestens 8 Stunden) entnommen.

Um die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Energie zu bewerten, wurde ein 6-minütiger Gehstest durchgeführt, bei dem die Probanden einen 50 Fuß langen Parcours in einer Halle zu durchlaufen hatten und die von den Probanden gelaufene Strecke

Person in 6 Minuten gemessen (Enright, 2003).

Um die Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens der Probanden zu bewerten, wurde der SF-36-Fragebogen verwendet, in dem die Probanden 36 Fragen zu Energie, Emotionen, sozialen Aktivitäten und körperlicher Gesundheit beantworten mussten (Ware et al., 1992).

## Statistische Analyse

Die primären Ziele wurden am Tag 30 und am Tag 60 nach Behandlungsbeginn bewertet. Für die Analyse wurden Daten aus beiden Standorten, d. h. dem Swasthya Klinik- und Forschungszentrum und dem Nirmaya Krankenhaus, herangezogen. Die gesamte Wirksamkeitsanalyse wurde an einer Teilmenge nach Protokoll (PP) durchgeführt, d. h. Probanden ohne schwerwiegende Verstöße gegen das Protokoll wurden in die Per-Protokoll-Population aufgenommen,

TABELLE 10 | Vergleich der durchschnittlichen Laboraten (CBC, Hämatologie) zwischen den Gruppen.

Labortests	Dauer (Tage)	Mittelwert ( $\bar{X} \pm SD$ )		p-Wert
		Uthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	
Hämoglobin (g/dl)	Basislinie	13.32 ± 1.65	13.28 ± 1.86	0.92
	60	13.05 ± 1.68	13.32 ± 1.97	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	-0.27 ± 0.66 (0.03)	0.04 ± 1.03 (0.83)	0.16
Hämatokrit-PCV (%)	Basislinie	40.78 ± 4.37	39.40 ± 8.05	0.40
	60	39.73 ± 4.36	40.85 ± 5.06	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	-1.05 ± 2.03 (0.00)	1.46 ± 7.26 (0.27)	0.06
Leukozyten-Gesamtzahl-WBC-Gesamtzahl (/cmm)	Basislinie	6745.16 ± 1650.62	6612.90 ± 1289.64	0.72
	60	6296.77 ± 1813.01	6490.32 ± 1359.25	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	-448.39 ± 1662.50 (0.14)	-122.58 ± 899.89 (0.45)	0.34
Neutrophile (%)	Basislinie	55.88 ± 7.87	53.09 ± 9.66	0.21
	60	56.41 ± 8.15	55.14 ± 9.45	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	0.53 ± 7.46 (0.69)	2.05 ± 6.86 (0.10)	0.40
Absolute Neutrophile (/cmm)	Basislinie	3682.93 ± 1439.17	4185.51 ± 4267.12	0.53
	60	4698.02 ± 5771.45	3635.80 ± 1205.23	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	1015.09 ± 5672.56 (0.32)	-549.72 ± 4396.63 (0.49)	0.22
Lymphozyten (%)	Basislinie	33.79 ± 6.12	35.36 ± 6.89	0.34
	60	34.61 ± 6.71	35.45 ± 9.51	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	0.82 ± 7.39 (0.54)	0.08 ± 6.70 (0.94)	0.68
Monozyten (%)	Basislinie	5.82 ± 1.77	5.91 ± 1.93	0.84
	60	4.67 ± 1.49	4.87 ± 1.51	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	-1.15 ± 1.72 (0.00)	-1.03 ± 1.55 (0.00)	0.77
Basophile (%)	Basislinie	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.03	0.06
	60	0.01 ± 0.02	0.01 ± 0.03	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	0.01 ± 0.02 (0.00)	0.00 ± 0.05 (1.0)	0.30
Eosinophile (%)	Basislinie	4.27 ± 4.47	4.60 ± 2.94	0.73
	60	4.19 ± 3.43	4.53 ± 3.12	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	-0.09 ± 1.79 (0.78)	-0.07 ± 1.49 (0.79)	0.96
Thrombozytenzahl (/cmm)	Basislinie	268141.94 ± 89517.44	276096.77 ± 75638.77	0.70
	60	272806.45 ± 81622.88	265764.52 ± 87540.73	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	4664.52 ± 47631.74 (0.58)	-10332.26 ± 58404.87 (0.33)	0.27

Anzahl der roten Blutkörperchen (Mio./mm)	Basislinie	4.66 ± 0.58	Wirkung von NMN auf die Alterung	
			4.59 ± 0.57	0.63
	60	4.64 ± 0.61	4.58 ± 0.55	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	-0.02 ± 0.24 (0.64)	-0.00 ± 0.36 (1.0)	0.79
Prothrombinzeit (Sekunden)	Basislinie	3.72 ± 5.22	4.89 ± 5.42	0.39
	60	3.82 ± 4.94	4.92 ± 6.43	0.39
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	0.10 ± 4.76 (0.90)	0.02 ± 5.51 (0.98)	0.95
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (Sekunden)	Basislinie	29.61 ± 3.36	28.91 ± 3.01	0.39
	60	29.81 ± 3.64	30.22 ± 3.20	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	0.20 ± 3.55 (0.75)	1.32 ± 3.03 (0.02)	0.18

Mit dem Student "t"-Test wurde  $p > 0,05$  als nicht signifikant angesehen.

