
CLINIC TERRAIN

Monograf ilmiah

Mengoptimalkan Pemulihan NAD+

Pengendalian konsumsi, keseimbangan donor metil, dan pemanfaatan mitokondria dalam pendekatan medis berbasis mekanisme

Versi 1.1

22 referensi

15 bab

Batas penelusuran bukti 2026-08-13

www.clinicterrain.com/id/riset/nad/optimasi

Abstrak

Pemulihan NAD⁺ sering dipersempit menjadi persoalan pemberian: memilih prekursor atau menginfuskan dinukleotida, lalu menganggap zat yang diberikan akan menghasilkan fungsi intraseluler yang bertahan lama. Model ini belum lengkap. Paparan di pembuluh darah atau sirkulasi tetap harus melalui metabolisme ekstraseluler, distribusi jaringan, dan transportasi antarkompartemen. Paparan tersebut berlangsung bersamaan dengan konsumsi enzimatis, sedangkan manfaat redoksnya bergantung pada perangkat metabolik yang mengoksidasi substrat dan memindahkan ekuivalen pereduksi.

Monograf ini menyusun landasan biokimia untuk mengoptimalkan pemulihan NAD⁺ tanpa menjadikan kombinasi suplemen tetap sebagai resep bagi semua orang. Pembahasannya mencakup intervensi bersyarat: pengendalian konsumsi aktif, kesinambungan pasokan prekursor, keseimbangan donor metil saat nikotinamida dieliminasi, pemanfaatan mitokondria melalui siklus asam trikarboksilat dan rantai transpor elektron, serta cabang bergantung magnesium yang menghubungkan ATP dan NAD⁺ dengan NADP(H). CD38, PARP, sirtuin, NNMT, SLC25A51, NAD kinase, koenzim Q, dan kompleks dehidrogenase bergantung lipoat dibahas sesuai peran kausalnya. Apigenin, TMG, NR, NMN, magnesium, PQQ, ubiquinol, dan asam R-alfa-lipoat tidak diperlakukan sebagai pendamping yang saling menggantikan atau selalu diperlukan.

Hierarki yang digunakan mengikuti hubungan sebab-akibat. Identitas molekul dan kimia reaksi didahulukan, kemudian mekanisme seluler, paparan yang dapat dicapai, farmakologi in vivo, dan fisiologi terpadu. Studi intervensi manusia digunakan sebagai pengujian akhir penerapan mekanisme, terbatas pada rute, dosis, populasi, dan luaran yang benar-benar diteliti. Hasilnya adalah kerangka yang dapat dibantah untuk menentukan faktor pembatas yang mungkin penting pada seseorang serta pengamatan yang akan melemahkan dugaan tersebut.

Pokok temuan

01 · Pemberian belum membuktikan pemanfaatan

Paparan langsung di pembuluh darah mengubah jalur masuk, tetapi tidak membuktikan pengantaran molekul utuh ke dalam sel, akses ke mitokondria, atau produksi ATP.

02 · Konsumsi dapat melampaui pasokan

CD38, PARP, sirtuin, dan enzim pemakai NAD lainnya dapat membuat pemulihan hanya sementara jika kebutuhan yang mendasarinya tetap aktif.

03 · Pendamping dipilih sesuai kondisi

Apigenin, NR, NMN, TMG, koenzim Q, PQQ, dan lipoat masing-masing menjawab dugaan sebab-akibat yang berbeda. Biokimia NAD tidak menghasilkan satu kombinasi untuk semua orang.

04 · Metilasi perlu dinilai sebagai aliran metabolik

NNMT menghubungkan eliminasi nikotinamida dengan SAM, SAH, dan homosistein. Namun, reaksi ini tidak membuktikan pengurasan donor metil pada semua orang.

05 · Mitokondria memerlukan rangkaian yang lengkap

Pasangan NAD⁺/NADH, SLC25A51, dehidrogenase, koenzim Q, oksigen, dan kapasitas fosforilasi bekerja sebagai sistem yang saling terhubung.

06 · Magnesium menjembatani reaksi, bukan membuktikan peningkatan penyerapan

Kimia MgATP dan NAD kinase yang bergantung magnesium menghubungkan NAD⁺ dengan NADP(H), tetapi tidak membuktikan peningkatan masuknya NAD⁺ ke sel atau manfaat klinis infus.

