

OPEN ACCESS

Editado por:
Patricia Conway,
Universidad de Nueva Gales
del Sur,
Australia

Revisado por:
Sofie Lautrup,
Universidad de Oslo,
Noruega
Alice E. Kane,
Facultad de Medicina de
Harvard,
Estados Unidos

**Correspondencia:*
Hao Huang
hank@effepharm.com

Sección
especializada: Este artículo
fue enviado a Nutrition in
Aging and Healthy

Longevity,
una sección de la
revista Frontiers in
Aging

Recibido: 10 de enero de 2022
Aceptada: 02 Marzo 2022
Publicado: 05 May 2022

Citación:
Huang H (2022) A Multicentre,
Randomised, Double Blind, Parallel
Design, Placebo Controlled Study to
Evaluate the Efficacy and Safety of
Uthever (NMN Supplement), an Orally
Administered Supplementation in

Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de diseño paralelo y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de Uthever (suplemento de NMN), un suplemento administrado por vía oral en adultos de mediana edad y mayores.

Hao Huang

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

Objetivo: El objetivo del estudio era evaluar el efecto antienvjecimiento del NMN y su seguridad en un ensayo clínico doble ciego, paralelo, aleatorizado y controlado.

Métodos: El estudio se llevó a cabo en 66 sujetos sanos de edades comprendidas entre los 40 y los 65 años, a los que se indicó que tomaran dos cápsulas (cada una de las cuales contenía 150 mg. de NMN o almidón en polvo) una vez al día después del desayuno durante 60 días.

Resultados: En el día 30, los niveles de NAD⁺ /NADH en el suero mostraron un aumento notable, es decir, un 11,3%, mientras que el grupo placebo no había mostrado ningún cambio. Al final del estudio, es decir, el día 60, los niveles de NAD⁺ /NADH habían aumentado un 38% con respecto al valor inicial, frente a un 14,3% en el grupo placebo. En el caso del SF 36, en el día 60, el grupo Uthever mostró un aumento del 6,5%, mientras que el grupo placebo sólo aumentó un 3,4%. Al final del estudio, el índice HOMA IR medio mostró un aumento del 0,6% en el grupo Uthever y del 30,6% en el grupo placebo con respecto al valor basal.

Conclusiones: El aumento de los niveles de NAD⁺ /NADH en el día 30 y en el día 60 ilustra el potencial de Uthever para elevar los niveles de NAD⁺ en las células, lo que se



relaciona con mayores niveles de energía y un efecto antienvjecimiento. El aumento de la sensibilidad a la insulina también se ha relacionado con el antienvjecimiento. No se produjo ningún cambio destacable en la puntuación HOMA en el grupo Uthever, mientras que en el grupo placebo se produjo un aumento notable, lo que demuestra el efecto antienvjecimiento de Uthever, ya que, en su ausencia, los parámetros empeoraron.

Registro de ensayos clínicos: (clinicaltrials.gov), identificador (NCT04228640 NMN).

Palabras clave: NADH, mediana edad, antienvjecimiento, Uthever, ensayo controlado aleatorizado, HOMA, SF-36, NMN.

Estudio
multicéntrico,
aleatorizado,
doble ciego, de
diseño

INTRODUCCIÓN

Los avances en las ciencias médicas han dado lugar a un aumento general de la esperanza de vida del mundo humano. Esto ha supuesto una carga incesante para las finanzas gubernamentales con el fin de conseguir un envejecimiento saludable, lo que ha despertado el interés de científicos de todo el mundo por explorar compuestos anti-envejecimiento. Varios fármacos como la metformina, la rapamicina y los activadores de SIRT1 están disponibles en el mercado y se están explorando como fármacos anti-envejecimiento a través de ensayos clínicos (Barzilai 2017; Campisi et al., 2019, NCT04488601). Los investigadores están en busca de algunos compuestos endógenos que podrían tener el potencial de lograr una vida saludable y productiva incluso en la vejez. El mononucleótido de nicotinamida (NMN) es una de esas moléculas endógenas. El mononucleótido de nicotinamida (NMN) es un nucleótido bioactivo sintetizado de forma natural a partir de un grupo fosfato y ribósido de nicotinamida por la enzima NAMPT (Bieganowski y Brenner, 2004). El NMN es una molécula intermedia en la biosíntesis del dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD^+) (Hsu et al., 2010), que actúa como sustrato importante para varias enzimas que ayudan en la conversión enzimática a NAD^+ en humanos (Berger et al., 2005). El NAD^+ es un cofactor esencial en todas las células vivas implicadas en procesos biológicos fundamentales. El agotamiento en los niveles de NAD^+ se asocia con rasgos de envejecimiento, muchas enfermedades relacionadas con la edad como el cáncer, trastornos metabólicos y trastornos neurológicos (Aman et al., 2018).

Se sabe que el envejecimiento se caracteriza por una menor producción de energía por parte de las mitocondrias, debido al agotamiento de NAD^+ en múltiples órganos como el páncreas, el músculo esquelético, el hígado, la piel, el tejido adiposo y el cerebro (Mills et al., 2016; Mouchiroud et al., 2013; Kincaid y Bossy-Wetzel, 2013). Un estudio ha demostrado que un mayor nivel de enzimas que consumen NAD^+ , por ejemplo, la acetilasa dependiente de NAD^+ (Sirtuinas), la poli ADP-ribosa polimerasa (PARP) y la NADase (CD38), contribuyen a la disminución de NAD^+ con la edad (Camecho-Pereira et al., 2016). Junto con estos hay otros cambios que ocurren como el daño del ADN, el deterioro cognitivo, la inactivación del gen de la sirtuina que pueden ser tratados por NAD^+ . Se cree que la administración de NMN puede compensar la deficiencia de NAD^+ causada por estas enzimas consumidoras de NAD^+ . Un estudio *in vitro* (Berger et al., 2005) descubrió que tres isoformas de la nicotinamida mononucleótido adeniltransferasa humana (NMNAT) catalizan la conversión de NMN en NAD^+ catalizando la reacción reversible $\text{NMN} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{NAD}^+ + \text{PPi}$.

Además, NMN y NR tienen menos efectos adversos que otros precursores de NAD^+ (Cantó et al., 2012; Mackay et al., 2012).

