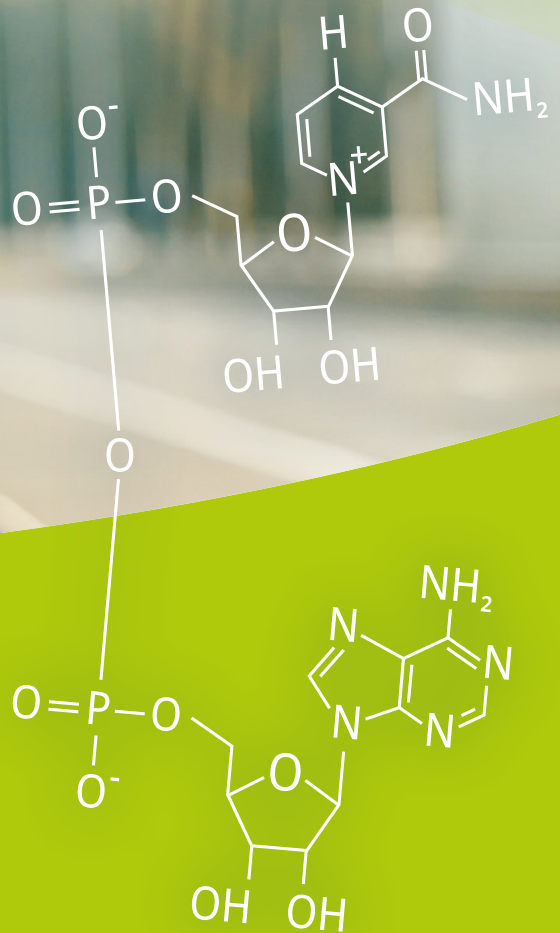




LABOR DR. BAYER



NAD-Diagnostik

NAD-Diagnostik

Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) ist für unsere Zellen lebensnotwendig. Das Molekül ist an hunderten enzymatischen Reaktionen beteiligt, die unter anderem für die Energieproduktion in den Mitochondrien, die DNA-Reparatur und für die Immunantwort wichtig sind. Im Alter, bei fett- und zuckerreicher Ernährung, chronischen Entzündungen oder Mitochondrien-Störungen gerät der NAD-Haushalt zunehmend durcheinander. Das kann altersbedingte und chronische Erkrankungen begünstigen. Mit dem NAD-Test lässt sich ein NAD-Mangel oder Ungleichgewicht zuverlässig bestimmen, eine personalisierte Therapiestrategie finden und eine bestehende Therapie überwachen.

NAD – ein Tausendsassa im Zellstoffwechsel

Erstmals entdeckte der US-amerikanische Biochemiker Conrad Elvehjem im Jahr 1937, dass ein extremer NAD-Mangel die Ursache für die manchmal tödlich verlaufende Pellagra-Krankheit ist. Sie war im 18. und 19. Jahrhundert unter armen Bevölkerungsgruppen in den USA und Europa weit verbreitet, die sich vorwiegend von Mais- oder Hirseprodukten ernährten.¹ Mais und Hirse enthalten kaum verwertbare NAD-Vorstufen und führen so zu einem NAD-Mangel. Bei den Betroffenen verfärbt sich die Haut nach Sonneneinwirkung braun und entzündet sich. Außerdem leiden sie unter Durchfällen, Demenz und Abgeschlagenheit.

Heutzutage tritt die ernährungsbedingte Pellagra in den Industrienationen nur noch selten bei extremer Mangelernährung auf, etwa infolge von chronischem Alkoholismus, gestörter Nährstoffaufnahme über den Darm oder Magersucht.¹ Auch seltene Erbkrankheiten mit Mutationen im NAD-Stoffwechsel können Pellagra-ähnliche Symptome hervorrufen, zum Beispiel die Hartnup-Krankheit oder die Lebersche kongenitale Amaurose, eine Form der Netzhauterkrankung.² Mittlerweile weiß man, dass der NAD-Stoffwechsel bei vielen anderen Erkrankungen ebenfalls aus dem Takt gerät, wenn auch nicht so dramatisch wie bei Pellagra. Dazu gehören metabolische und neurodegenerative Erkrankungen, die mit dem Alter einhergehen,^{3,4} aber auch Muskelerkrankungen,⁵⁻⁷ chronische Müdigkeit,⁸ Entzündungs-Erkrankungen⁹⁻¹¹ und Infektionen.¹²

NAD ist ein wichtiges Molekül aller lebenden Zellen. Seine bekannteste Funktion verdankt es einer Entdeckung des deutschen Nobelpreisträger Otto Heinrich Warburg. Der Chemiker fand 1936 heraus, dass NAD durch Aufnahme oder Abgabe von Elektronen zwischen einer oxidierten NAD⁺-Form und einer reduzierten NADH-Form beliebig hin- und herwechseln kann.¹³

Diese Eigenschaft macht sich die Zelle zunutze, um Energie aus der Nahrung zu gewinnen. Dabei nimmt NAD⁺ als Coenzym bei der Glukose- und Fettverbrennung Elektronen auf und wird zu NADH umgewandelt.¹⁴ In den Zellkraftwerken, den Mitochondrien, gibt NADH seine Elektronen über die Atmungskette an Sauerstoff ab und wird zu NAD⁺ zurückgewandelt. Bei dieser Zellatmung entstehen große Mengen des universellen Energieträgers Adenosintriphosphat (ATP) (*Abbildung 1*).

NAD⁺ und sein Pendant NADH kommen in Zellen auch als phosphoryliertes NADP⁺/NADPH-Paar vor. NADPH sorgt als Reduktionsmittel zum Beispiel für die Regeneration von Glutathion, das die Zelle vor Schäden durch Sauerstoff-Radikale schützt, und ist an der Entgiftung durch Cytochrom P450-Enzyme beteiligt.¹⁵ Außerdem spielt es bei der Produktion von Fettsäuren eine Rolle.

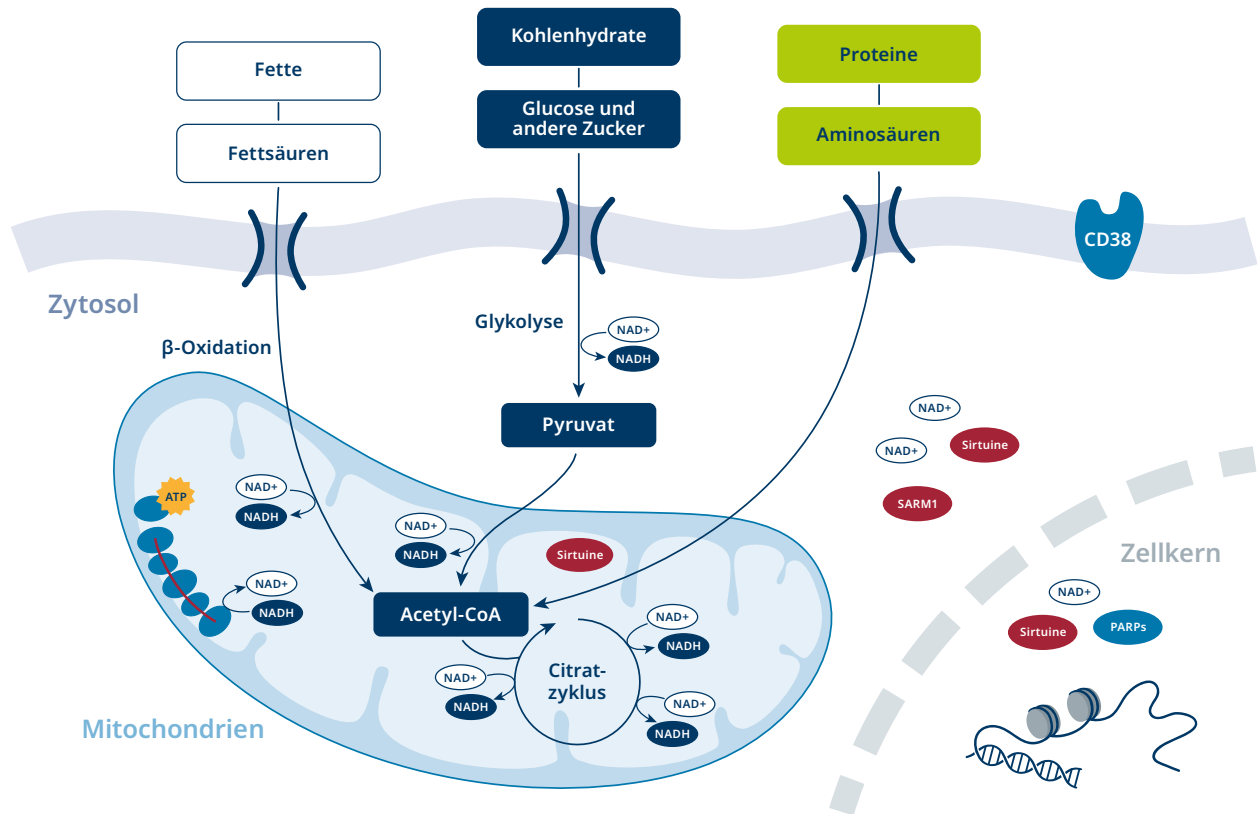


Abbildung 1: NAD ist wichtig für den Energiestoffwechsel und als Cosubstrat für weitere Enzyme.

