

استعادة ثنائي نوكلئوتيد النيكوتيناميد والأدينين من منظور الآليات الحيوية والطب السريري

دراسة متكاملة للكيمياء الحيوية لـ NAD^+ ، وتوزعه بين الحيزات الخلوية، والتعرض الناتج عن إعطائه وريدًا، واستمرار الإمداد بسلائفه الفموية، ومنظومة مانحات الميثيل، وجودة المستحضرات المركبة صيدلانيًا، والاستدلال السريري عبر المتابعة الزمنية

المؤلفة: Valentine Wibowo، باحثة سريرية

الانتماء المؤسسي: Klinik Terrain Clinical Intelligence Unit، Klinik Pratama Cepat Sehat، بالي، إندونيسيا

المراجع الطبي: dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH. اكتملت المراجعة الطبية ووُفِّعت الموافقة النهائية

حالة الوثيقة: دراسة علمية نهائية معتمدة للنشر

الإصدار: 3.1، نهائي

آخر تاريخ للبحث في الأدلة: 12 أغسطس 2026

الاستخدام المقصود: وضع المبادئ العلمية، وتعليم الأطباء، وتخطيط البحوث، والاستدلال السريري المنظم. ليست وصفة عامة للجميع ولا بديلًا عن تقييم الطبيب.

نوع المخطوطة: دراسة منظمة للآليات الحيوية وانتقالها إلى التطبيق السريري؛ وليست مراجعة منهجية أو دليل ممارسة سريرية أو مادة ترويجية.

أُعدت الترجمة العربية الكاملة في 14 سبتمبر 2026 تتعلق ببيانات الاعتماد والتحقق الواردة في هذه الترجمة بالمخطوطة الإنجليزية الأصلية.

الملخص

يحتل ثنائي نوكلوتيد النيكوتيناميد والأدينين (NAD+) موقعًا غير معتاد في بيولوجيا الإنسان. فهو في الوقت نفسه عامل مساعد في تفاعلات الأكسدة والاختزال، وأحد محددات نقل الطاقة، وركيزة لإنزيمات الإشارات والإصلاح، ومستقلب يتغير معناه الحيوي بحسب النسيج والحيز الخلوي وحالة الأكسدة والاختزال وسرعتي التصنيع والاستهلاك. وهذا يجعل استعادة NAD+ استراتيجية سريرية معقولة، لكنه يجعل الاستدلال المبسط غير موثوق أيضًا. ارتفاع NAD+ في الدم الكامل دليل على إحداث الأثر الكيميائي الحيوي المستهدف؛ وليس بحد ذاته إثباتًا لاستعادة وظيفة الميتوكوندريا أو زوال الأعراض أو تعديل مسار المرض.

تدمج هذه الدراسة ستة مجالات من الأدلة: الكيمياء الحيوية الراسخة، والتوزيع الخلوي وداخل الخلايا، وعلم الأدوية المرتبط بطريق الإعطاء، وبيانات التدخلات البشرية، والسلامة والأدلة المضادة، واستجابة المريض عبر الزمن. تُسجل الموافقة التنظيمية بوصفها حقيقة تشغيلية، لكنها لا تُستخدم بديلًا عن الحقيقة الكيميائية الحيوية أو القيمة السريرية. وبالمقابل، لا تُرقى معقولة الآلية تلقائيًا إلى فعالية سريرية. يُنسب كل استنتاج إلى المستوى الذي تدعمه الأدلة بالفعل.

الطرح السريري المحوري هو أن استعادة NAD+ تُفهم على نحو أفضل بوصفها منظومة متكاملة لا منتجًا واحدًا. يُحدث NAD+ الوريدي تعرضًا حادًا خارج الخلايا، ويُستقلب سريعًا، وغالبًا ما تحد قابلية التحمل من سرعة تسريبه. ويمكن لريبوسيد النيكوتيناميد (NR) وأحادي نوكلوتيد النيكوتيناميد (NMN) الفمويين إحداث تغيرات أبطأ وأكثر استمرارية في مجموعة مستقبلات NAD في الدوران، مع تغيرات قابلة للقياس في العضلات الهيكلية أو إشارات مرتبطة بـ NAD في الدماغ في دراسات مختارة. ثلاثي ميثيل الغليسين (TMG، البيتين) ليس مرافقًا إلزاميًا. إنه تدخل مشروط لتوفير مجموعات الميثيل، تتوقف مبرراته على التخلص من النيكوتيناميد، والهوموسيستين، وحالة الفولات وفيتامين B12، ووظائف الكبد والكلية، والإمداد الغذائي بمجموعات الميثيل، ومسار تغير دهون الدم.

تدعم التجارب البشرية باستمرار إحداث NR و NMN للأثر الكيميائي الحيوي المستهدف، بينما تبقى النتائج الوظيفية متفاوتة ومرتبطة بالفئة المدروسة، وكثيرًا ما تكون سلبية. أما الأدلة المتعلقة بـ NAD+ الوريدي نفسه فأقل بكثير: تُظهر دراسة استطلاعية صغيرة للمستقلبات اختفاء السريع من البلازما وتكوّن مستقبلات لاحقة، وتوثق سلسلة سريرية استعادية أعراضًا هضمية وضغطًا صدريًا مرتبطين بسرعة التسريب، مع إطالة مدة التسريب. ولا توجد تجارب قوية على النتائج تثبت أن NAD+ الوريدي علاج عام للتعب أو ضبابية التفكير أو الشيخوخة أو الإدمان.

لذلك تقترح Clinic Terrain نموذج NAD-5D للاستدلال السريري: النقص (Deficit)، والإيصال (Delivery)، والتوزيع (Distribution)، والاستنزاف (Drain)، والاستجابة المثبتة (Demonstrated response). يمنع هذا النموذج الخطأ الشائع المتمثل في مساواة الإعطاء بالإيصال داخل الخلايا، أو مساواة الأثر الكيميائي الحيوي بفائدة للمريض، أو اعتبار الاستجابة الأولية استعادة مستدامة. تكون الرعاية الموجهة إلى NAD أكثر قابلية للتبرير حين تُدمج في برنامج محدد الآلية، مضبوط الجودة، وقابل لدحض فرضيته بالمتابعة الزمنية.

النتائج الرئيسية

NAD شبكة موزعة بين حيزات متعددة، وليس كمية واحدة في الدوران. تتواصل مخزونات في السييتوسول والنواة والميتوكوندريا، لكنها لا تحل محل بعضها. ولا يجوز تحويل تحقق الأثر المستهدف في الدم تلقائيًا إلى إثبات لاستعادة النسيج أو العضية الخلوية.

NAD في الدم الكامل مؤشر على التعرض، وليس مؤشرًا معتمدًا لشيخوخة الإنسان. وجد تحليل أُجري عام 2026 وشمل سبع مجموعات أن NAD في الدم الكامل ظل ثابتًا بصورة لافتة مع العمر وتدخلات نمط الحياة، مع احتفاظه بالاستجابة لـ NR [43]. وتبدو نتائج الأنسجة البشرية أكثر تباينًا، وتتأثر بقوة بالنسيج والجنس ومادة العينة وطريقة القياس [44-46].

يحدث NAD الوريدي تعرضًا وعائيًا مضبوطًا، ولا يثبت إيصال الجزيء سليمًا إلى داخل الخلايا. توثق الدراسة البشرية الرئيسية للمستقبلات اختفائه السريع من البلازما وتكوّن مستقبلات لاحقة [6]. ولا تزال الأدلة المضبوطة على النتائج غائبة عن الادعاءات العامة المتعلقة بالتعب أو ضبابية التفكير أو الإدمان أو الشيخوخة الصحية.

يؤثر NR وNMN الفمويان بصورة موثوقة في مجموعة مستقبلات NAD في الدوران. وثبتت بعض الدراسات أثرًا في العضلات أو الدماغ، لكن النتائج السريرية تتراوح بين إشارات إيجابية ونتائج أولية سلبية صريحة -40,53-24,38-11 [55].

استخدام TMG مشروط. يربط NNMT آليًا بين دوران NAD وأيض الكربون الأحادي، لكن البيانات البشرية لا تدعم الإلزام بمكملات مانحات الميثيل. ويتحدد مدى ملاءمتها بالهوموسيستين، وحالة فيتامينات B، والغذاء، وسياق الكبد والكلى، واستجابة دهون الدم [25-29,40].

يتطلب السرطان تحليلًا بحسب السياق. فقد يدعم NAD قدرة الأنسجة الطبيعية على الصمود، أو إصلاح DNA، أو الاستجابة للعلاج؛ وقد يدعم أيضًا أيض الورم ومقاومة العلاج في النماذج التجريبية. ويجب أن يُبنى تحليل المخاطر على نوع الورم وحالة المرض وآلية العلاج [31-37].

الوحدة السريرية القابلة للتبرير هي تجربة علاجية تُتابع عبر الزمن وتقبل الدحض. يفصل نموذج NAD-5D لدى Clinic Terrain بين النقص والإيصال والتوزع والاستنزاف والاستجابة المثبتة، وبشروط تتبع المنتج، وتحديد النتائج مسبقًا، ووضع قواعد للإيقاف.

المحتويات

الغرض والنطاق

بناء الأدلة ومنهج الاستدلال العلمي

NAD+ عاملاً مساعداً للأكسدة والاختزال وركيزة تُستهلك

مسارات التصنيع الحيوي ومنظومة إعادة التدوير

التوزع بين الحيزات الخلوية

علم القياس وتفسير المؤشرات الحيوية

الشيخوخة والاستنزاف النشط لـ NAD

NAD+ الوريدي

NR و NMN الفمويان

أيض الكربون الأحادي والاستخدام المشروط لـ TMG

نموذج NAD-5D للاستدلال السريري

الأنماط السريرية والفرضيات القابلة للاختبار

طب الأورام

جودة المستحضرات المركبة صيدلانيًا

القياس والدحض عبر المتابعة الزمنية

بروتوكول استباقي لبناء المعرفة السريرية

أطلس الأدلة البشرية

مصفوفة الادعاءات والأدلة والأدلة المضادة

المناقشة

الاستنتاجات

التأليف والإفصاحات والتحقق

المراجع

1. الغرض والنطاق

هذه دراسة سريرية تتمحور حول الآليات؛ وليست ورقة تسويقية أو دليلاً تقليدياً للفعالية. وهي تتناول أربعة أسئلة:

ما الحقائق البيولوجية الراسخة بشأن تصنيع NAD^+ ونقله وتوزعه بين الحيزات واستهلاكه؟

لأي تعرض يخضع الجسم فعلاً عبر كل طريق من طرق الإعطاء؟

ما النتائج البشرية التي ثبتت، وما النتائج التي لا تزال إشارات، وما الاستنتاجات التي تتجاوز الأدلة دون سند؟

كيف يحدد الطبيب ما إذا كانت الاستراتيجية الموجهة إلى NAD متسقة مع حالة مريض بعينه، وما إذا كانت تحقق أثراً؟

تشمل الدراسة NAD^+ الوريدي و NMN الفموي و NR الفموي والدعم المشروط بمانحات الميثيل. ولا تعتبر جميع مشتقات فيتامين B3 قابلة للتبادل. فحمض النيكوتينيك والنيكوتيناميد و NR و NMN و $NADH$ و NAD^+ تدخل الشبكة عبر إنزيمات مختلفة، وتنتج مستقبلات مختلفة، ولها خصائص متفاوتة من حيث التحمل والأدلة.

تفصل المخطوطة عمداً بين ثلاثة أسئلة كثيراً ما تُدمج:

هل يستطيع الجزيء أو السلف تغيير مجموعة مستقبلات NAD ؟

هل يحدث هذا التغيير أثراً في النسيج والآلية المقصودين؟

هل ينتج عن هذا الأثر تحسن سريري مهم ومستدام؟

الإجابة بالإيجاب عند أحد المستويات لا تحسم المستوى التالي.

2. بناء الأدلة ومنهج الاستدلال العلمي

2.1 مصادر الأدلة

بُنيت قاعدة الأدلة من:

عمليات بحث موجهة في PubMed/MEDLINE حتى 12 أغسطس 2026؛

دراسات أصلية في الكيمياء الحيوية والنقل؛

تجارب بشرية عشوائية ومضبوطة على NR و NMN ؛

دراسات بشرية على الحرائك الدوائية والمستقبلات وقابلية التحمل للمركبات المرتبطة بـ NAD عند إعطائها وريدياً؛

مراجعات منهجية لرسم خريطة التجارب البشرية وتحديد النتائج غير المتوافقة؛

المجموعة العلمية الداخلية لدى Clinic Terrain المتعلقة بالميتوكوندريا وبيولوجيا الأكسدة والاختزال والمثيلة والخلفية الأيضية وطلب الأورام والممارسة الوريدية.

كانت مجموعات مفاهيم البحث الرئيسية كما يلي:

NAD metabolism AND compartmentation AND salvage AND NAMPT AND NMNAT;

SLC25A51 AND mitochondrial NAD transport;

CD38 AND NAD decline AND aging AND senescence;

intravenous NAD AND human AND metabolome OR tolerability;

nicotinamide riboside AND randomized controlled trial AND human;

nicotinamide mononucleotide AND randomized controlled trial AND human;

NNMT AND methylation AND SAM AND SAH AND homocysteine;

betaine OR trimethylglycine AND homocysteine AND lipids;

NAD precursor AND cancer AND tumor metabolism OR chemotherapy resistance.

لا تُقدّم هذه الوثيقة بوصفها مراجعة منهجية وفق PRISMA، بل دراسة منظمة للآليات. ومع ذلك، تُذكر بوضوح قابلية إعادة البحث، وآخر تاريخ للأدلة، ونوع الدراسة، والأدلة المضادة، بحيث يمكن تدقيق التحديثات اللاحقة.

2.1.1 قواعد الأهلية واستخراج البيانات

أعطيت الأولوية للتجارب البشرية الأصلية في الادعاءات السريرية، وللدراسات الأصلية في الكيمياء الحيوية وتتبع النظائر والوراثة والنقل في الادعاءات الآلية. استُخدمت المراجعات المنهجية للعثور على التجارب، واختبار بقاء الاستنتاج السردي بعد تجميع البيانات، وتحديد الاختلافات؛ ولم تُستبدل بها الدراسات الأصلية حين تتوافر تجربة محورية. وحُفظت بالدراسات الحيوانية والخلوية فقط عندما تثبت آلية أو توزعًا أو حدًا متعلقًا بالسلامة يتعذر أخلاقيًا أو عمليًا تحديده أولًا في البشر.