Varios ensayos preclínicos demostraron las diversas actividades farmacológicas del NMN en la isquemia cardiaca y cerebral, la enfermedad de Alzheimer, la diabetes tipo 2 inducida por la dieta y la edad, y la obesidad, todas ellas relacionadas con la deficiencia de NAD^+ (Yoshino et al., 2011; Yamamoto et al., 2014; Long et al., 2015; Fang et al., 2017). Pruebas recientes están configurando un panorama en el que

los regímenes hipocalóricos y el ejercicio pueden mejorar la senescencia saludable, y se han sugerido varias estrategias farmacológicas para contrarrestar el envejecimiento. Las intervenciones más eficaces propuestas hasta la fecha convergen en solo unos pocos procesos celulares, en

| Parámetros | Siempre (N = 31) | Placebo (N = 31) | p Valores |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|
| ^a Edad (años) | | | 0.74 |
| Media | 47.76 | 47.21 | |
| SD | 06.60 | 06.55 | |
| Gama | 40,00-64,00 años | 40,00-64,00 años | |
| ^a Peso (kg) | | | 0.39 |
| Media | 62.10 | 60.83 | |
| SD | 06.14 | 05.61 | |
| Gama | 50,00-72,00 kg | 53,00-76,00 kg | |
| ^a Altura (cm) | | | 0.81 |
| Media | 156.73 | 156.97 | |
| SD | 04.03 | 04.18 | |
| Gama | 149,00-162,00 cm | 146,00-164,00 cm | |
| ^a IMC (kg/m ²) | | | 0.37 |
| Media | 25.26 | 24.72 | |
| SD | 02.34 | 02.40 | |
| Gama | 21,60-29,20 kg/m ² | 20,10-30,30 kg/m ² | |
| ^b Sexo | | | 0.60 |
| Hombre | 13 (41.9) | 15 (48.4) | |
| Mujer | 18 (58.1) | 16 (51.6) | |

^aMediante la prueba t de Student.

^bSegún la prueba de Chi-cuadrado, $p > 0,05$ se consideró no significativo.

en particular la señalización de nutrientes, la eficiencia mitocondrial, la proteostasis y la autofagia (de Cabo et al., 2014).

Los prometedores resultados de los ensayos preclínicos condujeron a la evaluación del NMN en seres humanos. Se llevó a cabo una intervención no aleatoria de un solo brazo mediante la administración oral única de 100, 250 y 500 mg de NMN en 10 hombres japoneses sanos y se descubrió que el NMN era seguro para uso humano (Junichiro et al., 2020). También se ha explorado en mujeres posmenopáusicas obesas con prediabetes durante 10 semanas para determinar su efecto sobre la sensibilidad muscular a la insulina (Yoshino et al., 2021). Actualmente se están evaluando los efectos del NMN sobre la función cardiometabólica, su eficacia en pacientes hipertensos y como suplemento antienvjecimiento en dosis que oscilan entre 200 y 500 mg/día (US trial registry no. NCT03151239, NCT03151239, NCT04910061, NCT04862338, NCT04823260, NCT04571008, NCT04903210, y NCT04664361) con una duración de 29 días-16 semanas.

Los datos disponibles sobre la eficacia del NMN como suplemento antienvjecimiento son limitados. El diseño del presente estudio se basa en los datos preclínicos disponibles sobre el NMN como suplemento. El propósito de este estudio fue evaluar la seguridad y eficacia de Uthever, un suplemento de nicotinamida mononucleótido (NMN), en la estimulación del metabolismo de NAD⁺ en adultos de mediana y avanzada edad, evaluando así su efecto antienvjecimiento en 66 sujetos adultos y ancianos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población del estudio

El estudio se realizó en sujetos sanos de edades comprendidas entre 40 y 65 años, y el IMC (Índice de Masa Corporal) se situaba entre 18,5 y 35 kg/m². Se determinó que los sujetos

estaban sanos mediante la evaluación de las constantes vitales, la exploración física y la historia clínica,

TABLA 2 | Comparación de los cambios en la media de NAD celular en sangre* /NADH entre los grupos.

| Duración (días) | Media de NAD celular en sangre* /NADH (pmol/ml) ($\bar{X} \pm SD$) | | Valor p |
|--|--|--------------------|---------|
| | Siempre (N = 31) | Placebo (N = 31) | |
| Línea de base | 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 | - |
| Diferencia media (Inicio-Día 30) (valor p) | 0.73 ± 8.38 (0.63) | 0.00 ± 6.61 (1.0) | 0.70 |
| Diferencia media (Inicio-Día 60) (valor p) | 2.50 ± 8.21 (0.10) | 1.01 ± 5.35 (0.30) | 0.40 |

Mediante la prueba "t" de Student, $p > 0,05$ se consideró no significativo.

TABLA 3 | Comparación de los cambios en la distancia total recorrida en (6 Minute Walk Test) entre los grupos.

| Duración (días) | Distancia total media recorrida (kilómetros) ($\bar{X} \pm DE$) | | Valor p |
|--|---|---------------------|---------|
| | Siempre (N = 31) | Placebo (N = 31) | |
| Línea de base | 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 | - |
| Diferencia media (Inicio-Día 30) (valor p) | *0.02 ± 0.04 (0.01) | *0.02 ± 0.03 (0.01) | 0.10 |
| Diferencia media (Inicio-Día 60) (valor p) | *0.03 ± 0.04 (0.00) | *0.02 ± 0.05 (0.03) | 0.38 |

Mediante la prueba "t" de Student se consideró no significativa una $p > 0,05$.

incluyendo cualquier medicación concomitante y varias pruebas de laboratorio (hematología, química clínica y análisis de orina), electrocardiograma (ECG) y radiografía durante el cribado. No se incluyeron en el estudio personas con enfermedades ateroscleróticas y/o cardiopulmonares, antecedentes de abuso de drogas o alcohol, enfermedades mentales inestables que pudieran afectar a la capacidad de los participantes para cumplir el estudio, personas que tomaran estatinas o mujeres embarazadas o en período de lactancia. El cribado se realizó cuatro días antes de la dosis. Se seleccionó a un total de 70 sujetos potenciales, de los cuales 66 resultaron elegibles en función de todos los criterios de inclusión y exclusión. Estos 66 sujetos se asignaron aleatoriamente a la rama de NMN o a la de placebo según el esquema de aleatorización en una proporción de 1:1. Tras desenmascarar a los participantes, 31 sujetos fueron asignados a la rama de NMN o a la de placebo. Tras desenmascarar a los participantes, 31 de ellos pertenecían al grupo activo y 35 al grupo placebo. Por lo tanto, se seleccionaron aleatoriamente 31 sujetos de cada grupo para evitar cualquier sesgo de los datos en el análisis. El análisis se realizó en un total de 62 sujetos.

Diseño del estudio

Este estudio se realizó como ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y de diseño paralelo. Se llevó a cabo en la clínica y centro de investigación Swasthya y en el hospital Nirmaya de Pune (India). Antes del inicio del estudio, el Comité Real de Ética de Pune (India) revisó el protocolo del estudio clínico, el formulario de consentimiento informado y las correspondientes traducciones de la CIF (hindi y marathi) y dio su aprobación en la reunión celebrada el 6 de enero de 2020. El comité de ética independiente se formó de acuerdo con las normas sobre nuevos fármacos y ensayos clínicos de 2019 y está debidamente

registrado en el Controlador General de Medicamentos de la India con el número ECIV45/Indt/MII/2013/RR-19. Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con las buenas prácticas clínicas (BPC) y los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los sujetos fueron informados del objetivo, el contenido y los riesgos del

estudio y firmaron voluntariamente el consentimiento informado por escrito antes de inscribirse.