NAD⁺ spielt neben der Energieerzeugung eine Rolle als Substrat für drei Enzymklassen, die in Zellen wichtige Signale für viele biologische Prozesse erzeugen¹⁴:

- Sirtuine sind Proteine, die in allen Körperzellen vorkommen um beim Menschen sieben Mitglieder (SIRT1-7) umfassen. Sirtuine wurden Ende der 1990er Jahre als „Langlebigkeits-Enzyme“ bekannt, da sie die Lebensspanne von Hefe¹⁶ und dem Wurm *C. elegans*¹⁷ verlängern können. Die Sirtfood-Diät, die Sirtuine aktivieren soll, erlangte durch die Sängerin Adele mediale Aufmerksamkeit.

Sirtuine werden bei zellulärem Stress und Energiemangel aktiviert, etwa durch Fasten oder Sport.¹⁸ Sie regulieren die Aktivität zahlreicher Gene und Proteine, indem sie Acylgruppen – meist Essigsäurereste – von Histonen-Proteinen und anderen Regulatorproteinen entfernen und auf die abgespaltene ADP-Ribose von NAD⁺-Molekülen übertragen.¹⁴ Somit passen sie den Glukose- und Fett-Stoffwechsel an den gesteigerten Energiebedarf an, regulieren energie-intensive Entzündungsprozesse und fördern das Überleben und die Erneuerung von Zellen, indem sie diese vor Sauerstoffradikalen schützen, die DNA-Reparatur unterstützen und die Beseitigung von Zellmüll anregen. Sirtuine fördern wohl eher gesundes Altern statt eine direkte Lebensverlängerung beim Menschen.

- PARPs / ARTDs ist eine Familie von 17 intrazellulären Enzymen, wovon 16 ADP-Ribose-Einheiten von NAD⁺-Molekülen auf Proteine, DNA oder RNA transferieren.¹⁴ Am besten untersucht ist das Enzym PARP1, das an DNA-Strangbrüche bindet und sich selbst sowie anderen Proteinen ADP-Ribose-Ketten anhängt. Diese dienen als Markierung, um DNA-Reparaturenzyme und weitere Proteine anzulocken und zu aktivieren. Bei massiven DNA-Schäden kann PARP1 bis zu 60% der zellulären NAD⁺-Moleküle verbrauchen,¹⁹ die der Zelle dann für die Energieproduktion fehlen und den Zelltod auslösen können. PARP-Enzyme regulieren auch das Ablesen von Genen, helfen bei der Zellteilung und unterstützen die Virusabwehr.²⁰
- ADP-Ribosyl-Cyclasen sind Enzyme, die NAD⁺-Moleküle verbrauchen, um ADP-Ribose und zyklische ADP-Ribose (cADPR) zu bilden.¹⁴ Beide Moleküle sind wichtige sekundäre Botenstoffe für die Calcium-Freisetzung und Zellkommunikation. Bekannte Vertreter sind die Zellmembran-Moleküle CD38 und CD157, die bei der Aktivierung von Immunzellen eine wichtige Rolle spielen. SARM1, das jüngste Mitglied dieser Enzymfamilie, kommt vor allem in Nervenzellen, aber auch in Immunzellen vor und kontrolliert Entzündungen. Es wird durch Nervenzellschäden aktiviert und führt zu deren Absterben.

Auffüllen des zellulären NAD⁺-Pools

Weil NAD⁺-Moleküle im Körper kontinuierlich verbraucht werden, sind die Zellen auf ständigen Nachschub angewiesen, um ihre Funktionen erfüllen zu können. Als universelles Molekül aller Organismen wird NAD⁺ zwar mit der Nahrung aufgenommen, es kann aber in der Regel nicht von den Zellen aufgenommen werden, sondern muss im Dünndarm erst in kleinere ungeladene Moleküle umgewandelt werden, um die Darmbarriere zu passieren und über die Blutbahn im Körper verteilt werden zu können. Die Körperzellen stellen folglich das lebenswichtige Molekül aus den NAD-Metaboliten, aber auch aus der essenziellen Aminosäure Tryptophan, selbst her (*Abbildung 2*). Die Neubildung von NAD⁺ aus Tryptophan ist vor allem in der Leber, Niere, Gehirn sowie in bestimmten Immunzellen relevant und führt in verschiedenen Reaktionsschritten zu Kynurenin und Chinolinsäure und weiter zu NAD⁺.³

Die NAD⁺-Bildung über den Seitenweg des Kynurenin-Wegs ist jedoch nicht besonders effizient, da sie mit der Biosynthese des Glückshormons Serotonin und des Schlafhormons Melatonin aus Tryptophan sowie mit der Proteinbiosynthese konkurriert.

Den überwiegenden Teil des NAD⁺ recyceln die meisten Gewebe-Zellen aus Nicotinamid (NAM), das als Nebenprodukt aller NAD⁺-verbrauchenden Enzyme entsteht.³ Zusätzlich werden NAM und weitere Metabolite des NAD⁺-Stoffwechsels wie Nicotinamid-Mononucleotid (NMN) und Nicotinamid-Ribosid (NR) aus der Nahrung über diesen „Salvage“-Weg wiederverwertet. Das Nadelöhr ist dabei das Enzym NAMPT (Nicotinamid-Phosphoribosyltransferase), das im Rhythmus der inneren Uhr produziert wird. Es katalysiert den ersten Reaktionsschritt von NAM zu NMN und wird bei erhöhtem NAD⁺-Bedarf und zellulärem Stress wie Hungern²¹, Sport²² oder Immunzellaktivierung²³ vermehrt gebildet.

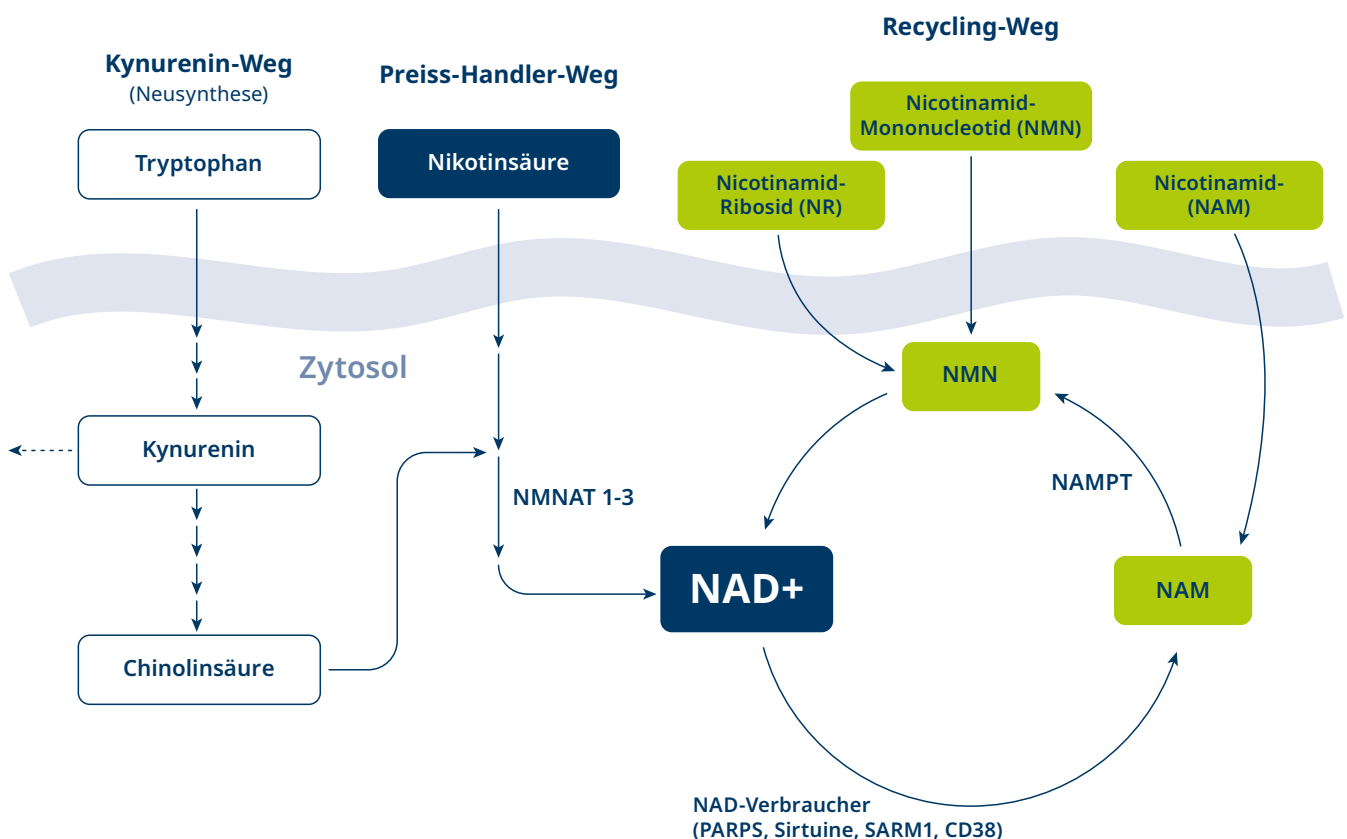


Abbildung 2: NAD wird aus Vorläufer über drei unabhängige Wege gebildet.