TABELLE 11 | Vergleich der mittleren Labordaten (LFT) zwischen den Gruppen.

	LabortestsDauer (Tage)	Mittelwert ( $\bar{X} \pm SD$ )		p-Wert
		Utthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	
Gesamtbilirubin (mg/dl)	Basislinie	0.62 ± 0.27	0.59 ± 0.27	0.66
	60	0.63 ± 0.27	0.60 ± 0.26	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	0.01 ± 0.18 (0.75)	0.01 ± 0.18 (1.0)	0.82
Aspartat-Aminotransferase (U/L)	Basislinie	19.75 ± 5.14	19.62 ± 5.99	0.92
	60	18.31 ± 4.09	18.97 ± 4.11	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	-1.44 ± 4.79 (0.10)	-0.65 ± 5.09 (0.48)	0.53
Alanin-Aminotransferase (U/L)	Basislinie	20.28 ± 9.55	18.75 ± 7.00	0.47
	60	17.20 ± 6.58	19.45 ± 8.77	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	-3.08 ± 8.33 (0.04)	0.70 ± 7.34 (0.59)	0.06
Alkalische Phosphatase (U/L)	Basislinie	75.50 ± 25.67	83.68 ± 35.94	0.30
	60	76.04 ± 25.93	85.58 ± 31.91	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	0.54 ± 13.78 (0.82)	1.90 ± 14.32 (0.46)	0.70

Mit dem Student "t"-Test wurde  $p > 0,05$  als nicht signifikant angesehen.

TABELLE 12 | Vergleich der mittleren Labordaten (RFT) zwischen den Gruppen.

	LabortestsDauer (Tage)	Mittelwert ( $\bar{X} \pm SD$ )		p-Wert
		Utthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	
Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73qm)	Basislinie	94.26 ± 16.42	92.23 ± 21.25	0.67
	60	92.71 ± 16.56	90.52 ± 17.67	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	-1.55 ± 13.15 (0.51)	-1.72 ± 10.85 (0.38)	0.95
Harnstoff (mg/dl)	Basislinie	18.35 ± 4.63	20.52 ± 6.28	0.12
	60	17.79 ± 5.37	20.30 ± 7.06	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	-0.56 ± 5.87 (0.59)	-0.22 ± 5.24 (0.81)	0.81
Blut-Harnstoff-Stickstoff (mg/dl)	Basislinie	8.58 ± 2.16	9.59 ± 2.93	0.12
	60	8.37 ± 2.50	9.44 ± 3.34	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	-0.21 ± 2.68 (0.66)	-0.15 ± 2.53 (0.74)	0.92
Serum-Kreatinin (mg/dl)	Basislinie	0.82 ± 0.15	0.86 ± 0.24	0.43
	60	0.83 ± 0.14	0.86 ± 0.22	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	0.01 ± 0.11 (0.61)	0.01 ± 0.08 (0.49)	1.0
Harnsäure (mg/dl)	Basislinie	4.85 ± 1.60	4.86 ± 1.36	0.97
	60	4.60 ± 1.23	4.63 ± 1.33	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	-0.25 ± 0.80 (0.09)	-0.24 ± 0.57 (0.02)	0.95
Serum-Natrium (mmol/L)	Basislinie	141.35 ± 2.03	140.58 ± 3.82	0.32
	60	139.60 ± 6.84	140.19 ± 2.65	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	-1.75 ± 6.73 (0.15)	-0.39 ± 2.35 (0.36)	0.29
Chlorid im Serum (mmol/L)	Basislinie	102.51 ± 2.16	101.63 ± 3.64	0.25
	60	102.77 ± 2.53	101.36 ± 3.16	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	0.26 ± 1.87 (0.44)	-0.27 ± 2.11 (0.48)	0.29

