

# تحسين استعادة NAD+

ضبط الاستهلاك، وتوازن مانحي الميثيل، والاستفادة داخل الميتوكوندريا في الطب  
القائم على الآليات

الإصدار 1.1

22 مرجعاً

15 فصلاً

تاريخ انتهاء البحث عن الأدلة 2026-08-13

[www.clinicterrain.com/ar/abhath/nad/tahsin](http://www.clinicterrain.com/ar/abhath/nad/tahsin)

# الملخص

غالباً ما تُختزل استعادة NAD<sup>+</sup> في إيصاله: اختيار طليعة أو تسريب هذا المركب ثنائي النوكليوتيد، ثم افتراض أن المادة المعطاة تتحول إلى وظيفة مستدامة داخل الخلايا. هذا النموذج غير مكتمل. فاستعادة التعرض داخل الأوعية أو في الدورة الدموية لا تُغني عن المرور بالاستقلاب خارج الخلايا، والتوزع في الأنسجة، والنقل بين المقصورات الخلوية؛ كما أنها تتزامن مع استهلاك المركب بواسطة الإنزيمات. وتتوقف قيمته في تفاعلات الأكسدة والاختزال على المنظومة الاستقلابية التي تؤكسد الركائز وتنقل المكافئات الاختزالية.

تبنى هذه الدراسة إطاراً كيميائياً حيوياً لتحسين استعادة NAD<sup>+</sup>، من دون تحويل مجموعة ثابتة من المكملات إلى وصفة للجميع. وهي تبحث في وحدات تدخل مشروطة: ضبط الاستهلاك المستمر، واستمرارية إمداد الطلائع، وتوازن مانحي الميثيل أثناء التخلص من النيكوتيناميد، والاستفادة الميتوكوندرية عبر دورة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل وسلسلة نقل الإلكترونات، والفرع المعتمد على المغنيسيوم الذي يصل ATP وNAD<sup>+</sup> بمنظومة NADP(H) وتُناقش CD38 وPARP والسيرتوينات وNNMT وSLC25A51 وكيناز NAD والإنزيم المساعد Q ومعقدات نازعات الهيدروجين المعتمدة على الليبوتات، وفق أدوارها السببية الدقيقة. ولا تُعرض الأبيجينين وTMG وNR وNMN والمغنيسيوم وPQQ واليوبيكوينول وحمض ألفا ليبويك من النمط R بوصفها مواد متبادلة أو مرافقات لازمة تلقائياً.

يتبع ترتيب الأدلة منطق السببية. تأتي هوية الجزيء وكيمياء التفاعل أولاً، ثم الآلية الخلوية، والتعرض الممكن بلوغه، والفرماكولوجيا داخل الجسم، والفيزيولوجيا المتكاملة. وتُستخدم دراسات التدخل البشري بوصفها اختباراً نهائياً للانتقال إلى التطبيق السريري، ضمن طريق الإعطاء والجرعة والفئة السكانية ومقياس النتيجة التي دُرست فعلاً. والنتيجة إطار قابل للدحض يساعد على تحديد الاختناق الذي قد يهمل لدى شخص بعينه، والملاحظة التي من شأنها إضعاف ذلك التقدير.

# النتائج الرئيسية

## 01 · الإيصال لا يساوي الاستفادة

التعرض المباشر داخل الأوعية يغيّر طريق الدخول، لكنه لا يثبت وصول الجزيء سليماً إلى داخل الخلايا أو إلى الميتوكوندريا، ولا يثبت إنتاج ATP.

## 02 · قد يتغلب الاستهلاك على الإمداد

يمكن أن تجعل CD38 و PARP والسيرتوينات وغيرها من الإنزيمات المستهلكة لـ NAD الاستعادة مؤقتة إذا ظل الطلب الأساسي نشطاً.

## 03 · اختيار المواد المرافقة مشروط

تتناول الأبيجينين و NR و NMN و TMG والإنزيم المساعد Q و PQQ والليبوات فرضيات سببية مختلفة؛ ولا تفرض الكيمياء الحيوية لـ NAD تركيبة مكملات موحدة.

## 04 · المثيلة مسألة تدفق استقلابي

يربط NNMT التخلص من النيكوتيناميد بـ SAM و SAH والهوموسيسيتين، لكن وجود هذا التفاعل لا يثبت استنزاف الميثيل لدى الجميع.

## 05 · تحتاج الميتوكوندريا إلى سلسلة مكتملة

يشكل زوج  $NAD^+/NADH$  و SLC25A51 ونازعات الهيدروجين والإنزيم المساعد Q والأكسجين والقدرة على الفسفرة منظومة مترابطة.

## 06 · المغنيسيوم حلقة وصل كيميائية حيوية، وليس دليلاً على زيادة الامتصاص

تربط كيمياء MgATP و كيناز NAD المعتمد على المغنيسيوم بين  $NAD^+$  و  $NADP(H)$ ، لكنها لا تثبت زيادة دخول  $NAD^+$  إلى الخلايا أو تحسن الأثر السريري للتسريب.

## 07 · يجب أن تتيح الاستجابة دحض النموذج

لا يستحق أي مكّون مرافق مكانه إلا إذا حُددت نتيجته الكيميائية الحيوية أو الوظيفة المتوقعة وأُعيد تقييمها.