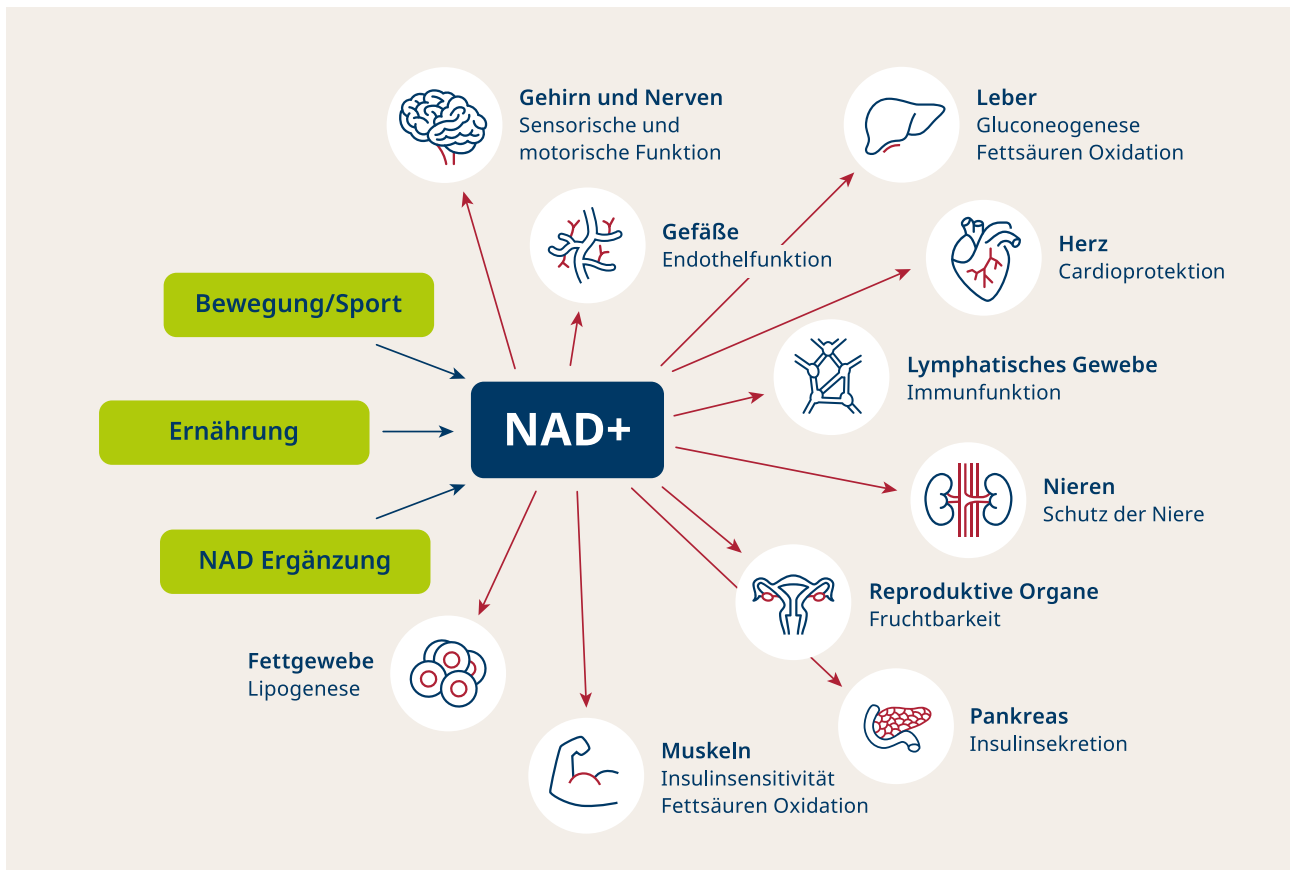


Abbildung 3: NAD wirkt sich auf viele Organe aus und ist wichtig für die Gesundheit.

Nikotinsäure, die in vielen Lebensmitteln vorkommt und ursprünglich zur Unterscheidung von dem Suchtmittel Nikotin als Niacin* bezeichnet wurde,^{24,25} ist die Ausgangssubstanz für einen weiteren NAD⁺-Syntheseweg.³ Er wird nach seinen Entdeckern Preiss-Handler-Weg genannt. In ihn mündet auch der De-Novo-Syntheseweg aus Tryptophan. Wichtige Schlüsselenzyme aller drei NAD⁺-Synthesewege sind die NMNATs 1-3 (Nicotinamidmononucleotid-Adenylyltransferasen). In Nervenzellen, in denen laut dem humanen Proteinatlas²⁶ vergleichsweise wenig NAMPT-Enzyme gebildet werden, scheinen NMNAT-Enzyme die NAD⁺-Versorgung über die anderen beiden Synthesewege sicherzustellen und wirken neuroprotektiv.¹⁴

Neben den Körperzellen helfen auch Darmbakterien, welche für den Menschen unverdauliche Ballaststoffe abbauen, die NAD⁺-Speicher wieder aufzufüllen.^{27,28} Sie bilden nicht nur selbst NAD⁺, sondern schleusen die NAD⁺-Vorläufer des Wirts auch über alternative Routen, so dass der Wirt gegen einen Ausfall eines der Biosynthesewege besser gewappnet ist.

NAD im Gleichgewicht – ein Garant für Gesundheit

Ein ausgewogenes Verhältnis zwischen den beiden Molekülen NAD⁺ und NADH ist für den Energiestoffwechsel der Zellen unerlässlich und wird daher streng reguliert. Dabei übersteigt die NAD⁺-Konzentration, die zusätzlich für NAD-verbrauchende Enzyme gebraucht wird, diejenige des NADH um ein Vielfaches.²⁹ Innerhalb der Zelle befindet sich das meiste NAD in den Mitochondrien. Dabei ist die NAD⁺-Konzentration in den Zellen hoch, während außerhalb der Zellen nur eine verschwindend geringe Menge detektiert wird.³⁰ Die NAD⁺-Konzentration unterscheidet sich zudem in verschiedenen Zelltypen oder Gewebearten, je nachdem welcher Biosyntheseweg vorherrscht. Sie steigt bei gesteigertem Energiebedarf an, etwa nach Hunger oder Sport.²¹ Dagegen sinken die NAD⁺-Spiegel bei Überernährung, Übergewicht und chronischen Entzündungsprozessen¹⁴ sowie als Folge von Medikamenteneinnahme, beispielsweise von bestimmten Chemotherapeutika, Antibiotika oder Immunsuppressiva.³¹

*Der in der Nahrungsergänzungs- und Kosmetikindustrie übliche Begriff Niacin ist abgeleitet von nicotinic acid vitamin. In der EU ist Niacin vor allem ein Sammelbegriff für Nicotinsäure und Nicotinamid. Manchmal werden noch weitere verwandte Substanzen wie Nicotinamid-Ribosid dazu gezählt. Niacin wird oft auch als Vitamin B3 bezeichnet, obwohl es streng genommen gar kein Vitamin ist, da der Körper diese Stoffe auch aus Tryptophan selbst herstellen kann.

NAD+ -„Fresser“ im Alter und gesundheitliche Folgen

Bei jungen und gesunden Menschen halten sich Bildung, Verbrauch und Abbau von NAD⁺ die Waage. Mit zunehmendem Alter sinkt die NAD⁺-Konzentration in Geweben wie Haut, Gehirn, Leber,³ Skelettmuskel³² und Blut³³. Das liegt einerseits vermutlich an den NAD⁺-verbrauchenden PARP1- und CD38-Enzymen, die im Alter durch akkumulierte DNA-Schäden und stille Entzündungen massiv aktiviert werden.² Andererseits nimmt die Menge des Enzyms NAMPT und somit die NAD⁺-Bildung im Skelettmuskel und Blutplasma ab, wahrscheinlich wegen des häufig gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus und Entzündungen bei älteren Menschen.³ Gleichzeitig bleiben weniger NAD⁺-Moleküle für die Aktivität nützlicher Sirtuine übrig. Der altersbedingte NAD⁺-Mangel ist mit den zehn Kennzeichen des Alterns verknüpft, wie gestörter Energiestoffwechsel, Anhäufung von Giftstoffen und beschädigten Makromolekülen, mangelhafter Zellmüll-Beseitigung und stillen Entzündungsherden.⁴ Ein NAD⁺-Mangel wird auch bei vorzeitigem Altern infolge von Mutationen im DNA-Reparatursystem und bei Alterskrankheiten wie Alzheimer, Parkinson,⁴ Herz-Kreislauf-Erkrankungen³⁴ und Diabetes³⁵ beobachtet. Forscher vermuten, dass der NAD⁺-Verlust zur Entstehung dieser Krankheiten beiträgt:

