

## OPEN ACCESS

*Édité par :*

*Patricia Conway,  
Université de Nouvelle-Galles du  
Sud,  
Australie*

*Révisé par :*

*Sofie Lautrup,  
Université d'Oslo, Norvège  
Alice E. Kane,  
École de médecine de  
Harvard,  
États-Unis*

*\*Correspondance :*

*Hao Huang  
hank@effepharm.com*

*Section spécialisée*

*: Cet article a été soumis à la  
revue Nutrition in Aging and  
Healthy.*

*Longevity,  
une section de la  
revue Frontiers in  
Aging*

*Reçue : 10 janvier 2022*

*Accepté : 02 mars 2022*

*Publié : 05 mai 2022*

*Citation :*

*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  
Middle Aged and Older Adults.*

# in Aging

## contrôlée par placebo pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'Uthever (supplément de NMN), une supplémentation administrée par voie orale chez les adultes d'âge moyen et les personnes âgées.

Hao Huang\*

Effepharm (Shanghai) Co. Ltd, Shanghai, Chine

**Objectif :** Le but de l'étude était d'évaluer l'effet anti-âge du NMN et sa sécurité dans le cadre d'un essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle et en parallèle.

**Méthodes :** L'étude a été menée sur 66 sujets sains âgés de 40 à 65 ans, à qui l'on a demandé de prendre deux gélules (contenant chacune 150 mg de NMN ou de poudre d'amidon) une fois par jour après le petit-déjeuner pendant 60 jours.

**Résultats :** Au 30<sup>ème</sup> jour, les niveaux de NAD<sup>+</sup> /NADH dans le sérum ont montré une augmentation notable, c'est-à-dire de 11,3%, alors que le groupe placebo n'avait montré aucun changement. A la fin de l'étude, c'est-à-dire au 60<sup>ème</sup> jour, les niveaux de NAD<sup>+</sup> /NADH ont encore augmenté de 38% par rapport à la ligne de base, contre seulement 14,3% dans le groupe placebo. Dans le cas du SF 36, au 60<sup>e</sup> jour, le groupe Uthever présentait une augmentation de 6,5 %, alors que le groupe placebo n'augmentait que de 3,4 %. À la fin de l'étude, l'indice HOMA IR moyen a augmenté de 0,6 % dans le groupe Uthever et de 30,6 % dans le groupe placebo par rapport aux valeurs initiales.

**Conclusion :** L'augmentation des niveaux de NAD<sup>+</sup> /NADH au 30<sup>e</sup> et au 60<sup>e</sup> jour illustre le potentiel d'Uthever à augmenter les niveaux de NAD<sup>+</sup> dans les cellules, ce qui



est lié à des niveaux d'énergie plus élevés et à un effet anti-vieillessement. Une sensibilité accrue à l'insuline a également été associée à un effet antivielleissement. Il n'y a pas eu de changement notable du score HOMA dans le groupe Uthever, alors qu'il y a eu une augmentation notable dans le groupe placebo, ce qui démontre l'effet anti-vieillessement d'Uthever, car en son absence, les paramètres se sont aggravés.

Enregistrement de l'essai clinique : (clinicaltrials.gov), identifiant (NCT04228640 NMN).

Mots-clés : NADH, âge moyen, anti-âge, Uthever, essai contrôlé randomisé, HOMA, SF-36, NMN

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, parallèle et

## INTRODUCTION

Les progrès des sciences médicales ont entraîné une augmentation globale de l'espérance de vie dans le monde humain. Cela a entraîné une charge incessante pour les finances publiques afin de rendre le vieillissement sain, suscitant l'intérêt des scientifiques du monde entier pour l'exploration de composés antiviellissement. Plusieurs médicaments pharmaceutiques tels que la metformine, la rapamycine et les activateurs de SIRT1 sont disponibles sur le marché et font l'objet d'essais cliniques en tant que médicaments anti-âge (Barzilai 2017 ; Campisi et al., 2019, NCT04488601). Les chercheurs sont à la recherche de certains composés endogènes qui pourraient permettre de mener une vie saine et productive même à un âge avancé. Le mononucléotide nicotinamide (NMN) est l'une de ces molécules endogènes. Le nicotinamide mononucléotide (NMN) est un nucléotide bioactif naturellement synthétisé à partir d'un groupe phosphate et du riboside de nicotinamide par l'enzyme NAMPT (Bieganowski et Brenner, 2004). Le NMN est une molécule intermédiaire dans la biosynthèse du nicotinamide adénine dinucléotide ( $\text{NAD}^+$ ) (Hsu et al., 2010), qui agit comme un substrat important pour diverses enzymes qui contribuent à la conversion enzymatique en  $\text{NAD}^+$  chez l'homme (Berger et al., 2005). Le  $\text{NAD}^+$  est un cofacteur essentiel dans toutes les cellules vivantes impliquées dans des processus biologiques fondamentaux. L'appauvrissement des niveaux de  $\text{NAD}^+$  est associé aux caractéristiques du vieillissement, à de nombreuses maladies liées à l'âge comme le cancer, les troubles métaboliques et les troubles neurologiques (Aman et al., 2018).

On sait que le vieillissement se caractérise par une production d'énergie réduite par les mitochondries, en raison de l'épuisement du  $\text{NAD}^+$  dans de nombreux organes tels que le pancréas, les muscles squelettiques, le foie, la peau, les tissus adipeux et le cerveau (Mills et al., 2016 ; Mouchiroud et al., 2013 ; Kincaid et Bossy-Wetzel, 2013). Une étude a montré qu'un niveau accru d'enzymes consommant du  $\text{NAD}^+$ , par exemple l'acétylase dépendante du  $\text{NAD}^+$  (Sirtuines), la poly ADP-ribose polymérase (PARP) et la NADase (CD38), contribue au déclin du  $\text{NAD}^+$  avec l'âge (Camecho-Pereira et al., 2016). Parallèlement, d'autres changements se produisent comme les dommages à l'ADN, les troubles cognitifs, l'inactivation des gènes sirtuines, qui peuvent être traités par le  $\text{NAD}^+$ . On pense que l'administration de NMN peut compenser la carence en  $\text{NAD}^+$  causée par ces enzymes consommatrices de  $\text{NAD}^+$ . Une étude *in vitro* (Berger et al., 2005) a révélé que trois isoformes de la nicotinamide mononucléotide adénylyl-transférase humaine (NMNAT) catalysent la conversion du NMN en  $\text{NAD}^+$  en catalysant la réaction réversible  $\text{NMN} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{NAD}^+ + \text{P}_i$ .

En outre, le NMN et le NR ont moins d'effets indésirables que les autres précurseurs du  $\text{NAD}^+$  (Cantó et al., 2012 ; Mackay et al., 2012).