# المحتويات

1. النطاق ومنهج تقييم المعرفة
2. الإيصال والتوزيع ونسبة الأثر داخل الخلايا
3. بنية الاستهلاك المستمر
4. تعديل CD38 والموقع الدقيق للأبيجينين
5. استمرارية الطلائع: NR وNMN مدخلان إلى المسارات
6. التخلص من النيكوتيناميد وتوازن مانحي الميثيل
7. من NADH إلى نقل الإلكترونات: الإنزيم المساعد Q
8. نازعات الهيدروجين المعتمدة على الليبوات وحمض ألفا ليبويك من النمط R
9. PQQ والتكوين الحيوي للميتوكوندريا
10. المغنيسيوم وMgATP وفرع NADP(H)
11. ترتيب التدخلات وفق الأكسدة والاختزال والغلوتاثيون
12. الفيزيولوجيا المتكاملة: البيئة الفردية تحدد الاختناق
13. مصفوفة القرار القائمة على الآليات
14. الدحض عبر المتابعة الزمنية
15. الخلاصة العلمية

## 1. النطاق ومنهج تقييم المعرفة

هذه دراسة للآليات وليست قائمة علاجات. موضوعها هو المشكلة الكيميائية الحيوية التي تلي محاولة زيادة إتاحة  $NAD^+$  ما الذي يحدد بقاء الإمداد الحاد أو المستمر، ووصوله إلى المقصورة المعنية، ومشاركته في تدفق مفيد للأكسدة والاختزال؟ هذا السؤال أصعب وأصعب من سؤال أهمية  $NAD^+$  بيولوجياً. فـ  $NAD^+$  لا غنى عنه، لكن هذه الحقيقة لا تحدد الخطوة المقيّدة لدى شخص بعينه.

يبدأ تسلسل الأدلة بالهوية والكيمياء. فلا بد من تحديد الجزيء كيميائياً قبل نسبة أثر إليه. ويحدد القياس الستوكيومتري للتفاعل ونوعية الإنزيم ما يمكن أن يحدث. وتحدد الآلية الخلوية موضع التفاعل. وتسأل الفارماكولوجيا عما إذا كان التركيز المطلوب يبلغ ذلك الموضع مدة كافية. أما الفيزيولوجيا المتكاملة فتبحث في كيفية تغيير المسارات المتنافسة للمحصلة الكلية. تأتي الملاحظات البشرية في النهاية، ولا تختبر إلا الفرضية الكاملة التي طُبقت فعلياً. قد تدحض نتيجة نهائية سلبية الانتقال إلى التطبيق تحت شروط محددة، من دون أن تلغي تفاعلاً كيميائياً مثبتاً؛ كما لا تستطيع نتيجة إيجابية أن تخلق آلية مفقودة.

لذلك لا تعني كلمة التحسين إضافة أكبر عدد من المركبات. بل تعني تحديد القيد الأكثر ترجيحاً، واختيار أصغر تدخل قادر على اختباره، والحفاظ على إمكانية نسبة النتيجة إلى سببها. فالتركيبات التلقائية تقلل وضوح التقييم العلمي، لأن التغير لا يمكن نسبته إلى مكّون بعينه، ولأن المسار الضار لا يمكن عزله بحسب آليته.

## 2. الإيصال والتوزع ونسبة الأثر داخل الخلايا

يتجاوز الإعطاء الوريدي الامتصاص الهضمي ويوفر تعرضاً مباشراً داخل الأوعية. لكنه لا يتجاوز التوزع في البلازما، أو الواجهات البطانية، أو الإنزيمات الخارجية، أو المعالجة الكلوية، أو النقل إلى الأنسجة. في دراسة بشرية للمستقبلات أثناء التسريب، أُزيل  $NAD^+$  المعطى بمعدل يقارب 3 ميكرومولات في الدقيقة سريعاً من البلازما خلال أول ساعتين على الأقل، بينما اتسقت أنماط المستقبلات والبول اللاحقة مع نشاط الغليكوهيدرولاز والبيروفوسفاتاز [2]. والاستنتاج السببي هو معالجة الركيزة المعطاة خارج الخلايا، وليس التشبع الفوري لكل مخازن  $NAD$  داخلها.

التوزع بين المقصورات حاسم. فمخازن  $NAD$  في السيتوسول والنواة والميتوكوندريا تتبادل المعلومات، لكنها ليست خزاناً واحداً متجانساً. ويتطلب نقل  $NAD$  إلى الميتوكوندريا في الخلايا البشرية وجود SLC25A51؛ إذ يؤدي فقدانه إلى استنزاف  $NAD^+$  و  $NADH$  الميتوكوندريين، وإعاقة التنفس المعتمد على المعقد I، وخفض التدفق عبر دورة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل [1]. وهذا يثبت أن الوصول إلى الميتوكوندريا مسألة نقل خاضع للتنظيم. كما يوضح لماذا لا يمكن افتراض أن ارتفاع مؤشر مرتبط بـ  $NAD$  في الدوران يعادل استعادة القدرة الميتوكوندرية على الأكسدة والاختزال.

يُدخل  $NMN$  و  $NR$  الفمويان مواد إلى المسارات بطرق مختلفة. ويتوقف ذلك على الهوية الكيميائية والهضم والامتصاص والتحول خارج الخلايا وحالة النواقل والكينازات. قد يكون التعرض المستمر للطليعة مفيداً لاستمرارية الإمداد، لكنه ليس نسخة أضعف من التسريب. فالإيصال الحاد والإمداد المستمر لمسار استقلابي يجيبان عن سؤالين فارماكولوجيين مختلفين.