Evaluación de la eficacia y la seguridad

A todos los sujetos inscritos se les indicó que tomaran dos cápsulas (cada una con 150 mg. de NMN/almidón en polvo) de Uthever (suplemento de NMN) o placebo una vez al día después del desayuno durante 60 días. Para evaluar la eficacia de NMN (Uthever) en la estimulación del metabolismo de NAD^+ y su efecto en sujetos de mediana y avanzada edad, se evaluaron varios parámetros como la concentración de NAD^+ celular en sangre / NADH en suero, la prueba de resistencia a la marcha de 6 minutos, la presión arterial sistólica y diastólica, la presión del pulso y el cuestionario SF-36 como criterios de valoración primarios del estudio. También se evaluó el HOMA (evaluación del modelo homeostático) como criterio de valoración exploratorio. Para comprobar la seguridad del NMN en dosis de 300 mg durante 60 días se mantuvieron las pruebas de laboratorio de seguridad y las pruebas de función orgánica. Estas evaluaciones de seguridad se realizaron al inicio y al final de la visita de estudio. Por lo tanto, cualquier efecto secundario significativo se vería a través de los valores de laboratorio y pruebas de función de órganos desregulados. En consecuencia, cualquier empeoramiento clínicamente significativo de los parámetros en comparación con la ausencia de tratamiento (como se muestra en la línea de base) habría indicado que el grupo activo tiene un impacto negativo y presenta problemas de seguridad.

La concentración de NAD^+ / NADH en el suero se analizó mediante un kit de cuantificación colorimétrica de MyBioSource (CA, EE.UU.). El ensayo se basa en una reacción cíclica enzimática en la que NAD^+ se reduce a NADH . El NADH reacciona con una sonda colorimétrica para producir un producto coloreado que se mide a 450 nm. La intensidad del color del producto es proporcional al NAD^+ y al NADH de una muestra. Un simple tratamiento ácido o básico diferenciaba el NADH del NAD^+ dentro de una muestra. Las muestras y los estándares se incubaron durante 1-4 h y luego se leyeron con un lector ELISA manual (PR4100) de BioRad Laboratories (CA, EE.UU.).

TABLA 4 | Comparación de los cambios en la puntuación media total del cuestionario SF-36 entre los grupos.

| Duración (días) | Puntuación total media del cuestionario SF-36 ($\bar{X} \pm DE$) | | Valor <i>p</i> |
|--|--|--------------------------|----------------|
| | Siempre (<i>N</i> = 31) | Placebo (<i>N</i> = 31) | |
| Línea de base | 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 | - |
| Diferencia media (Inicio-Día 30) (valor <i>p</i>) | *5.38 ± 08.94 (0.00) | *4.88 ± 07.83 (0.00) | 0.82 |
| Diferencia media (Inicio-Día 60) (valor <i>p</i>) | *8.59 ± 11.83 (0.00) | *4.40 ± 16.06 (0.13) | 0.25 |

Mediante la prueba de rango de signos de Wilcoxon, se consideró no significativa una *p* > 0,05. Mediante la prueba U de Mann Whitney.

TABLA 5 | Comparación de los cambios en la presión media del pulso y la presión arterial sistólica y diastólica entre los grupos.

| Duración (días) | PAS media (mmHg) ($\bar{X} \pm DE$) | | <i>p</i> valor | PAD media (mmHg) ($\bar{X} \pm DE$) | | <i>p</i> valor | PP media (mmHg) ($\bar{X} \pm DE$) | | <i>p</i> valor |
|--|---------------------------------------|--------------------------|----------------|---------------------------------------|--------------------------|----------------|--------------------------------------|--------------------------|----------------|
| | Utnever (<i>N</i> = 31) | Placebo (<i>N</i> = 31) | | Utnever (<i>N</i> = 31) | Placebo (<i>N</i> = 31) | | Utnever (<i>N</i> = 31) | Placebo (<i>N</i> = 31) | |
| Línea de base | 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 | - |
| Diferencia media (Inicio - Día 30) (valor <i>p</i>) | -0.42 ± 1 11.10 (0.83) | .39 ± 14.76 (0.60) | 0.77 | -1.71 ± 0 7.63 (0.22) | .13 ± 8.09 (0.92) | 0.36 | -1.39 ± 2 18.37 (0.67) | .87 ± 13.75 (0.25) | 0.72 |
| Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor <i>p</i>) | -0.06 ± 2 10.31 (0.97) | .65 ± 14.72 (0.32) | 0.42 | -1.84 ± 1 8.51 (0.23) | .23 ± 9.90 (0.49) | 0.79 | -0.19 ± 3 18.59 (0.95) | .10 ± 14.02 (0.22) | 0.48 |

Mediante la prueba "t" de Student, *p* > 0,05 se consideró no significativo.

TABLA 6 | Comparación de los cambios en el índice HOMA IR medio entre los grupos.

| Duración (días) | Índice HOMA IR medio ($\bar{X} \pm DE$) | | Valor <i>p</i> |
|--|---|--------------------------|----------------|
| | Siempre (<i>N</i> = 31) | Placebo (<i>N</i> = 31) | |
| Línea de base | 1.78 ± 0.85 | 1.83 ± 1.15 | 0.85 |
| 60 | 1.79 ± 0.94 | 2.39 ± 2.08 | - |
| Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor <i>p</i>) | 0.01 ± 0.90 (0.95) | 0.55 ± 2.02 (0.14) | 0.18 |

Mediante la prueba de rango de signos de Wilcoxon, se consideró no significativa una *p* > 0,05. Mediante la prueba de Mann Whitney.

TABLA 7 | Comparación de los cambios en la glucemia media (en ayunas) entre los grupos.

| Duración (días) | Media de glucosa (azúcar) en ayunas (mg/dl) ($\bar{X} \pm DE$) | | Valor <i>p</i> |
|--|--|--------------------------|----------------|
| | Siempre (<i>N</i> = 31) | Placebo (<i>N</i> = 31) | |
| Línea de base | 95.33 ± 20.98 | 101.88 ± 27.04 | 0.29 |
| 60 | 91.53 ± 21.41 | 108.48 ± 47.12 | - |
| Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor <i>p</i>) | -3.80 ± 19.03 (0.27) | 6.60 ± 42.22 (0.39) | 0.21 |

Mediante la prueba "t" de Student, *p* > 0,05 se consideró no significativo.

TABLA 8 | Comparación de los cambios en la insulina sérica media (en ayunas) entre los grupos.

| Duración (días) | Insulina sérica media en ayunas (microU/ml) ($\bar{X} \pm SD$) | | Valor <i>p</i> |
|--|--|--------------------------|----------------|
| | Siempre (<i>N</i> = 31) | Placebo (<i>N</i> = 31) | |
| Línea de base | 14.33 ± 6.80 | 15.12 ± 9.25 | 0.70 |
| 60 | 14.06 ± 7.52 | 19.08 ± 18.09 | - |
| Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor <i>p</i>) | -0.26 ± 7.59 (0.85) | 3.96 ± 17.37 (0.21) | 0.22 |

*Mediante la prueba de rango de signos de Wilcoxon mediante la prueba de Mann Whitney.
 $p > 0,05$ se consideró no significativo.*

TABLA 9 | Perfil de acontecimientos adversos.

| Acontecimientos adversos | Uthever (N = 31) | | Placebo (N = 31) | |
|--------------------------|------------------|------|------------------|------|
| | No. | % | No. | % |
| Dislipidemia | 01 | 03.2 | 01 | 03.2 |
| Nº total de actos | 01 | - | 01 | - |
| Nº total de sujetos | 01 | 03.2 | 01 | 03.2 |

Mediante la prueba exacta de Fisher.