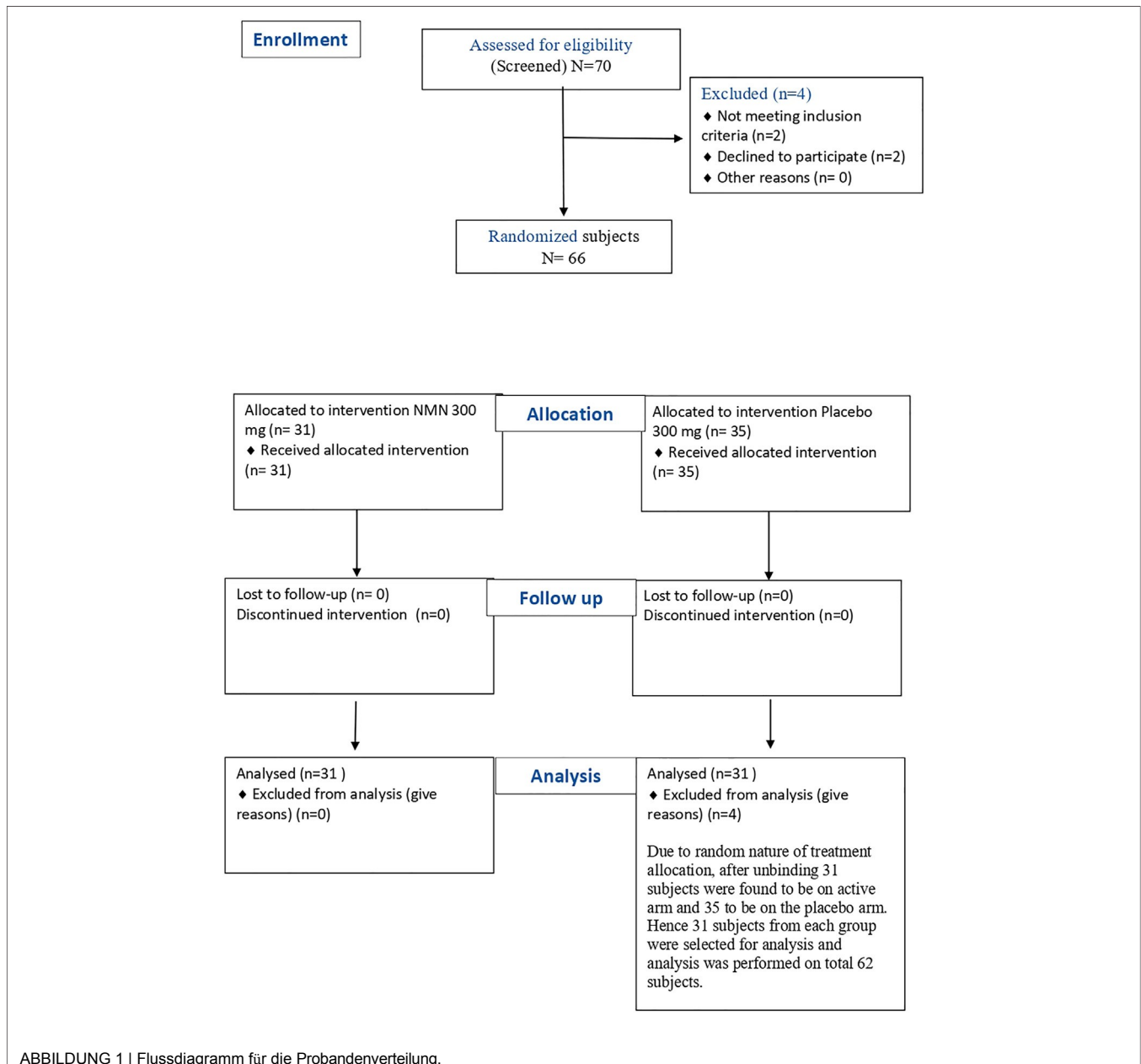
Mit dem Student "t" Test wurde  $p > 0,05$  als nicht signifikant angesehen.

TABELLE 13 | Vergleich der mittleren Labordaten (Lipidprofil) zwischen den Gruppen.

	LabortestsDauer (Tage)	Mittelwert ( $\bar{X} \pm SD$ )		p-Wert
		Utthever (N = 31)	Placebo (N = 31)	
Gesamtcholesterin (mg/dl)	Basislinie	178.55 ± 38.91	186.15 ± 50.70	0.51
	60	172.86 ± 31.89	179.79 ± 39.40	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	-5.68 ± 20.22 (0.12)	-6.36 ± 22.90 (0.13)	0.90
Triglyceride im Serum (mg/dl)	Basislinie	141.02 ± 77.48	168.46 ± 106.32	0.25
	60	132.48 ± 60.41	167.91 ± 198.89	-
	Mittlerer Unterschied (Baseline-Tag 60) (p-Wert)	-8.54 ± 61.85 (0.44)	-0.55 ± 127.61 (0.98)	0.75

LDL (mg/dl)	Basislinie	115.51 ± 26.10	124.65 ± 42.13	0.30
	60	114.45 ± 30.75	119.42 ± 37.76	-
	Mittlerer Unterschied (Ausgangswert - Tag 60) (p-Wert)	-1.06 ± 18.08 (0.74)	-5.23 ± 19.92 (0.15)	0.39

Mit dem Student "t" Test wurde  $p > 0,05$  als nicht signifikant angesehen.



einschließlich der Probanden, die alle Besuche absolviert haben und während des Studienzeitraums keine verbotenen Medikamente eingenommen haben. Im Rahmen der Studie kam es bei keinem der Probanden zu Verstößen. Keiner der Probanden wurde wegen eines unerwünschten Ereignisses oder eines Verstoßes von der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen. Es wurde ein Vergleich zwischen der aktiven und der Placebo-Behandlungsgruppe vorgenommen, wobei die Veränderungen der Ergebnisse vom Ausgangswert bis zum Ende der Studie nach Behandlung zusammengefasst wurden.

