

NICOTINAMIDA ADENINA DINUCLEOTÍDEO (NAD)

Coenzima em reações essenciais para o metabolismo celular

Controla a condensação da cromatina, a expressão gênica, e promove a biogênese mitocondrial

Favorece o envelhecimento saudável e o aumento da longevidade

■ O QUE É?

A nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) é uma coenzima essencial no corpo humano e participa de diversos processos biológicos. Pode ser sintetizada diretamente a partir do aminoácido triptofano ou através de vias de recuperação da vitamina B3. Ao regular a atividade de enzimas envolvidas em vias metabólicas (tais como glicólise, fosforilação oxidativa, oxidação de ácidos graxos e ciclo de Krebs), NAD está envolvida na respiração celular e obtenção de energia, expressão gênica, reparo de danos ao DNA e resposta ao estresse oxidativo. Diversos estudos demonstram que o declínio dos níveis endógenos de NAD é observado naturalmente com o envelhecimento, bem como está intimamente relacionado com o desenvolvimento de vários distúrbios metabólicos, como a obesidade.^{1,2,3}

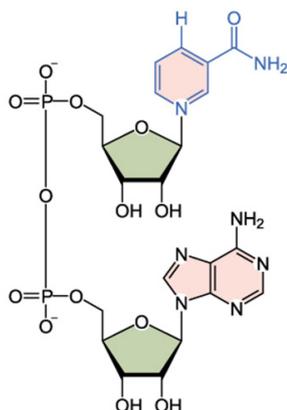


FIGURA 1 - Estrutura química da nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD). Adaptado de <https://pediaa.com/difference-between-nad-and-nadp/>

■ QUAL O MECANISMO DE AÇÃO?

A nicotinamida adenina dinucleotídeo é uma coenzima que apresenta dois estados de oxidação, NAD e NADH, envolvida em reações químicas que necessitam da transferência de elétrons de uma molécula para outra (reações de redução e oxidação). Ainda, a adição de um fosfato à molécula de adenina que compõem a NAD, por ação da enzima NAD quinase (NADKs), leva à formação de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP). O NADP e sua forma reduzida (NADPH), por sua vez, também desempenham um papel fundamental em reações redox, participando da defesa contra o estresse oxidativo, bem como da síntese de ácidos graxos, colesterol, DNA, dopamina e noradrenalina.^{1,5}

Além de seu já bem estabelecido envolvimento na transferência de elétrons realizada por um grande número de enzimas oxiredutases, a NAD também influencia a atividade de enzimas relacionadas à desacetilação de proteínas, transcrição gênica, manutenção da integridade do DNA e morte celular. Dentre essas, as sirtuínas (SIRT) são enzimas histonas deacetilases dependentes de NAD que desempenham papéis cruciais em inúmeros processos biológicos através da sua característica repressiva sobre a transcrição gênica. A acetilação de resíduos de lisina na porção N terminal das histonas promove a descompactação da cromatina por diminuir a afinidade dessas proteínas com o DNA, permitindo que fatores de transcrição gênica e a enzima

RNA polimerase acessem mais facilmente a região promotora de transcrição gênica. Assim, a desacetilação de histonas mediada por SIRT dependentes de NAD modula a capacidade de outras proteínas interagirem com o DNA.¹

Evidências demonstram que além da desacetilação de histonas e regulação da transcrição gênica, a SIRT1 também atua na desacetilação direta de diversos fatores transcricionais associados ao metabolismo energético celular, incluindo o co-ativador gama 1-alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissomo (PGC-1 α). O PGC-1 α tem sido extensivamente descrito como um dos principais reguladores da biogênese mitocondrial, sobretudo em resposta a situações de maior demanda metabólica. Normalmente, esse fator encontra-se na forma acetilada (inativa) e, após desacetilação e ativação induzida por SIRT, move-se para o núcleo da célula para ativar a transcrição de genes relacionados ao metabolismo energético celular e proteção contra a ação de radicais livres.

