



NIAGEN



Evidence
manipulação farmacêutica

NIAGEN®

Booster para saúde mitocondrial



Introdução

O Niagen® é composto pelo ribosídeo de nicotinamida, um membro único da família da vitamina B3, recentemente descoberto pelos pesquisadores da Harvard em 2013. Niagen® aumenta os níveis de uma substância chave no metabolismo energético chamada nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD+). NAD+ é um pilar do metabolismo energético, entre outras funções, e a sua diminuição com a idade tem sido relacionada com a deterioração mitocondrial. Alguns fatores como o próprio estilo de vida, excesso de calorias e sedentarismo são capazes de esgotar os níveis de NAD+.

Diferente de outros precursores, Niagen® tem uma maior capacidade de produção de NAD+ com segurança e sem ocasionar efeitos colaterais como rubor.

Propriedades

Niagen® tem uma maior capacidade de produção de NAD⁺ quando comparado a outras fontes de vitamina B3 como niacina e nicotinamida. Isso se deve ao fato de não precisar de conversão pela enzima denominada NAMPT (nicotinamide phosphoribosyltransferase). O nível de atividade de NAMPT determina quanto de niacina ou nicotinamida será convertido em NAD⁺, sendo considerada um fator limitante. Concentrações elevadas de NAMPT levam ao aumento mitocondrial de NAD⁺ que promove a proteção ao estresse genotóxico e morte celular. Com a idade, os níveis de NAMPT tendem a diminuir, portanto Niagen® é uma estratégia segura para a suplementação com a finalidade de aumentar os níveis NAD⁺ (Figura 1).

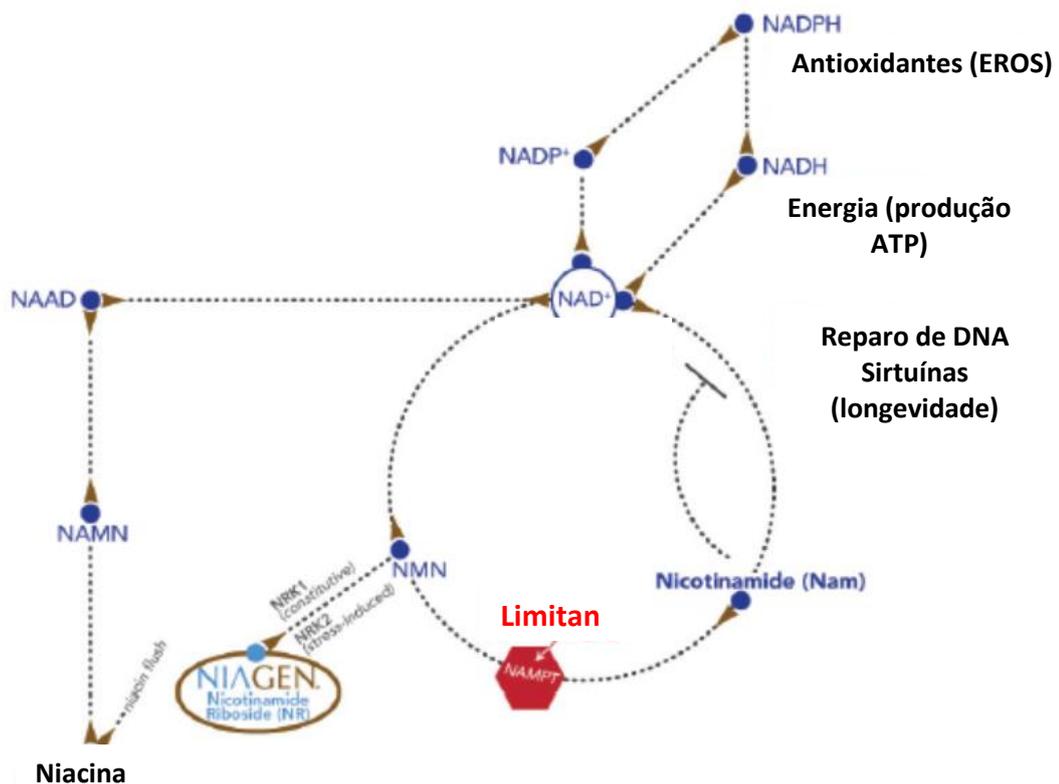


Figura 1 – Conversão de NAD⁺.