Las muestras se compararon con una concentración conocida de estándar NAD⁺ en el formato de placa de microtitulación de 96 pocillos.

El índice HOMA IR se calculó utilizando la calculadora HOMA2 IR de la Unidad de Ensayos de Diabetes de la Universidad de Oxford. La calculadora utiliza la glucemia en ayunas y los niveles de insulina en ayunas en suero. Se recogieron muestras de sangre de los sujetos para el HOMA tras ayuno nocturno (al menos 8 h de ayuno).

Para evaluar la mejora en el rendimiento físico y la energía, se realizó una prueba de caminata de 6 minutos en la que el sujeto tenía que caminar en un recorrido interior de 15 metros y la distancia caminada por el en 6 minutos (Enright, 2003).

Para evaluar la mejora en el bienestar general del sujeto, se utilizó el cuestionario SF-36, en el que el sujeto debía responder a 36 preguntas relacionadas con la energía, las emociones, las actividades sociales y la salud física de los sujetos (Ware et al., 1992).

Análisis estadístico

Los objetivos primarios se evaluaron a los 30 y 60 días del inicio del tratamiento. Para el análisis se utilizaron los datos recogidos en ambos centros, es decir, la clínica y centro de investigación Swasthya y el hospital Nirmaya. Todos los análisis de eficacia se realizaron en un subconjunto per-protocolo (PP), es decir, los sujetos sin violaciones importantes del protocolo se incluirían en la población per-protocolo,

TABLA 10 | Comparación de los datos medios de laboratorio (hemograma, hematología) entre los grupos.

| Pruebas de laboratorio | Duración (días) | Media ($\bar{X} \pm DE$) | | Valor p |
|--|--|----------------------------|-----------------------------|---------|
| | | Siempre (N = 31) | Placebo (N = 31) | |
| Hemoglobina (g/dl) | Línea de base | 13.32 ± 1.65 | 13.28 ± 1.86 | 0.92 |
| | 60 | 13.05 ± 1.68 | 13.32 ± 1.97 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | -0.27 ± 0.66 (0.03) | 0.04 ± 1.03 (0.83) | 0.16 |
| Hematocrito-PCV (%) | Línea de base | 40.78 ± 4.37 | 39.40 ± 8.05 | 0.40 |
| | 60 | 39.73 ± 4.36 | 40.85 ± 5.06 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | -1.05 ± 2.03 (0.00) | 1.46 ± 7.26 (0.27) | 0.06 |
| Recuento total de leucocitos-Cuento total de leucocitos (/cmm) | Línea de base | 6745.16 ± 1650.62 | 6612.90 ± 1289.64 | 0.72 |
| | 60 | 6296.77 ± 1813.01 | 6490.32 ± 1359.25 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | -448.39 ± 1662.50 (0.14) | -122.58 ± 899.89 (0.45) | 0.34 |
| Neutrófilos (%) | Línea de base | 55.88 ± 7.87 | 53.09 ± 9.66 | 0.21 |
| | 60 | 56.41 ± 8.15 | 55.14 ± 9.45 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | 0.53 ± 7.46 (0.69) | 2.05 ± 6.86 (0.10) | 0.40 |
| Neutrófilos absolutos (/cmm) | Línea de base | 3682.93 ± 1439.17 | 4185.51 ± 4267.12 | 0.53 |
| | 60 | 4698.02 ± 5771.45 | 3635.80 ± 1205.23 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | 1015.09 ± 5672.56 (0.32) | -549.72 ± 4396.63 (0.49) | 0.22 |
| Linfocitos (%) | Línea de base | 33.79 ± 6.12 | 35.36 ± 6.89 | 0.34 |
| | 60 | 34.61 ± 6.71 | 35.45 ± 9.51 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | 0.82 ± 7.39 (0.54) | 0.08 ± 6.70 (0.94) | 0.68 |
| Monocitos (%) | Línea de base | 5.82 ± 1.77 | 5.91 ± 1.93 | 0.84 |
| | 60 | 4.67 ± 1.49 | 4.87 ± 1.51 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | -1.15 ± 1.72 (0.00) | -1.03 ± 1.55 (0.00) | 0.77 |
| Basófilos (%) | Línea de base | 0.00 ± 0.00 | 0.01 ± 0.03 | 0.06 |
| | 60 | 0.01 ± 0.02 | 0.01 ± 0.03 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | 0.01 ± 0.02 (0.00) | 0.00 ± 0.05 (1.0) | 0.30 |
| Eosinófilos (%) | Línea de base | 4.27 ± 4.47 | 4.60 ± 2.94 | 0.73 |
| | 60 | 4.19 ± 3.43 | 4.53 ± 3.12 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | -0.09 ± 1.79 (0.78) | -0.07 ± 1.49 (0.79) | 0.96 |
| Recuento de plaquetas (/cmm) | Línea de base | 268141.94 ± 89517.44 | 276096.77 ± 75638.77 | 0.70 |
| | 60 | 272806.45 ± 81622.88 | 265764.52 ± 87540.73 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | 4664.52 ± 47631.74 (0.58) | -10332.26 ± 58404.87 (0.33) | 0.27 |
| Recuento de glóbulos rojos (mil/cmm) | Línea de base | 4.66 ± 0.58 | 4.59 ± 0.57 | 0.63 |
| | 60 | 4.64 ± 0.61 | 4.58 ± 0.55 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | -0.02 ± 0.24 (0.64) | -0.00 ± 0.36 (1.0) | 0.79 |
| Tiempo de protrombina (segundos) | Línea de base | 3.72 ± 5.22 | 4.89 ± 5.42 | 0.39 |
| | 60 | 3.82 ± 4.94 | 4.92 ± 6.43 | 0.39 |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | 0.10 ± 4.76 (0.90) | 0.02 ± 5.51 (0.98) | 0.95 |
| Tiempo de tromboplastina parcial activada (segundos) | Línea de base | 29.61 ± 3.36 | 28.91 ± 3.01 | 0.39 |
| | 60 | 29.81 ± 3.64 | 30.22 ± 3.20 | - |

Mediante la prueba "t" de Student, $p > 0,05$ se consideró no significativo.

TABLA 11 | Comparación de los datos medios de laboratorio (LFT) entre los grupos.

| Pruebas de | laboratorioDuración (días) | Media ($\bar{X} \pm DE$) | | Valor p |
|----------------------------------|--|----------------------------|---------------------|---------|
| | | Siempre (N = 31) | Placebo (N = 31) | |
| Bilirrubina total (mg/dl) | Línea de base | 0.62 ± 0.27 | 0.59 ± 0.27 | 0.66 |
| | 60 | 0.63 ± 0.27 | 0.60 ± 0.26 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | 0.01 ± 0.18 (0.75) | 0.01 ± 0.18 (1.0) | 0.82 |
| Aspartato aminotransferasa (U/L) | Línea de base | 19.75 ± 5.14 | 19.62 ± 5.99 | 0.92 |
| | 60 | 18.31 ± 4.09 | 18.97 ± 4.11 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | -1.44 ± 4.79 (0.10) | -0.65 ± 5.09 (0.48) | 0.53 |
| Alanina aminotransferasa (U/L) | Línea de base | 20.28 ± 9.55 | 18.75 ± 7.00 | 0.47 |
| | 60 | 17.20 ± 6.58 | 19.45 ± 8.77 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | -3.08 ± 8.33 (0.04) | 0.70 ± 7.34 (0.59) | 0.06 |
| Fosfatasa alcalina (U/L) | Línea de base | 75.50 ± 25.67 | 83.68 ± 35.94 | 0.30 |
| | 60 | 76.04 ± 25.93 | 85.58 ± 31.91 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | 0.54 ± 13.78 (0.82) | 1.90 ± 14.32 (0.46) | 0.70 |

Mediante la prueba "t" de Student, $p > 0,05$ se consideró no significativo.