Dessa forma, o recrutamento de PGC-1 α mediado por SIRT1 é outro mecanismo que sustenta o efeito benéfico da NAD sobre o organismo, e que possui impacto positivo sobre a longevidade.^{6,7}

Ainda, além da SIRT1 outras enzimas necessitam de NAD para desempenhar sua atividade catalítica, como a família de poli (ADP-ribose) polimerases (PARPs) e as ADP-ribose cíclica (cADPR) sintases, como CD38 e CD157. Enquanto as PARPs estão envolvidas na manutenção da integridade do genoma, reparo do DNA e regulação da morte celular, a cADPR (gerada pelas enzimas CD38 e CD157) é uma molécula de sinalização que controla o fluxo de cálcio intracelular. Durante o processo natural de envelhecimento, acredita-se que a redução do conteúdo de NAD esteja associada, em grande parte, ao aumento dos níveis de PARP1 e CD38 e maior demanda de utilização dessa coenzima.¹

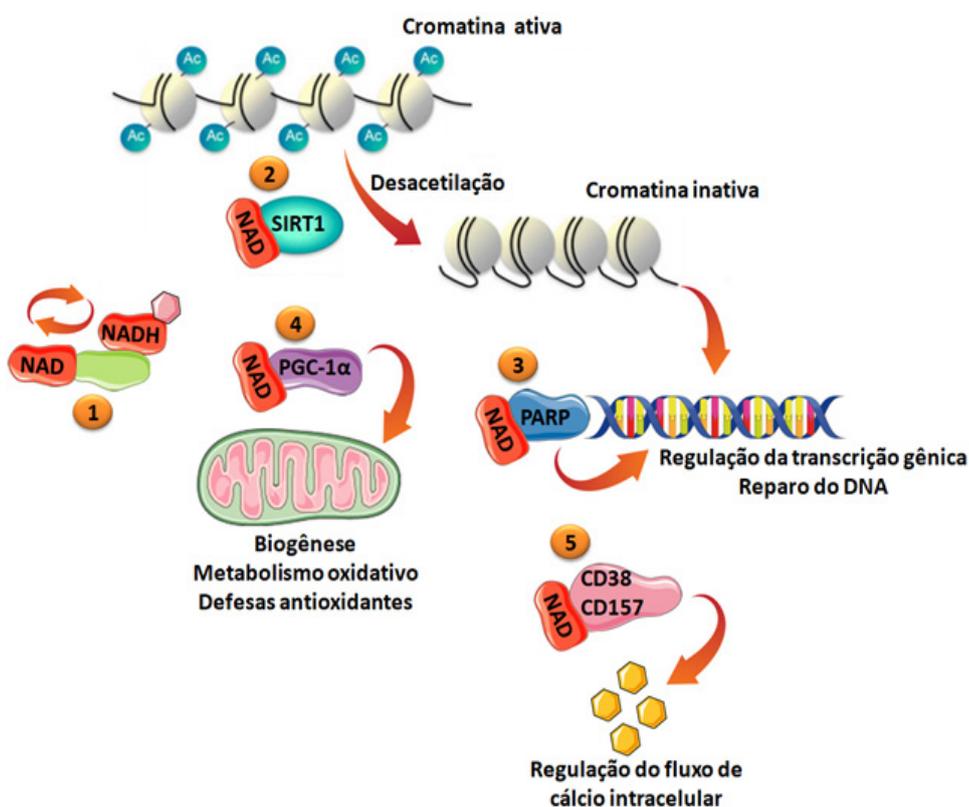


FIGURA 2 - Principais mecanismos de ação responsáveis pelos efeitos benéficos da coenzima nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) no organismo. A NAD aumenta a atividade de diversas enzimas oxiredutases através de reações de transferência de elétrons (1); promove a desacetilação de histonas e regula a transcrição gênica através da enzima sirtuína1 (SIRT1) (2); estimula o reparo do DNA pelas enzimas família de poli (ADP-ribose) polimerases (PARP) (3); atua na desacetilação direta do co-ativador gama 1-alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissomo (PGC-1 α) descrito como um dos principais reguladores da biogênese mitocondrial (4); e regula o fluxo de cálcio intracelular através de enzimas ADP-ribose cíclica (cADPR) sintases (como CD38 e CD157) (5). Adaptado de www.smart.servier.com, 2019.