ركز استخراج البيانات من كل دراسة بشرية على الفئة المدروسة، وحجم العينة العشوائية، والمقارن، والتدخل، والمدة، والنتيجة الأولية المحددة مسبقًا، والنتيجة الكمية، والأحداث الصارة، والانسحاب، والتمويل، وتعارض المصالح المعلن. وتُوسم النتائج الثانوية والاستكشافية بصفحتها تلك. لا يُعد التغير الدال إحصائيًا داخل المجموعة دليلًا على أثر علاجي إذا كانت المقارنة ذات الصلة بين المجموعات سلبية. ولا يُعاد وصف تغير مؤشر حيوي على أنه فعالية سريرية.

2.1.2 ضبط التحيز

أُجري بحث مضاد نشط عن خمسة تشوهات متكررة: اختلال القيم الأساسية في التجارب الصغيرة، وتعدد المقارنات دون تصحيح، وتعارض مصالح الجهات الراعية أو المخترعين، وآثار التدريب والتوقع، والتركيز الانتقائي على المستجيبين أو النتائج الثانوية. وأُبقيت عمدًا التجارب ذات النتائج السلبية. وهذا ضروري في مجال يشيع فيه الأثر الكيميائي الحيوي المستهدف، وتصغر فيه العينات، وقد تختلط فيه مراتب النتائج.

2.1.3 مجالات الأدلة

تدمج الدراسة الأدلة بحسب المجال بدل السماح لمؤسسة واحدة باحتكار الحقيقة: الهوية الكيميائية والتكافؤ الستوكيومترية، والآلية الخلوية، والحرث الدوائية البشرية والأثر في الأنسجة، والنتائج السريرية المضبوطة، والسلامة والأدلة المضادة، وجودة المستحضر، والاستجابة المتكررة عبر الزمن. تُذكر الحالة التنظيمية حين تكون ذات صلة تشغيلية، لكنها لا تُمنح وزنًا علميًا.

2.2 مراتب الاستدلال

لا تساوي Clinic Terrain بين القرار التنظيمي والحقيقة العلمية. فترخيص التسويق وتصنيف المنتج ووضعه الإداري أمور ذات صلة بالتشغيل القانوني والإفصاح، لكنها لا تحمل وزنًا في تقرير وجود آلية كيميائية حيوية.

تُرتب مراتب الاستدلال العلمي على النحو التالي:

الهوية الكيميائية والكيميائية الحيوية: ثبوت الجزيء والتفاعل والإنزيم والنسب الستوكيومترية.

الآلية الخلوية: عمل المسار ضمن نظام بيولوجي محدد.

التوزع والتأثير في الهدف: وصول التدخل المعطى إلى الحيز المعني أو تغييره، أو تغييره مؤشراً بديلاً يمكن تبريره.

الاستجابة البيولوجية الوظيفية: تغير الأيض أو الإشارات أو الوظيفة الفسيولوجية في الاتجاه المتوقع.

النتيجة المهمة للمريض: تحسن مهم في الأعراض أو الأداء أو مقاييس المرض أو جودة الحياة.

الاستمرار وقابلية التكرار: بقاء الأثر، أو عودته عند إعادة التعرض، أو إمكان تعميمه خارج مجموعة ضيقة.

لا تُهمل المستويات الأدنى لمجرد غياب تجربة كبيرة على النتائج. ولا تُفترض المستويات الأعلى لمجرد قوة المستويات الأدنى.

2.2.1 محور مستقل للتحقق السريري

يجيب العمق السببي والتحقق السريري عن سؤالين مختلفين، ولذلك يُبلَّغ عنهما بصورة مستقلة. يصف العمق السببي الهوية والآلية والتوزع والاستجابة البيولوجية. ويصف التحقق السريري قوة الأدلة البشرية على النتائج المهمة للمريض، بالنسبة إلى التدخل وطريق الإعطاء والفئة والنتيجة المحددة. ولا يحل أحد المحورين محل الآخر.

الفئة السريرية	الأدلة على النتائج البشرية	الاستنتاج المسموح	العقد الرئيسي
A	نتائج بشرية مضبوطة ومتكررة، مع قدرة إحصائية كافية	تقدير أثر خاص بالفئة والتدخل وطريق الإعطاء والاستطباب	لا يتنبأ بكل استجابة فردية ولا يثبت جميع الآليات
B	دراسة بشرية مضبوطة أو تجارب متقاربة النتائج مع قيود مهمة	إشارة إلى نتيجة بشرية أو أثر مستهدف قوي	قد تكون القدرة الإحصائية أو المدة أو النتيجة أو المقارن أو التكرار محدودة
C	ملاحظة بشرية غير مضبوطة أو دراسة فسيولوجية صغيرة	إمكان التطبيق أو التباين أو إشارة سلامة أو فرضية	لا تعزل الأثر العلاجي بصورة موثوقة
D	لا توجد نتيجة علاجية مباشرة؛ توجد فقط علاقة داخلية بشرية أو تعرض قريب	صلة بالسياق البشري	يبقى أثر العلاج الخارجي غير مختبر
E	لا توجد أدلة بشرية كافية على التعرض أو النتائج للتدخل وطريق الإعطاء المحددين	طرح بحثي فقط	لا تسد الفجوة أدلة قريبة من حيث الهوية أو الطريق أو النموذج

قد تتوافق آلية كيميائية حيوية قوية مع تحقق سريري من الفئة D أو E. وبالمقابل، لا تصلح نتيجة سريرية مضبوطة خللاً في الهوية الجزيئية أو التعرض أو تطابق طريق الإعطاء. هذا النظام ثنائي المحور هو الإطار المعرفي نفسه المستخدم في دراسة Clinic Terrain الخاصة بالبيبتيدات، ويطبق هنا على تدخلات NAD على مستوى كل ادعاء.

2.3 لغة التعبير عن اليقين

راسخ: ثبت مرارًا بقياس مباشر، دون تناقض كبير.

مدعوم: توجد أدلة متسقة من أكثر من مجال، مع بقاء قدر من عدم اليقين.

إشارة: نتيجة تستحق الاختبار، لكنها ليست مستقرة بما يكفي لاستنتاج واسع.

مشروط: يُرجح اعتماده على النمط السريري أو الطريق أو الجرعة أو النسيج أو الحالة الأساسية.

غير محسوم: الأدلة قليلة أو متناقضة أو مقاسة بمؤشرات بديلة غير كافية.

مدحوض بوصفه ادعاءً عامًا: تتعارض الأدلة مباشرة مع الصياغة الواسعة، حتى لو ظلت سياقات أضيق معقولة.

3. NAD+ عاملاً مساعدًا للأكسدة والاختزال وركيزة تُستهلك

يشكل NAD^+ و $NADH$ زوجًا للأكسدة والاختزال له دور محوري في تحليل الجلوكوز، وأكسدة البيروفات، ودورة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل، وأكسدة بيتا، والفسفرة التأكسدية. يقبل NAD^+ أيون هيدريد فيتحول إلى $NADH$ ، وينقل $NADH$ المكافئات المختزلة نحو سلسلة نقل الإلكترون الميتوكوندرية أو تفاعلات أكسدة واختزال أخرى. لذا فإن كمية NAD الكلية ليست سوى بُعد واحد. وقد تكون نسبة $NAD^+/NADH$ ، ومعدل التدفق عبر المخزون، وحالة الأكسدة والاختزال في كل حيز، مهمة بقدر التركيز الكلي.

يُستهلك NAD^+ أيضًا استهلاكًا غير عكوس. تستخدم بوليميرازات متعدد ADP -ريبوز هذا الجزيء في إشارات تلف DNA وإصلاحه. وتنشط السرتوينات أثناء نزع مجموعات الأسيل. ويستقلب $CD38$ والإنزيمات السطحية المرتبطة به ركائز NAD الموجودة خارج الخلايا أو التي يمكن الوصول إليها عند الغشاء. ويمكن لـ $SARM1$ أن يطلق استنزافًا كارثيًا لـ NAD في المحاور العصبية المصابة. تربط هذه التفاعلات توافر NAD بصيانة الجينوم، والتنظيم فوق الجيني، وإشارات الكالسيوم، والمناعة، وسلامة العصبونات.

يخلق هذا الدور المزدوج غموضًا سريريًا محوريًا. فقد يعكس انخفاض مخزون NAD تصنيفًا غير كافٍ، أو استهلاكًا زائدًا، أو إعادة توزيع بين الحيزات، أو تغيرًا في تدفق الأكسدة والاختزال، أو مزيجًا من ذلك. قد تصحح زيادة إمداد السلائف حالة يحدها نقص الإمداد، لكنها قد لا تعالج استنزافًا نشطًا تقوده الالتهابات أو أذية DNA أو تنشيط المناعة أو اضطراب النوم أو التعرض للكحول أو الحمل الأيضي الزائد أو عامل إجهاد مستمر آخر.

الاستنتاج: NAD^+ ليس مجرد «وقود خلوي». إنه مستقلب شبكي يجري تصنيعه ونقله واختزاله وأكسدته واستهلاكه بصورة ديناميكية. قد تكون عبارة الوقود الخلوي مفهومة في الحديث مع المريض، لكنها غير كافية علميًا للاستدلال السريري.

4. مسارات التصنيع الحيوي ومنظومة إعادة التدوير

تحافظ الخلايا البشرية على NAD عبر عدة مسارات مترابطة.

4.1 التصنيع من البداية

يمكن أن يدخل التريبوتوفان مسار الكينورينين لينتج في النهاية حمض الكينولينيك، الذي يتحول عبر خطوات تعتمد على QPRT نحو NAD^+ . هذا المسار مكلف أيضًا، ويتأثر بقوة بوظيفة الكبد، والإشارات المناعية، وتوافر المغذيات الدقيقة، والمصائر المنافسة ضمن مسار الكينورينين. لذلك لا تضمن زيادة التدفق عبر الكينورينين زيادة تصنيع NAD .

4.2 مسار Preiss-Handler

يتحول حمض النيكوتينيك بواسطة NAPRT إلى أحادي نوكلويد حمض النيكوتينيك ثم باتجاه NAD^+ . يختلف هذا المسار دوائيًا عن مسارات السلائف ذات مجموعة الأميد، ولا ينبغي اعتباره مكافئًا لـ NR أو NMN.

4.3 مسار إعادة تدوير السلائف ذات مجموعة الأميد

يمكن إعادة تدوير النيكوتيناميد الناتج عن التفاعلات المستهلكة لـ NAD بواسطة NAMPT إلى NMN، ثم إضافة مجموعة الأدينيلات إليه بواسطة إنزيمات NMNAT لتكوين NAD^+ . ولهذا المسار أهمية كمية في كثير من أنسجة الثدييات. وهو يفسر اعتماد فعالية استعادة NAD ليس فقط على تناول السلائف، بل أيضًا على نشاط NAMPT، وتوافر ATP، والتعبير الإنزيمي الخاص بالنسيج، ومعدل تحويل النيكوتيناميد نحو المثيلة والإطراح.

4.4 دخول NR و NMN

تفسر كينازات ربوسيد النيكوتيناميد جزئي NR باتجاه NMN. ويمكن نزع الفوسفات من NMN خارج الخلية لتحويله إلى NR قبل دخوله في بعض السياقات، بينما قد تعمل آليات نقل مباشر في أنسجة معينة. وتبقى المساهمة النسبية لنقل NMN سليمًا، والتحويل خارج الخلية، والتحويل بواسطة الميكروبيوم مرتبطة بالسياق. في نماذج خلايا الثدييات، يحد NRK1 من سرعة استخدام NR و NMN الخارجيين، ويدعم تتبع النظائر تحول NMN خارج الخلايا إلى NR قبل الامتصاص في تلك الأنظمة [50]. لذلك لا يمكن اختزال الإعطاء الفموي في مسار امتصاص عالمي واحد.

لا ينحصر مجال السلائف في NR و NMN. فقد جرى التعرف إلى التريغونيلين بوصفه سلفًا لـ NAD باستخدام تتبع النظائر والنماذج الآلية، بالتوازي مع علاقات رصدية بشرية بحالة العضلات [57]. وهذا يجعله مرشحًا للبحث، ولا يثبت تكافؤًا سريريًا أو يقدم بديلًا حاليًا عن تجارب التدخل.

الدلالة السريرية: اختيار السلف قرار يتعلق بالمسار. وينبغي أن يأخذ عنق الزجاجة المرجح في الحسبان، بدل افتراض أن الجزئي الأقرب إلى NAD في مخطط المسار هو بالضرورة السلف الأفضل وصولًا إلى كل نسيج.

5. التوزع بين الحيزات الخلوية يغير معنى «رفع NAD »

ترتبط مخزونات NAD في السيتوسول والنواة والميتوكوندريا وظيفيًا، لكنها ليست قابلة للتبادل. ويمكن للمخزونين النووي والسيتوسولي التواصل عبر وسائط قابلة للانتشار وتصنيع موضعي. أما الغشاء الداخلي للميتوكوندريا فيفرض مسألة نقل مختلفة.

أثبت التعرف إلى SLC25A51 بوصفه ناقل NAD الميتوكوندري لدى الثدييات إمكان دخول NAD^+ سليمًا إلى الميتوكوندريا عبر ناقل منظم [1,30]. يؤدي الفقد الجيني لـ SLC25A51 إلى استنزاف NAD الميتوكوندري، وإضعاف وظيفة السلسلة التنفسية، وتغيير إنتاج ATP. وبالمقابل، يمكن لتغيير نشاط SLC25A51 أن يعيد توزيع NAD نحو المخزونين السيتوسولي والنووي، وأن يغير إصلاح DNA المعتمد على PARP1 [2].

تُبطل هذه النتائج استدلالاً شائعاً: فالزيادة المقاسة في NAD البلازمي أو في الدم الكامل لا تثبت ارتفاع NAD الميتوكوندري في النسيج المسؤول عن أعراض المريض. الدم حيز مفيد وسهل الوصول، لكنه ليس بديلاً عاماً عن الدماغ أو العضلات الهيكلية أو الكبد أو الخلايا المناعية أو المصفوفة الميتوكوندرية.