07 · Respons harus dapat menguji ulang model

Suatu pendamping hanya layak digunakan jika konsekuensi biokimia atau fungsional yang diharapkan telah ditetapkan dan dinilai kembali.

Daftar isi

1. Ruang lingkup dan pendekatan ilmiah
2. Pemberian, distribusi, dan penilaian dampak intraseluler
3. Jalur konsumsi NAD⁺ yang terus aktif
4. Modulasi CD38 dan posisi apigenin yang tepat
5. Kesenambungan prekursor: NR dan NMN sebagai masukan jalur
6. Eliminasi nikotinamida dan keseimbangan donor metil
7. Dari NADH ke transfer elektron: koenzim Q
8. Dehidrogenase bergantung lipoat dan asam R-alfa-lipoat
9. PQQ dan biogenesis mitokondria
10. Magnesium, MgATP, dan cabang NADP(H)
11. Urutan pemberian terkait redoks dan glutathione
12. Fisiologi terpadu: kondisi individu menentukan hambatan
13. Matriks keputusan berbasis mekanisme
14. Menguji hipotesis melalui pemantauan dari waktu ke waktu
15. Kesimpulan ilmiah

1. Ruang lingkup dan pendekatan ilmiah

Publikasi ini merupakan monograf mekanistik, bukan daftar pilihan terapi. Pokok bahasannya adalah masalah biokimia setelah upaya meningkatkan ketersediaan NAD⁺: apa yang menentukan apakah pasokan sesaat atau berkelanjutan akan bertahan, mencapai kompartemen yang relevan, dan berkontribusi pada aliran redoks yang bermanfaat? Pertanyaan ini lebih khusus dan lebih sulit daripada sekadar menanyakan pentingnya NAD⁺ bagi tubuh. NAD⁺ memang mutlak diperlukan, tetapi fakta itu tidak mengidentifikasi tahap pembatas pada seseorang.

Hierarki bukti dimulai dari identitas dan kimia. Molekul harus dikarakterisasi secara kimia sebelum suatu efek dikaitkan dengannya. Stoikiometri reaksi dan kekhususan enzim menentukan apa yang dapat terjadi. Mekanisme seluler menunjukkan lokasi reaksi. Farmakologi menilai apakah konsentrasi yang relevan mencapai lokasi itu selama waktu yang memadai. Fisiologi terpadu menilai bagaimana jalur yang bersaing mengubah keadaan akhir. Pengamatan manusia berada di bagian akhir dan hanya menguji keseluruhan proposisi yang benar-benar diterapkan. Hasil negatif dapat membantah penerapan dalam kondisi tertentu tanpa menghapus reaksi kimia yang telah dibuktikan; hasil positif tidak dapat menciptakan mekanisme yang belum ada.

Karena itu, optimasi bukan berarti menambahkan sebanyak mungkin senyawa. Tujuannya adalah menemukan hambatan yang paling masuk akal, memilih intervensi terkecil yang dapat mengujinya, dan mempertahankan kemampuan mengaitkan hasil dengan penyebabnya. Kombinasi otomatis mengaburkan penilaian ilmiah karena perubahan tidak dapat dikaitkan dengan satu komponen dan perkembangan yang merugikan tidak dapat dipisahkan secara mekanistik.

2. Pemberian, distribusi, dan penilaian dampak intraseluler

Pemberian intravena melewati penyerapan saluran cerna dan menghasilkan paparan langsung di pembuluh darah. Namun, rute ini tidak melewati distribusi plasma, antarmuka endotel, ektoenzim, pemrosesan ginjal, atau transportasi jaringan. Dalam studi metabolomik infus pada manusia, NAD⁺ yang diberikan sekitar 3 mikromol per menit cepat dikeluarkan dari plasma setidaknya selama dua jam pertama. Pola metabolit dan urine sesudahnya sesuai dengan aktivitas glikohidrolase dan pirofosfatase [2]. Kesimpulan kausalnya adalah pemrosesan ekstraseluler atas substrat yang diberikan, bukan kejenuhan seketika seluruh cadangan intraseluler.