EVIDÊNCIAS NA LITERATURA

Estudos pré-clínicos demonstram uma associação benéfica entre o aumento dos níveis de NAD e a melhora de diversas funções no organismo, sugerindo que estratégias capazes de aumentar o conteúdo endógeno dessa coenzima possuam potencial preventivo e/ou terapêutico em um grande número de doenças em humanos.^{1,8}

Fisiologicamente, a síntese de NAD ocorre principalmente a partir de precursores em vias de recuperação da vitamina B3, como a nicotinamida (NAM), ribose nicotinamida (NR) e o ácido nicotínico ou niacina (NA). A vitamina B3 tem sido amplamente utilizada sob a forma de suplementação para melhora de diversas condições clínicas, incluindo hidratação e controle da oleosidade da pele e melhora do funcionamento do trato gastrointestinal e do sistema nervoso central. Estudos anteriores demonstraram que as moléculas precursoras de NAD são clivadas no intestino delgado em NAM, ribose e fosfato, posteriormente utilizados para a síntese de NAD dentro dos enterócitos. Em mamíferos, a NAM é convertida a mononucleotídeo de nicotinamida (NMN) sob ação da enzima nicotinamida fosforibosiltransferase (NAMPT), e o NMN, por sua vez, é então convertido a NAD através da ação de enzimas NMN adenililtransferases.

■ SÍNDROME METABÓLICA

A busca por estratégias terapêuticas para manejo da síndrome metabólica (caracterizada por alterações no metabolismo de glicose e lipídios) vem ganhando cada vez mais importância, considerando o número crescente de indivíduos diagnosticados com síndrome metabólica em todo o mundo. Considerando as evidências pré-clínicas acerca da correlação positiva entre os níveis endógenos de NAD e a melhora de parâmetros metabólicos, alguns estudos em humanos investigaram a segurança, farmacocinética e eficácia da suplementação com os precursores NAM, NR, NA ou NMN nesse contexto. Já foi demonstrado que a suplementação com em doses altas de NA (superiores a 1 g) há uma melhora evidente do perfil lipídico, observada através da redução significativa do colesterol total e do LDL-colesterol, bem como aumento do HDL-colesterol. Além de NA, o efeito da suplementação com outro precursor do NAD, o NR, já foi avaliado em um estudo randomizado, duplo cego e controlado por placebo realizado em pacientes com sobrepeso (35 participantes por grupo) durante 8 semanas. O consumo por via oral de 100, 300 ou 1000 mg/dia de NR aumentou significativamente a concentração sérica de NAD (22%, 51% e 142%, respectivamente) após 2 semanas, efeito mantido até ao longo do restante do estudo. Não houve relatos de rubor e não houve diferenças significativas nos eventos adversos entre os grupos tratados com NR e tratado com placebo.^{2,9,10}

Adicionalmente, outro estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo demonstrou em 12 indivíduos saudáveis com idade entre 55 e 79 anos, que a suplementação por via oral com 500 mg de NR, duas vezes ao dia, durante 6 semanas, é bem tolerado e promove um aumento significativo dos níveis séricos de NAD, bem como promove uma tendência em reduzir a pressão arterial sistólica e diastólica, sugerindo um potencial efeito benéfico sobre a saúde cardiovascular. Em conjunto, esses dados confirmam que a suplementação com precursores de NAD promove um aumento significativo dos níveis dessa coenzima no organismo, sendo uma estratégia segura e bem tolerada para a prevenção e tratamento de distúrbios metabólicos e doenças cardiovasculares, como dislipidemias, obesidade e hipertensão arterial sistêmica.¹¹