Die kategorialen Variablen wurden als Zahlen und Prozentsätze ausgedrückt. Alle primären Wirksamkeitsparameter wurden mit statistischen Methoden zusammengefasst, die für jede Art von Datensatz geeignet sind, und für jeden Zeitpunkt für die angegebenen Parameter tabellarisch dargestellt. Die primären Wirksamkeitsendpunkte

waren

unter Verwendung des Student t-Tests analysiert. Für einige wenige Variablen wurde ein nicht-parametrischer Ansatz verwendet, der den Wilcoxon Sign Rank Test und den Mann Whitney U Test für Endpunkte wie SF- 36, den mittleren HOMA IR Index und das mittlere Seruminsulin verwendete.

## ERGEBNISSE

### Demografische Daten der untersuchten Bevölkerung

Die demografischen Merkmale und Ausgangsdaten der Probanden waren in den beiden Behandlungsgruppen sehr ähnlich; das Durchschnittsalter lag bei etwa 47 Jahren, und die Probanden waren überwiegend weiblich (Tabelle 1).

## Blutzelluläres NAD /NADH<sup>+</sup>

Der primäre Wirksamkeitsparameter, der NAD<sup>+</sup> /NADH-Spiegel im

Serum, war in der aktiven Gruppe (Uthever-Gruppe) am 30. Tag um 11,3 % angestiegen, während in der Placebogruppe keinerlei Veränderung beobachtet wurde. Am Ende der Studie (Tag 60) waren die NAD<sup>+</sup> /NADH-Werte in der Uthever-Gruppe gegenüber dem Ausgangswert um weitere 38 % erhöht, während sie in der Placebo-Gruppe nur um 14,3 % gestiegen waren (Tabelle 2). Der Anstieg in der Placebogruppe kann auf den Placeboeffekt in dieser Studie zurückgeführt werden. Obwohl der Unterschied zwischen der Wirkstoff- und der Placebogruppe statistisch nicht signifikant ist, deuten die Ergebnisse darauf hin, dass Uthever die NAD<sup>+</sup> -Spiegel im Serum auch nach 2 Monaten Dauer erhöht.

## 6-Minuten-Geh-Ausdauerterst

Die Gehausdauer nahm am Tag 30 der Behandlung in der Uthever-Gruppe um 4,3 % und in der Placebo-Gruppe um 3,9 % zu. Am 30. Tag der Behandlung wurde also kein wirksamer Unterschied bei der Gehausdauer festgestellt. Als die gleiche Behandlung bis zum Tag 60 fortgesetzt wurde, zeigte sich in der Uthever-Gruppe ein Anstieg von 6,5 %, während der Wert in der Placebo-Gruppe mit 3,9 % gleich blieb (Tabelle 3). Die Ergebnisse erwiesen sich als statistisch nicht signifikant.

Aus dieser Analyse ging hervor, dass der Placebo-Effekt bis zum 30. Tag anhielt, danach jedoch die Uthever-Gruppe eine weitere Verbesserung der Gehausdauer zeigte, während die Placebo-Gruppe auf demselben Niveau blieb.

## SF-36

Der Fragebogen SF 36 gibt Aufschluss über das Wohlbefinden der Probanden. Je höher die Punktzahl, desto besser der Gesundheitszustand der Probanden. Am 30. Tag war der Wert in der Uthever-Gruppe um 4,0 % erhöht, während er in der Placebo-Gruppe um 3,7 % erhöht war. Es besteht also kein signifikanter Unterschied in der Bewertung an Tag 30. Am Tag 60 zeigte die Uthever-Gruppe einen Anstieg um 6,5 %, während die Placebo-Gruppe lediglich um 3,4 % verbessert wurde. Der Unterschied in den SF-36-Werten zwischen der aktiven und der Placebogruppe war statistisch nicht signifikant, aber der Anstieg der Werte in der Uthever-Gruppe war fast doppelt so hoch wie in der Placebogruppe.

## Pulsdruck, systolischer und diastolischer Blutdruck

Die Senkung bis zur Normalisierung des Pulsdrucks sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks wurde als Parameter für die Bewertung der Anti-Aging-Wirkung von Uthever betrachtet. Am 30. Tag war der mittlere Pulsdruck in der Uthever-Gruppe um 2,8 % und in der Placebo-Gruppe um 5,6 % gegenüber dem Ausgangswert gesunken. Der mittlere systolische Blutdruck sank in der Uthever-Gruppe um 0,3 % und in der Placebogruppe um 1,1 %.

Gruppe gegenüber dem Ausgangswert. Der mittlere diastolische Blutdruck sank in der Uthever-Gruppe um 2,2 % und stieg in der Placebo-Gruppe um 0,2 % gegenüber dem Ausgangswert (Tabellen 4, 5). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant.