Legenda: NAMPT (nicotinamide phosphoribosyltransferase); NAMN (Mononucleótido de ácido nicotínico), NAAD (Nicotinato mononucleótido adenililtransferase), NMN (Mononucleótido de nicotinamida), NAMPT (Nicotinamida fosforibosiltransferase), NAD (Dinucleótido de nicotinamida e adenina), NADP (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato).

As mitocôndrias desempenham um papel central no metabolismo de células eucarióticas, contribuindo para a produção de energia, metabolismo intermediário e para os mecanismos de morte celular. Diversos estudos demonstraram que o envelhecimento celular está associado à redução da integridade funcional das mitocôndrias e, conseqüentemente, ao aumento da produção de radicais livres e espécies reativas. Com o envelhecimento os níveis de NAD⁺ também apresentam um declínio (Figura 2). Esse declínio nos deixa em maior risco de degeneração neural e muscular, declínio da nossa saúde cardiometabólica e nossa capacidade de reparo e resiliência.

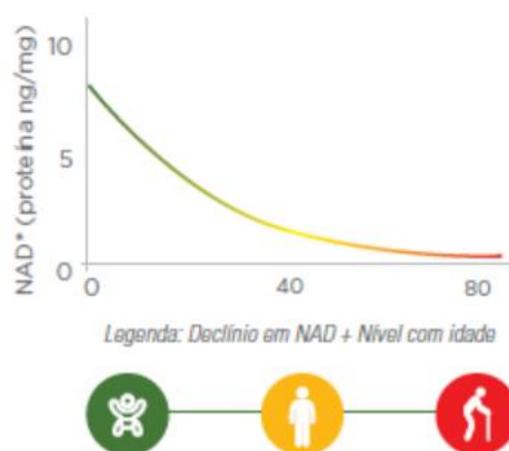


Figura 2: Declínio de NAD⁺ com o envelhecimento.

Outros fatores como estilo de vida, alimentação, sedentarismo também estão relacionados com a depleção dos níveis de NAD⁺ (figura 3), uma molécula chave no metabolismo energético, responsável pela comunicação entre o núcleo da célula e as mitocôndrias. NAD⁺ é responsável por converter o alimento ingerido em energia para ser utilizada pelo nosso corpo. Também possui um

papel essencial no processo de envelhecimento, uma vez que as Sirtuínas (SIRT) atuam na dependência de NAD+.

As Sirtuínas são proteínas da classe III do grupo das desacetilases de histonas (HDACs) dependentes de NAD+, com exceção da SIRT4 que funciona apenas como ribosiltransferase de ADP. A mediação do cofator NAD+ pode traduzir a necessidade de intervenção das Sirtuínas em condições energéticas alteradas e/ou funcionar como sensor da atividade destas desacetilases. O caráter multifacetado e ubiquitário das Sirtuínas, em particular da SIRT1, faz com regulem a patogenicidade de neoplasias, doenças crônicas inflamatórias, metabólicas como a diabetes mellitus tipo II (DM II), cardiovasculares, renais e neurodegenerativas, que são patologias associadas ao envelhecimento.

O papel preciso das sirtuínas na regulação da longevidade ainda não está totalmente elucidado, mas os estudos realizados até agora mostraram que essas proteínas apresentam papel fundamental na determinação da longevidade.



Figura 3: Fatores que influenciam a produção de NAD+.

Um estudo pré-clínico recentemente publicado demonstrou que, quando testado (Niacina/Vitamina B3 vs Nicotinamida vs. Niagen®), Niagen® foi não só o mais eficaz em aumentar os níveis de NAD+, mas também foi o mais eficaz em ligar as proteínas promotoras da longevidade chamadas sirtuínas (Figura 4). Estudos demonstraram que a suplementação com Niagen® não só estimula com segurança NAD+, mas também melhora a utilização do NAD+ pelo corpo em maior grau do que todas as outras formas de vitamina B3. Isso significa que quanto mais Niagen® impulsionar

NAD⁺, maior a produção de energia celular. É por isso que Niagen® é considerado o mais eficiente e eficaz booster de NAD⁺ disponível, quando administrado oralmente.