### 3. بنية الاستهلاك المستمر

لا يُعاد تدوير  $NAD^+$  بين حالتيه المؤكسدة والمختزلة فحسب، بل يُستهلك أيضاً بصورة غير عكوسة. تشطر PARP جزيء  $NAD^+$  أثناء إضافة ADP-ريبوز، وتستهلكه السيرتوينات أثناء نزع الأسيل، ويحلل CD38 الركائز المرتبطة به مائياً، وقد يتسبب SARM1 في استنزاف كارثي داخل المحاور العصبية بعد الإصابة. لذلك قد تفشل الاستعادة بسبب قصور الإمداد، أو قيود التوزع، أو ضعف الاستفادة، أو استمرار الاستهلاك المفرط.

يمثل CD38 مسار استهلاك بالغ الأهمية، لأن نشاطه المحلل لـ  $NAD^+$  يربط الحالة المناعية والشيخوخة الخلوية واستقلاب المواد المرتبطة بـ  $NAD^+$  خارج الخلايا. تُظهر نماذج الشيخوخة تراكم خلايا مناعية موجبة لـ CD38 في النسيج الدهني والكبد؛ وتحفز الإشارات الالتهابية المرتبطة بالشيخوخة الخلوية هذا التراكم، كما يغيّر التلاعب بـ CD38 مستويات  $NAD^+$  و NMN في الأنسجة [3,4]. إنها سلسلة سببية عميقة تشمل هوية الإنزيم، واستهلاك الركيزة، والمصدر الخلوي، والنتيجة النسيجية.

مع ذلك، يجب تحديد حدود هذه السلسلة. فـ CD38 ليس تفسيراً شاملاً لانخفاض الطاقة أو ضبابية الذهن أو الشيخوخة البيولوجية. وقد يخلق الطلب على PARP واضطراب النوم والتعرض للكحول والأمراض الالتهابية والعدوى والعبء الاستقلابي الزائد وضعف إتاحة الركائز والأدوية واختلال التعافي مسارات استنزاف مختلفة أو متلاقية. ويسأل البرنامج العقلاني عن مسار الاستنزاف المرجح والقابل للقياس بدلاً من وصف كل مريض بأنه مرتفع CD38.

### 4. تعديل CD38 والموقع الدقيق للأبيجينين

الأبيجينين مركب من الفلافونات ذو أفعال جزيئية متعددة. تُظهر تجارب الإنزيم المنقّى والخلايا تثبيط نشاط CD38 المحلل لـ  $NAD^+$ ، وارتفاع  $NAD^+$  داخل الخلايا، وتغير أستلة البروتينات عند تراكيز تجريبية ميكرومولية [5]. ولذلك فالفرضية الكيميائية الحيوية حقيقية: يستطيع الأبيجينين تثبيط CD38 تحت شروط تحليل محددة. وتكون الفرضية الآلية متماسكة أيضاً في الخلايا التي تصل فيها كمية كافية من الأبيجينين الحر إلى CD38، ويكون CD38 فيها مساهماً فعلياً في استهلاك  $NAD^+$ .

لا يجعل ذلك أي جرعة فموية بالمليغرام صحيحة بذاتها. فالصياغة الفموية والامتصاص والاقتران والاستقلاب في المرور الأول والتركيز الحر والتوزع النسيجي والمدة تحدد مدى الاقتراب من المجال المثبط التجريبي في المقصورة المعنية. ولا يجوز لمدى 50-100 mg، المستخدم أحياناً في بروتوكولات المكملات، أن يرث الأثر المرصود في إنزيم مؤتلف أو خلايا مزروعة أو إعطاء داخل الصفاق لمجرد تطابق اسم الجزيء.

كذلك ليس الأبيجينين مسباراً انتقائياً لـ CD38 داخل الكائن الحي. فهو يؤثر في الإشارات الالتهابية وتدفق الكالسيوم وأنظمة إنزيمية أخرى. وقد وجدت أبحاث حديثة في الوحيدات والبلاعم البشرية أن تثبيط تنشيط NLRP3 استمر بصورة مستقلة عن CD38 [6]. لا تنفي هذه الأدلة المضادة تثبيط CD38، لكنها تمنع نسبة كل أثر لاحق إلى CD38 والموقف القابل للدفاع مشروط: الأبيجينين مرشح متماسك آلياً ضمن تدخل موجه إلى CD38، شريطة التصريح بالصياغة والتعرض، وعدم الخلط بين الاستجابة المتوقعة وإثبات التأثير الانتقائي في الهدف.

## 5. استمرارية الطلائع: NR وNMN مدخلان إلى المسارات

يمكن لنيكوتيناميد ريبوسيد ونيكوتيناميد أحادي النوكليوتيد إمداد شبكة الإنقاذ، لكن مساريهما يعتمدان على الإنزيمات. يحتاج NR إلى الفسفرة بواسطة كينازات NR ليتحول إلى NMN. وقد يخضع NMN في بعض الأنظمة لنزع الفوسفات خارج الخلايا ليتحول إلى NR قبل الدخول، بينما قد يساهم النقل النوعي للنسيج في أنظمة أخرى. ويتحول كلاهما نحو NAD+ بواسطة إنزيمات NMNAT. لذلك ليست الحلقة المحددة للسرعة هي موضع الطليعة المطبوع في مخطط المسار، بل الهوية والتعرض والقدرة الإنزيمية للنسيج.