## HOMA

Zur Bewertung der explorativen Anti-Aging-Wirkung auf die Insulinregulation in Richtung Normalisierung wurde der HOMA-IR-Index zusammen mit dem Nüchternblutzucker und dem Seruminsulin (nüchtern) bewertet. Am Ende der Studie war der mittlere HOMA-IR-Index in der Uthever-Gruppe um 0,6 % und in der Placebo-Gruppe um 30,6 % gegenüber dem Ausgangswert gestiegen. Der mittlere Nüchternwert der Glukose (Zucker) sank in der Uthever-Gruppe um 4,0 % und stieg in der Placebo-Gruppe um 6,5 % gegenüber dem Ausgangswert. Das mittlere Serum-Insulin im Nüchternzustand fiel in der Uthever-Gruppe um 1,9 %, während es in der Placebo-Gruppe um 26,2 % anstieg (Tabellen 6-8). Der Unterschied im HOMA-IR-Index zwischen der Uthever- und der Placebogruppe erwies sich als statistisch nicht signifikant.

## Sicherheitsanalyse

Bei zwei Patienten traten unerwünschte Ereignisse in Form von Dyslipidämie auf, einer davon in der aktiven Gruppe und der andere in der Placebogruppe. In beiden Fällen handelte es sich um eine leichte Dyslipidämie, die durch die Verabreichung von Arzneimitteln vollständig behoben werden konnte und deren Kausalität unwahrscheinlich ist. Das Profil der unerwünschten Ereignisse besagt, dass 3,2 % der Fälle in beiden Gruppen unerwünschte Ereignisse aufwiesen, was in beiden Gruppen gleich war (Tabelle 9). Der Schweregrad der Ereignisse war in beiden Fällen gering.

In beiden Gruppen gab es keine klinisch bedeutsamen Abweichungen (Verschlechterungen) bei den Sicherheitstests im Labor, was auf die Sicherheit von Uthever (NMN) hinweist (Tabellen 10-13).

## DISKUSSION

Das primäre Ziel der Studie war es, eine Anti-Aging-Wirkung von Uthever zu finden. NAD<sup>+</sup> wurde als primärer Endpunkt gewählt, um die trainingsfördernde und Anti-Aging-Wirkung der Uthever-Ergänzung nachzuweisen. NAD<sup>+</sup> ist ein aktiver Bestandteil des Energiemechanismus der Zellen. Höhere NAD<sup>+</sup>-Spiegel in den Zellen wurden mit einem höheren Energieniveau in Verbindung gebracht. NAD<sup>+</sup> hilft bei der Produktion von ATP, einer leicht verwertbaren Energieform für die Zellen.

Zu den weiteren Funktionen von NAD<sup>+</sup> gehören der Schutz und die Reparatur der DNA, die Verringerung von DNA-Mutationen, die Senkung des Cholesterinspiegels und die Stärkung des Immunsystems, was für den Anti-Aging-Effekt von Uthever verantwortlich sein könnte (Navas und Carnero, 2021). Daher ist der Anstieg des NAD<sup>+</sup> /NADH-Spiegels an Tag 30 und Tag

60 veranschaulichten das Potenzial von Uthever, den NAD-Gehalt zu erhöhen<sup>+</sup>

---

<sup>1</sup>Clinicaltrials.gov-Suche, zitiert am 11. Februar 2022, verfügbar unter:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03151239?term=NMN&draw=2&rank=2>

<sup>2</sup>Clinicaltrials.gov-Suche, zitiert am 11. Februar 2022, verfügbar unter:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04910061?term=NMN&draw=2&rank=3>

<sup>3</sup>Clinicaltrials.gov-Suche, zitiert am 11. Februar 2022, verfügbar unter:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04862338?term=NMN&draw=2&rank=4>

<sup>4</sup>Clinicaltrials.gov-Suche, zitiert am 11. Februar 2022, verfügbar unter:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04823260?term=NMN&draw=2&rank=5>

---

<sup>5</sup>Clinicaltrials.gov-Suche, zitiert am 11. Februar 2022, verfügbar unter:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04571008?term=NMN&draw=2&rank=6>

<sup>6</sup>Clinicaltrials.gov-Suche, zitiert am 11. Februar 2022, verfügbar unter:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04903210?term=NMN&draw=2&rank=7>

<sup>7</sup>Clinicaltrials.gov-Suche, zitiert am 11. Februar 2022, verfügbar unter:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04664361?term=NMN&draw=2&rank=8>



in den Zellen. Der Anstieg von NAD<sup>+</sup> /NADH war in der aktiven Gruppe deutlich höher als in der Placebogruppe, um mehr Aussagekraft zu haben, könnte die Dosis oder die Dauer weiter erhöht werden. Der zweite primäre Endpunkt der Studie war der 6-minütige Gehausdauerstest. Es wurde vorhergesagt, dass Uthever das Energieniveau verbessern und dadurch die Gehfähigkeit der Probanden steigern würde. Aus den Daten ging hervor, dass die Gehausdauer der Probanden in der aktiven, d. h. mit Uthever Gruppe hatte am Ende der Studie einen bemerkenswerten Anstieg zu verzeichnen.