ينطبق التمييز نفسه على نسبة $NAD^+/NADH$. فقد يرتفع NAD الكلي بينما تبقى حالة الأكسدة والاختزال الخاصة بحيز معين مقيدة بالحمل الزائد من الركائز، أو نقص الأكسجة، أو خلل نقل الإلكترون، أو عدم كفاية إعادة أكسدة NADH.

راسخ: بيولوجيا NAD لدى الثدييات موزعة بين حيزات، وSLC25A51 ناقل رئيسي لـ NAD إلى الميتوكوندريا.

غير محسوم سريريًا: مقدار ما يغيره تدخل وريدي أو فموي معين في NAD الميتوكوندري داخل نسيج بشري مرتبط بالأعراض، وما إذا كان هذا التغيير هو الوسيط السببي للفائدة السريرية.

6. علم القياس وتفسير المؤشرات الحيوية

6.1 لا تنفصل المادة المقاسة عن مادة العينة

تظل عبارة «مستوى NAD» ناقصة ما لم يحدد التقرير النوع الكيميائي، ومادة العينة البيولوجية، والجزء الخلوي، وطريقة الجمع، والزمن حتى التثبيت، وإجراء الاستخلاص، والمنصة التحليلية. تغلب المكونات الخلوية، ولا سيما كريات الدم الحمراء، على الدم الكامل؛ أما البلازما والمصل والخلايا أحادية النواة في الدم المحيطي (PBMCs) والعضلات الهيكلية والتحليل الطيفي للدماغ فتستكشف فضاءات بيولوجية مختلفة. ويجب كل من NAD الكلي، و NAD^+ ، وNADH، ونسبة $NAD^+/NADH$ ، وNADP(H)، وNMN، وNR، وNAAD، ونواتج التخلص الممثلة عن أسئلة مختلفة.

يتطلب تحليل مستقبلات NAD عناية خاصة. فقد تستمر الأكسدة والاختزال بعد أخذ العينة، ويعيد تحليل الخلايا توزيع المواد المقاسة، ويؤدي التأخر في إيقاف التفاعلات إلى تغيرات بيولوجية خارج الجسم. تحسن طرق LC-MS المعتمدة على التخفيف النطاقي والمتحقق منها النوعية والاسترداد، لكن حتى القياس الممتاز تقنيًا لا يحل عدم تطابق النسيج [58,59]. وتبقى القيمة الدقيقة في الدم الكامل قيمةً في الدم الكامل.

6.2 مؤشرات التعرض والحالة والنتيجة

يجب التمييز بين ثلاثة استخدامات:

مؤشر التعرض: يثبت أن التدخل غير مجموعة مستقبلات NAD يمكن الوصول إليها. ويعمل NAD في الدم الكامل وNAAD عادةً على هذا المستوى بعد NR الفموي [49].

مؤشر الحالة: يقدر حالة بيولوجية ذات صلة قبل العلاج. ولم يُعتمد NAD في الدم الكامل مؤشرًا عامًا على محدودية NAD في الأنسجة أو على الشيخوخة البيولوجية البشرية [43].

مؤشر النتيجة: يتنبأ بفائدة مهمة للمريض أو بتوسطها. ولم تُعتمد زيادة NAD في الدوران بديلاً عامًا عن الطاقة أو الإدراك أو الأداء البدني أو تعديل مسار المرض.

خلط هذه الفئات هو الخطأ التفسيري المحوري في الممارسة التجارية المتعلقة بـ NAD.

NAD 6.3 في الدم الكامل والشيخوخة

تأتي أكثر الأدلة المضادة للشيخوخة صرامة من towiczęTr وزملائه، الذين استخدموا طريقة UHPLC مقترنة بمطيافية كتلة عالية الدقة ومتحققًا منها عبر سبع مجموعات بشرية مستقلة. ظل NAD في الدم الكامل ثابتًا بصورة لافتة مع العمر وعبر تدخلات نمط الحياة، بينما ارتفع بعد مكملات NR كما هو متوقع [43]. تدعم هذه النتيجة في الوقت نفسه استخدامه مؤشراً على التعرض، وتتحدى استخدامه مؤشراً على حالة الشيخوخة.

ليست الدراسات البشرية الأقدم «خاطئة» ببساطة؛ فقد قاست مجموعات أو مواد عينات أو أنسجة مختلفة. أبلغت دراسة شملت 1,518 مشاركًا عن علاقات بين NAD في الدم الكامل والعمر تختلف بحسب الجنس، مع انخفاض أوضح لدى الرجال [44]. وأظهرت عينات جلد من منطقة الحوض البشري انخفاضًا نسبيًا مرتبطًا بالعمر وبالإجهاد التأكسدي ونشاط PARP [45]. وتشير دراسات الرنين المغناطيسي الطيفي للفوسفور إلى اختلافات مرتبطة بالعمر أو علاقات فسيولوجية في NAD الدماغية، لكن القياسات قليلة، وخاصة بالطريقة المستخدمة، ولا تحل محل قياسات الدم [46]. والخلاصة العلمية الصحيحة هي التباين بين الأنسجة، لا منحنى انخفاض موحد.

6.4 القياس المنفصل لكل حيز

تُظهر المستشعرات الحيوية المشفرة جينياً إمكان قياس NAD الحر بصورة منفصلة في النواة والسييتوسول والميتوكوندريا، وأن هذه المخزونات تستجيب بطرق مختلفة [47]. كما يُظهر تتبع النظائر والتعديل التجريبي لـ SLC25A51 أن NAD الميتوكوندري يمكن أن يوازن النظام الخلوي الأوسع أو يعيد توزيع NAD فيه [1,2,30,48]. هذه الأدوات ليست فحوصًا سريرية روتينية، لكنها تحدد حد الاستدلال: لا يكفي القياس الجهازي وحده لتحديد الحيز داخل الخلية المسؤول عن الأعراض.

6.5 الحد الأدنى لمتطلبات التقرير

ينبغي لكل قياس NAD لدى Clinic Terrain يُراد تفسيره علمياً أن يسجل: حالة الصيام أو تناول الطعام، ووقت اليوم، والتمرين والكحول مؤخراً، وأنبوب الجمع، والزمن حتى إيقاف التفاعلات أو التجميد، وحرارة التخزين وتاريخ التجميد والإذابة، ومادة العينة وجزءها، وطريقة التحليل، والمعايير الداخلية، والوحدات، والإجراء المرجعي للمختبر، والعلاقة بآخر تعرض. وينبغي استخدام مادة العينة والطريقة نفسيهما في القياسات المتسلسلة متى أمكن.

الاستنتاج المتعلق بالقياس: قد تؤكد زيادة NAD في الدم حدوث تعرض كيميائي حيوي. لكنها لا تشخص نقص NAD بصورة مستقلة، ولا تحدد موضعه، ولا تثبت الإيصال إلى الميتوكوندريا، ولا تصادق على فائدة سريرية.

7. الشيخوخة ومشكلة الاستنزاف النشط

تغير NAD المرتبط بالعمر ليس متماثلاً في كل نسيج أو شخص، ولا يمكن الدفاع علمياً عن الرسوم الشائعة التي تعطي نسب انخفاض ثابتة بحسب العمر. لم تجد دراسة عام 2026 ذات المجموعات السبع علاقة عمرية مهمة في الدم الكامل [43]، بينما أبلغت دراسات بشرية أخرى عن علاقات تعتمد على النسيج أو الجنس أو الطريقة [44-46]. لذلك لا يصح تشخيص نقص NAD بالعمر وحده، أو إخبار المريض بأن NAD ينخفض حتماً إلى نسبة محددة عند عمر معين. تبقى الشيخوخة سياقاً للمخاطر الآلية، لا تشخيصاً مخبرياً مشتقاً من تاريخ الميلاد.

مع ذلك، تدعم الأدلة عدة عوامل آلية بقوة. يزداد تعبير CD38 ونشاط إنزيم تفكيك NAD في نماذج متعددة للشيخوخة. ويمكن للعوامل التي تفرزها الخلايا الهرمة أن تحرض CD38 في البلاعم وخلايا أخرى غير هرمة. وفي أنسجة الفئران، يسهم تراكم الخلايا الالتهابية الإيجابية لـ CD38 في انخفاض NAD المرتبط بالعمر [3-5]. وقد تزيد أذية DNA الطلب

على PARP. وقد يرفع التنشيط المناعي المزمن الاستهلاك ويبعد توجيه أيض التريبتوفان في الوقت نفسه. كما قد يحد انخفاض نشاط NAMPT، وتغير التنظيم اليومي، والحمل الأيضي الزائد، واختلال الميتوكوندريا من التعافي. يتذبذب تعبير NAMPT وNAD الخلوي تحت ضبط الساعة اليومية في الأنظمة التجريبية، ما يوفر سببًا آليًا لاعتبار توقيت النوم واضطراب الإيقاع اليومي عاملين محتملين لتعديل الاستجابة، لا مجرد تفاصيل جانبية في نمط الحياة [52]. ويضيف SARM1 مسار استنزاف عصبيًا مميزًا: فارتفاع نسبة NMN/NAD الناتج عن الإصابة ينشط إنزيمه الذاتي المفكك لـ NAD، وقد يدفع انهيار الأيض المحوري إلى مزيد من التفاقم [51]. هذه الآلية راسخة في العصبونات التجريبية ونماذج إصابة المحاور العصبية، وليست تفسيرًا عامًا لصباية التفكير.

ينتج عن ذلك مبدأ علاجي مهم: قد يحقق التعويض دون ضبط الاستنزاف تصحيحًا كيميائيًا حيويًا مؤقتًا دون استعادة مستدامة. فإذا استمر النشاط الالتهابي أو عجز النوم المتراكم أو التعرض للكحول أو العدوى المستمرة أو الحمل السكري الزائد أو آثار الأدوية أو الخلل الهرموني غير المعالج في رفع الطلب، فقد تتناقص الفائدة من تكرار التعرض لـ NAD.

لذلك لا ينبغي أن يكون السؤال السريري الأول «ما كمية NAD؟»، بل «لماذا يُرجح أن يكون NAD عاملًا محدودًا لدى هذا المريض، وفي أي نسيج، وعبر أي آلية؟».

NAD+ 8. الوريدي: ما الذي يشبهه طريق الإعطاء وما الذي لا يشبهه؟

8.1 التعرض الحاد خارج الخلايا

يتجاوز الإعطاء الوريدي الامتصاص الهضمي ويُحدث تعرضًا وعائيًا مباشرًا. هذه عبارة صحيحة دوائيًا، لكنها لا تبرر وصف «توافر حيوي خلوي بنسبة 100%». فالجزء المسرب يظل خاضعًا للتوزيع في البلازما، والتفاعل مع الواجهات البطانية، والأيض خارج الخلايا، والمعالجة الكلوية، والإنزيمات السطحية، قبل إمكان الادعاء بإيصاله داخل الخلايا.

في الدراسة الاستطلاعية البشرية الرئيسية للمستقلبات، تلقى ثمانية مشاركين 750 mg من NAD+ على مدى ست ساعات بسرعة تقارب $3 \mu\text{mol}/\text{min}$ [6]. وخلال الساعتين الأوليين على الأقل، أُزيل NAD+ المسرب بسرعة وبصورة كاملة من البلازما عند تلك السرعة. اتسق نمط المستقلبات مع التفكك خارج الخلايا، بما في ذلك زيادة النيكوتيناميد، والنواتج المرتبطة بـ ADP-ريبوز، وإطراح النيكوتيناميد الممثل. تثبت هذه الدراسة استقلاب الركيزة المسربة، ولا تحدد كمية NAD التي دخلت سليمة إلى نسيج أو عضلة بعينهما.

8.2 قابلية التحمل معلومة تعتمد على السرعة

قارنت دراسة استعادية عام 2026 إعطاء 500 mg من NAD+ الوريدي لأربعة أيام متتالية مع NR الوريدي في سياق تجاري [7]. ارتبط NAD+ الوريدي بأعراض هضمية متوسطة إلى شديدة أكثر، وضغط صدري، وارتفاع معدل القلب أثناء التسريب، ما أدى إلى مدة تسريب وسطية أطول من NR الوريدي. زالت الأعراض بعد التسريب. تفيد الدراسة بوصفها دليلًا واقعيًا على التحمل، لكن تحددها طبيعتها الاستعادية، وصغر العينات، وآثار الانتقاء، والنتائج الاستكشافية.

لا ينبغي اعتبار عدم تحمل سرعة التسريب مجرد إزعاج. إنه معلومة عن الديناميكا الدوائية. فظهور الأعراض مع تسريع الإعطاء وتراجعها عند خفض السرعة يشيران إلى أهمية ذروة التعرض خارج الخلايا أو التوليد السريع للمستقلبات. والاستجابة العملية هي ضبط السرعة فرديًا وإعادة التقييم، لا فرض جدول زمني واحد على الجميع.

8.3 ما لم يُثبت بعد

لا توجد تجربة نتائج مضبوطة وقوية تثبت أن NAD+ الوريدي نفسه علاج عام للتعب أو ضبابية التفكير أو الشيخوخة الصحية أو التعافي من الإدمان أو «تجديد الخلايا». وجدت المراجعة المنهجية لعام 2026 للتدخلات المرتبطة بـ NAD أثراً كيميائياً حيوياً مستهدفاً ومتسقاً مع السلأف الفموية، لكنها لم تجد تجارب نتائج مؤهلة على NAD+ نفسه عند إعطائه وريدياً أو عضلياً لأغراض مكافحة الشيخوخة أو العافية [8].

لا يثبت هذا الغياب استحالة استفادة مرضى أفراد. بل يعني أن الطبيب لا يستطيع الاستناد فقط إلى نتائج منشورة على مستوى المجموعات لتبرير الاستخدام. وينبغي بدلاً من ذلك تأطيره كتجربة علاجية متسقة آلياً، خاضعة للمراقبة، ذات أهداف ومعايير دحض محددة مسبقاً.