تُظهر الدراسات البشرية أن NR الفموي قد يرفع مستقبلات مرتبطة بـNAD في الدم، ومنها NAAD، وقد يغير ملامح مستقبلات الأنسجة في ظروف مختارة. تثبت هذه الملاحظات حدوث تأثير كيميائي حيوي، لكنها لا تثبت أن عرضاً فردياً تحدّه إتاحة NAD، ولا أن كل الأنسجة تنال الاستعادة نفسها. تكون الاستمرارية أكثر اتساقاً عندما يتبع التدخل الحاد إمداد مستدام لمسار يمكن فصل تأثيره الكيميائي الحيوي ونتيجته الوظيفية عن التغيرات الأخرى.

لذلك ينبغي اختيار المرافق الداعم للاستمرارية وفق اختناق محدد: تعرض غير كافٍ للركيزة، أو ضعف الالتزام، أو عدم التحمل، أو خلل التحويل، أو استنزاف نشط، أو توزع نسيجي. وإذا لم يُحدد أي منها، فقد تزيد إضافة طليعة من المستقبلات القابلة للقياس من دون تصحيح العامل الفيزيولوجي المقيّد.

## 6. التخلص من النيكوتيناميد وتوازن مانحي الميثيل

تطلق التفاعلات المستهلكة لـNAD النيكوتيناميد. ويمكن إنقاذه بواسطة NAMPT أو مثيلته بواسطة ناقلة ميثيل النيكوتيناميد-N. ينقل NNMT مجموعة ميثيل من S-أدينوسيل ميثيونين إلى النيكوتيناميد، فينتج N1-ميثيل نيكوتيناميد وS-أدينوسيل هوموسيسيتين. يربط هذا التفاعل دوران NAD بدورة الميثيونين، ويمكن أن يغيّر إتاحة الطليعة وبيئة المثيلة التي تحددها نسبة SAM إلى SAH [7]. وتُظهر زيادة إطراح النيكوتيناميد المُمثّل أثناء التعرض الوريدي لـNAD+ أن هذا المسار قادر على حمل تدفق استقلابي لدى البشر [2].

يمكن لـTMG، أو البيتين، دعم إعادة مثيلة الهوموسيسيتين إلى ميثيونين بواسطة ناقلة ميثيل البيتين-هوموسيسيتين، أساساً في الكبد والكلية. وهذا تفاعل محدد. وبمنح دوراً عقلياً مشروطاً عندما يكون الهوموسيسيتين مرتفعاً أو آخذاً بالارتفاع، أو يكون إمداد مانحي الميثيل هامشياً، أو حالة فيتامينات B غير كافية، أو التخلص التراكمي من النيكوتيناميد مرتفعاً، أو عندما تغيّر المعالجة الكبدية هذا التوازن.

وجود التفاعل لا يثبت أن كل تدخل موجه إلى NAD يسبب استنزاف الميثيل، ولا يثبت وجوب إعطاء TMG تلقائياً قبل كل تسريب. قد يخفض البيتين الهوموسيسيتين، لكن لوحظت أيضاً تأثيرات في دهون الدم تعتمد على الجرعة [8,9]. ويجب إبقاء الفولات وB12 وB6 والكولين وحالة البروتين والميثيونين ووظيفة الكبد والدهون الأساسية ضمن التقييم. لذلك فإن TMG تدخل موجه إلى تدفق محدد، وليس مرافقاً يُضاف بحكم العادة.

## 7. من NADH إلى نقل الإلكترونات: الإنزيم المساعد Q

يكتسب  $\text{NAD}^+$  مكافئات اختزالية أثناء أكسدة الركائز ويتحول إلى  $\text{NADH}$  وعند المعقد I في الميتوكوندريا، يمنح  $\text{NADH}$  إلكترونات تدخل سلسلة التنفس. الإنزيم المساعد Q، أو اليوبيكوينون، ناقل أكسدة واختزال ذائب في الدهون يتلقى الإلكترونات من المعقد I والمعقد II وينقلها نحو المعقد III. لذلك لا يضمن وجود  $\text{NAD}^+$  وحده نقل الإلكترونات: يجب أن تعمل نازعات الهيدروجين وجهد الغشاء ومعقدات التنفس وإتاحة الإنزيم المساعد Q والأكسجين وسيثاز ATP بوصفها منظومة مترابطة.

للإنزيم المساعد Q دور كيميائي حيوي راسخ بوصفه ناقلاً للإلكترونات. أما الفرضية المنفصلة القائلة إن مكمل اليوبيكوينول القموي يحسن الوظيفة المستهدفة بتدخل  $\text{NAD}$  فتحتاج إلى فارماكولوجيا إضافية: الحالة الأساسية والصياغة والامتصاص المعوي والنقل بواسطة البروتينات الدهنية والدخول إلى الأنسجة والتصنيع الداخلي. والحاجة الكيميائية الحيوية إلى الإنزيم المساعد Q لا تعني وجود نقص فيه لدى الجميع.

الاستدلال المناسب مشروط. قد يكون اليوبيكوينول ذا صلة عندما يُرجح أن مخزون ناقل الإلكترونات مقيّد، أو عندما يغير دواء أو مرض عملية التصنيع، أو عندما يدعم مسار وظيفي مقاس هذه الفرضية. ولا ينبغي وصفه بأنه جزء إلزامي من تجهيزات الاستقلاب يجب على كل متلقٍ لـ  $\text{NAD}^+$  تناوله.