Neurodegenerative Erkrankungen

Das Gehirn verbraucht etwa 20 % der Energie, obwohl es nur 2–3 % des Körpergewichts ausmacht. Zudem reagieren Nervenzellen sehr empfindlich auf freie Radikale. Erkrankungen wie die Alzheimer-Demenz, Parkinson oder Huntington sind durch beschädigte Mitochondrien und Proteinaggregate gekennzeichnet, die in den Nervenzellen oxidativen Stress auslösen. Die vorhandene NAD-Menge reicht aber nicht aus, um die Nervenzellen ausreichend mit Energie zu versorgen und sie vor Schäden zu schützen.⁴ Ein wichtiger NAD⁺-Verbraucher in Nervenzellen ist das Enzym SARM1, das die Degeneration von beschädigten Nervenzellfortsätzen einleitet. Zudem scheint die NAD⁺-Neubildung aus Tryptophan bei Huntington und weiteren neurologischen Erkrankungen beeinträchtigt zu sein, wodurch neurotoxischer Zwischenprodukte anfallen.⁴

Das Wiederauffüllen der NAD⁺-Pools mit dem NAD⁺-Vorläufer NR verbesserte in ersten Studien einige neurologische Symptome von Patienten mit Parkinson^{36,37} und Ataxia-telangiectasia.^{38,39} Eine Kombination aus NR und dem Sirtuin-Aktivator Pterostilben, der zum Beispiel in Trauben oder Heidelbeeren vorkommt,

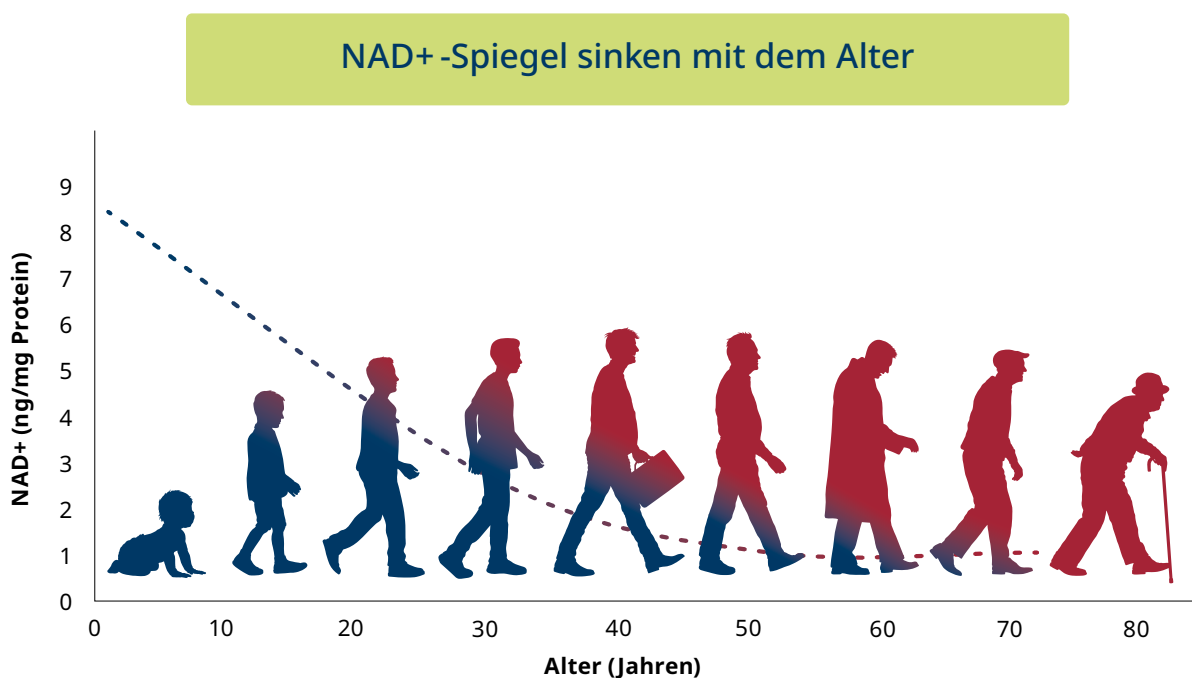


Abbildung 4: NAD⁺ -Spiegel sinken mit dem Alter (modifiziert nach Massudi H et al. *PLoS One* 2012; 7(7): e42357).

zeigte Wirkung bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose.⁴⁰ Kurzfristig verabreichtes Nicotinamid, auch kombiniert mit Pyruvat – einem wichtigen Zwischenprodukt im Energiestoffwechsel, verbesserte das Sehvermögen von Glaukom-Patienten.^{41,42} Patienten mit Alzheimerdemenz oder kognitiven Defiziten profitierten hingegen nicht von einer Zufuhr von Nicotinamid⁴³ oder NR,⁴⁴ während NADH widersprüchliche Ergebnisse zeigte.^{45,46}

Metabolische Erkrankungen

Die NAD⁺-Spiegel sinken nicht nur im Alter, sondern auch bei Übergewicht, beides Risikofaktoren für metabolische Erkrankungen wie Typ-2-Diabetes, Fettleber und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Bei Übergewicht und Diabetes ist das NAD⁺/NADH-Gleichgewicht in verschiedenen Organen zugunsten von NADH verschoben.⁴⁷ Überschüssige zucker- und fettreiche Nahrung führt zu einer Überflutung der Mitochondrien mit NADH.^{35,47} Diese können das überschüssige NADH nicht vollständig zu NAD⁺ regenerieren und zur ATP-Produktion nutzen, wodurch vermehrt toxische freie Radikale entstehen.

Somit fehlen NAD⁺-Moleküle für den Abbau von Glukose und Fettsäuren sowie für die Funktion der Sirtuine, die für die Mitochondrien wichtig sind. Stattdessen wird Glukose zu Fruktose umgebaut, die von der Leber besonders effizient in Fett umgewandelt wird und das Bluthochdruckrisiko erhöht. Angestaute freie Fettsäuren, unvollständig abgebaute Fette wie Ceramide und Diacylglycerin sowie angehäuften Sauerstoffradikale in den Mitochondrien können den Insulin-Signalweg in Leber, Muskel- und Fettgewebe blockieren.³⁵ Die sinkende ATP-Produktion in den Mitochondrien verringert zudem die ATP-getriebene Insulin-Ausschüttung der Bauchspeicheldrüse.⁴⁸

Auch das Herz benötigt für seine Pumpaktion viel Energie und ein ausgeglichenes NAD⁺/NADH-Verhältnis.⁴⁹ Bei metabolischen Erkrankungen scheint die NAD⁺-Bildung jedoch verringert zu sein. Menschen mit Übergewicht, Fettleber, Diabetes und Bluthochdruck haben geringe Mengen des Synthese-Enzyms NAMPT, das bei alten oder übergewichtigen Personen vermutlich infolge von stillen Entzündungen herunterreguliert ist.^{34,50} In experimentellen Studien wurde außerdem gezeigt, dass ein Aktivitätsverlust von SIRT1-Enzymen Entzündungen in Blutgefäßen befeuert und die Vasodilation beeinträchtigt, was Atherosklerose und koronare Herzkrankungen begünstigt.⁵¹ NAD⁺ und SIRT1 regulieren auch Ionenkanäle, die mit Herzrhythmusstörungen assoziiert sind.⁵²

NAD⁺-Vorläufer wie NR und NMN zeigten gemischte Ergebnisse bei der Verbesserung von Blutdruck, Blutfettwerten und Gefäßsteifigkeit bei älteren und zum Teil übergewichtigen Menschen.⁵³⁻⁵⁸ Bei Patienten mit Herzversagen besserte die NR-Supplementierung die Mitochondrien-Funktion und Entzündungsvorgänge.^{59,60} Hingegen wirkt Nikotinsäure zwar cholesterinsenkend, senkt aber laut einer Metaanalyse nicht die Herzinfarktrate.⁶¹

Bei älteren übergewichtigen Frauen mit Prädiabetes erhöhte NMN die Insulinsensitivität in den Skelettmuskeln,⁶² während NR diese Wirkung bei prädiabetischen Männern nicht zeigte.^{63,64} Wissenschaftler warnen jedoch vor hohen Dosen von NAD⁺-Vorläufern wie NAM bei erhöhtem Blutzuckerspiegel. Wegen des herunterregulierten NAMPT-Enzyms wird NAM nicht zur NAD⁺-Synthese genutzt, sondern abgebaut.⁴⁷ Dabei entstehen Wasserstoffperoxid und Metabolite, die mit Entzündungen in Blutgefäßen assoziiert werden.⁶⁵ Alternativ kann bei Typ 2-Diabetes die Zellproduktion von NAMPT durch Stimulation des Energiesensors AMPK (Adenosin-Monophosphat-aktivierte Proteinkinase) gesteigert werden.⁴⁷ Bekannte Stimulatoren sind das Polyphenol Resveratrol aus Weintrauben, aber auch einige Antidiabetika. In Kombination mit Antidiabetika erhöhte NAM die Insulinausschüttung bei dünnen Typ-2-Diabetes-Patienten⁶⁶ und senkte die Insulinresistenz sowie die Blutfettwerte bei Diabetespatienten mit Fettleber.⁶⁷