Plusieurs essais précliniques ont démontré les diverses activités pharmacologiques de la NMN dans l'ischémie cardiaque et cérébrale, la maladie d'Alzheimer, le diabète de type 2 induit par l'alimentation et l'âge, et l'obésité, qui sont tous liés à la carence en  $\text{NAD}^+$  (Yoshino et al., 2011 ; Yamamoto et al., 2014 ; Long et al., 2015 ; Fang et al., 2017). Des données

récentes montrent que les régimes hypocaloriques et l'exercice physique peuvent améliorer la sénescence saine, et plusieurs stratégies pharmacologiques ont été suggérées pour contrer le vieillissement. Les interventions les plus efficaces proposées à ce jour ne convergent que sur quelques processus cellulaires, en l'occurrence le vieillissement.

| Paramètres                            | Uthever (N = 31)              | Placebo (N = 31)              | p Valeurs |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------|
| <sup>a</sup> Âge (années)             |                               |                               | 0.74      |
| Moyenne                               | 47.76                         | 47.21                         |           |
| SD                                    | 06.60                         | 06.55                         |           |
| Gamme                                 | 40.00-64.00 ans               | 40.00-64.00 ans               |           |
| <sup>a</sup> Poids (kg)               |                               |                               | 0.39      |
| Moyenne                               | 62.10                         | 60.83                         |           |
| SD                                    | 06.14                         | 05.61                         |           |
| Gamme                                 | 50,00-72,00 kg                | 53,00-76,00 kg                |           |
| <sup>a</sup> Hauteur (cm)             |                               |                               | 0.81      |
| Moyenne                               | 156.73                        | 156.97                        |           |
| SD                                    | 04.03                         | 04.18                         |           |
| Gamme                                 | 149,00-162,00 cm              | 146,00-164,00 cm              |           |
| <sup>a</sup> IMC (kg/m <sup>2</sup> ) |                               |                               | 0.37      |
| Moyenne                               | 25.26                         | 24.72                         |           |
| SD                                    | 02.34                         | 02.40                         |           |
| Gamme                                 | 21,60-29,20 kg/m <sup>2</sup> | 20,10-30,30 kg/m <sup>2</sup> |           |
| <sup>b</sup> Le sexe                  |                               |                               | 0.60      |
| Homme                                 | 13 (41.9)                     | 15 (48.4)                     |           |
| Femme                                 | 18 (58.1)                     | 16 (51.6)                     |           |

<sup>a</sup>Par test t de Student.

<sup>b</sup>Selon le test du chi-carré, p > 0,05 a été considéré comme non significatif.

notamment la signalisation des nutriments, l'efficacité mitochondriale, la protéostase et l'autophagie (de Cabo et al., 2014).

Les résultats prometteurs des essais précliniques ont conduit à l'évaluation de la NMN chez l'homme. Une intervention non randomisée à bras unique a été menée par administration orale unique de 100, 250 et 500 mg de NMN chez 10 hommes japonais en bonne santé et a conclu à l'innocuité de la NMN pour l'utilisation humaine (Junichiro et al., 2020). Elle a également été étudiée chez des femmes ménopausées obèses et pré-diabétiques pendant 10 semaines afin de déterminer son effet sur la sensibilité musculaire à l'insuline (Yoshino et al., 2021). La NMN est actuellement évaluée pour ses effets sur la fonction cardiométabolique, pour son efficacité chez les patients hypertendus et comme supplément antiviellissement à des doses allant de 200 à 500 mg/jour (US trial registry no. NCT03151239, NCT03151239, NCT04910061, NCT04862338, NCT04823260, NCT04571008, NCT04903210, et NCT04664361) pour une durée de 29 jours à 16 semaines.

Il existe peu de données sur l'efficacité de la NMN en tant que supplément antiviellissement. La présente étude est basée sur les données précliniques disponibles concernant la NMN en tant que supplément. L'objectif de cette étude était d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'Uthever, un supplément de nicotinamide mononucléotide (NMN), dans la stimulation du métabolisme du NAD<sup>+</sup> chez des adultes d'âge moyen et plus âgés, et d'évaluer ainsi son effet anti-âge chez 66 adultes et personnes âgées.

## MATÉRIAUX ET MÉTHODES

### Population de l'étude

L'étude a été réalisée sur des sujets en bonne santé âgés de 40 à 65 ans et dont l'IMC (indice de masse corporelle) était compris

entre 18,5 et 35 kg/m<sup>2</sup>. L'évaluation des signes vitaux, l'examen physique et les antécédents médicaux ont permis de déterminer que les sujets étaient en bonne santé,

TABLEAU 2 | Comparaison des changements dans le NAD cellulaire sanguin moyen\* /NADH entre les groupes.

| Durée (jours)                                   | NAD cellulaire sanguin moyen* /NADH (pmol/ml) ( $\bar{X} \pm SD$ ) |                    | Valeur p |
|---|--|--------------------|----------|
|   | Uthever (N = 31)   | Placebo (N = 31)   |          |
| Base de référence                               | 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        | -        |
| Différence moyenne (base-journée 30) (valeur p) | 0.73 ± 8.38 (0.63)   | 0.00 ± 6.61 (1.0)  | 0.70     |
| Différence moyenne (base-journée 60) (valeur p) | 2.50 ± 8.21 (0.10)   | 1.01 ± 5.35 (0.30) | 0.40     |

Selon le test "t" de Student, p > 0,05 a été considéré comme non significatif.

TABLEAU 3 - Comparaison des changements dans la distance totale parcourue (test de marche de 6 minutes) entre les groupes.

| Durée (jours)                                   | Distance totale moyenne parcourue (kilomètres) ( $\bar{X} \pm SD$ ) |                     | Valeur p |
|---|---|---------------------|----------|
|   | Uthever (N = 31)  | Placebo (N = 31)    |          |
| Base de référence                               | 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         | -        |
| Différence moyenne (base-journée 30) (valeur p) | *0.02 ± 0.04 (0.01)   | *0.02 ± 0.03 (0.01) | 0.10     |
| Différence moyenne (base-journée 60) (valeur p) | *0.03 ± 0.04 (0.00)   | *0.02 ± 0.05 (0.03) | 0.38     |

Selon le test "t" de Student, p > 0,05 a été considéré comme non significatif.

y compris toute médication concomitante et plusieurs tests de laboratoire (hématologie, chimie clinique et analyse d'urine), un électrocardiogramme (ECG) et une radiographie au cours du dépistage. L'étude n'incluait pas les personnes souffrant de maladies athérosclérotiques et/ou cardio-pulmonaires, d'antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme, de maladies mentales instables susceptibles d'affecter la capacité des participants à se conformer à l'étude, d'utilisation de statines, ni les femmes enceintes ou allaitantes. Le dépistage a été effectué quatre jours avant l'administration du médicament. Au total, 70 sujets potentiels ont été sélectionnés, dont 66 ont été jugés éligibles sur la base de tous les critères d'inclusion et d'exclusion. Ces 66 sujets ont été randomisés dans le groupe NMN ou dans le groupe placebo selon le schéma de randomisation dans un rapport 1:1. Après la levée de l'aveugle, il s'est avéré que 31 sujets faisaient partie du groupe actif et 35 du groupe placebo. Par conséquent, 31 sujets de chaque groupe ont été sélectionnés au hasard afin d'éviter toute distorsion des données dans l'analyse. L'analyse a été réalisée sur un total de 62 sujets Figure 1.

## Conception de l'étude

Cette étude a été menée sous la forme d'un essai clinique randomisé, multicentrique, en double aveugle, contrôlé par placebo et conçu en parallèle. Elle a été réalisée à la clinique et au centre de recherche Swasthya et à l'hôpital Nirmaya de Pune, en Inde. Avant le début de l'étude, le comité royal d'éthique de Pune (Inde) a examiné le protocole de l'étude clinique, le formulaire de consentement éclairé et les traductions correspondantes de l'ICF (hindi et marathi) et a donné son accord lors de la réunion qui s'est tenue le 6 janvier 2020. Le comité d'éthique indépendant a été formé conformément aux règles sur les nouveaux médicaments et les essais cliniques, 2019 et est dûment enregistré auprès du Drugs Controller General, Inde sous le numéro - ECIV45/Indt/MII/2013/RR-19.

Cette étude a été réalisée conformément aux bonnes pratiques cliniques (BPC) et aux principes de la Déclaration d'Helsinki. Tous les sujets ont été informés de l'objectif, du contenu et des risques de l'étude.

et ont volontairement signé le formulaire de consentement éclairé avant de s'inscrire à l'étude.