TABLA 12 | Comparación de los datos medios de laboratorio (RFT) entre los grupos.

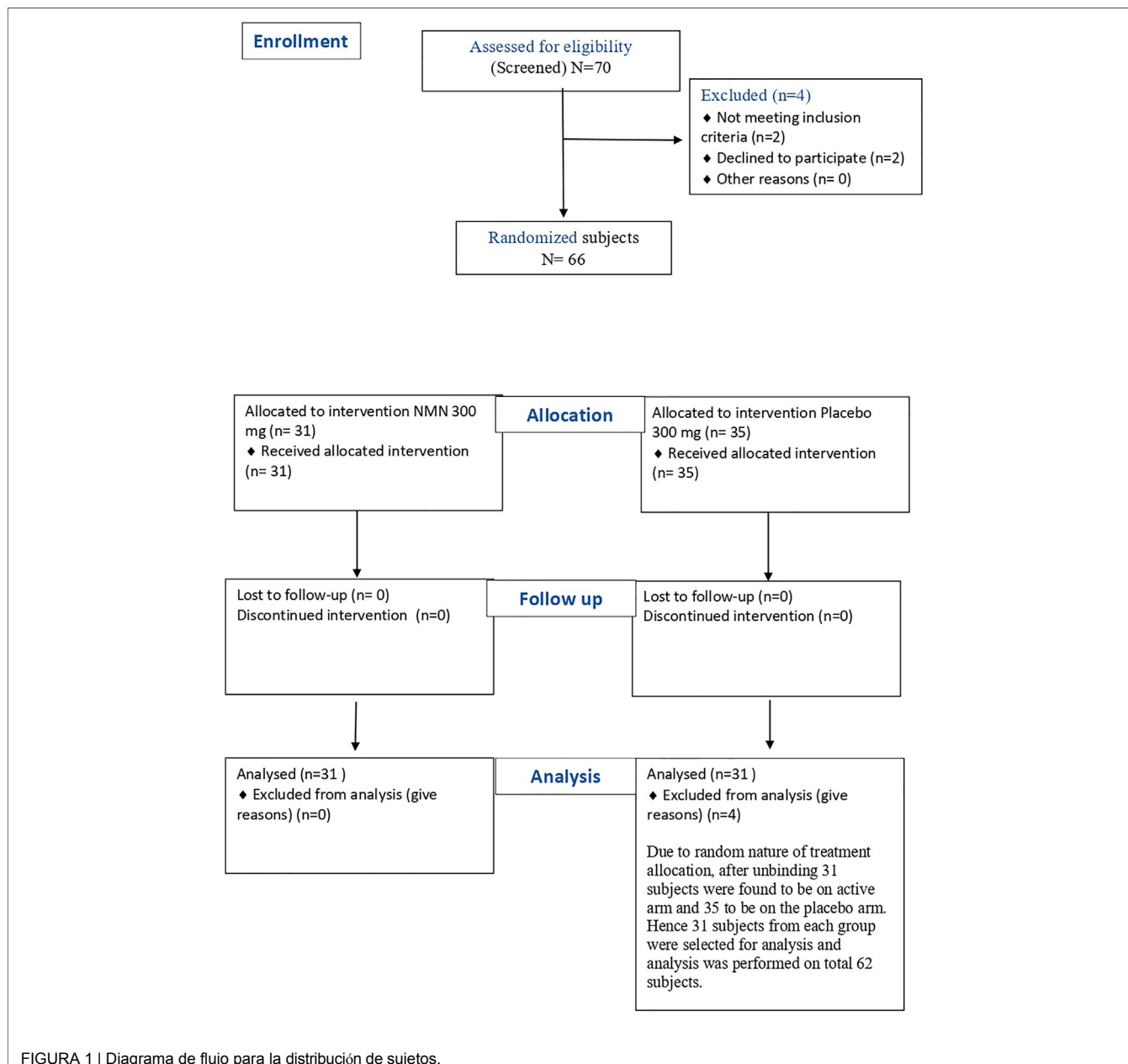
| Pruebas de | laboratorioDuración (días) | Media ($\bar{X} \pm DE$) | | Valor p |
|---|--|----------------------------|----------------------|---------|
| | | Siempre (N = 31) | Placebo (N = 31) | |
| Tasa de filtración glomerular (ml/min/1,73 m ²) | Línea de base | 94.26 ± 16.42 | 92.23 ± 21.25 | 0.67 |
| | 60 | 92.71 ± 16.56 | 90.52 ± 17.67 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | -1.55 ± 13.15 (0.51) | -1.72 ± 10.85 (0.38) | 0.95 |
| Urea (mg/dl) | Línea de base | 18.35 ± 4.63 | 20.52 ± 6.28 | 0.12 |
| | 60 | 17.79 ± 5.37 | 20.30 ± 7.06 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | -0.56 ± 5.87 (0.59) | -0.22 ± 5.24 (0.81) | 0.81 |
| Nitrógeno ureico en sangre (mg/dl) | Línea de base | 8.58 ± 2.16 | 9.59 ± 2.93 | 0.12 |
| | 60 | 8.37 ± 2.50 | 9.44 ± 3.34 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | -0.21 ± 2.68 (0.66) | -0.15 ± 2.53 (0.74) | 0.92 |
| Creatinina sérica (mg/dl) | Línea de base | 0.82 ± 0.15 | 0.86 ± 0.24 | 0.43 |
| | 60 | 0.83 ± 0.14 | 0.86 ± 0.22 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | 0.01 ± 0.11 (0.61) | 0.01 ± 0.08 (0.49) | 1.0 |
| Ácido úrico (mg/dl) | Línea de base | 4.85 ± 1.60 | 4.86 ± 1.36 | 0.97 |
| | 60 | 4.60 ± 1.23 | 4.63 ± 1.33 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | -0.25 ± 0.80 (0.09) | -0.24 ± 0.57 (0.02) | 0.95 |
| Sodio sérico (mmol/L) | Línea de base | 141.35 ± 2.03 | 140.58 ± 3.82 | 0.32 |
| | 60 | 139.60 ± 6.84 | 140.19 ± 2.65 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | -1.75 ± 6.73 (0.15) | -0.39 ± 2.35 (0.36) | 0.29 |
| Cloruro sérico (mmol/L) | Línea de base | 102.51 ± 2.16 | 101.63 ± 3.64 | 0.25 |
| | 60 | 102.77 ± 2.53 | 101.36 ± 3.16 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | 0.26 ± 1.87 (0.44) | -0.27 ± 2.11 (0.48) | 0.29 |

Mediante la prueba "t" de Student, $p > 0,05$ se consideró no significativo.