8.4 الدور القابل للتبرير لـ NAD+ الوريدي

الأفضل فهم NAD+ الوريدي بوصفه مكون التعرض الحاد ضمن برنامج أوسع للاستعادة. تتمثل مزاياه القابلة للتبرير في ضبط الإعطاء، والتعرض الوعائي المباشر، والتعديل الفوري للسرعة، وإمكان الملاحظة للصيقة. أما العناصر غير المحسومة فهي الإيصال إلى الأنسجة، والجرعة المثلى، والتواتر الأمثل، والأثر الوظيفي المستدام، والنمط السريري للمستجيبين.

لذلك فطريق الإعطاء ليس سحراً ولا عديم المعنى. إنه تعرض دوائي مميز تتوقف قيمته على اختيار المريض، وجودة المستحضر، والسرعة، وتركيب التدخلات المرافقة، والاستجابة المقاسة.

9. NR وNMN الفمويان لاستمرار الإمداد

تختلف حركية السلأف الفموية وطبيعة أدلتها بوضوح عن NAD+ الوريدي. ف NR وNMN الفمويان ليسا مجرد نسختين أضعف من التسريب، بل مدخلان مستمران إلى المسار.

9.1 إحداث الأثر الكيميائي الحيوي المستهدف

أظهرت أول دراسة بشرية للحرائك الدوائية تغيرات تعتمد على الجرعة في مجموعة مستقلبات NAD بالدم بعد جرعات فموية مفردة من NR مقدارها 100 و300 و1,000 mg، وحددت NAAD مؤشراً حساساً للتعويض الفعال [49]. ثم أظهرت تجارب بشرية عشوائية متعددة أن NR الفموي يرفع المستقلبات المرتبطة بـ NAD في الدم الكامل بصورة تعتمد على الجرعة [9-12]. لدى البالغين الأصحاء متوسطي العمر وكبار السن، زاد NR اليومي مستقلبات NAD في الدوران، وكانت قابلية تحمله جيدة عمومًا خلال أسابيع. وفي رجال مسنين، غيّرت جرعة 1,000 mg/day لمدة 21 يومًا مجموعة مستقلبات NAD في العضلات الهيكلية والبصمات الالتهابية في النسخ الجيني، دون تحسين الطاقة الحيوية الميتوكوندرية [12]. ووجدت تجارب أخرى لدى مشاركين زائدي الوزن أو مقاومين للإنسولين أثراً في المستقلبات، دون تحسن في حساسية الإنسولين أو التنفس الميتوكوندري للعضلات الهيكلية [13,14].

تظهر تجارب NMN أيضاً أثراً مستهدفاً في الدوران. ففي تجربة عشوائية صغيرة لدى نساء بعد سن اليأس مصابات بمقدمات السكري، حُسّنت جرعة 250 mg/day لمدة عشرة أسابيع استخدام الغلوكوز العضلي المحفز بالإنسولين والإشارات المرتبطة به [15]. ولاحظ نقد منهجي اختلالاً أساسياً كبيراً في دهون الكبد بين المجموعتين، ما يقلل الثقة في التفسير السببي الواسع [16]. ووجدت دراسات أخرى إشارات في سرعة المشي، ومقاييس النوم، ووزن الجسم، وضغط الدم، أو تصلب الشرايين، لكن النتائج الأولية كانت سلبية أحياناً، وكانت المجموعات صغيرة [17-19]. ووجدت تحليلات تلوية حتى عام 2024 زيادات متسقة في المؤشرات المرتبطة بـ NAD، دون تحسن موثوق في سكر الصيام أو

الإنسولين أو HbA1c أو دهون الدم، ضمن تجارب معظمها قصير وصغير [20,21]. وفي دراسة استطلاعية على ارتفاع الضغط شملت 54 مشاركًا واستخدمت NR بجرعة 1,000 mg/day لستة أسابيع، لم تتحسن النتيجة الأولية، وهي الضغط الانقباضي النهاري، مقارنة بالمجموعة الضابطة؛ وبقيت نتائج سرعة موجة النبض والضغط الليلي اتجاهاتٍ أو تحليلاتٍ لاحقة [56].

تمتد بيانات السلامة القصيرة الأمد إلى سياقات متعددة، لكنها لا تحسم الفعالية الطويلة الأمد. اختبرت دراسة عشوائية من المرحلة الأولى NR بجرعة 3,000 mg/day لأربعة أسابيع لدى عشرين شخصًا مصابًا بمرض باركنسون [40]. ووثقت دراسة صغيرة لتصعيد جرعة NR مع البتيروستيولين في الإصابة الكلوية الحادة أثرًا كيميائيًا حيويًا مستهدفًا وتحملًا قصير الأمد، لكنها لم تُصمم لإثبات الفعالية العلاجية [41]. توسع هذه الدراسات نطاق التعرض المرصود، ولا تبرر الاستخدام الروتيني للجرعات العالية.

9.2 التعرض الدماغي

أبلغت تجربة NADPARK من المرحلة الأولى أن NR بجرعة 1,000 mg/day لمدة 30 يومًا كان جيد التحمل، وأحدث زيادة متفاوتة في NAD الدماغي المقاس بالرنين المغناطيسي الطيفي للفوسفور، مع تغيرات في أيض الدماغ والمؤشرات الانتهائية [22]. ووجدت دراسة طيفية حادة منفصلة زيادة في NAD الدماغي بعد أربع ساعات من جرعة NR مقدارها 900 mg لدى عشرة متطوعين أصحاء [23]. وأبلغت دراسة حرائك دوائية من المرحلة الأولى عام 2026، استخدمت NR أو NMN بجرعة 1,200 mg/day لدى اثني عشر مشاركًا، عن تراكم أبطأ في الدم، والوصول إلى مستوى ثابت بعد نحو أسبوعين، وزيادات دماغية قابلة للقياس بعد أربعة أسابيع [24]. تكتسب هذه الدراسات أهميتها من تجاوز قياس الدم وحده، لكنها تظل صغيرة ولا تثبت فائدة معرفية مستدامة.

9.3 تفاوت النتائج الوظيفية لا يعني فشل المسار

تجعل الدراسات ذات النتائج السلبية الصريحة النموذج أدق بدل أن تضعفه. لدى 14 مسنًا محدودي الوظيفة البدنية، زاد مزيج من التريبتوفان وحمض النيكوتينيك والنيكوتيناميد لمدة 32 يومًا ميثيل النيكوتيناميد في العضلات، لكنه لم يرفع NAD العضلي أو التنفس الميتوكوندري أو كفاءة التمرين [53]. ولدى 32 بالغًا بأعمار 55-80، رفعت جرعة يومية من NR مقدارها 1,000 mg مع 200 mg من البتيروستيولين المستقبلات المرتبطة بـ NAD في الدم الكامل، لكنها لم تحسن تجديد الخلايا الجذعية العضلية، أو استعادة القوة، أو التجدد النسيجي بعد أذية تجريبية [54]. وفي دراسة استطلاعية على 20 شخصًا لديهم اختلال معرفي خفيف (MCI)، رفع NR مستوى NAD في الدم 2.6 ضعفًا دون تغيير الإدراك [55]. تُظهر هذه التجارب ضرورة الإبلاغ عن التعرض وحالة النسيج والنتيجة بصورة منفصلة.

النمط المتكرر في البشر متسق:

الأثر الكيميائي الحيوي المستهدف شائع؛

ثبت الأثر في الأنسجة في بعض الظروف؛

الفائدة الوظيفية متفاوتة؛

النتائج العامة المضادة للشيخوخة غير مثبتة.

ليس هذا تناقضًا منطقيًا. بل يعني أن محدودية NAD ليست المحدد الوحيد للوظيفة، وقد لا تكون عنق الزجاجة الغالب لدى كل مريض. لا يُتوقع أن تعود حالة مريض يتسبب في تعبه نقص الحديد أو خلل الغدة الدرقية أو انقطاع النفس أثناء النوم أو التهاب غير مضبوط أو نقص السرعات أو آثار الأدوية أو اكتئاب شديد إلى طبيعتها بزيادة NAD وحدها.

9.4 منظومة استمرار الإمداد

يمكن استخدام NR أو NMN الفمويين لمواصلة الإمداد عندما يكون الهدف السريري توفير مدخل مستمر إلى المسار بين التدخلات الحادة. ينبغي أن يعتمد الاختيار على التحمل، وهوية المنتج، والجرعة المدروسة فعلياً، والالتزام، والاستجابة المقاسة، وعنق الزجاجة الألي المحتمل. ولا ينبغي أن يقوم فقط على القرب من NAD في رسم تخطيطي أو على ادعاءات تسويقية عن الامتصاص.

10. أيض الكربون الأحادي والتخلص من النيكوتيناميد والاستخدام المشروط لـ TMG

10.1 الصلة الكيميائية الحيوية

تطلق التفاعلات المستهلكة لـ NAD النيكوتيناميد. ويمكن إعادة تدويره عبر NAMPT أو مثيلته بواسطة ناقلة ميثيل النيكوتيناميد N (NNMT). ينقل NNMT مجموعة ميثيل من S-أدينوزيل ميثيونين (SAM) إلى النيكوتيناميد، منتجاً N1-ميثيل نيكوتيناميد وS-أدينوزيل هوموسيسيتين (SAH). لذلك يربط هذا التفاعل دوران NAD بدورة الميثيونين وتوازن إمداد الخلية بمانحات الميثيل واستهلاكها [25].

يمكن لـ TMG، أو البيتين، منح مجموعة ميثيل عبر إنزيم ناقلة ميثيل البيتين-هوموسيسيتين، وبصورة رئيسية في الكبد والكلى، لتحويل الهوموسيسيتين باتجاه الميثيونين. هذا مسار كيميائي حيوي حقيقي، لكنه لا يثبت أن كل من يتلقى NAD أو NR أو NMN يُصاب باستنزاف الميثيل أو يحتاج إلى TMG.

10.2 الأدلة البشرية لا تؤيد المكملات التلقائية

في تحليل مزدوج التعمية مضبوط بالدواء الوهمي شمل 29 شخصاً مصاباً بمرض باركنسون، لم يحدث NR بجرعة عالية ومدة قصيرة تغييراً ضاراً في انزان مثيلة DNA، بما في ذلك لدى المشاركين الحاملين للمتغيرات الشائعة في MTHFR [26]. كما لم تُظهر دراسات NR الأطول أمداً اضطراباً متسقاً في أيض الكربون الأحادي [10,11]. تدحض هذه النتائج العبارة العامة القائلة إن استخدام سلائف NAD «يستنزف مجموعات الميثيل» بالضرورة.

وفي الوقت نفسه، تُظهر دراسات مستقبلات NAD الوريدي زيادة إطراح النيكوتيناميد الممثلة [6]، وتفاعل NNMT راسخ كيميائياً حيوياً. لذلك يبدو العبء المشروط معقولاً حين يرتفع الدوران، أو يكون إمداد الميثيل هامشياً، أو يرتفع الهوموسيسيتين، أو تتغير المعالجة الكبدية.

10.3 فوائد TMG ومقايضاته

تُظهر الأدلة العشوائية أن البيتين قد يخفض الهوموسيسيتين. وجد تحليل تلوي انخفاضاً مجمّعاً يقارب $1.23 \mu\text{mol/L}$ باستخدام 4 g/day على الأقل لمدة ستة أسابيع أو أكثر [27]. ووجد تجميع آخر تأثيرات بجرعات أقل، لكنه وجد أيضاً ارتفاعاً في الكوليسترول الكلي وLDL عند التعرض الأعلى [28]. وفي دراسات مضبوطة، أدت جرعة 6 g/day بعد ستة أسابيع إلى رفع كوليسترول LDL بنحو 0.36 mmol/L والدهون الثلاثية بنحو 0.14 mmol/L [29].

لذلك ليس TMG مكملًا يُضاف بحكم العادة ويُفترض خلوه من الضرر. إنه تدخل موجه له غرض كيميائي حيوي ومقايضات قابلة للقياس.

10.4 موقف Clinic Terrain

يُنظر في استخدام TMG عند وجود واحد أو أكثر مما يلي:

ارتفاع الهوموسيستين أو اتجاهه للصعود؛

تعرض تراكمي مرتفع للسلائف مع زيادة التخلص من النيكوتيناميد الممثل؛

قلة الكولين أو البيتين الغذائيين، أو عدم كفاية البروتين والميثيونين؛

عدم كفاية الفولات أو فيتامين B12 أو فيتامين B6 بما يستدعي التصحيح؛

سياق كبدي أو وراثي يغير التعامل مع الكربون الأحادي؛

نمط سريري قابل للتكرار يشير إلى فقدان الفائدة أثناء استمرار التعرض الموجه إلى NAD، بعد تقييم التفسيرات الأكثر مباشرة.

يُعاد النظر في TMG حين تسوء دهون الدم، أو لا توجد حاجة كيميائية حيوية، أو تحجب كثرة المرافقات العلاقة السببية، أو يكفي تصحيح نقص أقرب إلى أصل المشكلة.

الاستنتاج: TMG مرافق مشروط لدعم الميثيل، وليس عنصرًا تلقائيًا في كل برنامج NAD.

11. نموذج NAD-5D للاستدلال السريري

تقترح Clinic Terrain نموذجًا من خمسة مجالات لمنع الاستدلال الذي يتمحور حول الإعطاء وحده.

11.1 النقص

ما الذي يدعم وجود حالة يحدها توافر NAD؟ قد تشمل الأدلة العمر والعبء الالتهابي، لكنها ينبغي أن تمتد إلى النمط السريري، والغذاء، والتعرض للكحول، والأدوية، والنوم، والحالة الأيضية، ووظائف الأعضاء، وإلى قياسات مباشرة أو بديلة للمستقلبات حين تكون ممكنة. فالأعراض وحدها غير نوعية.

11.2 الإيصال

ما الركيزة التي تُعطى، وبأي طريق، وبأي سرعة وجرعة ومدة؟ NAD+ الوريدي وNR الفموي وNMN الفموي تعرضات مختلفة. وتدخل هوية المنتج والجرعة التي وصلت بالفعل ضمن هذا المجال.

11.3 التوزع

إلى أي نسيج وحيز يجب الوصول حتى تكون الفرضية السريرية صحيحة؟ وما القياس المباشر أو المؤشر البديل القابل للتبرير الذي سيبين تحقق الأثر المستهدف؟ قياس NAD في الدم الكامل ليس تلقائيًا قياسًا للدماغ أو الميتوكوندريا.