Erkrankungen der Skelettmuskulatur

Muskelschwund und Schwäche bei alten Menschen sind mit Mitochondrien-Defekten und beeinträchtigtem NAD⁺-Recycling verbunden, so dass weniger Energie für Muskelkontraktionen produziert wird.⁶⁸ Eine Studie zeigte, dass ältere Männer mit Muskelschwund etwa ein Drittel weniger NAD⁺-Moleküle im Muskel hatten als gesunde Gleichaltrige. Je niedriger der NAD⁺-Spiegel, desto geringer war auch die Griffstärke und die Gehgeschwindigkeit der Probanden. Ein NAD⁺-Mangel und erniedrigtes NAD⁺ zu NADH-Verhältnis ist auch mit erblichen Muskeldystrophien und mitochondrialen Myopathien assoziiert.^{5,6,69} Bei sinkenden NAD⁺-Spiegeln und defekten Mitochondrien wird das angereicherte NADH genutzt, um aus Glukose die Milchsäure herzustellen, wodurch der Muskel übersäuert und schneller ermüdet.^{70,71}

Eine Erhöhung der NAD⁺-Spiegel kann die Mitochondrien-Funktion wieder herstellen, die Anzahl von Muskelstammzellen erhöhen und die Muskelschwäche von Mäusen verbessern.⁷² Bei gesunden älteren Menschen zeigte die Einnahme des NAD⁺-Vorläufers NR keine Wirkung auf die Skelettmuskulatur^{54,73}, während NMN in höheren Dosen bis 900 mg die Muskelleistung verbessern konnte.^{74,75-77} Bei Patienten mit mitochondrialer Myopathie erhöhte Nikotinsäure die NAD⁺- und Mitochondrien-Menge im Muskel, was sich positiv auf deren Muskelkraft auswirkte.⁶ Gesunde Personen mit ausreichenden NAD⁺-Spiegeln profitierten weniger von der Supplementierung. Nikotinsäure regenerierte auch den Muskelverlust aufgrund einer Krebserkrankung oder -therapie in Mäusen.⁷⁸

Krebs

Ein NAD⁺-Mangel und somit geringere Aktivität des DNA-Reparaturenzyms PARP erhöht auch das Krebsrisiko, so dass sich geschädigte Zellen mit Krebs-Potenzial anhäufen.³¹ Studien weisen darauf hin, dass NAM das Risiko für die Entstehung von Krebs reduzieren kann.⁷⁹ Andererseits benötigen wuchernde Tumorzellen viel NAD⁺, um ihren Stoffwechsel aufrecht zu erhalten. Daher werden Strategien getestet, den energiehungrigen Krebszellen die NAD⁺-Zufuhr zu entziehen, indem Enzyme in den NAD⁺-Synthesewegen gehemmt werden.⁸⁰

Weitere Erkrankungen mit NAD⁺-Beteiligung

Ein NAD⁺-Mangel wird auch bei Krankheiten beobachtet, die nicht direkt mit dem Alterungsprozess zusammenhängen:

Chronische Müdigkeit

Chronisches Fatigue-Syndrom wird mit Mitochondrien-Störungen, veränderter Immunantwort und Entzündungen im Gehirn assoziiert.⁸¹ Forscher gehen davon aus, dass in der entzündlichen Umgebung auch der Kynurein-Weg durcheinandergerät, über den die Zellen aus Tryptophan unter anderem NAD⁺ bilden, so dass sich stattdessen neurotoxische Zwischenprodukte anhäufen.⁸

Studien zeigen, dass eine Kombination aus NADH und Coenzym Q10 – einer Schlüsselkomponente in der mitochondrialen Atmungskette, die Energieproduktion steigern und einige Fatigue-Symptome im Vergleich zu

Placebo oder einer symptomatischen Therapie lindern konnten.⁸²⁻⁸⁴ Die Einzelgabe von NADH zeigte in kleineren Studien ebenfalls eine gewisse Wirkung auf Fatigue- oder Angst-Symptome.⁸⁵⁻⁸⁷

Post-COVID-Patienten, die ebenfalls an schwerer Erschöpfung leiden, scheinen von einer Kombinationstherapie mit NAD⁺-haltigem Hautpflaster und niedrig dosierten Naltrexon-Tabletten, einem Entzündungshemmer, zu profitieren.⁸⁸ In der offenen nicht-Placebo-kontrollierten Studie sprachen rund die Hälfte der Patienten auf die Therapie an.

Infektionen

Virusinfektionen können ebenfalls die NAD⁺-Spiegel senken.⁸⁹ Zum Beispiel bekämpft der Körper SARS-CoV-2, indem er schädliche Sauerstoffradikale ausschüttet und antivirale PARP-Enzyme produziert.⁹⁰ Als Kollateralschaden wird auch die zelleigene DNA beschädigt, was weitere NAD⁺-verbrauchende PARP-Enzyme aktiviert. Ein NAD⁺-Mangel gilt daher als Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf.⁹¹ SARS-CoV-2 wehrt sich gegen PARPs, indem es deren Markierungen entfernt. Daher wurde eine Supplementierung mit NAD⁺-Vorläufern vorgeschlagen, um die PARP-Enzyme mit ausreichend NAD⁺ zu versorgen.⁹²

Entzündungen

NAD⁺ ist an der Regulation von Immunantworten beteiligt, daher werden NAD⁺-steigernde Therapien zur Linderung entzündlicher Erkrankungen untersucht, die in der Regel mit hohem Energiebedarf und NAD⁺-Verbrauch einhergehen.²³ Die wenigen Daten aus Versuchen mit Mäusen oder Patientenzellen deuten darauf hin, dass NAD⁺-Vorläufer entzündungshemmend bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoider Arthritis und Lupus erythematodes wirken.^{9,11,93,94} Sie dämpfen in Krankheitsmodellen auch akute Entzündungen der Bauchspeicheldrüse und durch Sepsis verursachte Entzündungen.^{95,96} Dieser Effekt wird teilweise anti-entzündlich wirkenden Darmbakterien zugeschrieben, die NAD⁺-Vorläufer zum Wachsen benötigen und nebenbei den NAD⁺-Pool des Wirts erhöhen.⁹⁷ Andererseits kann extrazelluläres NAD⁺ Immunzellen aktivieren.²³ Und das Recycling-Enzym NAMPT, das bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen vermehrt in die Blutbahn ausgeschüttet wird, fördert außerhalb von Zellen wohl ebenfalls Entzündungen. Auch den Sirtuinen werden in Immunzellen sowohl pro- als auch anti-entzündliche Wirkungen nachgesagt.

Der NAD⁺/NADH-Test

Der NAD-Nachweis beruht auf einer enzymatischen Reaktion, die an einen Farbumschlag gekoppelt ist, der photometrisch gemessen wird (*Abbildung 5*). Dabei werden die aus der Blutprobe extrahierten und jeweils getrennt stabilisierten NAD⁺- und NADH-Moleküle mit NAD-abhängigen Enzymen versetzt. Neben den Konzentrationen für NAD⁺ und NADH im Blut wird auch das Verhältnis von oxidiertem zu reduziertem NAD berechnet.

Das NAD⁺/NADH-Verhältnis reguliert den Glukose- und Fettsäure-Abbau über NAD⁺-abhängige Enzyme in der Glykolyse im Zytosol und dem Zitronensäurezyklus in den Mitochondrien und die anschließende NADH-abhängige Energieproduktion in den Mitochondrien. Es wird spekuliert, dass die Aktivität von Sirtuinen ebenfalls vom Gleichgewicht des Redoxpaares abhängen könnte, sind sie doch erst ab einer bestimmten NAD⁺-Menge voll aktiv und werden durch extrem hohe NADH-Konzentrationen gehemmt.²⁹

In ruhenden Zellen, die ihre Energie hauptsächlich aus oxidativem Stoffwechsel gewinnen, ist das NAD⁺/NADH-Verhältnis relativ hoch.⁹⁸ Es sinkt sowohl bei einem NAD⁺-Mangel als auch bei einem NADH-Überschuss, wobei beide Zustände schädlich für die Gesundheit sind. NADH staut sich, wenn die mitochondrielle Atmungskette beeinträchtigt ist oder Sauerstoff als Endelektronenakzeptor fehlt. Dies tritt zum Beispiel

bei Diabetes ein, wenn die Mitochondrien durch die hohen Glukosemengen überlastet sind. Auch Krebszellen, die auf die anaerobe Energiegewinnung umstellen, weisen ein niedriges NAD⁺/NADH-Verhältnis auf. Die Anhäufung von NADH blockiert über einen Rückkopplungsmechanismus den Zitronensäurezyklus, hemmt die Nukleotid- und Proteinsynthese und beeinträchtigt so das Zellwachstum.⁹⁹

Wann und wie oft testen?

Der Test gibt an, ob die NAD-Spiegel im idealen Bereich liegen oder ob Maßnahmen ergriffen werden müssen. Bei einer bestehenden Therapie mit NAD⁺ können regelmäßige Tests helfen, die Dosis individuell an den Patienten anzupassen, so dass eine maximale Wirkung erzielt wird und möglichst wenig unerwünschte Nebenwirkungen auftreten.