Além disso, alguns estudos evidenciam o papel benéfico da suplementação com precursores da NAD no tratamento de distúrbios relacionados ao metabolismo de glicose e resistência à insulina, como o diabetes mellitus. As principais características do diabetes do tipo 1 são a destruição autoimune de células das ilhotas pancreáticas (ou ilhotas de Langerhans, responsáveis pela secreção de insulina e glucagon) e a elevação dos níveis séricos de anticorpo anti-ilhota (ICAs). Um estudo randomizado e controlado por placebo avaliou o efeito do tratamento por via oral com 1200 mg/dia de NAM sobre a progressão da destruição das ilhotas pancreáticas e secreção de insulina em 12 indivíduos com predisposição genética para desenvolvimento de diabetes do tipo 1. Observou-se que os indivíduos que receberam a suplementação com NAM mantiveram a secreção de insulina estável ao longo de 5 anos, enquanto os 12 indivíduos suplementados com placebo apresentaram uma diminuição desse parâmetro. Esse resultado sugere que a administração de NAM protege as células pancreáticas de destruição autoimune mediada por ICAs, e pode oferecer benefícios clínicos para o tratamento de pacientes diabéticos.^{12,13,14}

Outro benefício associado ao aumento dos níveis séricos de NAD em pacientes diabéticos é a diminuição do risco de infecções. A produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio em monócitos e neutrófilos ativados é crucial para a eliminação de microorganismos patogênicos e envolve uma série de reações metabólicas. Uma vez que a NAD é uma coenzima recrutada para a catálise dessas reações, e que se encontra diminuída em pacientes diabéticos, estes indivíduos apresentam maior risco de desenvolvimento de quadros infecciosos.

Nesse contexto, um estudo avaliou o efeito da suplementação por via oral com NAM (na dose de 50 mg/kg/dia, administrada três vezes ao dia, durante 1 mês) ou placebo em pacientes diagnosticados com diabetes do tipo 2 (15 pacientes por grupo), e demonstrou que a suplementação com NAM melhora a função oxidativa de neutrófilos, apresentando um efeito benéfico e diminuindo o risco de infecção nesses indivíduos.¹⁵

■ ANTIOXIDANTE E ANTI-INFLAMATÓRIO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele, não contagiosa e caracterizada por lesões avermelhadas e descamativas (normalmente em placas) que aparecem, em geral, no couro cabeludo, cotovelos e joelhos. Sua causa é desconhecida, mas se sabe que pode estar relacionada ao sistema imunológico, às interações com o meio ambiente e à suscetibilidade genética. Um estudo clínico realizado com 37 pacientes com psoríase (24 mulheres e 13 homens, com idade entre 22 e 61 anos) demonstrou que a aplicação tópica de uma pomada à base de vaselina contendo 0,3 ou 1% de NAD durante 2 semanas promove uma melhora significativa das lesões, além de ser cosmeticamente mais aceitável por não possuir propriedades irritantes como outras substâncias comumente utilizadas, como a antralina.¹⁶

Também, já foi demonstrado em um estudo randomizado, duplo cego, cruzado e controlado com placebo que a suplementação por via oral com 500 ou 1500 mg de NAM durante 7 dias protege contra a imunossupressão induzida por radiação ultravioleta em humanos. Considerando que o câncer de pele é a neoplasia maligna mais comum em populações caucasianas, e que a radiação ultravioleta da luz solar é a principal causa de câncer de pele, a suplementação com NAD pode ser benéfica para prevenção dessa doença.¹⁷

■ DOENÇA DE ALZHEIMER

Um estudo clínico randomizado e duplo-cego avaliou o impacto do tratamento por via oral com 10 mg de NADH ou placebo na função cognitiva de 21 pacientes diagnosticados com Doença de Alzheimer. Após um período de 6 meses, foi demonstrado que a suplementação com NADH promoveu uma melhora significativa da memória de reconhecimento verbal e da fluência verbal em comparação com a suplementação com placebo. Esses resultados estão de acordo com dados obtidos em estudos pré-clínicos, e sugerem um efeito benéfico da suplementação com NADH na função cognitiva de pacientes com Doença de Alzheimer.¹⁸

IMPORTANTE

A administração por via oral de NAD ao invés de NAM E NMN é uma estratégia terapêutica mais interessante, já que a NAD apresenta boa biodisponibilidade por essa via de administração e sua hidrólise em NAM, dois grupamentos fosfato, duas riboses e um grupo adenina, fornece maior quantidade de substrato para síntese da coenzima no interior dos enterócitos do que obtido a partir da suplementação com seus precursores.^{19,20}