TABLA 13 | Comparación de los datos medios de laboratorio (perfil lipídico) entre los grupos.

| Pruebas de | laboratorioDuración (días) | Media ($\bar{X} \pm DE$) | | Valor p |
|-------------------------------|--|----------------------------|-----------------------|---------|
| | | Siempre (N = 31) | Placebo (N = 31) | |
| Colesterol total (mg/dl) | Línea de base | 178.55 ± 38.91 | 186.15 ± 50.70 | 0.51 |
| | 60 | 172.86 ± 31.89 | 179.79 ± 39.40 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | -5.68 ± 20.22 (0.12) | -6.36 ± 22.90 (0.13) | 0.90 |
| Triglicéridos séricos (mg/dl) | Línea de base | 141.02 ± 77.48 | 168.46 ± 106.32 | 0.25 |
| | 60 | 132.48 ± 60.41 | 167.91 ± 198.89 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | -8.54 ± 61.85 (0.44) | -0.55 ± 127.61 (0.98) | 0.75 |
| LDL (mg/dl) | Línea de base | 115.51 ± 26.10 | 124.65 ± 42.13 | 0.30 |
| | 60 | 114.45 ± 30.75 | 119.42 ± 37.76 | - |
| | Diferencia media (Inicio - Día 60) (valor p) | -1.06 ± 18.08 (0.74) | -5.23 ± 19.92 (0.15) | 0.39 |

Mediante la prueba "t" de Student, $p > 0,05$ se consideró no significativo.



incluidos los sujetos que completaron todas las visitas y que no tomaron ninguna medicación prohibida durante el periodo del estudio. En el estudio no se produjo ninguna infracción en ninguno de los sujetos. Ninguno de los sujetos fue excluido del análisis de eficacia debido a algún evento adverso o alguna violación. Se llevó a cabo una comparación de los brazos de tratamiento activo y placebo, resumiéndose por tratamiento los cambios en los resultados desde el inicio hasta el final del estudio.

Las variables categóricas se expresaron como números y porcentajes. Todos los parámetros primarios de eficacia se resumieron utilizando métodos estadísticos apropiados para cada tipo de conjunto de datos y se tabularon para cada punto temporal para los parámetros notificados. Los parámetros primarios de eficacia fueron

analizadas mediante la prueba "t" de Student. Para unas pocas variables, se utilizó un enfoque no paramétrico, que empleó la prueba de rango de signos de Wilcoxon y la prueba *U de Mann Whitney* para criterios de valoración como el SF- 36, el índice HOMA IR medio y la insulina sérica media.

RESULTADOS

Datos demográficos de la población objeto de estudio

Las características demográficas y basales de los sujetos fueron muy similares entre los dos grupos de tratamiento; la edad media global era de aproximadamente 47 años y los sujetos eran predominantemente mujeres (Tabla 1).

NAD celular sanguíneo /NADH⁺

El parámetro primario de eficacia, los niveles de NAD⁺ /NADH en el suero, habían aumentado un 11,3% en el grupo activo (grupo Uthever) en el día 30, mientras que en el grupo placebo no se observó ningún cambio. Al final del estudio (día 60), los niveles de NAD⁺ /NADH habían aumentado un 38% con respecto al valor inicial en el grupo Uthever, frente a un aumento de tan sólo el 14,3% en el grupo placebo (Tabla 2). El aumento en el grupo placebo puede atribuirse al efecto placebo en este estudio. Aunque la diferencia entre los grupos activo y placebo no es estadísticamente significativa, los resultados indican que Uthever aumenta los niveles de NAD⁺ en el suero también después de 2 meses de duración.

Prueba de resistencia de 6 minutos a pie

La resistencia a la marcha aumentó un 4,3% en el grupo Uthever y un 3,9% en el grupo placebo en el día 30 del tratamiento. Así pues, no se observaron diferencias efectivas en la resistencia a la marcha en el día 30 del tratamiento. Cuando se continuó con el mismo tratamiento hasta el día 60, el grupo Uthever mostró un aumento del 6,5%, mientras que en el grupo placebo se mantuvo igual, es decir, en un 3,9% (Tabla 3). Los resultados no resultaron estadísticamente significativos.

A partir de este análisis, quedó claro que el efecto placebo fue evidente hasta el día 30, pero después, el grupo Uthever mostró una mayor mejora en la resistencia al caminar, mientras que el grupo placebo se mantuvo en el mismo nivel.

SF-36

El cuestionario SF 36 demuestra el bienestar del sujeto. Cuanto mayor es la puntuación, mejor es la salud de los sujetos. En el día 30, en el grupo Uthever, la puntuación aumentó un 4,0%, mientras que en el grupo placebo aumentó un 3,7%. Por lo tanto, no hay diferencias significativas en la puntuación en el día 30. En el día 60, el grupo Uthever mostró un aumento del 6,5%, mientras que el grupo placebo sólo aumentó un 3,4%. La diferencia en las puntuaciones SF-36 entre los grupos activo y placebo no fue estadísticamente significativa, pero el aumento de las puntuaciones en el grupo Uthever fue casi el doble del aumento observado en el grupo placebo.

Presión del pulso, presión arterial sistólica y diastólica

La reducción hacia la normalización de la presión del pulso y de la presión arterial sistólica y diastólica se consideró un parámetro para evaluar el efecto antienvjecimiento de Uthever. En el día 30, la presión media del pulso descendió un 2,8% en el grupo de Uthever y un 5,6% en el grupo placebo con respecto al valor inicial. La presión arterial sistólica media disminuyó un 0,3% en el grupo Uthever y un 1,1% en el grupo placebo.

con respecto al valor inicial. La presión arterial diastólica media mostró un descenso del 2,2% en el grupo Uthever y un aumento del 0,2% en el grupo placebo con respecto al valor basal (Tablas 4, 5). Los resultados no fueron estadísticamente significativos.

HOMA

Para evaluar el efecto exploratorio antienvjecimiento sobre la regulación de la insulina hacia la normalización, se evaluó el índice HOMA IR, junto con la glucemia en ayunas y la insulina sérica (en ayunas). Al final del estudio, el índice HOMA IR medio mostró un aumento del 0,6% entre el grupo Uthever y un aumento del 30,6% entre el grupo placebo con respecto al valor basal. La media de glucosa (azúcar) en ayunas mostró un descenso del 4,0% en el grupo Uthever y un aumento del 6,5% en el grupo placebo con respecto al valor basal. La media de insulina sérica en ayunas mostró un descenso del 1,9% en el grupo Uthever y un aumento del 26,2% en el grupo placebo con respecto al valor basal (tablas 6-8). La diferencia en el índice HOMA IR entre los grupos Uthever y placebo no resultó estadísticamente significativa.

Análisis de seguridad

Dos pacientes presentaron acontecimientos adversos de dislipidemia, uno de ellos en el grupo activo y el otro en el grupo placebo. Ambos sujetos presentaban dislipidemia leve, que se resolvió completamente con la administración de medicación, y la causalidad era improbable. El perfil de acontecimientos adversos indica que el 3,2% de los casos de ambos grupos presentaron acontecimientos adversos, lo que fue igual en ambos grupos (Tabla 9). La gravedad de los acontecimientos en ambos casos fue leve.