11.4 الاستنزاف

ما العمليات التي قد تستهلك المخزون أو تحوله إلى مسارات أخرى؟ تشمل المجالات ذات الصلة الالتهاب المرتبط بـ CD38، وتنشيط PARP وأذية DNA، والإجهاد التأكسدي، والعدوى، والحمل الأيضي الزائد، وسوء النوم، والكحول، واختلال التوازن بين التمرين والتعافي، والتخلص من النيكوتيناميد عبر NNMT، وغيرها من المتطلبات الأيضية المتنافسة.

11.5 الاستجابة المثبتة

هل حدثت استجابة قابلة للتكرار على المستوى الكيميائي الحيوي والفسيولوجي وعلى مستوى النتائج المهمة للمريض؟ هل استمرت؟ هل ارتبطت بالجرعة أو السرعة؟ هل اختفى الأثر عند الإيقاف وعاد عند إعادة التعرض؟ هل تحرك مؤشر موضوعي في الاتجاه المتوقع؟ وأي نتيجة ستدحض الفرضية المعتمدة؟

ضمم النموذج عمدًا بمنطق يشبه الضرب بين عناصره. فالإيصال القوي لا يعوض تلقائيًا فرضية نقص خاطئة، أو توزيعًا غير ذي صلة، أو استنزافًا غير مضبوط، أو غياب الاستجابة.

12. الأنماط السريرية والفرضيات القابلة للاختبار

12.1 التعب وانخفاض الطاقة

التعب ليس تشخيصًا لنقص NAD. تتطلب الفرضية القابلة للتبرير والموجهة إلى NAD دليلًا على تقييم الأسباب الشائعة والمهمة: فقر الدم وحالة الحديد، ووظيفة الغدة الدرقية، وكمية النوم وجودته، والعدوى أو الالتهاب، واضطراب ضبط السكر، وكفاية التغذية، وآثار الأدوية، ومحدودية الوظيفة القلبية الرئوية، واضطراب المزاج، والإفراط في التدريب.

تصبح مساهمة NAD أكثر معقولة حين يترافق التعب مع إجهاد أيضي، أو ضعف التعافي، أو تغير بعد عدوى، أو تراجع مرتبط بالعمر، أو استجابة قابلة للتكرار لتعرض سابق موجه إلى NAD. وحتى عندئذ، ينبغي اختبار الاستجابة بمقاييس وظيفية لا بالانطباع وحده.

12.2 ضبابية التفكير والشكاوى المعرفية

ثبتت دراسات NR إمكان تغيير NAD الدماغى لدى البشر [22-24]. لكنها لا تثبت أن ضبابية التفكير غير النوعية تنتج عمومًا عن عدم كفاية NAD في الدماغ. وتبقى اضطرابات النوم، والقلق، والاكتئاب، وخلل الغدة الدرقية، ونقص الحديد أو B12، والالتهاب التالي للفيروسات، وتذبذب الجلوكوز، وآثار الأدوية، والأمراض التنكسية العصبية تفسيرات منافسة.

قد تشمل المقاييس المفيدة عبر المتابعة الزمنية مقياسًا موحدًا للأعراض، أو مهمة لسرعة المعالجة أو الانتباه، ومؤشرات النوم، ومقاييس القدرة على العمل، وتوقيت التغير بالنسبة إلى التدخل. والشعور العابر بصفاء الذهن مهم سريريًا، لكنه لا يعادل تعديل مسار المرض.

12.3 الاختلال الأيضي

تُظهر تجارب مختارة على NMN إشارات إلى تحسن حساسية الإنسولين، بينما تكون التحليلات المجمع سلبية إلى حد كبير في مقاييس الجلوكوز والدهون الروتينية [15,20,21]. وجد تحليل تلوي لضغط الدم عام 2026 انخفاضًا مجتمعيًا متواضعًا في الضغط الانبساطي وإشارة انقباضية محصورة بغئة عمرية، لكن الأدلة بقيت أولية [42]. والاستنتاج الصحيح هو الاعتماد على الشروط، لا الفعالية العامة ولا الفشل العام. يُرجح أن تعدّل الاستجابة الحالة الأيضية الأساسية، ومحدودية NAD النسيجي، والمدة، وتغيرات نمط الحياة المرافقة.

12.4 التعافي والأداء البدني

تُظهر التجارب البشرية تغيرات في مستقبلات NAD بالعضلات الهيكلية وفي التعامل مع الأسيتيل كارنيتين، لكن التنفس الميتوكوندري وحساسية الإنسولين ونتائج الأداء كثيرًا ما تبقى دون تغيير [12-14]. لذلك يتطلب الادعاء المتعلق بالأداء قياسًا مباشرًا لمجال الأداء نفسه، لا استنتاجًا من مؤشر حيوي.

12.5 الشيخوخة الصحية

يتقاطع أيض NAD مع عدة سمات للشيخوخة، منها اختلال الميتوكوندريا، وعدم استقرار الجينوم، وتغير استشعار المغذيات، والهزم الخلوي، والالتهاب. تجعل هذه الصلة الشبكية NAD هدفًا جادًا في علم الشيخوخة. لكنها لا تثبت أن رفع NAD في الدم يبطئ شيخوخة الإنسان، أو يطيل العمر، أو يعكس ساعة العمر البيولوجي. الهدف المناسب هو الحفاظ على وظيفة محددة أو استعادتها، لا وعد غير مقاس باستعادة الشباب.

13. طب الأورام: لا منع شامل ولا طمأنة عابرة

تحتاج الخلايا الطبيعية والخبيثة إلى NAD. وقد تعتمد الأورام على إعادة التدوير بواسطة NAMPT، ونقل NAD إلى الميتوكوندريا، ونشاط PARP، ومقاومة الإجهاد المدعومة بـ NAD. يرتفع تعبير SLC25A51 في سرطانات متعددة، ويمكنه دعم الأيض الميتوكوندري ونمو الورم في الأنظمة التجريبية [31]. ويشكل الاعتماد على NAMPT نقطة ضعف علاجية في عدة نماذج ورمية [32,33]. أبلغت دراسة حيوانية عام 2022 عن زيادة حدوث الورم والنقائل الدماغية في نموذج لسرطان الثدي الثلاثي السلبي مع مكملات NR [34]. ووجدت دراسة على سرطان البنكرياس عام 2026 أن مشتقات فيتامين B3 قد تدعم مقاومة العلاج الكيميائي في النماذج التجريبية [35].

العلاقة ليست أحادية الاتجاه. فتشير نماذج أخرى إلى الوقاية من أذية DNA أو تحسن الاستجابة للعلاج مع سلائف NAD [36,37]. وهذا التناقض الظاهري معقول بيولوجيًا: فقد تحمي استعادة NAD النسيج الطبيعي في سياق، وتصحح نقصًا مولدًا لسرطان في آخر، أو تدعم الصمود الأيضي لورم قائم في سياق ثالث.

لذلك يتحدد استنتاج Clinic Terrain بحسب السياق:

يتطلب السرطان النشط أو المعالج حديثًا مراجعة تراعي علم الأورام؛

نوع الورم وآلية العلاج وتوقيته عوامل مهمة؛

لا ينبغي عرض التدخلات الموجهة إلى NAD بوصفها مولدة للسرطان بطبيعتها أو مضادة له بطبيعتها؛

يتطلب الاستخدام المتزامن مع علاج سام للخلايا، أو موجه إلى PARP، أو مستهدف للأبيض، نظرًا آليًا صريحًا؛

ينبغي أن يقود عدم اليقين إلى تحليل مخاطر فردي، لا إلى تخويف بالشعارات.

هذا الموقف أكثر قابلية للدفاع العلمي من الاستبعاد التلقائي أو الطمأنة الشاملة.

14. المستحضر المركب صيدلانيًا جزء من التدخل العلمي

لا يمكن تفسير استنتاج سريري إذا لم تُوصَف المادة المعطاة بما يكفي. لذا فإن جودة المستحضر ليست زينة إدارية، بل جزء من الاستدلال السببي.

ينبغي أن يتضمن الحد الأدنى للسجل العلمي لمستحضر مرتبط بـ NAD ومركب لمرضى بعينه ما يلي:

المورد وسلسلة الاستلام والحيازة؛

هوية الدفعة والتشغيلة؛

شهادة تحليل مرتبطة بالتشغيلة؛

اختبار الهوية والتحليل الكمي؛

خصائص الشوائب والمتبقيات ذات الصلة؛

ضوابط العقم والذيفانات الداخلية للمواد المعطاة بالحقن؛

ظروف التخزين والحماية من الضوء وتاريخ درجات الحرارة؛

سجل إعادة الحل، والمذيب، والتركيز النهائي، ومنطق تحديد مدة الاستخدام بعد التحضير؛

الفحص البصري والإجازة من مهني صيدلي مخول؛

الجرعة الدقيقة المعطاة وسرعتها وتوقيتها وأي توقف؛

سجل الأحداث الصارة والاستجابة المرتبط زمنياً بالدفعة نفسها.

لا ينبغي التعامل مع شهادة التحليل كملف PDF للزينة. يجب أن تكون هوية المادة المقاسة، والطريقة، وحدود القبول، والمختبر، والتاريخ، والارتباط بالدفعة واضحة وقابلة للتدقيق. ولا تثبت هوية المنتج شهادة عامة أو وثيقة غير مرتبطة بالتشغيلة المعطاة.

حين تحصل Clinic Terrain على المادة وتحضر المستحضر، تتيح هذه القابلية للتتبع ربط التحمل أو الأثر المرصود بمادة محددة في السجل السريري. وهذا أقوى علمياً من الاستدلال انطلاقاً من «محلل NAD» غير محدد.

15. القياس والدحض عبر المتابعة الزمنية

يحوّل القسمان 15 و16 الإطار الآلي إلى ملاحظة استباقية: فرضيات محددة مسبقاً، ونتائج قابلة للقياس، وإسناد زمني، وتقييم لما كان سيحدث دون التدخل، وقواعد إيقاف صريحة. وقد أدرجا لأن الملاحظة القابلة للتكرار جزء من المنهج العلمي، لا بوصفهما مسار عمل إدارياً أو تجارياً.

15.1 نموذج الحالة الأساسية

ينبغي أن تقود الفرضية تقييم الحالة الأساسية، لا حزمة فحوص عشوائية. وبحسب النمط السريري، قد تشمل المجالات ذات الصلة:

تعداد الدم الكامل، ومؤشرات الحديد، وسياق B12 والفولات؛

وظيفتي الكلى والكبد؛

سكر الصيام والإنسولين وHbA1c ودهون الدم؛

وظيفة الغدة الدرقية؛

مؤشرات الالتهاب مع تفسيرها ضمن السياق؛

الهوموسيستين عند التفكير في دعم مانحات الميثيل؛

بيانات النوم والنشاط والتعافي؛

مقاييس موحدة للأعراض والوظيفة؛

مجموعة مستقبلات NAD أو قياسات بحثية مرتبطة بها، عند توافرها وموثوقيتها التحليلية.

15.2 سجل التسريب الحاد

ينبغي أن يسجل التوثيق الصيغة والتشغيلة والتركيز والجرعة ووقتي البدء والانتهاؤ وتغيرات السرعة والعلامات الحيوية والأعراض والتدخلات والتعافي. ولا تكفي عبارة «تحمله جيدًا» إذا حدثت تعديلات ذات أهمية سريرية في السرعة.

15.3 مراتب الاستجابة

تأكيد التعرض: وصلت المادة والجرعة المقصودتان.

الأثر الكيميائي الحيوي المستهدف: تغير المستقبل المعني أو مؤشره البديل.

الأثر الوظيفي: تغيرت الوظيفة الفسيولوجية أو الأداء.

فائدة المريض: تحسن العرض أو القدرة المستهدفة تحسنًا مهمًا.

الاستمرار: بقي التحسن بعد انقضاء الأثر الحاد غير النوعي.

15.4 معايير الدحض

ينبغي مراجعة الفرضية المعتمدة عندما:

لا تحقق التعرضات المتكررة التي أُعطيت بصورة كافية أي استجابة مستهدفة؛

لا يظهر سوى أثر ذاتي عابر دون تغير وظيفي أو مستدام؛

تتغير المؤشرات الحيوية دون الأثر الفسيولوجي المتوقع؛

تفوق الآثار الضارة الفائدة المستهدفة؛

يفسر تشخيص منافس النمط السريري بصورة أفضل؛

يلزم تعقيد متزايد للحفاظ على تفسير أولي ضعيف؛

يتحسن المريض عند تصحيح عنق زجاجة آخر محدد، بصورة مستقلة عن التعرض الموجه إلى NAD.

عدم الاستجابة معلومة. ينبغي أن يضيق نطاق النموذج بدل أن يطلق تصعيدًا تلقائيًا للجرعة.

16. بروتوكول استباقي لبناء المعرفة السريرية

16.1 الغرض

ينبغي لنظام المعرفة السريرية في Clinic Terrain تحويل الرعاية الروتينية إلى أدلة طويلة جاهزة للتحليل، دون تقديم الملاحظة بوصفها تجربة عشوائية. والغرض هو تحديد تركيبات الحالة الأساسية وطرق الإعطاء وأنماط الجرعة والسرعة المرتبطة بفائدة قابلة للتكرار، أو بعدم الاستجابة، أو بعدم التحمل، وإظهار الفرضيات التي تفشل.

16.2 الحد الأدنى لمجموعة البيانات الاستباقية

ينبغي أن تتضمن كل واقعة علاجية للمريض خمس طبقات مترابطة:

الخلفية الأساسية: الاستطباب والمدة والشدة؛ التشخيصات المنافسة؛ النوم والتغذية والكحول والنشاط والعدوى الحديثة؛ التعرض للأدوية والمكملات؛ والسياق الكبدي والكلوي والدموي والدريقي والسكري والمتعلق بالمشيمة.

هوية التدخل: المصدر والتشغيل والارتباط بشهادة التحليل (CoA) والعيار وسجل التحضير والمذيب والتركيز والجرعة والطريق والسرعة والتوقيت والتدخلات المرافقة وأي توقف في التسريب.

الاستجابة الدوائية الفورية: العلامات الحيوية وظهور الأعراض وزوالها وعلاقتها بالسرعة والتدابير الإسعافية والمدة حتى المغادرة.