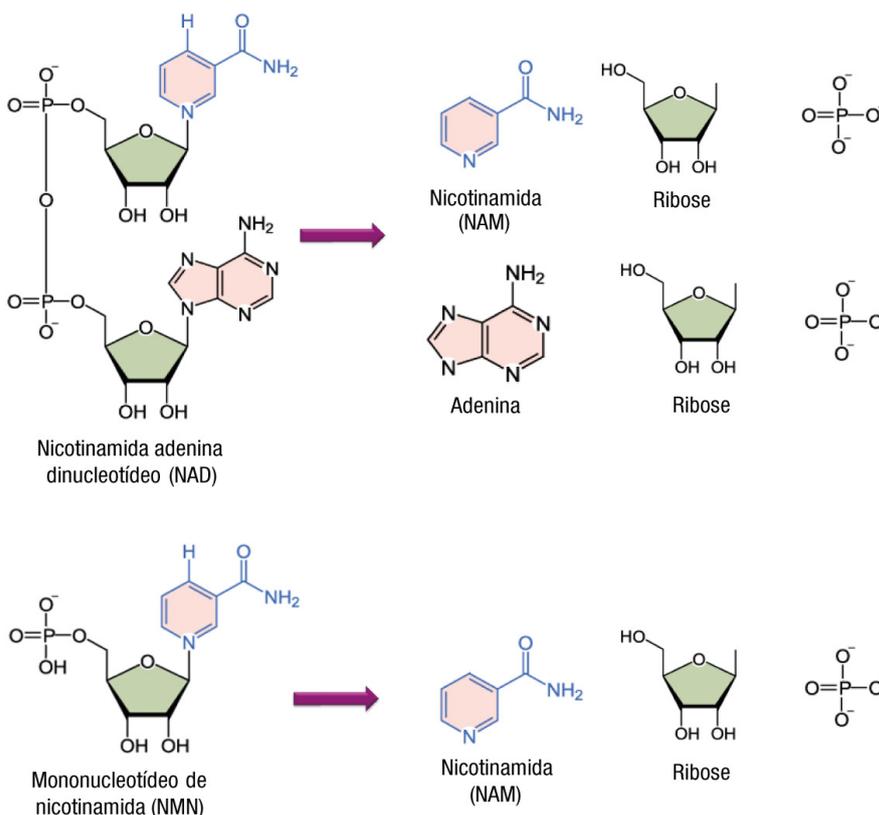


FIGURA 3 - A suplementação por via oral com nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) fornece maior quantidade de substrato para resíntese dessa coenzima no interior dos enterócitos do que a suplementação com seus precursores. Adaptado de <https://pediaa.com/difference-between-nad-and-nadp/>

SUGESTÃO POSOLÓGICA:

USO ORAL: 5 a 15 mg, duas vezes ao dia.

FORMA FARMACÊUTICA E SUGESTÃO DE EXCIPIENTES

- Cápsulas

- Sugestão de excipientes: aerosil, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal e celulose microcristalina em suas devidas proporções (ou Celulomax HG®)

- Utilizar cápsulas vegetais

Este insumo deve ser utilizado sob orientação médica ou outro profissional da saúde.

Informativo destinado a profissionais da saúde.