## 8. نازعات الهيدروجين المعتمدة على الليبوات وحمض ألفا ليبويك من النمط R

ترتبط الليبوات تساهمياً بمعقدات إنزيمية تنفذ نزع الكربوكسيل التأكسدي. وتصل معقدات نازعة هيدروجين البيروفات ونازعة هيدروجين ألفا كيتوغلوكونات بين الكربون الناتج من تحلل الغلوكوز والتدفق عبر دورة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل، وبين توليد أسيتيل-CoA وسكسينيل-CoA و  $\text{NADH}$ . يُختزل الليبواميد أثناء التحفيز، ثم تعيد نازعة هيدروجين الليبواميد أكسدته بالتزامن مع اختزال  $\text{NAD}^+$  إلى  $\text{NADH}$ . وهذه نقطة التقاء كيميائية حيوية مباشرة بين كيمياء الليبوات وزوج  $\text{NAD}$  للأكسدة والاختزال.

يرتبط حمض ألفا ليبويك من النمط R المُعطى كمكمل بهذه الكيمياء، لكنه ليس مطابقاً للعامل المساعد الليبويل المرتبط بالإنزيم. فالدخول والتنشيط والمعالجة داخل الميتوكوندريا والإدماج تميز الجزء المعطى عن المجموعة المساعدة المثبتة مسبقاً على معقد نازعة الهيدروجين. و لحمض ألفا ليبويك من النمط R أيضاً تأثيرات في الأكسدة والاختزال والإشارات تتجاوز تعويض العامل المساعد.

لذلك لا يكون إدراجه متماسكاً آلياً إلا عند التصريح بالقيد المفترض: ضعف أكسدة البيروفات، أو الحالة التأكسدية، أو قصور التعامل مع الليبوات، أو حلقة استقلابية أخرى محددة. أما القول العام بأن حمض ألفا ليبويك من النمط R لازم لاستيعاب  $\text{NAD}^+$  فيخلط عدة مستويات سببية، ولا ينبغي استخدامه.

## 9. PQQ والتكوين الحيوي للميتوكوندريا

يمكن لبيرولكينولين كينون التأثير في إشارات الأكسدة والاختزال والتكوين الحيوي للميتوكوندريا في الأنظمة الخلوية. وترتبط التجارب التعرض لـ PQQ بفسفرة CREB وزيادة تعبير PGC-1 $\alpha$  وعوامل التنفس النووية وآلية النسخ الميتوكوندري [12]. وهذا يحدد مساراً للإشارات قد تتغير من خلاله كمية الميتوكوندريا أو قدرتها على الصمود.

ليس PQQ عاملاً مساعداً لنقل الإلكترونات في الميتوكوندريا البشرية مماثلاً لـ NAD أو الإنزيم المساعد Q. ويجب الحفاظ على دقة تصنيفه البيولوجي والتعرض له وظيف أهدافه. كما أن زيادة إشارة التكوين الحيوي لا تساوي إنتاج ميتوكوندريا وظيفية: فسلامة DNA الميتوكوندري واستيراد البروتينات وبناء الأغشية والالتهام الذاتي للميتوكوندريا وتوصيل الركائز والطلب التنفسي تحدد ما إذا كانت زيادة المحتوى من هذه العضيات مفيدة.

لذلك قد يعمل PQQ بوصفه وحدة لتعديل الإشارات تستند إلى فرضية، وليس تجهيزاً إلزامياً لتسريب NAD. وينبغي تحديد النتيجة المتوقعة، مثل تغير مسار وظيفي أو استقلابي مُعتمد، وأن يؤدي عدم رصدها إلى إضعاف مبرر الاستمرار.

## 10. المغنيسيوم وMgATP وفرع NADP(H)

المغنيسيوم ليس محسناً لامتناس NAD<sup>+</sup> الوريدي. فالإعطاء الوريدي يتجاوز بالفعل الامتناس الهضمي، ويظل الانتقال من التعرض داخل الأوعية إلى الخلايا والعضيات محكوماً بالمعالجة خارج الخلايا والنقل عبر الأغشية وبيولوجيا المقصورات. للمغنيسيوم موقع سببي آخر. تستخدم التفاعلات المعتمدة على ATP داخل الخلايا عادة ATP المرتبط بالمغنيسيوم، ويحفز كيناز NAD البشري نقل الفوسفات من ATP إلى NAD<sup>+</sup> منتجاً NADP<sup>+</sup> وADP. ويتطلب الإنزيم البشري المراجع أيوناً معدنياً موجباً ثنائي التكافؤ؛ وكان كيناز NAD المعزول من العدلات البشرية معتمداً اعتماداً صارماً على Mg<sup>2+</sup> ضمن شروط الاختبار المنشورة [20,21].

ينشئ هذا التفاعل جسراً كيميائياً حيوياً مباشراً من مخزون NAD<sup>+</sup> إلى NADP(H). ويوفر NADPH القدرة الاختزالية لمختزلة الغلوتاثيون وأنظمة الثيوريدوكسين والتصنيع الحيوي الاختزالي وتفاعلات متعددة مضادة للأكسدة. والجسر محدد: يتطلب تصنيع NADP<sup>+</sup> كيناز NAD وATP وأيوناً موجباً ثنائي التكافؤ ملائماً. لكن الاستدلال الأوسع يجب أن يبقى مشروطاً. فوجود كيمياء تعتمد على المغنيسيوم لا يُظهر أن المغنيسيوم هو العامل المقيد لدى شخص معين، أو أن جرعته الوريدية تصحح المقصورة الخلوية المعنية، أو أن إعطاءه بعد التسريب يزيد الأثر السريري لـ NAD<sup>+</sup> المعطى.