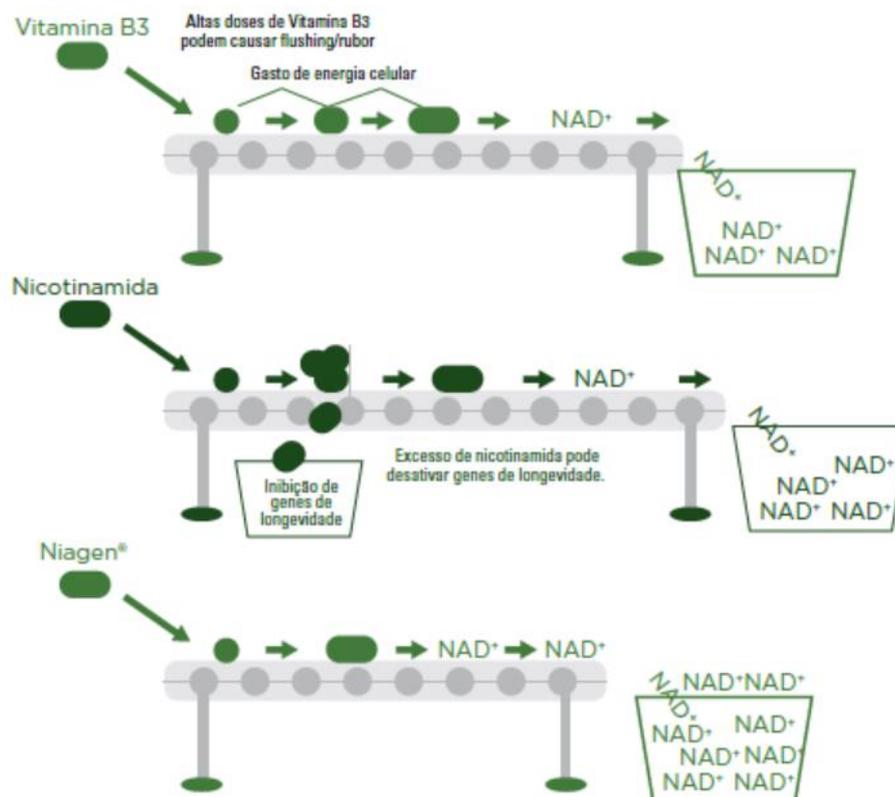


Figura 4: Produção de NAD⁺ a partir de diferentes fontes.

Niagen® X NADH

O NADH (Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo) é a forma reduzida da coenzima NAD. Ele é um catalisador da reação celular que produz energia, tão importante quanto o oxigênio e a glicose na produção de energia celular. Quando suplementado é absorvido com facilidade pelo trato gastrointestinal, porém sua meia-vida é de 45 minutos e é eliminado por via renal, quase totalmente como metabólito. Niagen® é capaz de manter os níveis de NAD⁺ elevados até 24 horas após a sua suplementação.

Estudos

Segurança e eficácia de Niagen®

Um estudo publicado na Human and Experimental Toxicology (2016), avaliou a segurança e a toxicidade de Niagen® em diferentes dosagens em ratos. NR não foi genotóxico. Em 14 dias não houve mortalidade numa dose oral de 5000 mg / kg. Com base nos resultados de um estudo de 14 dias, realizou-se um estudo de 90 dias comparando Niagen® a 300, 1000 e 3000 mg / kg / dia com uma dose equimolar de nicotinamida a 1260 mg / kg / dia como controle positivo. Os resultados do estudo mostram que Niagen® possui um perfil de toxicidade semelhante à nicotinamida na dose mais elevada testada. Os órgãos alvo de toxicidade foram fígado, rim, ovários e testículos. O menor nível de efeitos adversos observado para Niagen® foi de 1000 mg / kg / dia e não foi observado efeito adverso na dosagem de 300 mg / kg / dia.

Relação do Niagen® com o aumento dos níveis de NAD+

Um ensaio clínico e publicado de Niagen® demonstrou que ele é seguro para os seres humanos e aumenta comprovadamente os níveis de NAD+.

Primeiramente, foi dado a um indivíduo 1000mg de Niagen® diariamente durante 7 dias, e os níveis de NAD+ no sangue foram testados. Verificou-se que a dose única de Niagen® eleva os níveis de NAD+ em até 270%. Os níveis de NAD+ foram aumentados cerca de 4 horas após o consumo de Niagen®, e atingiram um pico aproximadamente 8 horas após o consumo, mantendo-se elevado 24h depois.