## Évaluation de l'efficacité et de la sécurité

Tous les sujets recrutés ont reçu pour instruction de prendre deux capsules (chacune contenant 150 mg de NMN/poudre d'amidon) d'Uthever (supplément de NMN) ou d'un placebo une fois par jour après le petit-déjeuner pendant 60 jours. Pour évaluer l'efficacité du NMN (Uthever) dans la stimulation du métabolisme du  $\text{NAD}^+$  et son effet sur les sujets d'âge moyen et plus âgés, plusieurs paramètres tels que la concentration de  $\text{NAD}^+$  / $\text{NADH}$  dans le sérum, le test d'endurance de marche de 6 minutes, la pression artérielle systolique et diastolique, la pression du pouls et le questionnaire SF-36 ont été évalués en tant que critères d'évaluation primaires de l'étude. L'HOMA (évaluation du modèle homéostatique) a également été évaluée en tant que critère exploratoire. Pour tester l'innocuité du NMN à la dose de 300 mg pendant 60 jours, les tests de sécurité en laboratoire et les tests de fonction des organes ont été conservés. Ces évaluations de la sécurité ont été effectuées au début et à la fin de l'étude. Ainsi, tout effet secondaire significatif serait visible à travers les valeurs de laboratoire et les tests de fonctionnement des organes dérégulés. Par conséquent, toute aggravation cliniquement significative des paramètres par rapport à l'absence de traitement (comme indiqué au départ) aurait indiqué que le groupe actif a un impact négatif et pose des problèmes de sécurité.

La concentration de  $\text{NAD}^+$  / $\text{NADH}$  dans le sérum a été testée à l'aide d'un kit de quantification colorimétrique de MyBioSource (CA, USA). Le test est basé sur une réaction enzymatique cyclique dans laquelle le  $\text{NAD}^+$  est réduit en  $\text{NADH}$ . Le  $\text{NADH}$  réagit avec une sonde colorimétrique pour produire un produit coloré qui est mesuré à 450 nm. L'intensité de la couleur du produit est proportionnelle à la quantité de  $\text{NAD}^+$  et de  $\text{NADH}$  dans un échantillon. Un simple traitement acide ou basique permet de différencier le  $\text{NADH}$  du  $\text{NAD}^+$  dans un échantillon. Les échantillons et les étalons ont été incubés pendant 1 à 4 heures, puis lus à l'aide d'un lecteur ELISA manuel (PR4100) de BioRad Laboratories (CA, USA).

TABLEAU 4 - Comparaison de l'évolution du score total moyen du questionnaire SF-36 entre les groupes.

| Durée (jours)   | Score total moyen du questionnaire SF-36 ( $\bar{X} \pm SD$ ) |                      | Valeur <i>p</i> |
|---|---|----------------------|-----------------|
|   | Uthever (N = 31)  | Placebo (N = 31)     |                 |
| Base de référence                                       | 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       | -               |
| Différence moyenne (base-journée 30) (valeur <i>p</i> ) | *5.38 ± 08.94 (0.00)  | *4.88 ± 07.83 (0.00) | 0.82            |
| Différence moyenne (base-journée 60) (valeur <i>p</i> ) | *8.59 ± 11.83 (0.00)  | *4.40 ± 16.06 (0.13) | 0.25            |

Selon le test de Wilcoxon  $p > 0,05$  a été considéré comme non significatif. Par le test U de Mann Whitney.

TABLEAU 5 - Comparaison des changements de la tension artérielle moyenne, de la tension artérielle systolique et de la tension artérielle diastolique entre les groupes.

| Durée (jours)                    | SBP moyenne (mmHg) ( $\bar{X} \pm SD$ ) |                  | <i>p</i> | DBP moyenne (mmHg) ( $\bar{X} \pm SD$ ) |                  | <i>p</i> | PP moyenne (mmHg) ( $\bar{X} \pm SD$ ) |                 | <i>p</i> |
|----------------------------------|---|------------------|----------|---|------------------|----------|--|-----------------|----------|
|                                  | Uthever (N = 31)                        | Placebo (N = 31) |          | valeur <i>r</i>                         | Uthever (N = 31) |          | Placebo (N = 31)                       | valeur <i>r</i> |          |
| Base de référence                | 124.26 ± 14.73128<br>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<br>11.65              | .52 ±            | -        | 76.94 ± 9.0079                          | .19 ± 6.90       | -        | 48.03 ± 12.4648                        | .32 ± 10.93     | -        |
| 60                               | 124.19 ± 12.03126<br>13.51              | .26 ±            | -        | 76.81 ± 8.3077                          | .84 ± 9.01       | -        | 49.23 ± 11.0948                        | .10 ± 12.02     | -        |
| Différence moyenne (base - jour) | -0.42 ± 1                               | .39 ±            | 0.77     | -1.71 ± 0                               | .13 ±            | 0.36     | -1.39 ± 2                              | .87 ±           | 0.72     |
| 30) (valeur <i>p</i> )           | 11.10 (0.83)                            | 14.76 (0.60)     |          | 7.63 (0.22)                             | 8.09 (0.92)      |          | 18.37 (0.67)                           | 13.75 (0.25)    |          |
| Différence moyenne (base - jour) | -0.06 ± 2                               | .65 ±            | 0.42     | -1.84 ± 1                               | .23 ±            | 0.79     | -0.19 ± 3                              | .10 ±           | 0.48     |
| 60) (valeur <i>p</i> )           | 10.31 (0.97)                            | 14.72 (0.32)     |          | 8.51 (0.23)                             | 9.90 (0.49)      |          | 18.59 (0.95)                           | 14.02 (0.22)    |          |

Selon le test "t" de Student,  $p > 0,05$  a été considéré comme non significatif.

TABLEAU 6 - Comparaison des changements de l'indice HOMA IR moyen entre les groupes.

| Durée (jours)  | Indice HOMA IR moyen ( $\bar{X} \pm SD$ ) |                    | Valeur <i>p</i> |
|--|---|--------------------|-----------------|
|  | Uthever (N = 31)                          | Placebo (N = 31)   |                 |
| Base de référence                                      | 1.78 ± 0.85                               | 1.83 ± 1.15        | 0.85            |
| 60   | 1.79 ± 0.94                               | 2.39 ± 2.08        | -               |
| Différence moyenne (base - jour 60) (valeur <i>p</i> ) | 0.01 ± 0.90 (0.95)                        | 0.55 ± 2.02 (0.14) | 0.18            |

Selon le test des rangs de Wilcoxon,  $p > 0,05$  a été considéré comme non significatif. Par le test de Mann Whitney.

TABLEAU 7 - Comparaison des variations de la glycémie moyenne (à jeun) entre les groupes.

| Durée (jours)  | Moyenne du glucose (sucre) à jeun (mg/dl) ( $\bar{X} \pm SD$ ) |                     | Valeur <i>p</i> |
|--|--|---------------------|-----------------|
|  | Uthever (N = 31)   | Placebo (N = 31)    |                 |
| Base de référence                                      | 95.33 ± 20.98  | 101.88 ± 27.04      | 0.29            |
| 60   | 91.53 ± 21.41  | 108.48 ± 47.12      | -               |
| Différence moyenne (base - jour 60) (valeur <i>p</i> ) | -3.80 ± 19.03 (0.27)   | 6.60 ± 42.22 (0.39) | 0.21            |

Selon le test "t" de Student,  $p > 0,05$  a été considéré comme non significatif.

TABLEAU 8 - Comparaison des variations de l'insuline sérique moyenne (à jeun) entre les groupes.

| Durée (jours)     | Moyenne de l'insuline sérique à jeun (microU/ml) ( $\bar{X} \pm SD$ ) |                  | Valeur <i>p</i> |
|-------------------|---|------------------|-----------------|
|                   | Uthever (N = 31)  | Placebo (N = 31) |                 |
| Base de référence | 14.33 ± 6.80  | 15.12 ± 9.25     | 0.70            |
| 60                | 14.06 ± 7.52  | 19.08 ± 18.09    | -               |

---

|   |                     |                     |      |
|---|---------------------|---------------------|------|
| Différence moyenne (base - jour 60) (valeur $p$ ) | -0.26 ± 7.59 (0.85) | 3.96 ± 17.37 (0.21) | 0.22 |
|---|---------------------|---------------------|------|

---

*Par test de rang de Wilcoxon ou test de Mann Whitney.  
 $p > 0,05$  a été considéré comme non significatif.*



TABLEAU 9 | Profil des effets indésirables.

| Événements indésirables   | Uthever (N = 31) |      | Placebo (N = 31) |      |
|---------------------------|------------------|------|------------------|------|
|                           | Non.             | %    | Non.             | %    |
| Dyslipidémie              | 01               | 03.2 | 01               | 03.2 |
| Nombre total d'événements | 01               | -    | 01               | -    |
| Nombre total de sujets    | 01               | 03.2 | 01               | 03.2 |

Par test exact de fisher.