أما فرضية التحمل فهي منفصلة أيضاً. أبلغت دراسة بشرية استعادية صغيرة عن غثيان وتقلصات بطنية وإسهال وقيء وزيادة معدل القلب وضغط صدري أثناء تسريب NAD<sup>+</sup>، وكانت الأعراض تحدث زمن التسريب [22]. ولم تتضمن مقارنة بالمغنيسيوم، ولذلك لا تستطيع إثبات الوقاية به. قد يُستخدم المغنيسيوم قبل NAD<sup>+</sup> كفرضية سريرية تسترشد بالفيزيولوجيا، وبالسياق العصبي العضلي والعضلات الملساء والشوارد؛ لكن يجب تسميته كذلك، مع ذكر التعرض وموانع الاستعمال والنتيجة المتوقعة على التحمل. والمغنيسيوم بعد NAD<sup>+</sup> هو بالمثل فرضية دعم آلي تتمحور حول MgATP وكيناز NAD، وليس دليلاً على تحسن امتصاص NAD<sup>+</sup> أو احتباسه أو فعاليته السريرية.

## 11. ترتيب التدخلات وفق الأكسدة والاختزال والغلوتاثيون

الغلوتاثيون هو المنظم الثيولي منخفض الوزن الجزيئي الرئيسي في كثير من المقصورات الخلوية. وتشارك صورته المختزلة والمؤكسدة في إزالة سمية البيروكسيدات والمحافظة على حالة مجموعات الثيول في البروتينات. ويوفر NADPH، لا NADH، القدرة الاختزالية لمختزلة الغلوتاثيون. لذلك ترتبط أنظمة NAD<sup>+</sup> وNADH وNADP<sup>+</sup> وNADPH والغلوتاثيون بعضها ببعض، لكنها ليست قابلة للاستبدال.

قد يستند بروتوكول يفصل أيام إعطاء الغلوتاثيون عن أيام تسريب  $NAD^+$  إلى اعتبارات تشغيلية أو اعتبارات التحمل، لكن الكيمياء الحيوية وحدها لا تفرض جدولاً زمنياً موحداً. ويجب أن يحدد تغيير ترتيب التدخلات وفق الأكسدة والاختزال أي تفاعل أو عبء تأكسدي عابر أو قياس يُتوقع أن يتغير عند الفصل بين المركبين. ومن دون هذه الحلقة يكون التوقيت عرماً تتبعه العيادة، لا قانوناً آلياً.

أقوى موقف علمي هو الحفاظ على هذا التمييز. قد يكون دعم الغلوتاثيون ذا صلة عندما يُرجح أن العبء التأكسدي أو القدرة على التصنيع أو إتاحة السيستئين أو حالة الغلوتاثيون التأكسدية الاختزالية تمثل عاملاً مقيداً. ولا ينبغي عرضه تلقائياً بوصفه معادلاً لاندفاع تأكسدي متوقع تسببه كل جلسة تسريب  $NAD^+$ .

## 12. الفيزيولوجيا المتكاملة: البيئة الفردية تحدد الاختناق

قد يواجه التعرض نفسه بينات كيميائية حيوية مختلفة. فالالتهاب قد يزيد CD38، وضرب DNA قد يرفع الطلب على PARP. وقد يغير سوء النوم واضطراب الساعة اليومية التذبذب المرتبط بـ NAMPT. ويغير استقلاب الكحول حالة الأكسدة والاختزال الكبدية، وتغير مقاومة الإنسولين تدفق الركائز. وقد يقيد نقص المغذيات الدقيقة نازعات الهيدروجين أو المثيلة أو الأنظمة المضادة للأكسدة. كما قد يقلل تراجع اللياقة الطلب على الميتوكوندريا حتى عندما تكون الآليات الجزيئية موجودة.

لهذا لا يمكن إلحاق الصيام وتمارين المنطقة 2 وتمارين المقاومة والإجهاد الحراري وانتظام النوم والتغذية بتركيبة  $NAD$  موحدة للجميع. فكل منها يغير الفيزيولوجيا عبر مسارات متعددة. وقد تحسن حساسية الإنسولين أو الطلب الميتوكوندري أو وظيفة الأوعية أو إشارات الالتئام الذاتي أو التنظيم اليومي؛ لكنها قد تكون غير ملائمة أيضاً في نقص التغذية أو المرض الحاد أو عدم استقرار الجهاز العصبي الذاتي أو فرط الحمل التدريبي. يُختار التدخل تبعاً للقيد.

يفصل الإطار الدقيق بين العجز والإيصال والتوزع والاستنزاف والاستجابة المثبتة. ثم يضيف طبقة الاستفادة: هل تستطيع المقصورة المعنية تحويل إتاحة  $NAD$  إلى تدفق للأكسدة والاختزال من دون أن تحدها ركيزة أخرى أو ناقل أو إنزيم أو حامل إلكترونات أو مشكلة في إمداد الأكسجين؟ يمنع هذا السؤال أن تصبح زيادة الجرعة الإجابة التلقائية عن خلل المنظومة.