No hubo ninguna alteración clínicamente significativa (empeoramiento) en las pruebas de laboratorio de seguridad en ambos grupos, lo que indica la seguridad del suplemento Uthever (NMN) (Tablas 10-13).

DEBATE

El objetivo primario de eficacia del estudio era encontrar un efecto antienvjecimiento de Uthever. Se eligió NAD⁺ como punto final primario para demostrar el efecto antienvjecimiento y de mejora del rendimiento del suplemento Uthever. NAD⁺ es un componente activo en el mecanismo energético de las células. Mayores niveles de NAD⁺ en las células se han correlacionado con mayores niveles de energía. NAD⁺ ayuda a producir ATP, que es una forma de energía fácilmente utilizable por las células.

Las otras funciones del NAD⁺ incluyen la protección y reparación del ADN, la reducción de las mutaciones del ADN, la disminución del colesterol y el fortalecimiento del sistema inmunitario, que podrían ser responsables del efecto antienvjecimiento de Uthever (Navas y Carnero, 2021). Por lo tanto, el aumento de los niveles de NAD⁺ /NADH en el día 30 y en el día 60 ilustraron el potencial de Uthever para elevar los niveles de NAD⁺

2 Búsqueda en clinicaltrials.gov, citado el 11 de febrero de 2022, disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04910061?term=NMN&draw=2&rank=3>

3 Búsqueda en clinicaltrials.gov, citado el 11 de febrero de 2022, disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04862338?term=NMN&draw=2&rank=4>

4 Búsqueda en clinicaltrials.gov, citado el 11 de febrero de 2022, disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04823260?term=NMN&draw=2&rank=5>

5 Búsqueda en clinicaltrials.gov, citado el 11 de febrero de 2022, disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04571008?term=NMN&draw=2&rank=6>

6 Búsqueda en clinicaltrials.gov, citado el 11 de febrero de 2022, disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04903210?term=NMN&draw=2&rank=7>

7 Búsqueda en clinicaltrials.gov, citado el 11 de febrero de 2022, disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04664361?term=NMN&draw=2&rank=8>

en las células. El aumento de NAD^+/NADH en el grupo activo fue considerablemente mayor que en el placebo, para tener más significación, se podría aumentar más la dosis o la duración. El segundo criterio de valoración primario del estudio fue la prueba de resistencia a la marcha de 6 minutos. Se predijo que Uthever mejoraría los niveles de energía y, por tanto, aumentaría la capacidad de caminar de los sujetos. A partir de los datos, se observó que la resistencia a la marcha de los sujetos en el grupo activo, es decir, Uthever tuvo un aumento notable al final del estudio.

Para comprobar el efecto antienvjecimiento de Uthever (NMN), se comprobó la reducción de la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la presión del pulso hacia la normalización al inicio del estudio, el día 30 y el día 60. No se produjo ningún descenso o aumento significativo hacia la normalización en el grupo activo o placebo para la presión arterial diastólica o sistólica. Esto puede atribuirse a la dosis comparativamente más baja de Uthever y a la corta duración del estudio.

El parámetro final de eficacia fue la puntuación del cuestionario SF-36. Cuanto mayor es la puntuación del SF 36, mayor es el bienestar del sujeto. Se observó un aumento notable de la puntuación SF 36 en el grupo de Uthever, lo que significa que el consumo de Uthever durante 60 días aumentó el bienestar de los sujetos.

HOMA ha sido un parámetro elegido para comprobar la sensibilidad a la insulina de las células. Con el aumento de la edad biológica, esta capacidad disminuye. De ahí que el aumento de la sensibilidad a la insulina se haya relacionado con el antienvjecimiento. Por la misma razón, en este estudio se evaluó el índice HOMA IR como objetivo exploratorio.

El análisis mostró que no se produjo ningún cambio destacable en la puntuación HOMA en el grupo Uthever, mientras que se produjo un aumento en el grupo placebo. Aunque el aumento en el grupo placebo fue marginal, y no hubo significación estadística, podemos co-relacionar este hallazgo con el efecto antienvjecimiento de Uthever, ya que en su ausencia, los parámetros empeoraron.

Los resultados encontrados en nuestro estudio pueden correlacionarse con algunos otros ensayos clínicos (Dollerup et al., 2018; Gale, 2004). La suplementación con NMN (250 mg/día) aumentó la señalización de la insulina en el músculo esquelético, la sensibilidad a la insulina y la remodelación muscular en mujeres posmenopáusicas con sobrepeso u obesidad. Sin embargo, el efecto del NMN fue específico de la sensibilidad a la insulina en el músculo y no afectó a otras variables importantes asociadas con la resistencia a la insulina, incluidos los índices de sensibilidad a la insulina del hígado y el tejido adiposo, la glucosa plasmática en ayunas, la insulina y las concentraciones de adiponectina. Tampoco cambiaron la composición corporal (masa grasa, masa libre de grasa, volumen de tejido adiposo intraabdominal y contenido de triglicéridos intrahepáticos), la presión arterial, la glucosa plasmática, la insulina, los ácidos grasos libres, los lípidos, las concentraciones de adiponectina y leptina, ni la glucosa basal ni la cinética de los ácidos grasos (Yoshino et al., 2021). Es importante señalar que nuestro estudio no incluyó sujetos especialmente obesos, aunque no se impusieron restricciones dietéticas. Se mantuvo a los sujetos con su dieta habitual, y no

se permitieron mejoras en las dietas de los sujetos durante el ensayo.

El objetivo secundario del estudio era evaluar la seguridad de Uthever durante la duración del estudio. Esto se consiguió mediante el análisis de la evaluación de los acontecimientos adversos y la evaluación de los parámetros de laboratorio alterados y las pruebas de función orgánica como la prueba de función hepática (LFT) y la prueba de función renal (RFT).

—En este estudio quedó bien establecida la seguridad y eficacia de la administración oral de NMN-300 mg en individuos sanos. La administración oral de NMN (300 mg) no causó ningún efecto deletéreo específico en voluntarios sanos, mientras que se sabe que la nicotinamida afecta negativamente a órganos como los riñones, el hígado y las células beta pancreáticas e induce náuseas y dolores de cabeza a dosis más altas, lo que dificulta el uso de nicotinamida en cantidades elevadas para aumentar el NAD celular⁺. En este estudio, no observamos eventos adversos como náuseas y hepatotoxicidad, ya que el NMN no aumentó los niveles sanguíneos de nicotinamida lo suficiente como para causar tales eventos adversos en este estudio. Cuando se compararon las puntuaciones HOMA entre los grupos, se observaron algunos indicios de que el NMN contribuía en cierta medida a la capacidad de los sujetos para regular sus niveles de glucosa, pero esto debe examinarse en diversas condiciones, como el aumento de la dosis frente a la duración, la regularidad de la dieta, etc. En general, el NMN se toleró bien hasta los 300 mg.