Es empfiehlt sich daher, den Test vor Beginn einer Therapie durchzuführen und danach alle drei bis sechs Monate zu wiederholen, wenn die Therapie länger als drei Monate andauert oder der NADH-Spiegel erhöht ist. Bei einer Dosisänderung, einem Produkt-Wechsel, aber auch bei Einnahme weiterer Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel, die mit dem NAD-Stoffwechsel interagieren, kann eine häufigere Testung sinnvoll sein.



Abbildung 5: Der NAD⁺ und NADH-Gehalt im Blut wird über einen enzymatischen Test bestimmt.

Weiterführende Diagnostik

Ein Ungleichgewicht der NAD⁺ und NADH-Moleküle in den Zellen kann durch diverse Faktoren verursacht oder verschärft werden. Die Identifikation dieser Faktoren ermöglicht eine umfassendere und dadurch effektivere Behandlung, indem verschiedene Aspekte des NAD⁺-Mangels gleichzeitig angegangen werden.

Mitochondriale Funktionsstörungen

Funktionierende Mitochondrien sind eine Voraussetzung für ein ausgeglichenes NAD⁺/NADH-Verhältnis.

Coenzym Q10 (oder Ubiquinon-10) ist als Elektronen- und Protonenüberträger zwischen den Komplexen I/II und III der Atmungskette wichtig für die Energieproduktion in den Mitochondrien.

Der **Mitochondrienfunktionstest** überprüft die mitochondriale Leistungsfähigkeit. Dafür wird die Sauerstoffverbrauchsrate in weißen Blutzellen bestimmt.

Oxidativer Stress

Oxidativer Stress entsteht, wenn die Bildung von Sauerstoffradikalen die Entgiftungskapazität übersteigt, was DNA und andere Zellstrukturen schädigt und den NAD⁺-Verbrauch durch DNA-Reparaturenzyme wie PARP erhöht.

Glutathion schützt in seiner aktiven reduzierten Form Zellen vor Schäden durch Radikale, indem es reaktive Sauerstoffverbindungen reduziert. Dabei wird Glutathion oxidiert. Das Verhältnis von reduziertem (GSH) zu oxidiertem Glutathion (GSSG) zeigt die Entgiftungsfähigkeit der Zellen.

Superoxiddismutase ist ein anti-oxidatives Enzym, das hochreaktive Superoxidionen unschädlich macht.

Glutathionperoxidasen sind eine Gruppe von Enzymen, die zellschädliche Wasserstoffperoxide und andere Peroxide neutralisieren. Als Ko-Substrat dient Glutathion.

Wichtige antioxidative Vitamine und Mineralien sind die **Vitamine C, D** und **E** sowie **Zink**. **Selen** dient in Form von Selenocystein als Coenzym von Glutathion-Peroxidasen. **Mangan** ist ein wichtiger Bestandteil der Superoxiddismutase.

Darm-Mikrobiomanalyse

Darmbakterien tragen zur NAD⁺-Produktion ihres Wirts bei und können Entzündungen hemmen.¹⁰⁰ Einige pathogene Bakterien produzieren dagegen Toxine, die den NAD⁺-Stoffwechsel des Wirts beeinträchtigen, und fördern Entzündungen, die den NAD⁺-Verbrauch zusätzlich erhöhen.^{97,101} Eine ausgewogene Darmflora hilft, optimale NAD⁺-Spiegel zu erhalten. Die Darm-Mikrobiomanalyse prüft, ob die Darmbakterien im Gleichgewicht sind.

Therapieoptionen

Es gibt drei Hauptstrategien, um einen NAD-Mangel zu beheben:

1. **Supplementierung:** Einnahme von NAD-Vorläufern über Nahrungsergänzungsmittel oder natürliche Lebensmittel.
2. **Enzymaktivierung:** Förderung der NAD-Produktion, beispielsweise durch Fasten oder Sport
3. **Abbauhemmung:** Verhindern des NAD-Abbaus.

NAD-Vorläufer	Natürliches Vorkommen	Max. Tagesdosis	Nebenwirkungen
Nikotinsäure*	Fleisch, roter Fisch, Getreideprodukte, Hülsenfrüchte, Nüsse, Milchprodukte, Kaffee, Grüner Tee	1 g	Hautrötung direkt nach Gabe, Juckreiz, Hautausschlag, Hepatotoxizität, Gastroenteritis-Symptome, Sodbrennen
NAM*	Fleisch, roter Fisch, Getreideprodukte, Hülsenfrüchte, Nüsse, Milchprodukte, Kaffee, grüner Tee	3 g	Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Hautrötung
NMN	Sojabohnen, Gurke, Brokkoli, Avocado, Pilze, Tomaten, Kraut, Rindfleisch, Shrimps, Milch	1250 mg	Hepatotoxizität (reversibel), aber generell wenig Nebenwirkungen und sicher
NR	Milch	2 g	Sehr gut verträglich, selten Kopfschmerzen und Hautrötungen

Tabelle 1: NAD-Vorläufer, die in klinischen Studien getestet worden sind.

*unter dem Begriff Niacin zusammengefasst. Vorkommen in Lebensmitteln für Niacin angegeben.



Abbildung 6: NAD-Vorläufer sind in Fleisch, Fisch, vielen Gemüsesorten, Nüssen und Milch enthalten.

NAD-Vorläufer in Nahrungsergänzungsmitteln

NAD-Vorläufer in Nahrungsergänzungsmitteln sind bisher am besten erforscht. Zu den getesteten Vorstufen in klinischen Studien gehören Nikotinsäure, NAM, NMN und NR (Tabelle 1). Ihre Wirkung variiert je nach Zielgewebe und den dort vorhandenen NAD-Synthese-Enzymen.¹⁰² Umwandlungsprozesse im Darm und Blut sowie der Abbau in den Zellen bestimmen ebenfalls, wie viel des verabreichten NAD⁺-Vorläufers tatsächlich in den Zellen ankommt. Beispielsweise erhöht Nikotinsäure schnell, aber nur geringfügig die NAD⁺-Spiegel in der Mausleber, während NR eine Vervierfachung bewirkt.

Nebenwirkungen unterscheiden sich ebenfalls: Nikotinsäure, ursprünglich zur Behandlung von Pellagra und zur Senkung von Blutfetten verwendet, kann in hohen Dosen starke Hautrötungen verursachen, indem sie Rezeptoren auf Immunzellen der Haut aktiviert, was zu erweiterten Hautkapillaren führt. Diese Hautrötungen sind zwar ungefährlich, können aber die Akzeptanz bei den Patienten verringern. NAM wiederum hat den Nachteil, dass es als Endprodukt von Sirtuinen und PARP-Enzymen diese hemmen kann. In hohen Dosen wird NAM zu toxischen Substanzen abgebaut, die über den Urin ausgeschieden werden.⁶⁵ Zusätzlich verbraucht der NAM-Abbau Methylgruppen, die für die epigenetische Genregulation wichtig sind. Daher sollte eine NAM-

Therapie ausreichend Methylgruppen-Spender wie zum Beispiel Betain einschließen, welches in Quinoa, Rote Bete und Spinat enthalten ist.¹⁰³ Jüngere Studien konzentrieren sich auf NR und NMN wegen ihrer besseren pharmakologischen Eigenschaften. Sie gelten in einer Tagesdosis bis zu 1250 mg NMN (oder 2 g in der neuen Formulierung MIB-626) und bis zu 2 g NR als sicher und gut verträglich.¹⁰⁴ Allerdings könnte NMN bei neurodegenerativen Erkrankungen den Nervenzelluntergang fördern, da es in hohen Dosen das Enzym SARM1 aktiviert.¹⁰² Neuere Formen von NR (Dihyronicotinamid-Ribosid) und NMN (Dihyronicotinamid Mononucleotid), die stabiler und effektiver sind, wurden bisher noch nicht am Menschen erprobt. Bei Krebspatienten ist eine Therapie mit NAD⁺-Vorläufern generell mit Vorsicht anzuwenden, da hohe NAD⁺-Konzentrationen in Laborversuchen das Wachstum von Krebszellen förderten.¹⁰⁵

Ernährung

Der Bedarf an NAD⁺-Vorläufern kann bei jungen und gesunden Menschen üblicherweise durch eine abwechslungsreiche und ausgewogene Ernährung gedeckt werden (Abbildung 6). Im Alter reicht dies jedoch oft nicht aus, um NAD⁺-Mangel auszugleichen.