Kompartementalisasi sangat menentukan. Cadangan NAD di sitosol, inti sel, dan mitokondria saling berkomunikasi, tetapi bukan satu penampung yang homogen. SLC25A51 diperlukan untuk transportasi NAD ke mitokondria pada sel manusia; hilangnya transporter ini menurunkan NAD⁺ dan NADH mitokondria, mengganggu respirasi yang bergantung pada kompleks I, dan mengurangi aliran siklus asam trikarboksilat [1]. Temuan tersebut menunjukkan bahwa akses mitokondria diatur oleh transportasi. Karena itu, kenaikan penanda terkait NAD dalam sirkulasi tidak dapat langsung disamakan dengan pulihnya kapasitas redoks mitokondria.

NR dan NMN oral memasok jalur melalui titik masuk yang berbeda. Prosesnya bergantung pada identitas kimia, pencernaan, penyerapan, konversi ekstraseluler, transporter, dan kinase yang tersedia. Paparan prekursor berkelanjutan dapat menjaga kesinambungan, tetapi bukan versi infus yang lebih lemah. Pemberian sesaat dan pasokan berkelanjutan ke jalur metabolik menjawab pertanyaan farmakologis yang berbeda.

3. Jalur konsumsi NAD⁺ yang terus aktif

NAD⁺ tidak hanya didaur ulang antara bentuk teroksidasi dan tereduksi, tetapi juga dikonsumsi secara tidak reversibel. PARP memecah NAD⁺ selama ADP-ribosilasi, sirtuin menggunakannya selama deasilasi, CD38 menghidrolisis substrat terkait NAD, dan SARM1 dapat menyebabkan pengurasan NAD yang berat pada akson setelah cedera. Pemulihan dapat gagal karena pasokan tidak memadai, distribusi terhambat, pemanfaatan terganggu, atau konsumsi tetap berlebihan.

CD38 merupakan jalur konsumsi yang penting karena aktivitas NADase-nya menghubungkan keadaan imun, senesens, dan metabolisme ekstraseluler terkait NAD. Model penuaan menunjukkan akumulasi sel imun positif CD38 di jaringan lemak dan hati. Sinyal inflamasi terkait senesens memicu akumulasi tersebut, dan manipulasi CD38 mengubah kadar NAD serta NMN jaringan [3,4]. Rantai sebab-akibat ini mencakup identitas enzim, konsumsi substrat, asal sel, dan akibat pada jaringan.

Meski demikian, batasnya harus dipertahankan. CD38 bukan penjelasan universal untuk energi rendah, sulit berpikir jernih, atau penuaan biologis. Kebutuhan PARP, gangguan tidur, paparan alkohol, penyakit inflamasi, infeksi, beban metabolik berlebih, kurangnya substrat, obat, serta ketidakseimbangan aktivitas dan pemulihan dapat menimbulkan konsumsi melalui jalur berbeda atau saling bertemu. Program rasional menanyakan jalur mana yang masuk akal dan dapat diukur, alih-alih melabeli setiap pasien sebagai memiliki CD38 tinggi.

4. Modulasi CD38 dan posisi apigenin yang tepat

Apigenin adalah flavon dengan berbagai aksi molekuler. Penelitian enzim murni dan sel menunjukkan penghambatan aktivitas NADase CD38, peningkatan NAD⁺ intraseluler, serta perubahan asetilasi protein pada konsentrasi eksperimental mikromolar [5]. Dengan demikian, dasar biokimianya nyata: apigenin dapat menghambat CD38 dalam kondisi pengujian tertentu. Mekanismenya juga masuk akal pada sel tempat apigenin bebas mencapai CD38 dalam jumlah cukup dan CD38 berkontribusi nyata terhadap konsumsi NAD.

Namun, hal ini tidak dengan sendirinya memvalidasi dosis oral dalam miligram. Formulasi, penyerapan, konjugasi, metabolisme lintas pertama, konsentrasi bebas, distribusi jaringan, dan durasi menentukan apakah rentang penghambatan eksperimental dapat didekati di kompartemen yang relevan. Rentang 50 hingga 100 mg yang kadang digunakan dalam protokol suplemen tidak otomatis memperoleh efek yang terlihat pada enzim rekombinan, kultur sel, atau pemberian intraperitoneal hanya karena nama molekulnya sama.