النتائج المستهدفة: نتيجة أولية واحدة مهمة للمريض تُختار قبل التعرض؛ نتائج وظيفية وكيميائية حيوية ثانوية؛ وأداة القياس وعتبة التغير المهم سريريًا.

الحالة عبر الزمن: المتابعة على فترات محددة مسبقًا، واستمرار الأثر، والالتزام بمواصلة الإمداد الفموي، والأحداث الضارة، والتغيرات في متغيرات الاستنزاف، والإيقاف وإعادة التعرض حين يكونان مناسبين سريريًا.

16.3 عمق الاستشارة

تسجل الواقعة التي تقتصر على تقديم الخدمة التعرض والسلامة. وتضيف الاستشارة الموجزة استطبابًا محدد النطاق، والأسباب المنافسة الشائعة، ونتيجة مستهدفة. أما الاستشارة المتعمقة فتبني الفرضية الآلية الكاملة، ونموذج الحيز والاستنزاف، والسياق المخبري، وخطة المتابعة الزمنية، وقواعد الإيقاف. ينبغي للبرنامج تحديد عمق الاستشارة صراحةً حتى لا تتضخم الثقة التحليلية اعتمادًا على سجلات قليلة المعلومات.

16.4 فئات الاستجابة المحددة مسبقًا

استجابة كيميائية حيوية فقط: يتغير المستقلب المستهدف دون النتيجة الوظيفية أو المهمة للمريض المحددة مسبقًا.

استجابة سريرية حادة: تتحسن النتيجة المستهدفة خلال نافذة التعرض، لكن استمرار الأثر غير مثبت.

استجابة مستدامة: يتجاوز التحسن العتبة المحددة مسبقًا ويستمر عند المتابعة.

استجابة تحدها السرعة: ترافق الفائدة المحتملة حالة عدم تحمل قابلة للتكرار وتعتمد على السرعة، ما يستلزم تعديل استراتيجية التعرض.

عدم استجابة: تعرض كافٍ دون استجابة مستهدفة ذات معنى.

غير قابل للتحديد: تمنع البيانات المفقودة أو التدخلات المرافقة الكبيرة أو ضعف الالتزام أو حدث منافس غير مضبوط إسناد النتيجة.

يجب تعيين هذه الفئات بقواعد حاسمة محددة قبل التحليل المجمع. ولا يجوز أن تعني صفة «مستجيب» مجرد العثور بعد فحص البيانات على أي ملاحظة مواتية.

16.5 الانضباط السببي

تتعرض البيانات الطولية الروتينية للانحدار نحو المتوسط، والتوقع، والعلاج المتزامن، والتعافي التلقائي، والمتابعة الانتقائية. ويمكن لـ Clinic Terrain تقوية الاستدلال بتكرار القياسات الأساسية، وتثبيت نوافذ المتابعة، وتحديد عتبات النتائج مسبقًا، واستخدام السلاسل الزمنية المتقطعة داخل الفرد، والإيقاف وإعادة التعرض حين يكون ذلك آمنًا، وربط البيانات بالدفعات، وتسجيل جميع غير المستجيبين، وتوثيق البيانات المفقودة صراحةً. ينبغي أن يحفظ النظام الملاحظات السلبية بالدقة نفسها التي يحفظ بها الإيجابية.

16.6 المخرجات البحثية

ينبغي أن يكون أول منشور قابل للتبرير دراسة أتراب رصدية استباقية أو ورقة منهجية، لا ادعاءً استعاديًا عن نسبة النجاح. ويجب نشر قاموس البيانات، وتعريفات الاستجابة القائمة على قواعد حاسمة، وقواعد البيانات المفقودة، وتصنيف الأحداث الصارة، والخطة الإحصائية قبل الإبلاغ عن النتائج. ويمكن للتحليلات اللاحقة الخاصة بكل نمط سريري اختبار الفرضيات المولدة من NAD-5D دون تحويل الممارسة السريرية إلى أدلة ترويجية.

17. أطلس الأدلة البشرية

التدخل	الفئة وتصميم الدراسة	التعرض	النتيجة المدعومة مباشرة	قيد مهم
NAD+ ويردي [6]	8 بالغين؛ دراسة استطلاعية مفتوحة للمستقلبات	750 mg خلال 6 ساعات	إزالة سريعة من البلازما؛ مستقلبات NAD لاحقة وMeNAM بولي	دون ضابط؛ لا نتائج عن الإيصال النسيجي أو الفعالية السريرية
NAD+ ويردي مقابل NR ويردي [7]	مجموعة استعادية في سياق تجاري	500 mg يوميًا، 4 مرات	أعراض تحد سرعة التسريب أكثر ومدة تسريب أطول مع NAD+ الوريدي	استعادية؛ صغيرة؛ مؤشرات حيوية استكشافية
NR [11]	بالغون أصحاء متوسطو العمر وكبار السن؛ تجربة عشوائية تبادلية	1,000 mg/day لمدة 6 أسابيع	ارتفاع مجموعة مستقلبات NAD في الدم الكامل؛ تحمل جيد عمومًا	صغيرة؛ نتائج سريرية استكشافية
NR [12]	12 رجلًا مسنًا؛ تجربة عشوائية تبادلية	1,000 mg/day لمدة 21 يومًا	تغير مجموعة المستقلبات والنسخ الجيني في العضلات الهيكلية	لا تحسن في الطاقة الحيوية الميتوكوندرية
NR [13]	رجال بدناء مقاومون للإنسولين؛ تجربة عشوائية	2,000 mg/day لمدة 12 أسبوعًا	لا فائدة مهمة في NAD العضلي أو الميتوكوندريا	نمط أبيض محدد لدى الرجال
NR [14]	13 بالغًا زائدي الوزن أو بدناء؛ تجربة تبادلية	1,000 mg/day لمدة 6 أسابيع	تغير المستقلبات العضلية والأسيتيل كارنتين	لا تحسن في حساسية الإنسولين أو وظيفة الميتوكوندريا
NMN [15]	25 امرأة بعد سن اليأس لديهن مقدمات السكري؛ تجربة عشوائية	250 mg/day لمدة 10 أسابيع	تحسن حساسية العضلات للإنسولين والإشارات	صغيرة؛ اختلال مهم في دهون الكبد عند البداية
NMN [18]	60 مسنًا؛ تجربة عشوائية	250 mg/day لمدة 12 أسبوعًا	ارتفاع NAD بالدم؛ إشارات ثانوية في المشي والنوم	لا اختلاف في نتيجة اختبار الخطو الأولية؛ مشاركة موظفين لدى الجهة الراعية
NMN [19]	36 بالغًا صحيًا متوسط العمر؛ تجربة عشوائية	250 mg/day لمدة 12 أسبوعًا	أثر في مستقلبات NAD؛ اتجاه في تصلب الشرايين	لا فرق دال بين المجموعتين في سرعة موجة النبض (PWV)

التدخل	الفئة وتصميم الدراسة	التعرض	النتيجة المدعومة مباشرة	فيد مهم
NR [22]	30 مريض باركنسون حديث التشخيص؛ تجربة عشوائية من المرحلة الأولى	1,000 mg/day لمدة 30 يومًا	زيادة متفاوتة في NAD الدماغى وأثر في عدة مستويات جزيئية	مرحلة أولى؛ قدرة إحصائية غير مخصصة للفعالية السريرية
NR [23]	10 بالغين أصحاء؛ قياس طيفي حاد	900 mg مرة واحدة	ارتفاع NAD الدماغى عند 4 ساعات	صغيرة جدًا؛ حادة؛ دون نتيجة سريرية
NR/NMN [24]	12 مشاركًا من الأصحاء ومرضى باركنسون؛ حرائك دوائية من المرحلة الأولى	1,200 mg/day لمدة 4 أسابيع	استقرار المستوى الدموي عند نحو 2 أسبوع؛ زيادة NAD الدماغى عند نحو 4 أسابيع	صغيرة جدًا؛ استكشافية
NR [38]	58 مشاركًا لديهم كوفيد طويل الأمد؛ تجربة عشوائية	2,000 mg/day حتى 20 أسبوعًا	زيادة NAD بمقدار 2.6-3.1 ضعفًا	لا فائدة معرفية دالة؛ انسحاب مرتفع
NR [39]	40 مريضًا بداء الانسداد الرئوي المزمن (COPD)؛ تجربة عشوائية	6 أسابيع	انخفاض IL-8 في القشع مقارنة بالدواء الوهمي	خاصة بالمرض؛ الدلالة الوظيفية تحتاج متابعة
مزيج بمكافئات النياسين [53]	14 مستًا ضعيفي الوظيفة البدنية؛ تجربة عشوائية تبادلية	207.5 mg من مكافئات النياسين يوميًا لمدة 32 يومًا	ارتفاع MeNAM العضلي	نتائج سلبية في NAD العضلي والتنفس وكفاءة التمرين
NR + بتيروستيلين [54]	32 بالغًا بأعمار 55-80؛ تجربة عشوائية	PT 200 mg/day + NR 1,000 mg قبل الإصابة المحرصة ولمدة 30 يومًا بعدها	ارتفاع المستقبلات المرتبطة بـ NAD في الدم الكامل	لا أثر في الخلايا الجذعية العضلية أو استعادة القوة أو التجدد النسيجي
NR في الاختلال المعرفي الخفيف (MCI) [55]	20 مستًا؛ تجربة استطلاعية عشوائية	تصعيد إلى 1,000 mg/day لمدة 10 أسابيع	زيادة NAD الدموي 2.6 ضعفًا؛ دون زيادة الأحداث الضارة	الإدراك دون تغير؛ لم تصمد نتيجة الجريان الدماغى (CBF) أمام حد تعدد المقارنات
NR عالي الجرعة في باركنسون [40]	20 مشاركًا؛ تجربة عشوائية من المرحلة الأولى	3,000 mg/day لمدة 4 أسابيع	زيادة NAD الدموي حتى 5 أضعاف؛ لا أحداث ضارة متوسطة أو شديدة	تداخل توقيت ليفودوبا مع إشارة الأعراض؛ أفصح المخترعون عن براءات
علم قياس NAD في الدم الكامل [43]	سبع مجموعات بشرية مستقلة	بيانات رصدية وتدخلات نمط حياة	ثبات NAD في الدم الكامل مع العمر ونمط الحياة؛ تغيره بعد NR	يدعم استخدامه مؤشرًا للتعرض، ويتحدى استخدامه مؤشرًا للشيوخة

18. مصفوفة الادعاءات والأدلة والمضادة

الادعاء المحوري	الأدلة الداعمة	الأدلة المضادة أو حدود الاستدلال	درجة اليقين
NAD محوري في أيض الأكسدة والاختزال وتستهلكه PARPs والسرtonينات وCD38	كيمياء حيوية راسخة؛ دراسات خلوية	المخزون الكلي وحده لا يصف التدفق أو الحيز	راسخ
ينظم SLC25A51 دخول NAD إلى ميتوكوندريا الثدييات	دراسات وراثية ودراسات نقل [1,2]	نادرًا ما تقيس التدخلات البشرية ذلك مباشرة	آلية راسخة؛ انتقال سريري غير محسوم
قد يدفع الالتهاب والهرم الخلوي فقدان NAD المرتبط بـ CD38	دراسات نسيجية وحيوانية [3-5]	المقدار البشري والتباين الفردي غير محسومين	آلية مدعومة
يُحدث NAD+ الوريدي تعرضًا وعائيًا مباشرًا	تعريف الطريق؛ دراسة تسريب بشرية [6]	لا يثبت الإيصال سليقًا داخل الخلايا أو الميتوكوندريا	تعرض راسخ؛ توزع غير محسوم
NAD+ الوريدي «مناح حيويًا بنسبة 100%» للخلايا	لا أدلة كافية	أيض سريع خارج الخلايا واختفاء من البلازما [6]	مدحوض بوصفه ادعاءً خلويًا
يرفع NR/NMN الفمويان المستقلبات المرتبطة بـ NAD في الدوران	تجارب عشوائية مضبوطة ومراجعات متعددة [8-12,15,17-21]	النتائج الوظيفية متفاوتة	أثر كيميائي حيوي مستهدف راسخ
رفع NAD في الدم يحسن بالضرورة الطاقة أو الإدراك أو الشيخوخة	لا أدلة عامة كافية	تجارب وظيفية وتحليلات تلوية سلبية متعددة [13,14,20,21,38,53-55]	مدحوض بوصفه ادعاءً عامًا
NAD في الدم الكامل مؤشر للشيخوخة البيولوجية	علاقات بشرية أقدم ومتباينة [44-46]	وجد تحليل متحقق منه لسبع مجموعات ثباتًا مع العمر [43]	غير معتمد؛ مدحوض بوصفه ادعاءً عامًا
يمكن استخدام NR/NMN لمواصلة الإمداد	حركية فموية مستمرة وأثر في الأنسجة [11,12,22-24]	المادة المثلى ونمط المستجيب غير محسومين	مدعوم ومشروط
يستنزف التعرض الموجه إلى NAD مانحات الميثيل بالضرورة	تجعل آلية NNMT حدوث عبء أمرًا معقولًا [25]	لم تجد دراسة NR بشرية اضطرابًا في المثيلة [26]	مدحوض كقاعدة عامة؛ يبقى خطر مشروط

الادعاء المحوري	الأدلة الداعمة	الأدلة المضادة أو حدود الاستدلال	درجة اليقين
ينبغي أن يرافق TMG كل تدخل NAD	لا أدلة كافية	مقايضات دهنية وغياب اضطراب عام في الميثيل [26-29]	مدحوض كقاعدة عامة
يتطلب السرطان النشاط حدًا يستند إلى الآلية	اعتماد الورم على NAD ونتائج تجريبية تختلف بحسب السياق [31-37]	تظهر بعض النماذج آثارًا واقية أو معززة للعلاج	مدعوم وشديد الاعتماد على السياق

19. المناقشة

أقوى استنتاج من البحوث البشرية الحالية ليس أن استعادة NAD «تنجح» أو «لا تنجح»، بل إن إحداث الأثر الكيميائي الحيوي المستهدف أسهل من إحداث تغير وظيفي مستدام. وينبغي أن يحسن هذا النمط الاستدلال السريري بدل أن يخيب توقعاته.