O trabalho subsequente deste grupo de pesquisa envolveu 12 pessoas saudáveis. Cada participante recebeu doses orais de 100 mg, 300 mg ou 1000 mg de Niagen® numa sequência diferente com um intervalo de 7 dias entre as doses. Após cada dose, amostras de sangue e urina foram coletadas e analisadas. Os voluntários do estudo apresentaram o aumento dos níveis de NAD+ de forma dependente da dose e não houve efeitos secundários graves com qualquer das doses. Os aumentos médios de NAD+ foram de 30% quando administrado 100 mg e 50% em dosagens mais elevadas. Embora as dosagens de 300 mg e 1000 mg resultaram em semelhante aumento máximo nos

níveis de NAD⁺ após 24h, a dose de 1000 mg resultou em um aumento mais elevado após 8h (Figura 5). Os pesquisadores concluem que a suplementação de Niagen[®] garantiu o aumento endógeno significativo nos níveis de NAD⁺.

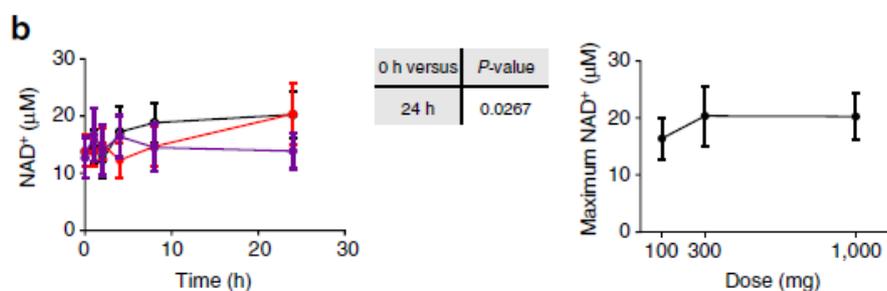


Figura 5: Aumento nos níveis de NAD⁺ em diferentes doses de Niagen[®].

O Niagen melhora o metabolismo oxidativo e protege contra a obesidade induzida por dietas ricas em gorduras

Como NAD⁺ é um co-substrato que limita a velocidade para as proteínas Sirtuínas, sua modulação está crescendo como uma valiosa ferramenta para regular a função da Sirtuína e, conseqüentemente, o metabolismo oxidativo.

De acordo com esta premissa, a diminuição da atividade de PARP-1 ou CD38 (ambos os consumidores de NAD⁺) aumenta a biodisponibilidade de NAD⁺, resultando na ativação de SIRT1 e proteção contra doenças metabólicas.

Foi avaliado se efeitos similares poderiam ser alcançados aumentando o fornecimento de Niagen[®]. Durante o estudo, mostrou-se que a suplementação de Niagen[®] em células de mamíferos e tecidos de camundongos aumenta os níveis de NAD⁺ e ativa SIRT1 e SIRT3, e aumentando também o metabolismo oxidativo e a proteção contra anormalidades metabólicas induzidas por dieta rica em gordura. Conseqüentemente, os resultados indicam que Niagen[®] pode ser utilizado como um suplemento nutricional para melhorar o metabolismo, e desordens relacionadas com a idade caracterizadas por uma função mitocondrial insatisfatória.

Nicotinamida ribosídeo é biodisponível em camundongos e humanos

O ribosídeo de nicotinamida (Niagen®) é amplamente utilizado como precursor de NAD+. Nesse estudo, foi determinado o tempo e os efeitos dependentes da dose no metabolismo de NAD+ no sangue em seres humanos. Foi relatado que o NAD+ pode aumentar até 2,7 vezes com uma única dose oral de Niagen® nos humanos, e nos camundongos, eleva o NAD+ com uma farmacocinética distinta e superior a do ácido nicotínico/vitamina B3 e nicotinamida.

Nesse estudo, foi mostrado ainda que doses únicas de 100 mg, 300 mg e 1000 mg de Niagen® produzem aumentos de dose-dependentes no metabolismo NAD+ no sangue no primeiro ensaio clínico de farmacocinética de Niagen® em humanos.

Indicações

- **Efeitos *Anti-aging***

- Eficaz em aumentar os níveis de NAD+ (aumento de 33% em 8 horas), mas também foi o mais eficaz em ativar as proteínas promotoras da longevidade chamadas sirtuínas.

- **Efeito Neuroprotetor**

- Melhora a função cognitiva e protege contra a degeneração axonal associada ao envelhecimento.
- Evita danos celulares relacionados às espécies reativas de oxigênio.