Um die Anti-Aging-Wirkung von Uthever (NMN) zu überprüfen, wurde die Senkung des systolischen Blutdrucks, des diastolischen Blutdrucks und des Pulsdrucks bis zur Normalisierung bei Studienbeginn, am 30. und am 60. Weder in der Wirkstoff- noch in der Placebogruppe war ein signifikanter Rückgang oder Anstieg des diastolischen oder systolischen Blutdrucks in Richtung Normalisierung festzustellen. Dies kann auf die vergleichsweise niedrigere Dosis von Uthever und die kurze Studiendauer zurückgeführt werden.

Der letzte Wirksamkeitsparameter war der SF-36-Fragebogenwert. Je höher der SF-36-Wert ist, desto besser ist das Wohlbefinden des Probanden. In der Uthever-Gruppe war ein bemerkenswerter Anstieg des SF-36-Wertes zu verzeichnen, was bedeutet, dass das Wohlbefinden der Probanden durch die 60-tägige Einnahme von Uthever gesteigert wurde.

HOMA ist ein ausgewählter Parameter zur Überprüfung der Insulinempfindlichkeit der Zellen. Mit zunehmendem biologischen Alter nimmt diese Fähigkeit ab. Daher wurde eine erhöhte Insulinempfindlichkeit mit Anti-Aging in Verbindung gebracht. Aus demselben Grund wurde der HOMA-IR-Index in dieser Studie als exploratives Ziel bewertet.

Die Analyse ergab, dass es in der Uthever-Gruppe keine nennenswerte Veränderung des HOMA-Scores gab, während in der Placebo-Gruppe ein Anstieg zu verzeichnen war. Obwohl der Anstieg in der Placebogruppe nur geringfügig war und keine statistische Signifikanz vorlag, kann dieser Befund mit der Anti-Aging-Wirkung von Uthever in Verbindung gebracht werden, da sich die Parameter in Abwesenheit von Uthever verschlechterten.

Die in unserer Studie gefundenen Ergebnisse können mit einigen anderen klinischen Studien korreliert werden (Dollerup et al., 2018; Gale, 2004). Eine NMN-Supplementierung (250 mg/Tag) erhöhte die Insulinsignalisierung in der Skelettmuskulatur, die Insulinsensitivität und den Muskelumbau bei übergewichtigen oder adipösen postmenopausalen Frauen. Die Wirkung von NMN war jedoch spezifisch für die Insulinsensitivität im Muskel und wirkte sich nicht auf andere wichtige Variablen aus, die mit der Insulinresistenz in Verbindung gebracht werden, einschließlich Indizes für die Insulinsensitivität der Leber und des Fettgewebes, Nüchternplasmaglukose, Insulin und Adiponektinkonzentrationen. Die Körperzusammensetzung (Fettmasse, fettfreie Masse, Volumen des intraabdominalen Fettgewebes und intrahepatischer Triglyceridgehalt), der Blutdruck, die Plasmaglukose-, Insulin-, freie Fettsäure-, Lipid-, Adiponektin- und Leptinkonzentrationen sowie die Basalgukose- und Fettsäurekinetik veränderten sich ebenfalls nicht (Yoshino et al., 2021). Es ist wichtig, darauf hinzuweisen,

dass unsere Studie keine besonders fettleibigen Probanden umfasste, obwohl keine Ernährungsbeschränkungen auferlegt wurden. Die Probanden haben ihre normale Ernährung beibehalten, und während der Studie durften die Ernährungsgewohnheiten der Probanden nicht verändert werden.

Das sekundäre Ziel der Studie war die Bewertung der Sicherheit von Uthever während der Studiendauer. Dies wurde durch die Analyse der Bewertung von unerwünschten Ereignissen und der Bewertung von gestörten Laborparametern und Organfunktionstests wie dem Leberfunktionstest (LFT) und dem Nierenfunktionstest (RFT) erreicht.

—In dieser Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der oralen Verabreichung von NMN-300 mg bei gesunden Personen nachgewiesen. Die orale Verabreichung von NMN (300 mg) verursachte bei gesunden Probanden keine spezifischen schädlichen Wirkungen, während Nikotinamid dafür bekannt ist, Organe wie Nieren, Leber und Betazellen der Bauchspeicheldrüse zu schädigen und in höheren Dosen Übelkeit und Kopfschmerzen hervorzurufen, was die Verwendung von Nikotinamid in hohen Mengen zur Erhöhung des zellulären NAD<sup>+</sup> schwierig macht. In dieser Studie wurden keine unerwünschten Ereignisse wie Übelkeit und Hepatotoxizität beobachtet, da NMN den Nikotinamid-Blutspiegel nicht so stark erhöhte, dass solche unerwünschten Ereignisse in dieser Studie auftraten. Beim Vergleich der HOMA-Werte zwischen den Gruppen gab es einige Hinweise darauf, dass NMN die Fähigkeit der Probanden, ihren Blutzuckerspiegel zu regulieren, in gewissem Maße unterstützte, aber dies muss unter verschiedenen Bedingungen untersucht werden, wie z. B. erhöhte Dosis vs. Dauer vs. Ernährungsregelmäßigkeiten usw. Insgesamt wurde NMN bis zu einer Dosis von 300 mg gut vertragen.