## 13. مصفوفة القرار القائمة على الآليات

تُبحث وحدة لضبط الاستهلاك عندما يُرجح أن يهيمن الالتهاب أو إشارات الشخوخة الخلوية أو الطلب المرتبط بضرر DNA أو مسار آخر لتحليل  $NAD$  على الاستعادة. ويجب أن يميز مقياسها بين بيولوجيا الهدف والتغير غير النوعي في الأعراض. وتُبحث وحدة للاستمرارية عندما يستطيع الإمداد المستدام بالطليعة اختبار قيد في التوريد. وتُبحث وحدة للمثيلة عندما يجعل تدفق NNMT أو الهوموسيستئين أو الحالة الغذائية أو السياق الكبدي توازن مانحي الميثيل مهماً. وتُبحث وحدة للاستفادة الميتوكوندريّة عندما يُرجح أن الحلقة من أكسدة الركائز إلى نقل الإلكترونات هي العامل المقيد. ولا تُبحث وحدة للمغنيسيوم إلا عندما تجعل حالته أو الوظيفة المعتمدة على MgATP أو السياق الشاردي أو فرضية تحمل محددة هذه الحلقة معقولة؛ فكيمياء  $NAD$  الحيوية وحدها لا تشخص قيداً في المغنيسيوم.

لكل وحدة حد لا يجوز تجاوزه. فيبيولوجيا CD38 لا تجيز جرعة أيبجينين غير متحققة. وتفاعل NNMT لا يجيز الإضافة التلقائية لـ TMG. ودور الإنزيم المساعد Q لا يشخص نقص CoQ. وكيمياء الليبوات لا تثبت دخول حمض ألفا ليبويك الفموي من النمط R إلى المعقدات الإنزيمية. وإشارات PGC-1alpha لا تثبت تكويناً ميتوكوندرياً مفيداً. هذه الحدود ليست تشككاً للزينة، بل تحافظ على العمق السببي الدقيق الذي تسمح به كل حقيقة.

لا يبرّر الجمع إلا بعد توضيح فرضيات المكونات. وعندما يُرجح تزامن عدة اختناقات، ينبغي ترتيب التدخلات لتعظيم المعلومات: تصحيح نقص في خطوة سابقة، وتثبيت مسارات الاستنزاف الكبرى، وإدخال وحدة واحدة قادرة على التمييز متى أمكن، ثم رصد المسار المتوقع. فالتركيبية التي لا يمكن تفكيك أثرها لا تعلّم المنظومة أي جزء كان فعالاً.

## 14. الدحض عبر المتابعة الزمنية

يصح البرنامج القائم على الآليات علماً سريراً عندما يحدد مسبقاً ما الذي سٌحسب ضد فرضيته. فإذا اقترح تعديل يستهدف CD38، وجب تحديد المؤشر البديل المتاح أو النتيجة الوظيفية المتوقع تغييرها، مع الإقرار بأن للأيبجينين أفعالاً مستقلة عن CD38. وإذا اقترح دعم مانحي الميثيل، فينبغي أن تتجه حالة الهوموسيستين وفيتامينات B والدهون بصورة متسقة. وإذا اقترحت الاستفادة الميتوكوندرية، فينبغي أن تتحسن الوظيفة من دون أدلة على تفاقم عدم تحمل الركائز أو فرط التدريب أو عدم استقرار الأكسدة والاختزال. وإذا اقترح المغنيسيوم لتحمل التسريب، فيجب تسجيل توقيت الأعراض ومعدل التسريب والتعرض للمغنيسيوم ومعيار الفشل المحدد سلفاً؛ ولا يجوز إعادة تسمية تحسن التحمل دليلاً على زيادة وصول NAD+ إلى داخل الخلايا.

ليست النتيجة المعنية بالضرورة متوسطاً سكانياً، وليست شهادة انطباعية. إنها مسار مؤرخ داخل الشخص نفسه، بتعريفات ثابتة وتتابع زمني معقول، مع توثيق الالتزام والتعرض، وتحديد التغيرات المترامنة، وقاعدة صريحة للتوقف أو التعديل. قد تشير حركة المؤشر الحيوي من دون اتساق وظيفي إلى حدوث تأثير كيميائي حيوي لا إلى النجاح. وقد يعني تحسن الوظيفة من دون التغير الكيميائي الحيوي المتوقع أن الآلية الأصلية كانت خاطئة.

تظل الدراسات البشرية النهائية مفيدة: يمكنها تقدير تواتر الانتقال إلى التطبيق وحجمه لتدخل محدد، وكشف أضرار لا تتنبأ بها آلية ضيقة. وتبقى نهائية لأنها لا تستطيع بمفردها تحديد الهوية الكيميائية، أو إصلاح التعرض غير الكافي، أو تفسير السببية. يحدد التسلسل الكامل قوة الاستنتاج، لا أي طبقة منفردة منه.

## 15. الخلاصة العلمية

تحسين استعادة NAD+ لا يساوي تعظيم إيصاله. إنه تنسيق منضبط بين الإمداد والوصول إلى المقصورات والاستهلاك النشط وتوازن مانحي الميثيل وآليات الأكسدة والاختزال الميتوكوندرية والاستجابة المقاسة. وتكون السلسلة السببية أقوى عندما تُحدد بدقة هوية الجزيء والتفاعل والهدف والمقصورة والتعرض الممكن بلوغه.

يوفر CD38 هدفاً موثقاً لضبط الاستهلاك، ويوفر الأيبجينين مرشحاً حقيقياً للتعديل لكنه غير مكتمل فارماكولوجياً. ويربط NNMT كيميائياً حيواً التخلص من النيكوتيناميد بتوازن الميثيل؛ أما TMG فهو أداة مشروطة لإعادة المثيلة، لا مرافق إلزامي. يشارك المغنيسيوم في كيمياء MgATP وتفاعل كيناز NAD الذي ينشئ فرع NADP(H)، لكن ذلك لا يجعله مرافقاً عاماً لـ NAD+ ولا يثبت تحسين الامتصاص. ويشغل الإنزيم المساعد Q والليبوات موقعين لا غنى عنهما

في استقلاب الطاقة، لكن التعويض يعتمد على كون خطوتيهما مقيّدتين فعلاً. ويمكن لـPQQ تعديل الإشارات الميتوكوندرية، لكنه ليس جزءاً أساسياً من منظومة NAD. ويمكن لـNR وNMN توفير إمداد مستدام للمسارات، لكن لا يجوز افتراض تصحيحهما لكل نسيج أو عرض.