Di dalam tubuh, apigenin juga bukan alat uji yang selektif untuk CD38. Senyawa ini memengaruhi sinyal inflamasi, aliran kalsium, dan sistem enzim lainnya. Penelitian terbaru pada

monosit dan makrofag manusia menemukan penekanan aktivasi NLRP3 yang tetap terjadi secara independen dari CD38 [6]. Bukti ini tidak meniadakan penghambatan CD38, tetapi mencegah semua efek hilir dikaitkan dengannya. Posisi yang dapat dipertanggungjawabkan bersifat bersyarat: apigenin merupakan kandidat yang masuk akal untuk intervensi terkait CD38 jika formulasi dan paparannya jelas, serta respons yang diprediksi tidak dianggap sebagai bukti keterlibatan target yang selektif.

5. Kesenambungan prekursor: NR dan NMN sebagai masukan jalur

Nikotinamida ribosida dan nikotinamida mononukleotida dapat memasok jaringan daur ulang NAD, tetapi jalurnya bergantung pada enzim. NR memerlukan fosforilasi oleh NR kinase menjadi NMN. Dalam beberapa sistem, NMN dapat didefosforilasi menjadi NR di luar sel sebelum masuk, sedangkan pada sistem lain transportasi khusus jaringan turut berperan. Keduanya selanjutnya diubah menuju NAD⁺ oleh enzim NMNAT. Tahap pembatas bukan sekadar posisi prekursor pada diagram, melainkan identitas, paparan, dan kapasitas enzimatis jaringan.

Studi manusia menunjukkan bahwa NR oral dapat meningkatkan metabolit terkait NAD dalam darah, termasuk NAAD, serta mengubah metabolom jaringan dalam kondisi tertentu. Pengamatan ini membuktikan keterlibatan biokimia. Namun, hasil tersebut tidak membuktikan bahwa gejala seseorang dibatasi oleh NAD atau bahwa semua jaringan mengalami pemulihan yang sama. Kesenambungan paling masuk akal ketika intervensi sesaat diikuti pasokan jalur berkelanjutan yang keterlibatan serta akibat fungsionalnya dapat dipisahkan dari perubahan lain.

Karena itu, prekursor pendamping harus dipilih berdasarkan hambatan tertentu: paparan substrat yang kurang, masalah kepatuhan, intoleransi, gangguan konversi, konsumsi aktif, atau distribusi jaringan. Jika tidak ada hambatan yang diidentifikasi, penambahan prekursor mungkin hanya meningkatkan metabolit terukur tanpa memperbaiki faktor fisiologis pembatas.

6. Eliminasi nikotinamida dan keseimbangan donor metil

Reaksi yang mengonsumsi NAD melepaskan nikotinamida. Nikotinamida dapat didaur ulang melalui NAMPT atau dimetilasi oleh nikotinamida N-metiltransferase. NNMT memindahkan gugus metil dari S-adenosilmetionin ke nikotinamida, menghasilkan N1-metilnikotinamida dan S-adenosilhomosistein. Reaksi ini menghubungkan pergantian NAD dengan siklus metionin dan dapat mengubah ketersediaan prekursor maupun lingkungan metilasi yang ditentukan oleh hubungan SAM dengan SAH [7]. Peningkatan ekskresi nikotinamida termetilasi selama paparan NAD⁺ intravena menunjukkan bahwa jalur eliminasi ini dapat menyalurkan aliran metabolik pada manusia [2].

TMG, atau betain, dapat mendukung remetilasi homosistein menjadi metionin melalui betain-homosistein metiltransferase, terutama di hati dan ginjal. Ini adalah reaksi yang terdefinisi. Peran bersyaratnya masuk akal saat homosistein tinggi atau meningkat, pasokan

donor metil kurang, status vitamin B tidak memadai, eliminasi kumulatif nikotinamida tinggi, atau pemrosesan hati mengubah keseimbangannya.

Keberadaan reaksi tersebut tidak membuktikan bahwa setiap intervensi terkait NAD menyebabkan pengurangan donor metil. Reaksi itu juga tidak membuktikan bahwa TMG perlu diberikan otomatis sebelum setiap infus. Betain dapat menurunkan homosistein, tetapi efek pada lipid yang bergantung dosis juga pernah diamati [8,9]. Folat, B12, B6, kolin, asupan protein dan metionin, fungsi hati, serta kadar lipid awal harus tetap diperhitungkan. Dengan demikian, TMG merupakan intervensi terarah pada aliran metabolik, bukan pendamping rutin tanpa alasan.