LITERATURAS CONSULTADAS

1. Katsyuba E, Auwerx J. Modulating NAD + metabolism, from bench to bedside . EMBO J. 2017;36(18):2670-2683. doi:10.15252/embj.201797135
2. Okabe K, Yaku K, Tobe K, Nakagawa T. Implications of altered NAD metabolism in metabolic disorders. J Biomed Sci. 2019;26(1):1-13. doi:10.1186/s12929-019-0527-8
3. Massudi H, Grant R, Braidy N, Guest J, Farnsworth B, Guillemin GJ. Age-associated changes in oxidative stress and NAD+ metabolism in human tissue. PLoS One. 2012;7(7):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0042357
4. Sellés Vidal L, Kelly CL, Mordaka PM, Heap JT. Review of NAD(P)H-dependent oxidoreductases: Properties, engineering and application. Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics. 2018;1866(2):327-347. doi:10.1016/j.bbapap.2017.11.005
5. Imai SI, Guarente L. It takes two to tango: Nad+ and sirtuins in aging/longevity control. npj Aging Mech Dis. 2016;2(1):1-6. doi:10.1038/npjamd.2016.17
6. Rodgers JT, Lerin C, Gerhart-Hines Z, Puigserver P. Metabolic Adaptations through the PGC-1 α and SIRT1 Pathways. FEBS Lett. 2008;582(1):46-53.
7. Hosseini L, Vafaei MS, Mahmoudi J, Badalzadeh R. Nicotinamide adenine dinucleotide emerges as a therapeutic target in aging and ischemic conditions. Biogerontology. 2019;20(4):381-395. doi:10.1007/s10522-019-09805-6
8. Rajman L, Chwalek K, Sinclair DA. Therapeutic potential of NAD-boosting molecules: the in vivo evidence The rise, fall, and rise of NAD HHS Public Access. Cell Metab. 2018;27(3):529-547. doi:10.1016/j.cmet.2018.02.011
9. Conze D, Brenner C, Kruger CL. Safety and Metabolism of Long-term Administration of NIAGEN (Nicotinamide Riboside Chloride) in a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial of Healthy Overweight Adults. Sci Rep. 2019;9(1):1-13. doi:10.1038/s41598-019-46120-z
10. Martens CR, Denman BA, Mazzo MR, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-Tolerated and elevates NAD+ in healthy middle-Aged and older adults. Nat Commun. 2018;9(1):1-11. doi:10.1038/s41467-018-03421-7
11. Yang SJ, Choi JM, Kim L, et al. Nicotinamide improves glucose metabolism and affects the hepatic NAD-sirtuin pathway in a rodent model of obesity and type 2 diabetes. J Nutr Biochem. 2014;25(1):66-72. doi:10.1016/j.jnutbio.2013.09.004
12. Van De Weijer T, Phielix E, Bilet L, et al. Evidence for a direct effect of the NAD+ precursor acipimox on muscle mitochondrial function in humans. Diabetes. 2015; 64(4):1193-1201. doi:10.2337/db14-0667
13. Olmos PR, Hodgson MI, Maiz A, et al. Nicotinamide protected first-phase insulin response (FPIR) and prevented clinical disease in first-degree relatives of type-1 diabetics. Diabetes Res Clin Pract. 2006;71(3):320-333. doi:10.1016/j.diabres.2005.07.009
14. Osar Z, Samanci T, Demirel GY, Damci T, Ilkova H. Nicotinamide effects oxidative burst activity of neutrophils in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. Exp Diabetes Res. 2004;5(2):155-162. doi:10.1080/15438600490424244
15. Wozniacka A, Szajerski P, Adamus J, Gebicki J, Sysa-Jedzejowska A. In search for new antipsoriatic agents: NAD topical composition. Skin Pharmacol Physiol. 2006;20(1):37-42. doi:10.1159/000096170
16. Yiasemides E, Sivapirabu G, Halliday GM, Park J, Damian DL. Oral nicotinamide protects against ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans. Carcinogenesis. 2009;30(1):101-105. doi:10.1093/carcin/bgn248
17. Kay GG, Starbuck VN, Cohan SL. Treatment of AD with Stabilized Oral NADH: Preliminary Findings.
18. Braidy N, Berg J, Clement J, et al. Role of Nicotinamide Adenine Dinucleotide and Related Precursors as Therapeutic Targets for Age-Related Degenerative Diseases: Rationale, Biochemistry, Pharmacokinetics, and Outcomes. Antioxidants Redox Signal. 2019;30(2):251-294. doi:10.1089/ars.2017.7269
19. Kimura N, Fukuwatari T, Sasaki R, Shibata K. Comparison of metabolic fates of nicotinamide, NAD+ and NADH administered orally and intraperitoneally; characterization of oral NADH. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2006;52(2):142-148. doi:10.3177/jnsv.52.142

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130

Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349



vendas@farmacam.com.br



whatsapp (21) 98493-7033



Facebook.com.br/farmacam



Instagram.com.br/farmacam