Die empfohlene tägliche Zufuhrmenge an NAD⁺-Vorläufern beträgt in Deutschland für Erwachsene je nach Alter und Geschlecht 11 bis 16 mg Nikotinsäure oder Äquivalente oder 60 mg Tryptophan.¹⁰⁶

Tryptophan ist in proteinreichen Lebensmitteln wie Sojabohnen, Cashewnüssen, Milch, Eiern, Fleisch und Fisch enthalten. Nikotinsäure und NAM in verwertbarer Form finden sich reichlich in Fleisch, Fisch, Getreideprodukte, Hülsenfrüchte, Nüsse, Milchprodukten, Kaffee und grünem Tee.¹⁰⁷ NMN kommt in unreifen Sojabohnen, Gurken, Brokkoli, Avocado, Pilzen, Tomaten, Kraut und Rindfleisch vor.¹⁰⁸ Milch enthält ebenfalls in geringeren Mengen NMN und NR.¹⁰⁹

Sekundäre Pflanzenstoffe wie Resveratrol und Pterostilben, die in Blaubeeren und Weintrauben enthalten sind, und Curcumin aus der Kurkuma-Wurzel stimulieren indirekt das NAD⁺-Recyclingenzym NAMPT, indem sie den Energiesensor AMPK aktivieren.¹⁰³

Übermäßiger Alkoholkonsum sollte vermieden werden, da Alkohol-Dehydrogenasen für den Alkohol-Abbau ebenfalls NAD⁺-Moleküle benötigen.¹¹⁰ Breitbandantibiotika, die nützliche Darmbakterien dezimieren können, sollten während einer NAD⁺-Therapie minimiert werden.¹⁰⁰ Stattdessen kann die zusätzliche Gabe von Prä- oder Probiotika eine gesunde Darmflora fördern.

Kalorienrestriktion

Kurzfristige Kalorienrestriktionen oder Intervallfasten drosseln die Energieproduktion und erhöhen somit ebenfalls das Verhältnis der NAD⁺- zu NADH-Molekülen in den Zellen. Dabei sollte eine Unterernährung unbedingt vermieden werden. Bei Versuchstieren, die eine reduzierte Menge an Futter erhielten, waren folglich mehr Sirtuine aktiv, sie bildeten mehr des NAD⁺-synthetisierenden NAMPT-Enzyms und lebten länger.²¹

Ausgelöst wird der Prozess durch den Energiesensor AMPK, der den Energiemangel aufgrund des Hungers registriert.¹¹¹ Bei Personen, die zwei Jahre lang täglich etwa 300 Kilokalorien weniger konsumierten, verbesserten sich verschiedene Stoffwechselfparameter wie Blutfettwerte oder Insulinsensitivität.¹¹² Eine zeitlich begrenzte ketogene Diät mit hohem Fett- und niedrigem Kohlenhydratanteil kann ebenfalls die NAD⁺-Menge erhöhen, da für die Fettverbrennung weniger NAD⁺-Moleküle zu NADH reduziert werden als bei der Glukoseverbrennung.¹¹³

Sport

Regelmäßiger Ausdauersport oder Krafttraining für 45 bis 60 Minuten mehrmals wöchentlich steigert nach drei Monaten die Produktion des Recycling-Enzyms NAMPT im Skelettmuskel und damit den NAD⁺-Spiegel sowohl bei jüngeren als auch älteren untrainierten Erwachsenen.²²

Athleten haben doppelt so viel NAMPT in ihren Skelettmuskeln wie ihre sportlich weniger aktiven Mitmenschen.¹¹⁴ Diese Zunahme wird wie beim Fasten durch den Energiesensor AMPK angestoßen, der den gesteigerten ATP-Bedarf während des Sports registriert. Als Folge des Trainings steigt auch die Anzahl der Mitochondrien in den Muskelzellen, die dadurch in der Lage sind, mehr Energie zu produzieren. Der positive Effekt auf die Mitochondrien wird den Sirtuinen zugeschrieben, die durch die erhöhten NAD⁺-Konzentrationen aktiviert werden.¹¹¹ Unklar bleibt, ob NAD⁺-Vorläufer den positiven Effekt von Sport weiter steigern oder eher beeinträchtigen, da es hierzu widersprüchliche Daten gibt.¹¹⁴



Abbildung 7: Regelmäßiges Ausdauer- oder Krafttraining stimuliert die NAD-Bildung.

Neben körperlicher Aktivität wirken sich auch kurze Hitze- oder Kältereize wie regelmäßige Saunagänge oder Eisbaden positiv auf das NAD⁺/NADH-Verhältnis und die Gesundheit aus.²¹ Da NAD⁺ abhängig von der inneren Uhr gebildet wird und die Konzentrationen im 24-Stunden-Rhythmus schwanken, ist es außerdem wichtig, regelmäßig und ausreichend zu schlafen.

Hemmung des NAD⁺-Verbrauchs

Eine weitere Strategie, die NAD⁺-Spiegel zu erhöhen, besteht darin, die größten NAD-Verbraucher in den Zellen zu hemmen, nämlich CD38-Moleküle und PARP-Enzyme. CD38-Inhibitoren wie Apigenin, ein gelber Pflanzenfarbstoff aus der Kamille, oder eine Substanz namens 78c haben in alternden oder übergewichtigen Mäusen die NAD⁺-Spiegel wieder hergestellt und gesundheitsförderliche Sirtuine aktiviert.³ PARP-Hemmer, die in der Krebstherapie zur Verhinderung der DNA-Reparatur eingesetzt werden und diese somit in den Zelltod treiben sollen, sind als NAD⁺-Booster umstritten, da PARP-Enzyme auch für den Erhalt gesunder Zellen wichtig sind.³¹

Anforderungen an das Probenmaterial

Für die Bestimmung des NAD⁺ und NADH-Gehalts im Blut benötigen wir mindestens 1 ml EDTA-Vollblut. Idealerweise sollte das Blut morgens nüchtern abgenommen werden, da die NAD⁺-Spiegel im Tagesrhythmus schwanken und durch Nahrungsaufnahme beeinflusst werden können. Notieren Sie bitte auf dem Auftragschein das Datum und die Uhrzeit der Blutentnahme sowie Informationen, ob der Patient mit NAD⁺-Vorläufern therapiert wird.

Senden Sie die Blutprobe gekühlt zusammen mit dem Auftragschein innerhalb von 24 Stunden nach der Blutentnahme in unser Labor, um die Stabilität der NAD⁺- und NADH-Moleküle zu gewährleisten. Für eine zügige Bearbeitung bitten wir Sie, die Proben nur von Montag bis Mittwoch und nicht vor Feiertagen zu verschicken. Optional können Sie die Blutentnahme auch direkt in unserem Labor vornehmen lassen. Bei weiteren Fragen oder Materialbestellungen steht Ihnen unser Kundendienst gerne zur Verfügung.

Der Preis für Selbstzahler beträgt 60,61 € und für Privatpatienten 69,70 €.