7. Dari NADH ke transfer elektron: koenzim Q

NAD⁺ menerima ekuivalen pereduksi selama oksidasi substrat dan menjadi NADH. Pada kompleks I mitokondria, NADH menyumbangkan elektron ke rantai respirasi. Koenzim Q, atau ubikuinon, merupakan pembawa redoks larut lemak yang menerima elektron dari kompleks I dan II, kemudian memindahkannya menuju kompleks III. Keberadaan NAD⁺ saja tidak menjamin transpor elektron: aktivitas dehidrogenase, potensial membran, kompleks respirasi, ketersediaan koenzim Q, oksigen, dan ATP sintase harus bekerja sebagai satu sistem yang terhubung.

Peran biokimia koenzim Q sebagai pembawa elektron tidak diragukan. Namun, pernyataan bahwa suplementasi ubikuinol oral memperbaiki fungsi yang ditargetkan melalui NAD memerlukan farmakologi tambahan: status awal, formulasi, penyerapan usus, transportasi lipoprotein, pengambilan oleh jaringan, dan sintesis endogen. Kebutuhan biokimia akan koenzim Q tidak sama dengan kekurangan koenzim Q pada semua orang.

Kesimpulannya harus bersyarat. Ubikuinol mungkin relevan jika cadangan pembawa elektron diduga terbatas, obat atau penyakit mengubah sintesisnya, atau perkembangan fungsi yang diukur mendukung hipotesis tersebut. Ubikuinol tidak seharusnya digambarkan sebagai perangkat wajib yang harus digunakan setiap penerima NAD⁺.

8. Dehidrogenase bergantung lipoat dan asam R-alfa-lipoat

Lipoat terikat secara kovalen pada kompleks enzim yang melakukan dekarboksilasi oksidatif. Kompleks piruvat dehidrogenase dan alfa-ketoglutarat dehidrogenase menghubungkan karbon hasil glikolisis dan aliran siklus asam trikarboksilat dengan pembentukan asetil-KoA, suksinil-KoA, serta NADH. Lipoamida direduksi selama katalisis lalu dioksidasi kembali oleh lipoamida dehidrogenase, disertai reduksi NAD⁺ menjadi NADH. Ini merupakan pertemuan biokimia langsung antara kimia lipoat dan pasangan redoks NAD.

Asam R-alfa-lipoat dalam suplemen berkaitan dengan kimia tersebut, tetapi tidak identik dengan kofaktor lipoil yang terikat pada enzim. Pengambilan, aktivasi, pemrosesan mitokondria, dan penggabungan ke kompleks membedakan molekul yang diberikan dari gugus prostetik yang sudah terpasang pada kompleks dehidrogenase. Asam R-alfa-lipoat juga memiliki efek redoks dan persinyalan di luar penggantian kofaktor.

Karena itu, penggunaannya hanya masuk akal secara mekanistik jika hambatan yang diusulkan jelas: gangguan oksidasi piruvat, keadaan oksidatif, gangguan pemrosesan lipoat, atau penghubung metabolik lain yang terdefinisi. Pernyataan umum bahwa asam R-alfa-lipoat diperlukan untuk asimilasi NAD⁺ mencampur beberapa tingkat sebab-akibat dan tidak seharusnya digunakan.

9. PQQ dan biogenesis mitokondria

Pirolokuinolin kuinon dapat memengaruhi persinyalan redoks dan biogenesis mitokondria dalam sistem seluler. Penelitian eksperimental menghubungkan paparan PQQ dengan fosforilasi CREB, peningkatan ekspresi PGC-1 α , faktor respirasi nuklir, dan perangkat transkripsi mitokondria [12]. Temuan ini mengidentifikasi jalur sinyal yang dapat mengubah kandungan mitokondria atau ketahanannya.

PQQ bukan kofaktor transpor elektron mitokondria manusia yang setara dengan NAD atau koenzim Q. Klasifikasi biologis, paparan, dan cakupan targetnya harus tetap tepat. Peningkatan sinyal biogenesis juga tidak sama dengan pembentukan mitokondria yang berfungsi: integritas DNA mitokondria, impor protein, perakitan membran, mitofagi, pengantaran substrat, dan kebutuhan respirasi menentukan apakah penambahan organel bermanfaat.