لذلك فالمبدأ العملي مقتصد وصارم: تحديد الحلقة المقيّدة، واستخدام أصغر وحدة متماسكة، والحفاظ على إمكانية نسبة الأثر إلى سببه، والسماح للملاحظة الزمنية بدحض النموذج. هكذا تصبح أداة دعم البروتوكول طبياً قائماً على الآليات، من دون أن تتحول إلى كتيب ترويجي للمكملات.

# المراجع

- [1] Kory N, et al. MCART1/SLC25A51 is required for mitochondrial NAD transport. *Sci Adv.* 2020;6:eabe5310. PMID: 33087354.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087354/>
- [2] Grant R, et al. Changes in the human plasma and urine NAD<sup>+</sup> metabolome during a six-hour intravenous infusion. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:257. PMID: 31572171.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31572171/>
- [3] Chini CCS, et al. CD38 ecto-enzyme in immune cells is induced during aging and regulates NAD<sup>+</sup> and NMN levels. *Nat Metab.* 2020;2:1284-1304. PMID: 33199925.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199925/>
- [4] Covarrubias AJ, et al. Senescent cells promote tissue NAD<sup>+</sup> decline during ageing via activation of CD38+ macrophages. *Nat Metab.* 2020;2:1265-1283. PMID: 33199924.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199924/>
- [5] Escande C, et al. Flavonoid apigenin is an inhibitor of the NAD<sup>+</sup>ase CD38. *Diabetes.* 2013;62:1084-1093. PMID: 23172919.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23172919/>
- [6] Lauritzen KH, et al. Apigenin inhibits NLRP3 inflammasome activation in monocytes and macrophages independently of CD38. *Front Immunol.* 2024;15:1497984. PMID: 39840045.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39840045/>
- [7] Eckert MA, et al. Nicotinamide N-methyltransferase at the crossroads between cellular metabolism and epigenetic regulation. *Pharmacol Ther.* 2021;221:107750. PMID: 33453420.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33453420/>
- [8] McRae MP. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine: a meta-analysis. *J Chiropr Med.* 2013;12:20-25. PMID: 23997720.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23997720/>
- [9] Olthof MR, et al. Effect of homocysteine-lowering nutrients on blood lipids. *PLoS Med.* 2005;2:e135. PMID: 15916468.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15916468/>
- [10] Trammell SAJ, et al. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nat Commun.* 2016;7:12948. PMID: 27721479.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27721479/>
- [11] Martens CR, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation elevates NAD<sup>+</sup> in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun.* 2018;9:1286. PMID: 29599478.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599478/>
- [12] Chowanadisai W, et al. PQQ stimulates mitochondrial biogenesis through CREB phosphorylation and PGC-1alpha expression. *J Biol Chem.* 2010;285:142-152. PMID: 19861415.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861415/>
- [13] Hernandez-Camacho JD, et al. Coenzyme Q10 supplementation and exercise in healthy humans. *Curr Drug Metab.* 2015;16:870-888. PMID: 26526835.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526835/>

- [14] Maczurek A, et al. Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60:1463-1470. PMID: 18655815.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18655815/>
- [15] Chini C, et al. The NADase CD38 is induced by factors secreted from senescent cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;513:486-493. PMID: 30975470.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975470/>
- [16] Roboon J, et al. CD38 inhibition and nicotinamide riboside suppress neuroinflammation by increasing NAD. *Glia.* 2021;69:1655-1671. PMID: 33871064.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33871064/>
- [17] Sun X, et al. Apigenin alleviates oxidative-stress-induced cellular senescence via the SIRT1-NAD<sup>+</sup>-CD38 axis. *Am J Chin Med.* 2021. PMID: 34049472.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34049472/>
- [18] Alcazar-Fabra M, et al. Coenzyme Q, oxidative stress and aging. *Mitochondrion.* 2007;7 Suppl:S34-S40. PMID: 17482528.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17482528/>
- [19] Walgren JL, et al. Effect of R(+)-alpha-lipoic acid on pyruvate metabolism and fatty acid oxidation in rat hepatocytes. *Metabolism.* 2004;53:165-173. PMID: 14767867.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14767867/>
- [20] Williams MB, Jones HP. Calmodulin-dependent NAD kinase of human neutrophils. *Arch Biochem Biophys.* 1985;237(1):80-87. DOI: 10.1016/0003-9861(85)90256-5. PMID: 2982330.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2982330/>
- [21] UniProt Consortium. NADK\_HUMAN (O95544): reviewed human NAD kinase catalytic reaction and divalent-metal requirement. UniProtKB/Swiss-Prot. Accessed 13 August 2026.  
<https://www.uniprot.org/uniprotkb/O95544/entry>
- [22] Reyna M, et al. Intravenous infusion of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) versus nicotinamide riboside (NR): a retrospective tolerability pilot study in a real-world setting. *Front Aging.* 2026;7:1652582. DOI: 10.3389/fragi.2026.1652582. PMID: 41704678.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41704678/>