Die Analyse der in dieser Studie gewonnenen Daten ergab keine statistisch signifikanten Veränderungen bei den Wirksamkeitsergebnissen zwischen der aktiven und der Placebogruppe. Der Anstieg der NAD<sup>+</sup> /NADH-Werte im Serum, die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands und der Gehäusdauer sind jedoch klinisch signifikant. Die ersten Ergebnisse dieser Studie scheinen in eine positive Richtung zu weisen, doch sind weitere groß angelegte Studien mit einer Erhöhung der Dosis und der Dauer der Behandlung erforderlich, um eindeutige Schlussfolgerungen mit statistischer Signifikanz zu ziehen. Diese Studie eröffnet völlig neue Horizonte für die Erprobung von NMN in Bereichen wie der Umkehrung des Alterungsprozesses, der spezifischen Regeneration von Organen auf der Grundlage von Anti-Aging- und altersumkehrenden Wirkungen, der Umkehrung von Stoffwechselstörungen und sogar der Wirkung von NMN bei der Krebsprävention (Knip et al., 2000; Hwang und Song, 2020; Igarashi et al., 2021).

## ERKLÄRUNG ZUR DATENVERFÜGBARKEIT

Die Rohdaten, die die Schlussfolgerungen dieses Artikels untermauern, werden von den Autoren ohne Vorbehalt zur Verfügung gestellt.

## ETHISCHE ERKLÄRUNG

Die Studien, an denen Menschen teilnahmen, wurden von der unabhängigen Ethikkommission des Royal Pune überprüft und genehmigt. Die Patienten/Teilnehmer gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie.

## AUTORENBEITRÄGE

Der Autor bestätigt, dass er der alleinige Verfasser dieser Arbeit ist und sie zur Veröffentlichung freigegeben hat.

## DANKSAGUNGEN

Der Autor dankt Dr. Ganesh Avhad und Dr. Kamlakar Gajare für die Durchführung der Studie, ProRelix Services LLP (ProRelix Research) für die Organisation, Überwachung und Datenanalyse sowie Suburban Diagnostics für die Laborauswertung.