Dengan demikian, PQQ dapat digunakan sebagai intervensi persinyalan berdasarkan hipotesis, bukan perangkat wajib untuk infus NAD. Akibat yang diharapkan harus ditentukan, misalnya perubahan pada perkembangan fungsi atau metabolisme yang diukur dengan metode tervalidasi. Kegagalan mengamati perubahan itu harus melemahkan alasan untuk melanjutkan penggunaannya.

10. Magnesium, MgATP, dan cabang NADP(H)

Magnesium bukan peningkat penyerapan NAD⁺ intravena. Pemberian intravena sudah melewati penyerapan saluran cerna, sedangkan perpindahan dari paparan vaskular ke sel dan organel tetap diatur oleh pemrosesan ekstraseluler, transportasi membran, dan biologi kompartemen. Posisi kausal magnesium berbeda. Di dalam sel, reaksi bergantung ATP umumnya menggunakan ATP yang berkompleks dengan magnesium. NAD kinase manusia mengatalisis pemindahan fosfat dari ATP ke NAD⁺, menghasilkan NADP⁺ dan ADP. Enzim manusia yang ditelaah membutuhkan kation logam divalen; NAD kinase yang diisolasi dari neutrofil manusia sepenuhnya bergantung pada Mg²⁺ dalam kondisi pengujian yang dilaporkan [20,21].

Reaksi ini membentuk penghubung biokimia langsung dari cadangan NAD⁺ menuju NADP(H). NADPH menyediakan daya pereduksi bagi glutathion reduktase, sistem tioredoksin, biosintesis reduktif, serta berbagai reaksi antioksidan. Hubungannya tepat: NAD kinase, ATP, dan kation divalen yang sesuai diperlukan untuk sintesis NADP⁺. Namun, kesimpulan yang lebih luas tetap bersyarat. Adanya kimia yang bergantung magnesium tidak menunjukkan bahwa magnesium merupakan faktor pembatas pada seseorang, bahwa dosis magnesium intravena memperbaiki kompartemen intraseluler terkait, atau bahwa magnesium setelah infus meningkatkan manfaat klinis NAD⁺ yang diberikan.

Dugaan manfaat terhadap toleransi merupakan pertanyaan terpisah. Sebuah studi retrospektif kecil pada manusia melaporkan mual, kram perut, diare, muntah, peningkatan denyut jantung, dan tekanan dada selama infus NAD⁺, sehingga durasi infus dibatasi oleh gejala [22]. Studi itu tidak membandingkan magnesium dan karenanya tidak dapat membuktikan manfaat pencegahannya. Magnesium sebelum NAD⁺ dapat menjadi hipotesis klinis berbasis fisiologi neuromuskular, otot polos, dan elektrolit. Statusnya harus dinyatakan sebagai hipotesis, dengan paparan, kontraindikasi, serta akibat terhadap toleransi yang diharapkan. Magnesium setelah NAD⁺ juga merupakan usulan dukungan mekanistik melalui MgATP dan NAD kinase, bukan bukti peningkatan penyerapan, retensi, atau efektivitas klinis NAD⁺.

11. Urutan pemberian terkait redoks dan glutathione

Glutathione merupakan penyangga tiol bermassa molekul rendah utama dalam banyak kompartemen sel. Bentuk tereduksi dan teroksidasinya berperan dalam detoksifikasi peroksida dan pemeliharaan keadaan tiol protein. NADPH, bukan NADH, menyediakan daya pereduksi bagi glutathione reduktase. Karena itu, NAD⁺, NADH, NADP⁺, NADPH, dan glutathione merupakan sistem redoks yang saling terhubung tetapi tidak saling menggantikan.

Protokol yang memberikan glutathione pada hari berbeda dari infus NAD⁺ mungkin memiliki alasan operasional atau toleransi. Namun, biokimia saja tidak menentukan jadwal universal. Istilah pengaturan urutan redoks harus menyebutkan reaksi, beban oksidatif sementara, atau pengukuran yang diperkirakan berbeda ketika kedua senyawa dipisahkan. Tanpa hubungan tersebut, waktu pemberian merupakan kebiasaan klinik, bukan hukum mekanistik.

Posisi ilmiah yang paling kuat mempertahankan perbedaan ini. Dukungan glutathione mungkin relevan saat beban oksidatif, kapasitas sintesis, ketersediaan sistein, atau keadaan redoks glutathione diduga membatasi fungsi. Dukungan tersebut tidak boleh otomatis digambarkan sebagai penetral lonjakan oksidatif yang dianggap pasti terjadi pada setiap infus NAD⁺.