المسار حقيقي بيولوجيًا، ومشكلة القياس حقيقية بالقدر نفسه. يُبطل تحليل متعدد المجموعات عام 2026 الاستخدام المتساهل لـ NAD في الدم الكامل كساعة للعمز، مع الحفاظ على فائده مؤشراً على التعرض [43]. يمثل هذا التمييز تقدماً مهماً: فهو يتيح الاحتفاظ بالصرامة الكيميائية الحيوية دون اصطناع تشخيص بالنقص من عينة سهلة المنال.

كثيراً ما تغير السلأف الفموية مجموعة مستقبلات NAD. وقد قيس أثرها في الدماغ والعضلات الهيكلية. ويُستقلب NAD+ الوريدي بسرعة، وله خصائص تحمل مميزة. لا تبرر أي من هذه الحقائق اعتبار الأعراض غير النوعية إثباتاً لنقص NAD، أو استخدام جرعة معيارية كحل عام.

الاستخدام السريري الأكثر إنتاجية للتدخلات الموجهة إلى NAD هو تجربة محددة النطاق ضمن نموذج أغنى لحالة المريض. ويتطلب ذلك تحديد عنق الزجاجة المشتبه به، واختيار طريق متسق معه، وضبط جودة المنتج، وقياس استجابة مستهدفة، والاستعداد للتخلي عن الفرضية إذا لم تحدث الاستجابة المتوقعة.

يضيف نموذج NAD-5D صيغة منهجية على هذا الانضباط. يمنع مجال النقص مطابقة العرض بمنتج مباشرة. ويميز الإيصال بين الجزئيات والطرق. ويمنع التوزع تقديم قياسات الدم بوصفها إثباتاً نسيجياً. ويفرض الاستنزاف الانتباه إلى العمليات البيولوجية المستمرة التي قد تستهلك المخزون المستعاد. وتجعل الاستجابة المثبتة البرنامج قابلاً للمتابعة الزمنية والدحض.

يوضح هذا الإطار أيضاً موضع التدخلات المرافقة. يمكن لـ NR أو NMN الفمويين مواصلة الإمداد بعد التعرض الحاد لأن حركيتهما أبطأ وأكثر استمراراً. ويمكن أن يدعم TMG إعادة المثيلة عندما يبرر سياق المثيلة ذلك. ولا ينبغي إضافة أي منهما تلقائياً. فالجمع الروتيني بين المواد يصعب تحديد ما أحدث الفائدة، وما سبب الضرر، وما لا حاجة إليه.

يختلف هذا النهج عن نموذج يستند فقط إلى التنظيم أو تراتبية التجارب، دون رفض البيانات البشرية المضبوطة. تبقى التجربة العشوائية أداة قوية لتقدير الأثر السببي في الفئة المدروسة. لكنها ليست المصدر الوحيد المقبول للمعرفة بشأن الكيمياء أو النقل أو توزع الأنسجة أو الاستجابة الفردية عبر الزمن. وبالمثل، للاستدلال الكيميائي الحيوي المتقن قيمة، لكنه لا يستطيع ادعاء نتيجة للمريض لم يقسها.

لذلك فالمعيار المقصود أشد صرامة من كلا الطرفين: لا «غير معتمد، إذن عديم المعنى»، ولا «معقول آلياً، إذن مثبت سريرياً».

20. الاستنتاجات

استعادة NAD+ مجال آلي ذو مصداقية، ثبت فيه الأثر الكيميائي الحيوي المستهدف لدى البشر، بينما لم يكتمل انتقاله إلى الإثبات السريري. تكمن قيمته العلمية في الشبكة: التصنيع والنقل والتوزع بين الحيزات والاستهلاك وحالة الأكسدة والاختزال والطريق والنسيج والخلفية الخاصة بالمريض.

يوفر NAD+ الوريدي تعرضًا وعائيًا حادًا، لكنه يُستقلب بسرعة، وقد تحد قابلية التحمل من سرعة إعطائه، وتغيب عنه أدلة قوية مضبوطة على النتائج تبرر الادعاءات الواسعة عن العافية. يُعد NR و NMN الفموبان أداتين معقولتين لمواصلة الإمداد، لأن الإعطاء المستمر قد يرفع المقاييس المرتبطة بـ NAD في الدوران، وفي الأنسجة أو الدماغ في دراسات مختارة. آثارهما الوظيفية متفاوتة، ولا ينبغي تعميمها خارج الفئات والنتائج المدروسة. ويكون TMG متسقًا آليًا عندما توجد حاجة إلى دعم مانحات الميثيل، لكن استخدامه التلقائي يتعارض مع بيانات المثيلة البشرية ومع مقايضاته الدهنية الخاصة. موقف Clinic Terrain ليس أن كل مريض ينبغي أن يتلقى علاجًا موجهًا إلى NAD، بل إن التدخل يمكن استخدامه بذكاء عندما يشكل النقص المشتبه به، وطريق الإيصال، والتوزع النسيجي، والاستنزاف النشط، والاستجابة المقاسة كلاً متسقًا وقابلًا للدحض.

الخلاصة السريرية العملية

التوصية العامة بسلائف NAD+ أو بـ NAD+ الوريدي للتعب العام أو الشكاوى المعرفية أو العافية غير متسقة علميًا، لأن محدودية NAD ليست تشخيصًا عامًا، والأثر الكيميائي الحيوي المستهدف ليس استجابة سريرية عامة. يصبح الاستخدام الفردي متسقًا حين يُطوّر كتجربة علاجية منظمة ذات فرضية آلية محددة، ونتائج مستهدفة صريحة، ومقاييس استجابة موضوعية أو قابلة للتكرار، ومادة مضبوطة الجودة، وقواعد إيقاف موضوعة قبل التصعيد. غياب الاستجابة نتيجة، وليس دعوة للحفاظ على الفرضية إلى أجل غير مسمى.

هذا الموقف ليس اعتذارًا ولا تراجعًا تنظيميًا. إنه نتيجة مباشرة لبيولوجيا المسار: تعتمد القيمة السريرية لاستعادة NAD على النقص والإيصال والتوزع والاستنزاف والاستجابة المثبتة.

21. التأليف والإفصاحات والتحقق

المؤلفة والمساهمات: وضعت Valentine Wibowo، الباحثة السريرية في Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit، تصور الدراسة، وأجرت تركيب الأدلة، وفسرت النتائج، وكتبت المخطوطة. وقد وافقت على النسخة النهائية وتحمل مسؤولية سلامة العمل.

المراجعة الطبية: راجع dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH المخطوطة من حيث الاتساق الطبي والتفسير السريري وتأطير السلامة، ووافق على النسخة النهائية. ولا تُقدّم هذه المراجعة الطبية الداخلية بوصفها مراجعة أقران خارجية مستقلة.

تعارض المصالح والعلاقات المؤسسية: تعلن Valentine Wibowo عدم وجود تعارض مصالح مالي شخصي. وهي منتسبة إلى Klinik Pratama Cepat Sehat و Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit. تقدم Clinic Terrain خدمات سريرية مرتبطة بـ NAD+. ويُفصح عن هذه العلاقة المؤسسية من باب الشفافية. كما يعلن المراجع الطبي عدم وجود تعارض مصالح مالي شخصي، وينتمي إلى المؤسسة السريرية نفسها. ولم يرتبط أجر المؤلفة ولا استنتاجات المخطوطة بالأداء التجاري لأي خدمة مرتبطة بـ NAD+.

التمويل: لم تتلق هذه الدراسة تمويلًا علميًا خارجيًا. وقدمت Klinik Pratama Cepat Sehat و Clinic Terrain التمويل والموارد المؤسسية.

المساعدة الحاسوبية: ساعدت أدوات حاسوبية في تنظيم الأدبيات، وفحص الاتساق، ومطابقة المراجع، والتحرير اللغوي. وهي ليست مؤلفين. راجعت Valentine Wibowo المخطوطة ووافقت عليها، وتحمل مسؤولية دقتها وتفسيرها وسلامتها.

بيانات المرضى والأخلاقيات: لا تتضمن هذه الدراسة بيانات على مستوى المرضى، أو معلومات تسمح بالتعرف إلى مريض، أو بحثًا جديدًا أُجري على مشاركين بشريين. لذلك لم تكن الموافقة الأخلاقية البحثية أو تسجيل البروتوكول منطبقين على هذا العمل.

بيان التحقق من المراجع: جرى فحص جميع معرفات PubMed وعناوين المقالات والسجلات الببليوغرافية الأساسية البالغ عددها 59 مقابل سجلات PubMed المقابلة. وفُحصت الادعاءات الكمية المهمة بالرجوع إلى الملخصات المفهرسة، وإلى النصوص الكاملة المتاحة حين يتطلب التفسير ذلك. ولا يُقدّم التحقق على مستوى الملخص بوصفه تحققًا من النص الكامل. أكد التحقق تطابق المراجع وما أبلغت عنه المصادر المستشهد بها؛ ولا يشكل إعادة مستقلة للدراسات الأصلية.

الإقرارات: وُقّع إعلان المؤلفلة واعتماد المراجعة الطبية.

سياسة التحديث: يُعاد البحث في الأدلة وتحديث مصفوفة الادعاءات سنويًا على الأقل، وبعد أي تجربة بشرية مهمة، أو إشارة سلامة، أو تغيير في إطار التدخل.

22. المراجع

- [1] Kory N, Uit de Bos J, van der Rijt S, Jankovic N, Gura M, Arp N, et al. MCART1/SLC25A51 is required for mitochondrial NAD transport. *Sci Adv.* 2020;6(43):eabe5310. DOI: 10.1126/sciadv.abe5310. PMID: 33087354. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087354/>
- [2] Gldenpfennig A, Hopp AK, Muskalla L, Manetsch P, Raith F, Hellweg L, et al. Absence of mitochondrial SLC25A51 enhances PARP1-dependent DNA repair by increasing nuclear NAD⁺ levels. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(17):9248-9265. DOI: 10.1093/nar/gkad659. PMID: 37587695. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37587695/>
- [3] Chini CCS, Peclat TR, Warner GM, Kashyap S, Espindola-Netto JM, de Oliveira GC, et al. CD38 ecto-enzyme in immune cells is induced during aging and regulates NAD⁺ and NMN levels. *Nat Metab.* 2020;2(11):1284-1304. DOI: 10.1038/s42255-020-00298-z. PMID: 33199925. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199925/>
- [4] Covarrubias AJ, Kale A, Perrone R, Lopez-Dominguez JA, Pisco AO, Kasler HG, et al. Senescent cells promote tissue NAD⁺ decline during ageing via the activation of CD38⁺ macrophages. *Nat Metab.* 2020;2(11):1265-1283. DOI: 10.1038/s42255-020-00305-3. PMID: 33199924. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199924/>
- [5] Chini C, Hogan KA, Warner GM, Tarrag MG, Peclat TR, Tchkonja T, et al. The NADase CD38 is induced by factors secreted from senescent cells providing a potential link between senescence and age-related cellular NAD⁺ decline. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;513(2):486-493. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.03.199. PMID: 30975470. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975470/>
- [6] Grant R, Berg J, Mestayer R, Braidly N, Bennett J, Broom S, et al. A Pilot Study Investigating Changes in the Human Plasma and Urine NAD⁺ Metabolome During a 6 Hour Intravenous Infusion of NAD. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:257. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00257. PMID: 31572171. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31572171/>
- [7] Reyna K, Heinzen G, Patel N, Ritter M, Siojo A, Legere H, et al. Intravenous infusion of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) 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/>
- [8] Gallagher C, Emmanuel OO. NAD⁺ supplementation for anti-aging and wellness: A PRISMA-guided systematic review of preclinical and clinical evidence. *Ageing Res Rev.* 2026;116:103057. DOI: 10.1016/j.arr.2026.103057. PMID: 41655607. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41655607/>
- [9] Dellinger RW, Santos SR, Morris M, Evans M, Alminana D, Guarente L, et al. Repeat dose NRPT (nicotinamide riboside and pterostilbene) increases NAD⁺ levels in humans safely and sustainably: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *NPJ Aging Mech Dis.* 2017;3:17. DOI: 10.1038/s41514-017-0016-9. PMID: 29184669. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184669/>
- [10] 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):9772. DOI: 10.1038/s41598-019-46120-z. PMID: 31278280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31278280/>
- [11] Martens CR, Denman BA, Mazzo MR, Armstrong ML, Reisdorph N, McQueen MB, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD⁺ in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun.* 2018;9(1):1286. DOI: 10.1038/s41467-018-03421-7. PMID: 29599478. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599478/>
- [12] Elhassan YS, Kluckova K, Fletcher RS, Schmidt MS, Garten A, Doig CL, et al. Nicotinamide Riboside Augments the Aged Human Skeletal Muscle NAD⁺ Metabolome and Induces Transcriptomic and Anti-inflammatory Signatures. *Cell Rep.* 2019;28(7):1717-1728.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.07.043. PMID: 31412242. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31412242/>