El análisis de los datos obtenidos en este estudio no encontró cambios estadísticamente significativos en los resultados de eficacia entre los grupos activo y placebo. Sin embargo, el aumento de los niveles de NAD⁺ /NADH en suero, la mejora del estado general de salud y de la resistencia al caminar son clínicamente significativos. Los resultados iniciales de este estudio parecen apuntar en la dirección positiva, pero se necesitan más ensayos a gran escala con un aumento de la dosis y la duración del tratamiento para establecer conclusiones distintivas con significación estadística. Este estudio abre horizontes totalmente nuevos para probar el NMN en áreas como la reversión del envejecimiento, la regeneración de órganos específicos basada en efectos antienvjecimiento y de reversión de la edad, la reversión de trastornos metabólicos e incluso el efecto del NMN en la prevención del cáncer (Knip et al., 2000; Hwang y Song, 2020; Igarashi et al., 2021).

El autor agradece al Dr. Ganesh Avhad y al Dr. Kamlakar Gajare la realización del ensayo, a ProRelix Services LLP (ProRelix Research) la organización, el seguimiento y el análisis de los datos, y a Suburban Diagnostics las evaluaciones de laboratorio.

DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los autores facilitarán sin reservas los datos brutos en los que se basan las conclusiones de este artículo.

DECLARACIÓN ÉTICA

Los estudios con participantes humanos fueron revisados y aprobados por el Comité Ético Independiente de Royal Pune. Los pacientes/participantes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en este estudio.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

El autor confirma ser el único autor de este trabajo y lo ha aprobado para su publicación.

AGRADECIMIENTOS

REFERENCIAS

- Aman, Y., Qiu, Y., Tao, J., y Fang, E. F. (2018). Potencial terapéutico de impulsar el NAD⁺ en el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad. *Translational Med. Aging* 2, 30-37. doi:10.1016/j.tma.2018.08.003
- Barzilai, N. R. (2017). Enfoque del envejecimiento con metformina (TAME). *Innovation in Aging* 1, 743. doi:10.1093/geroni/igx004.2682.
- Berger, F., Lau, C., Dahlmann, M., y Ziegler, M. (2005). Subcellular Compartmentation and Differential Catalytic Properties of the Three Human Nicotinamide Mononucleotide Adenyltransferase Isoforms. *J. Biol. Chem.* 280, 36334-36341. doi:10.1074/jbc.M508660200
- Bieganowski, P., y Brenner, C. (2004). El descubrimiento del ribósido de nicotinamida como nutriente y los genes NRK conservados establecen una ruta independiente del manipulador Preiss hacia el NAD⁺ en hongos y humanos. *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., y Verdin, E. (2019). De los descubrimientos en la investigación del envejecimiento a la terapéutica para un envejecimiento saludable. *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). The NAD⁺ Precursor Nicotinamide Riboside Enhances Oxidative Metabolism and Protects against High-Fat Diet-Induced Obesity. *Cel Metab.* 15, 838-847. doi:10.1016/j.cmet.2012.04.022
- de Cabo, R., Carmona-Gutiérrez, D., Bernier, M., Hall, M. N., y Madeo, F. (2014). The Search for Antiaging Interventions: from Elixirs to Fasting 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). Un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo de nicotinamida ribósido en hombres obesos: Safety, Insulin-Sensitivity, and Lipid-Mobilizing Effects (Seguridad, sensibilidad a la insulina y efectos movilizadores de lípidos). *Am. J. Clin. Nutr.* 108 (2), 343-353. doi:10.1093/ajcn/nqy132
- Enright, P. L. (2003). The Six-Minute Walk Test. *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⁺ en el envejecimiento: Mecanismos moleculares e implicaciones traslacionales. *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 Protects the Heart from Ischemia/reperfusion. *Circulation* 122, 2170-2182. doi:10.1161/circulationaha.110.958033
- Hwang, E. S., y Song, S. B. (2020). Possible Adverse Effects of High-Dose Nicotinamide: Mechanisms and Safety Assessment. *Biomolecules* 10 (5), 687. doi:10.3390/biom10050687
- Igarashi, M., Miura, M., Nakagawa-Nagahama, Y., Yaku, K., Kashiwabara, K., Sawada, M., et al. (2021). Chronic Nicotinamide Mononucleotide Supplementation Elevates Blood Nicotinamide Adenine Dinucleotide Levels and Alters Muscle Motility in Healthy Old Men. [Pre Print] Disponible en: doi:10.21203/rs.3.rs-455083/v1
- Junichi, I., Emi, I., Masataka, F., Nakaya, H., Mitsui, M., Yamaguchi, S., et al. (2020). Effect of Oral Administration of Nicotinamide Mononucleotide on Clinical Parameters and Nicotinamide Metabolite Levels in Healthy Japanese Men. *Endocr. J.* 67 (2), 153-160. Publicado el 28 de febrero de 2020, [Avance publicación] Publicado el 02 de noviembre de 2019, Online ISSN 1348-4540, Print ISSN 0918-8959. doi:10.1507/endocrj.EJ19-0313
- Kincaid, B., y Bossy-Wetzell, E. (2013). Forever Young: SIRT3 a Shield against Mitochondrial Meltdown, Aging, and 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). Safety of High-Dose Nicotinamide: a Review. *Diabetologia* 43 (11), 1337-1345. doi:10.1007/s001250051536
- Long, A. N., Owens, K., Schlappal, A. E., Kristian, T., Fishman, P. S., y 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., y Guarneri, E. (2012). Niacina: Formas químicas, biodisponibilidad y efectos sobre la salud. *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). The NAD⁺/Sirtuin Pathway Modulates Longevity through Activation of Mitochondrial UPR and FOXO Signaling. *Cell* 154, 430-441. doi:10.1016/j.cell.2013.06.016
- Navas, L. E., y Carnero, A. (2021). NAD⁺ Metabolism, Stemness, the Immune Response, and Cancer. *Sig Transduct Target. Ther.* 6, 2. doi:10.1038/s41392-020-00354-w
- Ware, J. E., Jr., Sherbourne, C. D., y The, M. O. S. (1992). The 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. y Sadoshima, J. (2014). Nicotinamide Mononucleotide, an Intermediate of NAD⁺ 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., e Imai, S.-i. (2011). Nicotinamide Mononucleotide, a Key NAD⁺ Intermediate, Treats the Pathophysiology of Diet- and Age-Induced Diabetes in Mice. *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

Conflicto de intereses: El autor HH fue empleado de Effepharm (Shanghai) Co., Ltd.

Nota del editor: Todas las afirmaciones expresadas en este artículo son exclusivamente las de los autores y no representan necesariamente las de sus organizaciones afiliadas, ni las del editor, los redactores y los revisores. El editor no garantiza ni respalda ningún producto que pueda evaluarse en este artículo, ni ninguna afirmación que pueda hacer su fabricante.

Derechos de autor © 2022 Huang. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de Atribución Creative Commons (CC BY). Se permite el uso, distribución o reproducción en otros foros, siempre que se cite al autor o autores originales y al propietario o propietarios de los derechos de autor y que se cite la publicación original en esta revista, de acuerdo con la práctica académica aceptada. No se permite ningún uso, distribución o reproducción que no cumpla estas condiciones.