Les échantillons ont été comparés à une concentration connue de l'étalon NAD<sup>+</sup> dans le format de la plaque de microtitration à 96 puits.

L'indice HOMA IR a été calculé à l'aide du calculateur HOMA2 IR de l'unité d'essai sur le diabète de l'université d'Oxford. Ce calculateur utilise la glycémie à jeun et les taux d'insuline à jeun dans le sérum. Les échantillons de sang des sujets ont été prélevés pour le calcul de l'indice HOMA après une nuit de jeûne (au moins 8 heures de jeûne).

Pour évaluer l'amélioration des performances physiques et de l'énergie, un test de marche de 6 minutes a été effectué, au cours duquel le sujet devait marcher sur un parcours intérieur de 50 pieds, et la distance parcourue par le sujet a été mesurée. en 6 minutes a été mesurée (Enright, 2003).

Pour évaluer l'amélioration du bien-être général du sujet, le questionnaire SF-36 a été utilisé, dans lequel le sujet devait répondre à 36 questions relatives à l'énergie, aux émotions, aux activités sociales et à la santé physique des sujets (Ware et al., 1992).

## Analyse statistique

Les objectifs principaux ont été évalués au 30e et au 60e jour après le début du traitement. Les données recueillies sur les deux sites, à savoir la clinique et le centre de recherche Swasthya et l'hôpital Nirmaya, ont été utilisées pour l'analyse. Toutes les analyses d'efficacité ont été effectuées sur un sous-ensemble per-protocole (PP), c'est-à-dire que les sujets n'ayant commis aucune violation majeure du protocole ont été inclus dans la population per-protocole,

TABLEAU 10 - Comparaison des données de laboratoire moyennes (NFS, hématologie) entre les groupes.

|  | Tests de laboratoireDurée (jours)              | Moyenne ( $\bar{X} \pm SD$ ) |                             | Valeur p |
|--|--|------------------------------|-----------------------------|----------|
|  |  | Uthever (N = 31)             | Placebo (N = 31)            |          |
| Hémoglobine (g/dl)                                     | Base de référence                              | 13.32 ± 1.65                 | 13.28 ± 1.86                | 0.92     |
|  | 60   | 13.05 ± 1.68                 | 13.32 ± 1.97                | -        |
|  | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p) | -0.27 ± 0.66 (0.03)          | 0.04 ± 1.03 (0.83)          | 0.16     |
| Hématocrite-PCV (%)Total                               | Base de référence                              | 40.78 ± 4.37                 | 39.40 ± 8.05                | 0.40     |
|  | 60   | 39.73 ± 4.36                 | 40.85 ± 5.06                | -        |
|  | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p) | -1.05 ± 2.03 (0.00)          | 1.46 ± 7.26 (0.27)          | 0.06     |
| Nombre total de leucocytes - nombre total de GB (/cmm) | Base de référence                              | 6745.16 ± 1650.62            | 6612.90 ± 1289.64           | 0.72     |
|  | 60   | 6296.77 ± 1813.01            | 6490.32 ± 1359.25           | -        |
|  | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p) | -448.39 ± 1662.50 (0.14)     | -122.58 ± 899.89 (0.45)     | 0.34     |
| Neutrophiles (%)                                       | Base de référence                              | 55.88 ± 7.87                 | 53.09 ± 9.66                | 0.21     |
|  | 60   | 56.41 ± 8.15                 | 55.14 ± 9.45                | -        |
|  | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p) | 0.53 ± 7.46 (0.69)           | 2.05 ± 6.86 (0.10)          | 0.40     |
| Neutrophiles absolus (/cmm)                            | Base de référence                              | 3682.93 ± 1439.17            | 4185.51 ± 4267.12           | 0.53     |
|  | 60   | 4698.02 ± 5771.45            | 3635.80 ± 1205.23           | -        |
|  | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p) | 1015.09 ± 5672.56 (0.32)     | -549.72 ± 4396.63 (0.49)    | 0.22     |
| Lymphocytes (%)  | Base de référence                              | 33.79 ± 6.12                 | 35.36 ± 6.89                | 0.34     |
|  | 60   | 34.61 ± 6.71                 | 35.45 ± 9.51                | -        |
|  | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p) | 0.82 ± 7.39 (0.54)           | 0.08 ± 6.70 (0.94)          | 0.68     |
| Monocytes (%)  | Base de référence                              | 5.82 ± 1.77                  | 5.91 ± 1.93                 | 0.84     |
|  | 60   | 4.67 ± 1.49                  | 4.87 ± 1.51                 | -        |
|  | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p) | -1.15 ± 1.72 (0.00)          | -1.03 ± 1.55 (0.00)         | 0.77     |
| Basophiles (%)   | Base de référence                              | 0.00 ± 0.00                  | 0.01 ± 0.03                 | 0.06     |
|  | 60   | 0.01 ± 0.02                  | 0.01 ± 0.03                 | -        |
|  | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p) | 0.01 ± 0.02 (0.00)           | 0.00 ± 0.05 (1.0)           | 0.30     |
| Eosinophiles (%)                                       | Base de référence                              | 4.27 ± 4.47                  | 4.60 ± 2.94                 | 0.73     |
|  | 60   | 4.19 ± 3.43                  | 4.53 ± 3.12                 | -        |
|  | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p) | -0.09 ± 1.79 (0.78)          | -0.07 ± 1.49 (0.79)         | 0.96     |
| Nombre de plaquettes (/cmm)                            | Base de référence                              | 268141.94 ± 89517.44         | 276096.77 ± 75638.77        | 0.70     |
|  | 60   | 272806.45 ± 81622.88         | 265764.52 ± 87540.73        | -        |
|  | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p) | 4664.52 ± 47631.74 (0.58)    | -10332.26 ± 58404.87 (0.33) | 0.27     |
| Numération des globules rouges (mil/cmm)               | Base de référence                              | 4.66 ± 0.58                  | 4.59 ± 0.57                 | 0.63     |
|  | 60   | 4.64 ± 0.61                  | 4.58 ± 0.55                 | -        |

| Huang   |  |                     | Effet du NMN sur le vieillissement |      |
|---|--|---------------------|------------------------------------|------|
|   | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p) | -0.02 ± 0.24 (0.64) | -0.00 ± 0.36 (1.0)                 | 0.79 |
| Temps de prothrombine (secondes)                      | Base de référence                              | 3.72 ± 5.22         | 4.89 ± 5.42                        | 0.39 |
|   | 60   | 3.82 ± 4.94         | 4.92 ± 6.43                        | 0.39 |
|   | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p) | 0.10 ± 4.76 (0.90)  | 0.02 ± 5.51 (0.98)                 | 0.95 |
| Temps de thromboplastine partielle activée (secondes) | Base de référence                              | 29.61 ± 3.36        | 28.91 ± 3.01                       | 0.39 |
|   | 60   | 29.81 ± 3.64        | 30.22 ± 3.20                       | -    |
|   | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p) | 0.20 ± 3.55 (0.75)  | 1.32 ± 3.03 (0.02)                 | 0.18 |

Selon le test "t" de Student,  $p > 0,05$  a été considéré comme non significatif.