Literatur

- 1 Redzic S et al. *South Med J* 2023; 45(8): 775.
- 2 Zapata-Pérez R et al. *EMBO Mol Med* 2021; 13(7): e13943.
- 3 Chini CCS et al. *Aging Cell* 2024; 23(1): e13920.
- 4 Lautrup S et al. *Cell Metab* 2019; 30(4): 630–655.
- 5 Ryu D et al. *Sci Transl Med* 2016; 8(361): 361ra139.
- 6 Pirinen E et al. *Cell Metab* 2020; 31(6): 1078-1090.e5.
- 7 Sharma R et al. *J Clin Invest* 2021; 131(2): e136055.
- 8 Kavyani B et al. *Cell Mol Life Sci* 2022; 79(8): 412.
- 9 Perez-Sanchez C et al. *Arthritis Rheumatol* 2023; 75(10): 1749–1761.
- 10 Braidy N, Liu Y. *Exp Gerontol* 2020; 132: 110831.
- 11 Novak EA et al. *Front Immunol* 2023; 14: 1231700.
- 12 Balducci E et al. *Front Mol Biosci* 2022; 9: 1087897.
- 13 Warburg O, Christian W. *Helv Chim Acta* 1936; 19(1): E79–E88.
- 14 Covarrubias AJ et al. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021; 22(2): 119.
- 15 Bradshaw PC. *Nutrients* 2019, Vol 11, Page 504 2019; 11(3): 504.
- 16 Kaeberlein M et al. *Genes Dev* 1999; 13(19): 2570–2580.
- 17 Tissenbaum HA, Guarente L. *Nature* 2001; 410(6825): 227–230.
- 18 Shahgaldi S, Kahmini FR. *Life Sci* 2021; 282: 119803.
- 19 Liu L et al. *Cell Metab* 2018; 27(5): 1067-1080.e5.
- 20 Hopp AK, Hottiger MO. *Cells* 2021; 10(3): 1–25.
- 21 Poljsak B et al. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 8819627.
- 22 de Guia RM et al. *Physiol Rep* 2019; 7(12): e14139.
- 23 Navarro MN et al. *Br J Pharmacol* 2022; 179(9): 1839–1856.
- 24 Council on Foods and Nutrition. *J Am Med Assoc* 1942; 118(10): 819–819.
- 25 Bundesinstitut für Risikobewertung. www.bfr.bund.de (accessed 30.06.2024).
- 26 The Human Protein Atlas. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000105835-NAMPT/tissue> (accessed 30.06.2024).
- 27 Shats I et al. *Cell Metab* 2020; 31(3): 564-579.e7.
- 28 Chellappa K et al. *Cell Metab* 2022; 34(12): 1947-1959.e5.
- 29 Anderson KA et al. *Biochim Biophys Acta Bioenerg* 2017; 1858(12): 991–998.
- 30 Saqr AHA et al. *Front Med (Lausanne)* 2024; 10: 1278641.
- 31 Feuz MB et al. *Cells* 2023; 12(3): 500.
- 32 Janssens GE et al. *Nat Aging* 2022; 2(3): 254–263.
- 33 Chaleckis R et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113(16): 4252–4259.
- 34 Abdellatif M et al. *Circulation* 2021; 144(22): 1795–1817.
- 35 Cortés-Rojo C et al. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020; 1866(8): 165801.
- 36 Brakedal B et al. *Cell Metab* 2022; 34(3): 396-407.e6.
- 37 Berven H et al. *Nat Commun* 2023; 14(1): 7793.
- 38 Veenhuis SJG et al. *Movement Disorders* 2021; 36(12): 2951–2957.
- 39 Presterud R et al. *Mov Disord* 2024; 39(2): 360–369.
- 40 de la Rubia JE et al. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2019; 20(1–2): 115–122.
- 41 Hui F et al. *Clin Exp Ophthalmol* 2020; 48(7): 903–914.
- 42 De Moraes CG et al. *JAMA Ophthalmol* 2022; 140(1): 11–18.
- 43 Phelan MJ. *J Geriatr Med Gerontol* 2017; 3(1): 021.
- 44 Orr ME et al. *Geroscience* 2024; 46(1): 665–682.
- 45 Rainer M et al. *J Neural Transm (Vienna)* 2000; 107(12): 1475–1481.
- 46 Demarin V et al. *Drugs Exp Clin Res* 2004; 30(1): 27–33.
- 47 Fan L et al. *J Diabetes Investig* 2020; 11(6): 1403–1419.
- 48 Luo X et al. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 512618.
- 49 Wang ZM et al. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(6): 1369–1377.
- 50 Okabe K et al. *J Biomed Sci* 2019; 26(1): 34.
- 51 Campagna R, Vignini A. *Antioxidants (Basel)* 2023; 12(2): 376.
- 52 Lin Q et al. *Clin Chim Acta* 2021; 515: 104–110.
- 53 Martens CR et al. *Nat Commun* 2018; 9(1): 1286.
- 54 Elhassan YS et al. *Cell Rep* 2019; 28(7): 1717-1728.e6.
- 55 Conze D et al. *Sci Rep* 2019; 9(1): 9772.
- 56 Remie CME et al. *Am J Clin Nutr* 2020; 112(2): 413–426.
- 57 Pencina KM et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108(8): 1968–1980.
- 58 Katayoshi T et al. *Sci Rep* 2023; 13(1): 2786.
- 59 Zhou B et al. *J Clin Invest* 2020; 130(11): 6054–6063.
- 60 Wang DD et al. *JACC Basic Transl Sci* 2022; 7(12): 1183–1196.
- 61 Schandelmaier S et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6(6): CD009744.
- 62 Yoshino M et al. *Science* 2021; 372(6547): 1224–1229.
- 63 Dollerup OL et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(11): 5703–5714.
- 64 Dollerup OL et al. *J Physiol* 2020; 598(4): 731–754.
- 65 Ferrell M et al. *Nature Medicine* 2024 30:2 2024; 30(2): 424–434.
- 66 Polo V et al. *Acta Diabetol* 1998; 35(1): 61–64.
- 67 El-Kady RR et al. *Ther Adv Chronic Dis* 2022; 13: 20406223221077960.
- 68 Migliavacca E et al. *Nat Commun* 2019; 10(1): 5808.
- 69 Sharma R et al. *J Clin Invest* 2021; 131(2): e136055.
- 70 Robinson BH. *Mol Genet Metab* 2006; 89(1–2): 3–13.
- 71 Gomes AP et al. *Cell* 2013; 155(7): 1624–1638.
- 72 Xu Y, Xiao W. *Ageing Res Rev* 2023; 92: 102106.
- 73 Remie CME et al. *American Journal of Clinical Nutrition* 2020; 112(2): 413–426.
- 74 Yi L et al. *Geroscience* 2023; 45(1): 29–43.
- 75 Kim M et al. *Nutrients* 2022; 14(4): 755.

- 76 Igarashi M et al. *npj aging* 2022; 8(1): 5.
- 77 Akasaka H et al. *Geriatr Gerontol Int* 2023; 23(1): 38–43.
- 78 Beltrà M et al. *Nat Commun* 2023; 14(1): 1849.
- 79 Nikas IP et al. *Biomolecules* 2020; 10(3): 477.
- 80 Ghanem MS et al. *Nutrients* 2021; 13(5): 1665.
- 81 Castro-Marrero J et al. *Antioxid Redox Signal* 2013; 19(15): 1855–1860.
- 82 Castro-Marrero J et al. *Antioxid Redox Signal* 2015; 22(8): 679–685.
- 83 Castro-Marrero J et al. *Clin Nutr* 2016; 35(4): 826–834.
- 84 Castro-Marrero J et al. *Nutrients* 2021; 13(8): 2658.
- 85 Forsyth LM et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82(2): 185–191.
- 86 Santaella ML et al. *P R Health Sci J* 2004; 23(2): 89–93.
- 87 Alegre J et al. *Rev Clin Esp* 2010; 210(6): 284–288.
- 88 Isman A et al. *Brain Behav Immun Health* 2024; 36: 100733.
- 89 Shang J et al. *Biochem J* 2021; 478(23): 4071–4092.
- 90 Heer CD et al. *J Biol Chem* 2020; 295(52): 17986–17996.
- 91 Zheng M et al. *Trends Immunol* 2022; 43(4): 283–295.
- 92 Brenner C. *Nat Metab* 2022; 4(1): 2–3.
- 93 Huang P et al. *Curr Res Food Sci* 2022; 5: 1403–1411.
- 94 Wu J et al. *J Clin Invest* 2022; 132(5): e139828.
- 95 Liu LW et al. *Br J Pharmacol* 2023; 180(5): 647–666.
- 96 Cros C et al. *Front Mol Biosci* 2022; 9: 895028.
- 97 Niño-Narvión J et al. *Nutrients* 2023; 15(13): 2992.
- 98 Williamson DH et al. *Biochemical Journal* 1967; 103(2): 514–527.
- 99 Maynard AG, Kanarek N. *Cell Metab* 2020; 31(4): 660–662.
- 100 Baquero F et al. *Front Mol Biosci* 2022; 9: 861603.
- 101 Chen Y et al. *Bioorg Chem* 2024; 142: 106974.
- 102 Canto C. *Metabolites* 2022; 12(7): 630.
- 103 Sharma A et al. *Nutrients* 2023; 15(2): 445.
- 104 Freeberg KA et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2023; 78(12): 2435–2448.
- 105 Gujar AD et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113(51): E8247–E8256.
- 106 Bundesinstitut für Risikobewertung.
doi:10.17590/20210315-143130.
- 107 U.S. Department of Agriculture ARService.
<https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/page-files/niacin.pdf>. 2018.
- 108 Mills KF et al. *Cell Metab* 2016; 24(6): 795–806.
- 109 Ummarino S et al. *Food Chem* 2017; 221: 161–168.
- 110 French SW. *Exp Mol Pathol* 2016; 100(2): 303–306.
- 111 Cantó C et al. *Cell Metab* 2010; 11(3): 213–219.
- 112 Kraus WE et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(9): 673–683.
- 113 Elamin M et al. *Front Cell Neurosci* 2018; 12: 263.
- 114 Chubanava S, Treebak JT. *Exp Gerontol* 2023; 173: 112109.

Impressum

Autoren

Dr. Helmine Braitmaier

Verantwortlich

Prof. Dr. med. MSc. Matthias Willmann

Herausgeber

LABOR DR. BAYER
Kompetenzzentrum für komplementär-
medizinische Diagnostik der
SYNLAB MVZ Leinfelden GmbH

Nikolaus-Otto-Straße 6
D-70771 Leinfelden-Echterdingen

Telefon +49 711 164 18-0

Telefax +49 711 164 18-18

info@labor-bayer.de

www.labor-bayer.de

© 2024 SYNLAB Holding Deutschland GmbH

Bildnachweise

Titelseite: ©grki, stock.adobe.com

Seite 13: ©Jacek Chabraszewski, stock.adobe.com

Gestaltung und Satz

Himbeerrot GmbH, Ludwigsburg

Labor Dr. Bayer – Ihr Speziallabor für Diagnostik in der Naturheilkunde und Präventivmedizin

Weiterführende Fachinformationen & Publikationen:

- Allergiediagnostik
- Aminosäuren
- Fettsäuren
- Hormone/Neurotransmitter
- Immundiagnostik
- Infektionsdiagnostik
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren
- Mineralstoffe und Spurenelemente
- Nahrungsmittelunverträglichkeiten
- Oxidativer/nitrosativer Stress
- Mikrobiomtestungen
- Mitochondrienfunktionstestung
- Säure-Basen-Haushalt
- Schwermetalle
- Speicheldiagnostik
- Stuhldiagnostik
- Vitamine

**Rufen Sie uns an oder schreiben Sie uns,
wir beraten Sie gern.**

**Telefon +49 711 164 18-0
info@labor-bayer.de**

LABOR DR. BAYER
Kompetenzzentrum für komplementärmedizinische Diagnostik
der SYNLAB MVZ Leinfelden GmbH
Nikolaus-Otto-Straße 6
D-70771 Leinfelden-Echterdingen