- [13] Dollerup OL, Chubanova S, Agerholm M, Søndergård SD, Altıntaş A, Møller AB, et al. Nicotinamide riboside does not alter mitochondrial respiration, content or morphology in skeletal muscle from obese and insulin-resistant men. *J Physiol*. 2020;598(4):731-754. DOI: 10.1113/JP278752. PMID: 31710095. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31710095/>
- [14] Remie CME, Roumans KHM, Moonen MPB, Connell NJ, Havekes B, Mevenkamp J, et al. Nicotinamide riboside supplementation alters body composition and skeletal muscle acetylcarnitine concentrations in healthy obese humans. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(2):413-426. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa072. PMID: 32320006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320006/>
- [15] Yoshino M, Yoshino J, Kayser BD, Patti GJ, Franczyk MP, Mills KF, et al. Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women. *Science*. 2021;372(6547):1224-1229. DOI: 10.1126/science.abe9985. PMID: 33888596. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33888596/>
- [16] Brenner C. Comment on "Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women". *Science*. 2021;373(6554):eabj1696. DOI: 10.1126/science.abj1696. PMID: 34326206. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34326206/>
- [17] Pencina KM, Valderrabano R, Wipperfurth B, Orkaby AR, Reid KF, Storer T, et al. Nicotinamide Adenine Dinucleotide Augmentation in Overweight or Obese Middle-Aged and Older Adults: A Physiologic Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(8):1968-1980. DOI: 10.1210/clinem/dgad027. PMID: 36740954. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36740954/>
- [18] Morifuji M, Higashi S, Ebihara S, Nagata M. Ingestion of β -nicotinamide mononucleotide increased blood NAD levels, maintained walking speed, and improved sleep quality in older adults in a double-blind randomized, placebo-controlled study. *Geroscience*. 2024;46(5):4671-4688. DOI: 10.1007/s11357-024-01204-1. PMID: 38789831. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38789831/>
- [19] Katayoshi T, Uehata S, Nakashima N, Nakajo T, Kitajima N, Kageyama M, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide metabolism and arterial stiffness after long-term nicotinamide mononucleotide supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sci Rep*. 2023;13(1):2786. DOI: 10.1038/s41598-023-29787-3. PMID: 36797393. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36797393/>
- [20] Chen F, Zhou D, Kong AP, Yim NT, Dai S, Chen YN, et al. Effects of Nicotinamide Mononucleotide on Glucose and Lipid Metabolism in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Curr Diab Rep*. 2024;25(1):4. DOI: 10.1007/s11892-024-01557-z. PMID: 39531138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39531138/>
- [21] Zhang J, Poon ET, Wong SH. Efficacy of oral nicotinamide mononucleotide supplementation on glucose and lipid metabolism for adults: a systematic review with meta-analysis on randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2025;65(22):4382-4400. DOI: 10.1080/10408398.2024.2387324. PMID: 39116016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39116016/>
- [22] Brakedal B, Dölle C, Riemer F, Ma Y, Nido GS, Skeie GO, et al. The NADPARK study: A randomized phase I trial of nicotinamide riboside supplementation in Parkinson's disease. *Cell Metab*. 2022;34(3):396-407.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.02.001. PMID: 35235774. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35235774/>
- [23] Nanga RPR, Wiers CE, Elliott MA, Wilson NE, Liu F, Cao Q, et al. Acute nicotinamide riboside supplementation increases human cerebral NAD⁺ levels in vivo. *Magn Reson Med*. 2024;92(6):2284-2293. DOI: 10.1002/mrm.30227. PMID: 39044608. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39044608/>
- [24] Berven H, Svensen M, Eikeland H, Tvedten N, Sheard EV, Af Geijerstam SA, et al. The NAD-brain pharmacokinetic study of NAD augmentation in blood and brain using oral precursor supplementation. *iScience*. 2026;29(3):114764. DOI: 10.1016/j.isci.2026.114764. PMID: 41858901. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41858901/>
- [25] Liang G, Li Y, Lin Y, Yang X, Yang J, Hu S, et al. Nicotinamide N-methyltransferase and liver diseases. *Genes Dis*. 2023;10(5):1883-1893. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.03.019. PMID: 37492717. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37492717/>
- [26] Gaare JJ, Dölle C, Brakedal B, Brügger K, Haugarvoll K, Nido GS, et al. Nicotinamide riboside supplementation is not associated with altered methylation homeostasis in Parkinson's disease. *iScience*. 2023;26(3):106278. DOI: 10.1016/j.isci.2023.106278. PMID: 36936793. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36936793/>

- [27] McRae MP. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine in healthy adult participants: a meta-analysis. *J Chiropr Med.* 2013;12(1):20-5. DOI: 10.1016/j.jcm.2012.11.001. PMID: 23997720. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23997720/>
- [28] Ashtary-Larky D, Bagheri R, Ghanavati M, Asbaghi O, Tinsley GM, Mombaini D, et al. Effects of betaine supplementation on cardiovascular markers: A systematic review and Meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(23):6516-6533. DOI: 10.1080/10408398.2021.1902938. PMID: 33764214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33764214/>
- [29] Olthof MR, van Vliet T, Verhoef P, Zock PL, Katan MB. Effect of homocysteine-lowering nutrients on blood lipids: results from four randomised, placebo-controlled studies in healthy humans. *PLoS Med.* 2005;2(5):e135. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020135. PMID: 15916468. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15916468/>
- [30] Luongo TS, Eller JM, Lu MJ, Niere M, Raith F, Perry C, et al. SLC25A51 is a mammalian mitochondrial NAD⁺ transporter. *Nature.* 2020;588(7836):174-179. DOI: 10.1038/s41586-020-2741-7. PMID: 32906142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906142/>
- [31] Li Y, Bie J, Zhao L, Song C, Zhang T, Li M, et al. SLC25A51 promotes tumor growth through sustaining mitochondria acetylation homeostasis and proline biogenesis. *Cell Death Differ.* 2023;30(8):1916-1930. DOI: 10.1038/s41418-023-01185-2. PMID: 37419986. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37419986/>
- [32] Navas LE, Carnero A. Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD) Metabolism as a Relevant Target in Cancer. *Cells.* 2022;11(17):2627. DOI: 10.3390/cells11172627. PMID: 36078035. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36078035/>
- [33] Lucena-Cacace A, Otero-Albiol D, Jiménez-García MP, Muñoz-Galvan S, Carnero A. NAMPT Is a Potent Oncogene in Colon Cancer Progression that Modulates Cancer Stem Cell Properties and Resistance to Therapy through Sirt1 and PARP. *Clin Cancer Res.* 2018;24(5):1202-1215. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2575. PMID: 29203587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203587/>
- [34] Maric T, Bazhin A, Khodakivskiy P, Mikhaylov G, Solodnikova E, Yevtodiyenko A, et al. A bioluminescent-based probe for in vivo non-invasive monitoring of nicotinamide riboside uptake reveals a link between metastasis and NAD⁺ metabolism. *Biosens Bioelectron.* 2023;220:114826. DOI: 10.1016/j.bios.2022.114826. PMID: 36371959. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36371959/>
- [35] Nakazzi F, Zarei M, Lopes M, Graor HJ, Beegan WC, Gu E, et al. Vitamin B3 derivatives support pancreatic cancer cell survival and chemotherapy resistance. *Cancer Lett.* 2026;645:218334. DOI: 10.1016/j.canlet.2026.218334. PMID: 41724424. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41724424/>
- [36] Tummala KS, Gomes AL, Yilmaz M, Graña O, Bakiri L, Ruppen I, et al. Inhibition of de novo NAD(+) synthesis by oncogenic URI causes liver tumorigenesis through DNA damage. *Cancer Cell.* 2014;26(6):826-839. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.10.002. PMID: 25453901. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25453901/>
- [37] Wu Z, Wan Y, Liu H, Liu J, Hu X, Meng W, et al. Nicotinamide riboside enhances the efficacy of gemcitabine and suppresses PDAC premalignant lesions via SIRT3 activation. *Biochem Pharmacol.* 2026;244:117585. DOI: 10.1016/j.bcp.2025.117585. PMID: 41349909. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41349909/>
- [38] Wu CY, Reynolds WC, Abril I, McManus AJ, Brenner C, González-Irizarry G, et al. Effects of nicotinamide riboside on NAD⁺ levels, cognition, and symptom recovery in long-COVID: a randomized controlled trial. *EClinicalMedicine.* 2025;89:103633. DOI: 10.1016/j.eclinm.2025.103633. PMID: 41357333. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41357333/>
- [39] Norheim KL, Ben Ezra M, Heckenbach I, Andreasson LM, Eriksen LL, Dyhre-Petersen N, et al. Effect of nicotinamide riboside on airway inflammation in COPD: a randomized, placebo-controlled trial. *Nat Aging.* 2024;4(12):1772-1781. DOI: 10.1038/s43587-024-00758-1. PMID: 39548320. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39548320/>
- [40] Berven H, Kverneng S, Sheard E, Søgne M, Af Geijerstam SA, Haugarvoll K, et al. NR-SAFE: a randomized, double-blind safety trial of high dose nicotinamide riboside in Parkinson's disease. *Nat Commun.* 2023;14(1):7793. DOI: 10.1038/s41467-023-43514-6. PMID: 38016950. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38016950/>

- [41] Simic P, Vela Parada XF, Parikh SM, Dellinger R, Guarente LP, Rhee EP. Nicotinamide riboside with pterostilbene (NRPT) increases NAD⁺ in patients with acute kidney injury (AKI): a randomized, double-blind, placebo-controlled, stepwise safety study of escalating doses of NRPT in patients with AKI. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):342. DOI: 10.1186/s12882-020-02006-1. PMID: 32791973. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32791973/>
- [42] Zhang M, Chen Y, Jiang N, Zeng J, Zhang J, Wu C, et al. Effects of Nicotinamide Mononucleotide Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2026;18(6):890. DOI: 10.3390/nu18060890. PMID: 41901064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41901064/>
- [43] Trętowicz MM, Scantleberry AML, Schomakers BV, Eroğlu KD, van Weeghel M, Spek V, et al. Human whole-blood NAD⁺ levels do not vary with age or lifestyle interventions. *Nat Metab.* 2026;8(6):1282-1290. DOI: 10.1038/s42255-026-01537-5. PMID: 42135539. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42135539/>
- [44] Yang F, Deng X, Yu Y, Luo L, Chen X, Zheng J, et al. Association of Human Whole Blood NAD⁺ Contents With Aging. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:829658. DOI: 10.3389/fendo.2022.829658. PMID: 35388296. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35388296/>
- [45] Massudi H, Grant R, Braid N, Guest J, Farnsworth B, Guillemin GJ. Age-associated changes in oxidative stress and NAD⁺ metabolism in human tissue. *PLoS One.* 2012;7(7):e42357. DOI: 10.1371/journal.pone.0042357. PMID: 22848760. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22848760/>
- [46] Cuenoud B, Ipek Ö, Shevlyakova M, Beaumont M, Cunnane SC, Gruetter R, et al. Brain NAD Is Associated With ATP Energy Production and Membrane Phospholipid Turnover in Humans. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:609517. DOI: 10.3389/fnagi.2020.609517. PMID: 33390929. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33390929/>
- [47] Cambronne XA, Stewart ML, Kim D, Jones-Brunette AM, Morgan RK, Farrens DL, et al. Biosensor reveals multiple sources for mitochondrial NAD⁺. *Science.* 2016;352(6292):1474-7. DOI: 10.1126/science.aad5168. PMID: 27313049. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27313049/>
- [48] Høyland LE, VanLinden MR, Niere M, Strømliand Ø, Sharma S, Dietze J, et al. Subcellular NAD⁺ pools are interconnected and buffered by mitochondrial NAD. *Nat Metab.* 2024;6(12):2319-2337. DOI: 10.1038/s42255-024-01174-w. PMID: 39702414. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39702414/>
- [49] Trammell SA, Schmidt MS, Weidemann BJ, Redpath P, Jaksch F, Dellinger RW, et al. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nat Commun.* 2016;7:12948. DOI: 10.1038/ncomms12948. PMID: 27721479. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27721479/>
- [50] Ratajczak J, Joffraud M, Trammell SA, Ras R, Canela N, Boutant M, et al. NRK1 controls nicotinamide mononucleotide and nicotinamide riboside metabolism in mammalian cells. *Nat Commun.* 2016;7:13103. DOI: 10.1038/ncomms13103. PMID: 27725675. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27725675/>
- [51] Figley MD, Gu W, Nanson JD, Shi Y, Sasaki Y, Cunnea K, et al. SARM1 is a metabolic sensor activated by an increased NMN/NAD⁺ ratio to trigger axon degeneration. *Neuron.* 2021;109(7):1118-1136.e11. DOI: 10.1016/j.neuron.2021.02.009. PMID: 33657413. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33657413/>
- [52] Nakahata Y, Sahar S, Astarita G, Kaluzova M, Sassone-Corsi P. Circadian control of the NAD⁺ salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science.* 2009;324(5927):654-7. DOI: 10.1126/science.1170803. PMID: 19286518. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286518/>
- [53] Connell NJ, Grevendonk L, Fealy CE, Moonen-Kornips E, Bruls YMH, Schrauwen-Hinderling VB, et al. NAD⁺-Precursor Supplementation With L-Tryptophan, Nicotinic Acid, and Nicotinamide Does Not Affect Mitochondrial Function or Skeletal Muscle Function in Physically Compromised Older Adults. *J Nutr.* 2021;151(10):2917-2931. DOI: 10.1093/jn/nxab193. PMID: 34191033. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34191033/>
- [54] Jensen JB, Dollerup OL, Møller AB, Billeskov TB, Dalbram E, Chubanava S, et al. A randomized placebo-controlled trial of nicotinamide riboside and pterostilbene supplementation in experimental muscle injury in elderly individuals. *JCI Insight.* 2022;7(19):e158314. DOI: 10.1172/jci.insight.158314. PMID: 35998039. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35998039/>

- [55] Orr ME, Kotkowski E, Ramirez P, Bair-Kelps D, Liu Q, Brenner C, et al. A randomized placebo-controlled trial of nicotinamide riboside in older adults with mild cognitive impairment. *Geroscience*. 2024;46(1):665-682. DOI: 10.1007/s11357-023-00999-9. PMID: 37994989. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37994989/>
- [56] Lin Y, Zeidan RS, Lapierre-Nguyen S, Costello HM, Anton SD, Buford TW, et al. Nicotinamide riboside combined with exercise to treat hypertension in middle-aged and older adults: a pilot randomized clinical trial. *Geroscience*. 2025;47(6):6895-6908. DOI: 10.1007/s11357-025-01815-2. PMID: 40770531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40770531/>
- [57] Membrez M, Migliavacca E, Christen S, Yaku K, Trieu J, Lee AK, et al. Trigonelline is an NAD⁺ precursor that improves muscle function during ageing and is reduced in human sarcopenia. *Nat Metab*. 2024;6(3):433-447. DOI: 10.1038/s42255-024-00997-x. PMID: 38504132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38504132/>
- [58] Ishima T, Kimura N, Kobayashi M, Nagai R, Osaka H, Aizawa K. A Simple, Fast, Sensitive LC-MS/MS Method to Quantify NAD(H) in Biological Samples: Plasma NAD(H) Measurement to Monitor Brain Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2325. DOI: 10.3390/ijms25042325. PMID: 38397001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38397001/>
- [59] Cuny H, Kristianto E, Hodson MP, Dunwoodie SL. Simultaneous quantification of 26 NAD-related metabolites in plasma, blood, and liver tissue using UHPLC-MS/MS. *Anal Biochem*. 2021;633:114409. DOI: 10.1016/j.ab.2021.114409. PMID: 34648806. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34648806/>