TABLEAU 11 - Comparaison des données de laboratoire moyennes (LFT) entre les groupes.

|                                  | Tests de laboratoireDurée (jours)              | Moyenne ( $\bar{X} \pm SD$ ) |                     | Valeur p |
|----------------------------------|--|------------------------------|---------------------|----------|
|                                  |  | Utthever (N = 31)            | Placebo (N = 31)    |          |
| Bilirubine totale (mg/dl)        | Base de référence                              | 0.62 ± 0.27                  | 0.59 ± 0.27         | 0.66     |
|                                  | 60   | 0.63 ± 0.27                  | 0.60 ± 0.26         | -        |
|                                  | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p) | 0.01 ± 0.18 (0.75)           | 0.01 ± 0.18 (1.0)   | 0.82     |
| Aspartate aminotransférase (U/L) | Base de référence                              | 19.75 ± 5.14                 | 19.62 ± 5.99        | 0.92     |
|                                  | 60   | 18.31 ± 4.09                 | 18.97 ± 4.11        | -        |
|                                  | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p) | -1.44 ± 4.79 (0.10)          | -0.65 ± 5.09 (0.48) | 0.53     |
| Alanine aminotransférase (U/L)   | Base de référence                              | 20.28 ± 9.55                 | 18.75 ± 7.00        | 0.47     |
|                                  | 60   | 17.20 ± 6.58                 | 19.45 ± 8.77        | -        |
|                                  | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p) | -3.08 ± 8.33 (0.04)          | 0.70 ± 7.34 (0.59)  | 0.06     |
| Phosphatase alcaline (U/L)       | Base de référence                              | 75.50 ± 25.67                | 83.68 ± 35.94       | 0.30     |
|                                  | 60   | 76.04 ± 25.93                | 85.58 ± 31.91       | -        |
|                                  | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p) | 0.54 ± 13.78 (0.82)          | 1.90 ± 14.32 (0.46) | 0.70     |

Selon le test "t" de Student, p > 0,05 a été considéré comme non significatif.

TABLEAU 12 - Comparaison des données de laboratoire moyennes (RFT) entre les groupes.

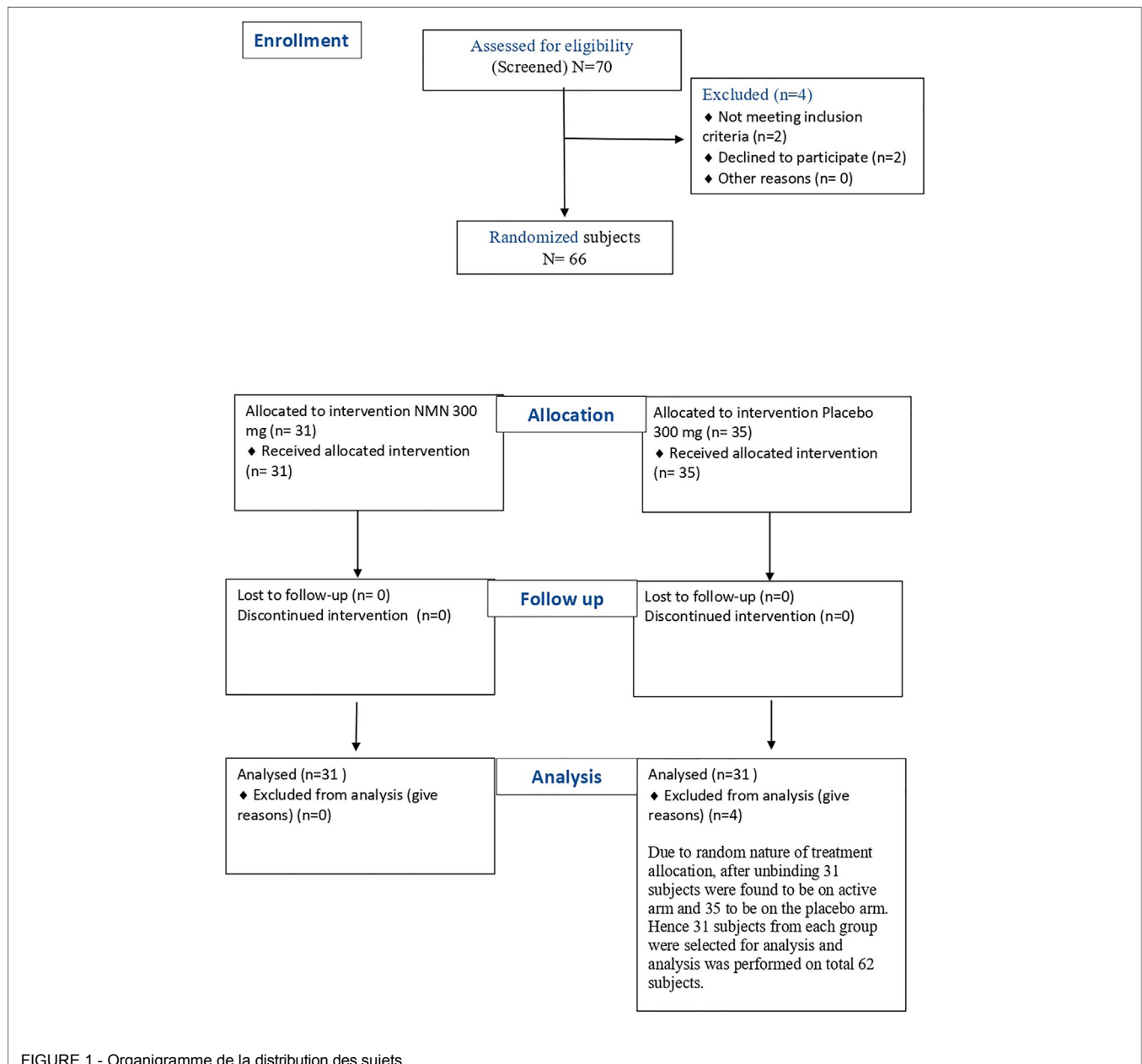
|  | Tests de laboratoireDurée (jours)                       | Moyenne ( $\bar{X} \pm SD$ ) |                      | Valeur p |
|--|---|------------------------------|----------------------|----------|
|  |   | Utthever (N = 31)            | Placebo (N = 31)     |          |
| Taux de filtration glomérulaire (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) | Base de référence                                       | 94.26 ± 16.42                | 92.23 ± 21.25        | 0.67     |
|  | 60  | 92.71 ± 16.56                | 90.52 ± 17.67        | -        |
|  | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p)          | -1.55 ± 13.15 (0.51)         | -1.72 ± 10.85 (0.38) | 0.95     |
| Urée (mg/dl)   | Base de référence                                       | 18.35 ± 4.63                 | 20.52 ± 6.28         | 0.12     |
|  | 60  | 17.79 ± 5.37                 | 20.30 ± 7.06         | -        |
|  | Différence moyenne (ligne de base - jour 60) (valeur p) | -0.56 ± 5.87 (0.59)          | -0.22 ± 5.24 (0.81)  | 0.81     |
| Azote uréique du sang (mg/dl)                                | Base de référence                                       | 8.58 ± 2.16                  | 9.59 ± 2.93          | 0.12     |
|  | 60  | 8.37 ± 2.50                  | 9.44 ± 3.34          | -        |
|  | Différence moyenne (ligne de base - jour 60) (valeur p) | -0.21 ± 2.68 (0.66)          | -0.15 ± 2.53 (0.74)  | 0.92     |
| Créatinine sérique (mg/dl)                                   | Base de référence                                       | 0.82 ± 0.15                  | 0.86 ± 0.24          | 0.43     |
|  | 60  | 0.83 ± 0.14                  | 0.86 ± 0.22          | -        |
|  | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p)          | 0.01 ± 0.11 (0.61)           | 0.01 ± 0.08 (0.49)   | 1.0      |
| Acide urique (mg/dl)   | Base de référence                                       | 4.85 ± 1.60                  | 4.86 ± 1.36          | 0.97     |
|  | 60  | 4.60 ± 1.23                  | 4.63 ± 1.33          | -        |
|  | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p)          | -0.25 ± 0.80 (0.09)          | -0.24 ± 0.57 (0.02)  | 0.95     |
| Sodium sérique (mmol/L)                                      | Base de référence                                       | 141.35 ± 2.03                | 140.58 ± 3.82        | 0.32     |
|  | 60  | 139.60 ± 6.84                | 140.19 ± 2.65        | -        |
|  | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p)          | -1.75 ± 6.73 (0.15)          | -0.39 ± 2.35 (0.36)  | 0.29     |
| Chlorure sérique (mmol/L)                                    | Base de référence                                       | 102.51 ± 2.16                | 101.63 ± 3.64        | 0.25     |
|  | 60  | 102.77 ± 2.53                | 101.36 ± 3.16        | -        |
|  | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p)          | 0.26 ± 1.87 (0.44)           | -0.27 ± 2.11 (0.48)  | 0.29     |

Selon le test "t" de Student, p > 0,05 a été considéré comme non significatif.