- **Desempenho atlético e metabólico**

- Aumento da performance esportiva devido a maior resistência pela melhora da função mitocondrial e da taxa de troca respiratória (RER).
- Niagen® fornece aumento de energia celular sem causar efeitos colaterais.
- Presente em todas as nossas células e tecidos, o NAD+ é essencial na produção de energia pelo organismo. Assim, em maiores quantidades, o NAD+ pode fomentar o consumo de calorias favorecendo a termogênese e a queima de gordura corporal. É capaz de mimetizar os efeitos da restrição calórica sobre o organismo.

Concentração Recomendada

Uso oral: 100-300 mg/dia.

Certificações



Referências Bibliográficas

Trammell, S.A., et al., Nicotinamide Riboside Is a Major NAD⁺ Precursor Vitamin in Cow Milk. *J Nutr*, 2016. 146(5): p. 957-63.

Trammell, S.A., et al., Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nat Commun*, 2016. 7: p. 12948.

Lanska, D.J., Chapter 30: historical aspects of the major neurological vitamin deficiency disorders: the water-soluble B vitamins. *Handb Clin Neurol*, 2010. 95: p. 445-76.

Benyo, Z., et al., GPR109A (PUMA-G/HM74A) mediates nicotinic acid-induced flushing. *J Clin Invest*, 2005. 115(12): p. 3634-40.

Bieganski, P. and C. Brenner, Discoveries of nicotinamide riboside as a nutrient and conserved NRK genes establish a Preiss-Handler independent route to NAD⁺ in fungi and humans. *Cell*, 2004. 117(4): p. 495-502.

Canto, C., et al., The NAD⁽⁺⁾ precursor nicotinamide riboside enhances oxidative metabolism and protects against high-fat diet-induced obesity. *Cell Metab*, 2012. 15(6): p. 838-47.

Ratajczak, J., et al., NRK1 controls nicotinamide mononucleotide and nicotinamide riboside metabolism in mammalian cells. *Nat Commun*, 2016. 7: p. 13103.

Imai, S. and L. Guarente, NAD⁺ and sirtuins in aging and disease. *Trends Cell Biol*, 2014. 24(8): p. 464-71.

Imai, S., Nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt): a link between NAD biology, metabolism, and diseases. *Curr Pharm Des*, 2009. 15(1): p. 20-8.

Revollo, J.R., A.A. Grimm, and S. Imai, The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells. *J Biol Chem*, 2004. 279(49): p. 50754-63.

Chini, C.C., M.G. Tarrago, and E.N. Chini, NAD and the aging process: Role in life, death and everything in between. *Mol Cell Endocrinol*, 2016.

Braidly, N., et al., Age related changes in NAD⁺ metabolism oxidative stress and Sirt1 activity in wistar rats. *PLoS One*, 2011. 6(4): p. e19194.

Gomes, A.P., et al., Declining NAD(+) induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging. *Cell*, 2013. 155(7): p. 1624-38.

Massudi, H., et al., Age-associated changes in oxidative stress and NAD⁺ metabolism in human tissue. *PLoS One*, 2012. 7(7): p. e42357.

Zhu, X.H., et al., In vivo NAD assay reveals the intracellular NAD contents and redox state in healthy human brain and their age dependences. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015. 112(9): p. 2876-81.

Canto, C., K.J. Menzies, and J. Auwerx, NAD(+) Metabolism and the Control of Energy Homeostasis: A Balancing Act between Mitochondria and the Nucleus. *Cell Metab*, 2015. 22(1): p. 31-53.

Ziegler, M. and M. Niere, NAD⁺ surfaces again. *Biochem J*, 2004. 382(Pt 3): p. e5-6.

Belenky, P., K.L. Bogan, and C. Brenner, NAD⁺ metabolism in health and disease. *Trends Biochem Sci*, 2007. 32(1): p. 12-9.

Boutant, M. and C. Canto, SIRT1 metabolic actions: Integrating recent advances from mouse models. *Mol Metab*, 2014. 3(1): p. 5-18.

Mouchiroud, L., et al., The NAD(+)/Sirtuin Pathway Modulates Longevity through Activation of Mitochondrial UPR and FOXO Signaling. *Cell*, 2013. 154(2): p. 430-41.

Kanfi, Y., et al., The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. *Nature*, 2012. 483(7388): p. 218-21.

Chang, H.C. and L. Guarente, SIRT1 and other sirtuins in metabolism. *Trends Endocrinol Metab*, 2014. 25(3): p. 138-45.