## REFERENZEN

- Aman, Y., Qiu, Y., Tao, J., und Fang, E. F. (2018). Therapeutisches Potenzial der Steigerung von NAD<sup>+</sup> bei Alterung und altersbedingten Krankheiten. *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., und Ziegler, M. (2005). Subzelluläre Kompartimentierung und unterschiedliche katalytische Eigenschaften der drei menschlichen Nicotinamid-Mononukleotid-Adenylyltransferase-Isoformen. *J. Biol. Chem.* 280, 36334-36341. doi:10.1074/jbc.M508660200
- Bieganski, P., und Brenner, C. (2004). Die Entdeckung von Nicotinamid-Ribosid als Nährstoff und konservierte NRK-Gene begründen einen von Preiss-Handler unabhängigen Weg zu NAD<sup>+</sup> in Pilzen und Menschen. *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., et al. (2016). CD38 Dictates Age-Related NAD Decline and Mitochondrial Dysfunction through an SIRT3-dependent Mechanism. *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., und Verdin, E. (2019). Von Entdeckungen in der Altersforschung zu Therapeutika für gesundes Altern. *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., et al. (2012). Die NAD<sup>+</sup>-Vorstufe Nicotinamid-Ribosid verbessert den oxidativen Stoffwechsel und schützt vor fettreicher Ernährung, die zu Übergewicht führt. *Cel Metab.* 15, 838-847. doi:10.1016/j.cmet.2012.04.022
- de Cabo, R., Carmona-Gutierrez, D., Bernier, M., Hall, M. N., und Madeo, F. (2014). Die Suche nach Anti-Aging-Interventionen: von Elixieren bis zum Fasten Regimens. *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). Eine randomisierte placebokontrollierte klinische Studie mit Nicotinamid-Ribosid bei adipösen Männern: Safety, Insulin-Sensitivität, und Lipid-Mobilizing Effects. *Am. J. Clin. Nutr.* 108 (2), 343-353. doi:10.1093/ajcn/nqy132
- Enright, P. L. (2003). Der Sechs-Minuten-Gehtest. *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<sup>+</sup> in Aging: Molecular Mechanisms and Translational Implications. *Trends Mol. Med.* 23, 899-916. doi:10.1016/j.molmed.2017.08.001
- Gale, E. (2004). European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a Randomised Controlled Trial of Intervention before the Onset of Type 1 Diabetes. *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., et al. (2010). Silent Information Regulator 1 schützt das Herz vor Ischämie/Reperfusion. *Circulation* 122, 2170-2182. doi:10.1161/circulationaha.110.958033
- Hwang, E. S., und Song, S. B. (2020). Mögliche unerwünschte Wirkungen von hochdosiertem Nicotinamid: Mechanismen und Sicherheitsbewertung. *Biomolecules* 10 (5), 687. doi:10.3390/biom10050687
- Igarashi, M., Miura, M., Nakagawa-Nagahama, Y., Yaku, K., Kashiwabara, K., Sawada, M., et al. (2021). Chronische Nicotinamid-Mononukleotid-Supplementierung erhöht den Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Spiegel im Blut und verändert die Muskelbewegung bei gesunden älteren Männern. [Pre Print] Verfügbar unter: doi:10.21203/rs.3.rs-455083/v1
- Junichiro, I., Emi, I., Masataka, F., Nakaya, H., Mitsushishi, M., Yamaguchi, S., et al. (2020). Wirkung der oralen Verabreichung von Nicotinamid-Mononukleotid auf klinische Parameter und Nicotinamid-Metaboliten-Spiegel bei gesunden japanischen Männern. *Endocr. J.* 67 (2), 153-160. Freigegeben am 28. Februar 2020, [Vorabdruck
- Veröffentlichung] Erschienen am 02. November 2019, Online ISSN 1348-4540, Print ISSN 0918-8959. doi:10.1507/endocrj.EJ19-0313
- Kincaid, B., und Bossy-Wetzel, E. (2013). Für immer jung: SIRT3 als Schutzschild gegen mitochondrialen Zerfall, Alterung und Neurodegeneration. *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., et al. (2000). Sicherheit von hochdosiertem Nicotinamid: ein Überblick. *Diabetologia* 43 (11), 1337-1345. doi:10.1007/s001250051536
- Long, A. N., Owens, K., Schlappal, A. E., Kristian, T., Fishman, P. S., und Schuh, R. A. (2015). Effect of Nicotinamide Mononucleotide on Brain Mitochondrial Respiratory Deficits in an Alzheimer's Disease-Relevant Murine Model. *BMC Neurol.* 15, 19. doi:10.1186/s12883-015-0272-x
- MacKay, D., Hathcock, J., und Guarneri, E. (2012). Niacin: Chemical Forms, Bioavailability, and Health Effects. *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. *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). Der NAD<sup>+</sup>/Sirtuin-Weg moduliert die Langlebigkeit durch Aktivierung der mitochondrialen UPR und FOXO-Signalisierung. *Cell* 154, 430-441. doi:10.1016/j.cell.2013.06.016
- Navas, L. E., und Carnero, A. (2021). NAD<sup>+</sup>-Stoffwechsel, Stammzellen, die Immunantwort und Krebs. *Sig Transduct Target. Ther.* 6, 2. doi:10.1038/s41392-020-00354-w
- Ware, J. E., Jr., Sherbourne, C. D., und The, M. O. S. (1992). Der 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., und Sadoshima, J. (2014). Nicotinamide Mononucleotide, an Intermediate of NAD<sup>+</sup> Synthesis, Protects the Heart from Ischemia and Reperfusion. *PLoS ONE* 9, e98972. doi:10.1371/journal.pone.0098972
- Yoshino, J., Mills, K. F., Yoon, M. J., und Imai, S.-i. (2011). Nicotinamid-Mononukleotid, ein wichtiges NAD<sup>+</sup>-Zwischenprodukt, behandelt die Pathophysiologie von diät- und altersinduziertem Diabetes bei Mäusen. *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. *Science* 372 (6547), 1224-1229. doi:10.1126/science.abe9985

Interessenkonflikt: Der Autor HH war bei Effepharm (Shanghai) Co., Ltd. beschäftigt.

Hinweis des Herausgebers: Alle in diesem Artikel geäußerten Behauptungen sind ausschließlich die der Autoren und entsprechen nicht notwendigerweise denen der mit ihnen verbundenen Organisationen oder denen des Herausgebers, der Redakteure und der Rezensenten. Jedes Produkt, das in diesem Artikel bewertet wird, oder jede Behauptung, die von seinem Hersteller aufgestellt wird, wird vom Herausgeber nicht garantiert oder unterstützt.

Urheberrecht © 2022 Huang. Dies ist ein Open-Access-Artikel, der unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License (CC BY) verbreitet wird. Die Nutzung, Verbreitung oder Vervielfältigung in anderen Foren ist gestattet, sofern der/die ursprüngliche(n) Autor(en) und der/die Urheberrechtsinhaber genannt werden und die ursprüngliche Veröffentlichung in dieser Zeitschrift in Übereinstimmung mit der anerkannten wissenschaftlichen Praxis zitiert wird. Eine Nutzung, Verbreitung oder Vervielfältigung, die nicht mit diesen Bedingungen übereinstimmt, ist nicht gestattet.