TABLEAU 13 - Comparaison des données moyennes de laboratoire (profil lipidique) entre les groupes.

|                                | Tests de laboratoireDurée (jours)               | Moyenne ( $\bar{X} \pm SD$ ) |                       | Valeur p |
|--------------------------------|---|------------------------------|-----------------------|----------|
|                                |   | Utthever (N = 31)            | Placebo (N = 31)      |          |
| Cholestérol total (mg/dl)      | Base de référence                               | 178.55 ± 38.91               | 186.15 ± 50.70        | 0.51     |
|                                | 60  | 172.86 ± 31.89               | 179.79 ± 39.40        | -        |
|                                | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p)  | -5.68 ± 20.22 (0.12)         | -6.36 ± 22.90 (0.13)  | 0.90     |
| Triglycérides sériques (mg/dl) | Base de référence                               | 141.02 ± 77.48               | 168.46 ± 106.32       | 0.25     |
|                                | 60  | 132.48 ± 60.41               | 167.91 ± 198.89       | -        |
|                                | Différence moyenne (base-journée 60) (valeur p) | -8.54 ± 61.85 (0.44)         | -0.55 ± 127.61 (0.98) | 0.75     |
| LDL (mg/dl)                    | Base de référence                               | 115.51 ± 26.10               | 124.65 ± 42.13        | 0.30     |
|                                | 60  | 114.45 ± 30.75               | 119.42 ± 37.76        | -        |
|                                | Différence moyenne (base - jour 60) (valeur p)  | -1.06 ± 18.08 (0.74)         | -5.23 ± 19.92 (0.15)  | 0.39     |

Selon le test "t" de Student, p > 0,05 a été considéré comme non significatif.



y compris les sujets qui ont effectué toutes les visites et qui n'ont pas pris de médicaments interdits pendant la période de l'étude. L'étude n'a donné lieu à aucune violation pour aucun des sujets. Aucun des sujets n'a été exclu de l'analyse de l'efficacité en raison d'un événement indésirable ou d'une violation. Une comparaison des bras de traitement actif et placebo a été entreprise, les changements dans les résultats entre le début et la fin de l'étude étant résumés par traitement.

Les variables catégorielles ont été exprimées sous forme de nombres et de pourcentages. Tous les paramètres primaires d'efficacité ont été résumés à l'aide de méthodes statistiques appropriées à chaque type d'ensemble de données et ont été présentés sous forme de tableau pour chaque point dans le temps pour les paramètres rapportés. Les paramètres primaires d'efficacité étaient les suivants

analysées à l'aide du test "t" de Student. Pour quelques variables, une approche non paramétrique a été utilisée, avec le test des rangs de Wilcoxon et le test *U de Mann Whitney* pour des paramètres tels que le SF- 36, l'indice IR HOMA moyen et l'insuline sérique moyenne.

## RÉSULTATS

### Données démographiques de la population étudiée

Les caractéristiques démographiques et de base des sujets étaient très similaires dans les deux groupes de traitement ; l'âge moyen global était d'environ 47 ans et les sujets étaient majoritairement des femmes (tableau 1).

## NAD cellulaire sanguin /NADH<sup>+</sup>

Le paramètre primaire d'efficacité, les niveaux de NAD<sup>+</sup> /NADH dans le sang de l'enfant, a été mesuré.

avait augmenté de 11,3 % dans le groupe actif (groupe Uthever) au 30e jour, alors qu'aucun changement n'avait été observé dans le groupe placebo. À la fin de l'étude (jour 60), les niveaux de NAD<sup>+</sup> /NADH avaient encore augmenté de 38 % par rapport au niveau de base dans le groupe Uthever, contre une augmentation de seulement 14,3 % dans le groupe placebo (tableau 2). L'augmentation dans le groupe placebo peut être attribuée à l'effet placebo de cette étude. Bien que la différence entre le groupe actif et le groupe placebo ne soit pas statistiquement significative, les résultats indiquent qu'Uthever augmente les niveaux de NAD<sup>+</sup> dans le sérum après 2 mois de traitement.

## Test d'endurance à la marche de 6 minutes

L'endurance à la marche a augmenté de 4,3 % dans le groupe Uthever et de 3,9 % dans le groupe placebo au 30e jour du traitement. Aucune différence effective n'a donc été observée au 30e jour du traitement pour l'endurance de la marche. Lorsque le même traitement a été poursuivi jusqu'au 60ème jour, le groupe Uthever a montré une augmentation de 6,5% alors que pour le groupe placebo, elle est restée la même, c'est-à-dire 3,9% (Tableau 3). Les résultats n'ont pas été jugés statistiquement significatifs.

Cette analyse a montré que l'effet placebo était évident jusqu'au 30e jour, mais qu'ensuite, le groupe Uthever a continué à améliorer son endurance à la marche, alors que le groupe placebo est resté au même niveau.

## SF-36

Le questionnaire SF 36 évalue le bien-être du sujet. Plus le score est élevé, meilleure est la santé du sujet. Au 30ème jour, dans le groupe Uthever, le score a augmenté de 4,0%, alors que dans le groupe placebo, il a augmenté de 3,7%. Il n'y a donc pas de différence significative dans le score au jour 30. Au 60e jour, le groupe Uthever a enregistré une augmentation de 6,5 %, alors que le groupe placebo n'a progressé que de 3,4 %. La différence des scores SF-36 entre le groupe actif et le groupe placebo n'était pas statistiquement significative, mais l'augmentation des scores dans le groupe Uthever était presque le double de l'augmentation observée dans le groupe placebo.

## Pression du pouls, pression artérielle systolique et diastolique

La normalisation de la tension artérielle systolique et diastolique a été considérée comme un paramètre d'évaluation de l'effet anti-âge d'Uthever. Au 30ème jour, la pression moyenne du pouls a diminué de 2,8 % dans le groupe Uthever et de 5,6 % dans le groupe placebo par rapport à la valeur initiale. La pression artérielle systolique moyenne a diminué de 0,3 % dans le groupe Uthever et de 1,1 % dans le groupe placebo.

par rapport aux valeurs initiales. La pression artérielle diastolique moyenne a diminué de 2,2 % dans le groupe Uthever et augmenté de 0,2 % dans le groupe placebo par rapport à la valeur initiale (tableaux 4 et 5). Les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs.

## HOMA

Pour évaluer l'effet exploratoire anti-âge sur la régulation de l'insuline vers la normalisation, l'indice HOMA IR a été évalué, ainsi que la glycémie à jeun et l'insuline sérique (à jeun). À la fin de l'étude, l'indice HOMA IR moyen a montré une augmentation de 0,6 % dans le groupe Uthever et une augmentation de 30,6 % dans le groupe placebo par rapport aux valeurs initiales. Le taux moyen de glucose (sucre) à jeun a diminué de 4,0 % dans le groupe Uthever et augmenté de 6,5 % dans le groupe placebo par rapport aux valeurs initiales. L'insuline sérique moyenne à jeun a diminué de 1,9 % dans le groupe Uthever et augmenté de 26,2 % dans le groupe placebo par rapport aux valeurs de référence (tableaux 6 à 8). La différence de l'indice HOMA IR entre le groupe Uthever et le groupe placebo ne s'est pas révélée statistiquement significative.

## Analyse de la sécurité

Deux patients ont présenté des effets indésirables de dyslipidémie, l'un dans le groupe actif et l'autre dans le groupe placebo. Les deux sujets présentaient une dyslipidémie légère, qui a été complètement résolue par l'administration du médicament, et le lien de causalité était improbable. Le profil des événements indésirables indique que 3,2 % des cas dans les deux groupes ont eu des événements indésirables, ce qui est identique dans les deux groupes (tableau 9). La gravité des événements était légère dans les deux cas.

Les tests de laboratoire n'ont révélé aucune détérioration cliniquement significative dans les deux groupes, ce qui témoigne de l'innocuité du supplément Uthever (NMN) (tableaux 10 à 13).

## DISCUSSION

L'objectif d'efficacité primaire de l'étude était de trouver un effet anti-vieillesse d'Uthever. Le NAD<sup>+</sup> a été choisi comme critère d'évaluation principal pour démontrer l'amélioration de l'entraînement et l'effet anti-vieillesse du supplément Uthever. Le NAD<sup>+</sup> est un composant actif dans le mécanisme énergétique des cellules. Des niveaux plus élevés de NAD<sup>+</sup> dans les cellules ont été corrélés à des niveaux d'énergie plus élevés. Le NAD<sup>+</sup> aide à produire de l'ATP, qui est une forme d'énergie facilement utilisable par les cellules.

Les autres fonctions du NAD<sup>+</sup> comprennent la protection et la réparation de l'ADN, la réduction des mutations de l'ADN, la réduction du cholestérol et le renforcement du système immunitaire, ce qui pourrait être responsable de l'effet anti-vieillesse d'Uthever (Navas et Carnero, 2021). Par conséquent, l'augmentation des niveaux de NAD<sup>+</sup> /NADH au jour 30 et au jour 60 a illustré le potentiel d'Uthever à augmenter les niveaux de NAD<sup>+</sup>

Huang  
Clinicaltrials.gov search, cité le 11 février 2022, disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03151239?term=NMN&draw=2&rank=2>

<sup>2</sup>Clinicaltrials.gov search, cité le 11 février 2022, disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04910061?term=NMN&draw=2&rank=3>

<sup>3</sup>Clinicaltrials.gov search, cité le 11 février 2022, disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04862338?term=NMN&draw=2&rank=4>

<sup>4</sup>Clinicaltrials.gov search, cité le 11 février 2022, disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04823260?term=NMN&draw=2&rank=5>

---

<sup>5</sup>Clinicaltrials.gov search, cité le 11 février 2022, disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04571008?term=NMN&draw=2&rank=6>

<sup>6</sup>Clinicaltrials.gov search, cité le 11 février 2022, disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04903210?term=NMN&draw=2&rank=7>

<sup>7</sup>Clinicaltrials.gov search, cité le 11 février 2022, disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04664361?term=NMN&draw=2&rank=8>

dans les cellules. L'augmentation du NAD<sup>+</sup> /NADH dans le groupe actif était considérablement plus élevée que dans le groupe placebo, pour avoir plus de signification, la dose ou la durée pourrait être augmentée davantage. Le deuxième critère d'évaluation primaire de l'étude était le test d'endurance de marche de 6 minutes. Il était prévu qu'Uthever améliore les niveaux d'énergie et augmente ainsi la capacité de marche des sujets. Les données ont permis d'observer que l'endurance à la marche des sujets du groupe actif, c'est-à-dire Uthever a connu une augmentation notable à la fin de l'étude.

Pour vérifier l'effet anti-âge d'Uthever (NMN), la réduction de la pression artérielle systolique, de la pression artérielle diastolique et de la pression pulsée vers la normalisation a été vérifiée au départ, au 30e jour et au 60e jour. Il n'y a pas eu de baisse ou d'augmentation significative vers la normalisation dans le groupe actif ou le groupe placebo pour la pression artérielle diastolique ou systolique. Ceci peut être attribué à la dose comparativement plus faible d'Uthever et à la courte durée de l'étude.

Le dernier paramètre d'efficacité était le score au questionnaire SF-36. Plus le score du SF 36 est élevé, meilleur est le bien-être du sujet. Une augmentation notable du score SF 36 a été observée dans le groupe Uthever, ce qui signifie que le bien-être des sujets a été amélioré par la consommation d'Uthever pendant 60 jours.

L'HOMA est un paramètre choisi pour vérifier la sensibilité à l'insuline des cellules. Avec l'augmentation de l'âge biologique, cette capacité diminue. C'est pourquoi une sensibilité accrue à l'insuline a été associée à la lutte contre le vieillissement. Pour la même raison, l'indice HOMA IR a été évalué en tant qu'objectif exploratoire dans cette étude.

L'analyse a montré qu'il n'y avait pas de changement notable du score HOMA dans le groupe Uthever, alors qu'il y avait une augmentation dans le groupe placebo. Bien que l'augmentation dans le groupe placebo ait été marginale et qu'il n'y ait pas eu de signification statistique, nous pouvons relier ce résultat à l'effet anti-âge d'Uthever, car en son absence, les paramètres se sont détériorés.

Les résultats trouvés dans notre étude peuvent être corrélés avec quelques autres essais cliniques (Dollerup et al., 2018 ; Gale, 2004). La supplémentation en NMN (250 mg/jour) a augmenté la signalisation de l'insuline dans le muscle squelettique, la sensibilité à l'insuline et le remodelage musculaire chez les femmes ménopausées en surpoids ou obèses. Cependant, l'effet du NMN était spécifique à la sensibilité à l'insuline dans les muscles et n'a pas affecté d'autres variables importantes associées à la résistance à l'insuline, y compris les indices de sensibilité à l'insuline du foie et du tissu adipeux, la glycémie à jeun, l'insuline et les concentrations d'adiponectine. La composition corporelle (masse grasse, masse non grasse, volume du tissu adipeux intra-abdominal et teneur en triglycérides intra-hépatiques), la pression artérielle, le glucose plasmatique, l'insuline, les acides gras libres, les lipides, les concentrations d'adiponectine et de leptine, ainsi que la cinétique basale du glucose et des acides gras n'ont pas changé non plus (Yoshino et al., 2021). Il est important de noter que notre étude n'incluait pas de sujets particulièrement obèses, bien qu'aucune restriction alimentaire n'ait été imposée. Les sujets ont suivi leur régime habituel et aucune amélioration de

leur régime n'a été autorisée au cours de l'essai.

L'objectif secondaire de l'étude était d'évaluer la sécurité d'Uthever pendant la durée de l'étude. Cet objectif a été atteint en analysant l'évaluation des événements indésirables et l'évaluation des paramètres de laboratoire et des tests de fonctionnement des organes tels que le test de la fonction hépatique (LFT) et le test de la fonction rénale (RFT).



— Dans cette étude, la sécurité et l'efficacité de l'administration orale de NMN-300 mg chez des individus en bonne santé ont été bien établies. L'administration orale de NMN (300 mg) n'a pas provoqué d'effets délétères spécifiques chez des volontaires sains, alors que la nicotinamide est connue pour avoir des effets néfastes sur des organes tels que les reins, le foie et les cellules bêta du pancréas et pour provoquer des nausées et des maux de tête à des doses plus élevées, ce qui rend difficile l'utilisation de la nicotinamide à des doses élevées pour augmenter le NAD cellulaire<sup>+</sup>. Dans cette étude, nous n'avons pas observé d'effets indésirables tels que des nausées et une hépatotoxicité, car le NMN n'a pas augmenté les taux sanguins de nicotinamide suffisamment pour provoquer de tels effets indésirables dans cette étude. Lorsque nous avons comparé les scores HOMA entre les groupes, nous avons constaté que le NMN soutenait dans une certaine mesure la capacité des sujets à réguler leurs niveaux de glucose, mais cela doit être examiné dans différentes conditions, telles que l'augmentation de la dose par rapport à la durée, par rapport à la régularité du régime alimentaire, etc. Dans l'ensemble, le NMN a été bien toléré jusqu'à 300 mg.

L'analyse des données obtenues dans cette étude n'a pas révélé de changements statistiquement significatifs dans les résultats d'efficacité entre le groupe actif et le groupe placebo. Cependant, l'augmentation des niveaux de NAD<sup>+</sup> /NADH dans le sérum, l'amélioration de l'état de santé général et de l'endurance à la marche sont cliniquement significatifs. Les premiers résultats de cette étude semblent aller dans le bon sens, mais d'autres essais à grande échelle avec une augmentation de la dose et de la durée du traitement sont nécessaires pour établir des conclusions distinctes avec une signification statistique. Cette étude ouvre de nouveaux horizons pour l'utilisation de la NMN dans des domaines tels que l'inversion du vieillissement, la régénération d'organes spécifiques basée sur des effets anti-âge et d'inversion du vieillissement, l'inversion de troubles métaboliques et même l'effet de la NMN sur la prévention du cancer (Knip et al., 2000 ; Hwang et Song, 2020 ; Igarashi et al., 2021).

## DÉCLARATION DE DISPONIBILITÉ DES DONNÉES

Les données brutes étayant la conclusion de cet article seront mises à disposition par les auteurs sans réserve.

## DÉCLARATION D'ÉTHIQUE

Les études impliquant des participants humains ont été examinées et approuvées par le comité d'éthique indépendant du Royal Pune. Les patients/participants ont donné leur consentement écrit et éclairé pour participer à cette étude.

## CONTRIBUTIONS DES AUTEURS

L'auteur confirme être l'unique contributeur de ce travail et en a approuvé la publication.

L'auteur remercie les docteurs Ganesh Avhad et Kamlakar Gajare pour la conduite de l'essai, ProRelix Services LLP (ProRelix Research) pour l'organisation, le suivi et l'analyse des données, et Suburban Diagnostics pour les évaluations de laboratoire.



## RÉFÉRENCES

- Aman, Y., Qiu, Y., Tao, J., et Fang, E. F. (2018). Potentiel thérapeutique de la stimulation du NAD<sup>+</sup> dans le vieillissement et les maladies liées à l'âge. *Translational Med. Aging* 2, 30-37. doi:10.1016/j.tma.2018.08.003
- Barzilai, N. R. (2017). Cibler le vieillissement avec la metformine (TAME). *Innovation in Aging* 1, 743. doi:10.1093/geroni/igx004.2682
- Berger, F., Lau, C., Dahlmann, M. et Ziegler, M. (2005). Comparaison subcellulaire et propriétés catalytiques différentielles des trois isoformes de la nicotinamide mononucléotide adénylyltransférase humaine. *J. Biol. Chem.* 280, 36334-36341. doi:10.1074/jbc.M508660200
- Bieganowski, P. et Brenner, C. (2004). Discoveries of Nicotinamide Riboside as a Nutrient and Conserved NRK Genes Establish a Preiss-Handler Independent Route to NAD<sup>+</sup> in Fungi and Humans (Découverte du riboside de nicotinamide en tant que nutriment et des gènes NRK conservés). *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., et Verdin, E. (2019). Des découvertes de la recherche sur le vieillissement aux thérapeutiques pour un vieillissement sain. *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). Le précurseur NAD<sup>+</sup> Nicotinamide Riboside améliore le métabolisme oxydatif et protège contre l'obésité induite par un régime riche en graisses. *Cel Metab.* 15, 838-847. doi:10.1016/j.cmet.2012.04.022
- de Cabo, R., Carmona-Gutierrez, D., Bernier, M., Hall, M. N., et Madeo, F. (2014). The Search for Antiaging Interventions : from Elixirs to Fasting Regimens (La recherche d'interventions anti-vieillessement : des élixirs aux régimes de jeûne). *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 essai clinique randomisé contrôlé par placebo de Nicotinamide Riboside chez les hommes obèses : Sécurité, sensibilité à l'insuline et effets de mobilisation des lipides. *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<sup>+</sup> dans le vieillissement : Mécanismes moléculaires et implications translationnelles. *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., et Song, S. B. (2020). Possible Adverse Effects of High-Dose Nicotinamide : Mechanisms and Safety Assessment (Effets indésirables possibles de la nicotinamide à forte dose : mécanismes et évaluation de la sécurité). *Biomolécules* 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 sur : doi:10.21203/rs.3.rs-455083/v1
- Junichiro, I., Emi, I., Masataka, F., Nakaya, H., Mitsuishi, M., Yamaguchi, S., et al. (2020). Effet de l'administration orale de mononucléotide de nicotinamide sur les paramètres cliniques et les niveaux de métabolites de nicotinamide chez les hommes japonais en bonne santé. *Endocr. J.* 67 (2), 153-160. Diffusé le 28 février 2020, [Avance publication] Publié le 02 novembre 2019, en ligne ISSN 1348-4540, imprimé ISSN 0918-8959. doi:10.1507/endocrj.EJ19-0313
- Kincaid, B., et 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., et Schuh, R. A. (2015). Effet de la nicotinamide mononucléotide sur les déficits respiratoires des mitochondries cérébrales dans un modèle murin pertinent pour la maladie d'Alzheimer. *BMC Neurol.* 15, 19. doi:10.1186/s12883-015-0272-x
- MacKay, D., Hathcock, J. et Guarneri, E. (2012). Niacin : Formes chimiques, biodisponibilité et effets sur la santé. *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<sup>+</sup>/Sirtuin Pathway Modulates Longevity through Activation of Mitochondrial UPR and FOXO Signaling (La voie NAD<sup>+</sup>/Sirtuine module la longévité par l'activation de l'UPR mitochondrial et de la signalisation FOXO). *Cell* 154, 430-441. doi:10.1016/j.cell.2013.06.016
- Navas, L. E., et Carnero, A. (2021). NAD<sup>+</sup> 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., et 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. et Sadoshima, J. (2014). Nicotinamide Mononucleotide, un intermédiaire de la synthèse du NAD<sup>+</sup>, protège le cœur de l'ischémie et de la reperfusion. *PLoS ONE* 9, e98972. doi:10.1371/journal.pone.0098972
- Yoshino, J., Mills, K. F., Yoon, M. J., et Imai, S.-i. (2011). Nicotinamide Mononucleotide, un intermédiaire clé du NAD<sup>+</sup>, traite la physiopathologie du diabète induit par l'alimentation et l'âge chez la souris. *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

Conflit d'intérêts : L'auteur HH était employé par Effepharm (Shanghai) Co, Ltd.

Note de l'éditeur : Toutes les affirmations exprimées dans cet article sont uniquement celles des auteurs et ne représentent pas nécessairement celles de leurs organisations affiliées, ni celles de l'éditeur, des rédacteurs et des réviseurs. Tout produit évalué dans cet article, ou toute allégation faite par son fabricant, n'est ni garanti ni approuvé par l'éditeur.

Copyright © 2022 Huang. Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution License (CC BY). L'utilisation, la distribution ou la reproduction dans d'autres forums est autorisée, à condition que les auteurs originaux et les détenteurs des droits d'auteur soient mentionnés et que la publication originale dans ce journal soit citée, conformément aux pratiques académiques reconnues. Toute utilisation, distribution ou reproduction non conforme à ces conditions est interdite.