12. Fisiologi terpadu: kondisi individu menentukan hambatan

Paparan yang sama dapat menghadapi keadaan biokimia yang berbeda. Inflamasi dapat meningkatkan CD38. Kerusakan DNA dapat meningkatkan kebutuhan PARP. Tidur yang buruk dan gangguan sirkadian dapat mengubah osilasi terkait NAMPT. Metabolisme alkohol mengubah keadaan redoks hati. Resistensi insulin mengubah aliran substrat. Kekurangan mikronutrien dapat membatasi dehidrogenase, metilasi, atau sistem antioksidan. Penurunan kebugaran dapat mengurangi kebutuhan mitokondria meskipun perangkat molekulernya tersedia.

Karena itu, puasa, latihan zona 2, latihan kekuatan, paparan panas atau dingin, keteraturan tidur, dan nutrisi tidak dapat sekadar ditempelkan pada satu kombinasi NAD untuk semua orang. Masing-masing mengubah fisiologi melalui banyak jalur. Intervensi tersebut dapat memperbaiki sensitivitas insulin, kebutuhan mitokondria, fungsi pembuluh darah, sinyal autofagi, atau pengaturan sirkadian, tetapi juga dapat tidak sesuai pada kekurangan gizi, penyakit akut,

ketidakstabilan otonom, atau beban latihan berlebihan. Intervensi harus mengikuti hambatan yang ditemukan.

Pendekatan presisi memisahkan defisit, pemberian, distribusi, konsumsi, dan respons yang terbukti. Selanjutnya dinilai pemanfaatannya: apakah kompartemen terkait mampu mengubah ketersediaan NAD menjadi aliran redoks tanpa dibatasi substrat lain, transporter, enzim, pembawa elektron, atau masalah pengantaran oksigen? Pertanyaan ini mencegah peningkatan dosis menjadi jawaban otomatis terhadap kegagalan sistem.

13. Matriks keputusan berbasis mekanisme

Intervensi konsumsi dipertimbangkan jika inflamasi, sinyal terkait senesens, kebutuhan akibat kerusakan DNA, atau jalur NADase lain diduga mendominasi pemulihan. Ukurannya harus membedakan biologi target dari perubahan gejala yang tidak spesifik. Intervensi kesinambungan dipertimbangkan ketika pasokan prekursor berkelanjutan dapat menguji keterbatasan pasokan. Intervensi metilasi dipertimbangkan ketika aliran NNMT, homosistein, status zat gizi, atau kondisi hati menjadikan keseimbangan donor metil relevan. Intervensi pemanfaatan mitokondria dipertimbangkan ketika hubungan oksidasi substrat dengan transfer elektron diduga membatasi fungsi. Magnesium hanya dipertimbangkan ketika status magnesium, fungsi bergantung MgATP, kondisi elektrolit, atau hipotesis toleransi yang terdefinisi membuat hubungan tersebut masuk akal. Biokimia NAD saja tidak mendiagnosis keterbatasan magnesium.

Setiap intervensi memiliki batas kesimpulan. Biologi CD38 tidak membenarkan dosis apigenin yang belum diverifikasi. Reaksi NNMT tidak membenarkan TMG otomatis. Peran koenzim Q tidak mendiagnosis kekurangan CoQ. Kimia lipoat tidak membuktikan bahwa asam R-alfa-lipoat oral masuk ke kompleks enzim. Persinyalan PGC-1alpha tidak membuktikan biogenesis mitokondria yang bermanfaat. Batas-batas ini bukan sekadar ungkapan keraguan; tujuannya menjaga ketepatan kedalaman sebab-akibat dari setiap fakta.

Kombinasi baru dapat dibenarkan setelah hipotesis setiap komponennya dijelaskan. Jika beberapa hambatan diduga bersamaan, urutannya harus menghasilkan informasi sebanyak mungkin: koreksi kekurangan di tahap awal, stabilkan konsumsi utama, tambahkan satu intervensi yang dapat membedakan hipotesis bila memungkinkan, lalu amati perkembangan yang diprediksi. Kombinasi yang komponennya tidak dapat dipisahkan tidak dapat menunjukkan bagian mana yang bekerja.

14. Menguji hipotesis melalui pemantauan dari waktu ke waktu

Program mekanistik menjadi ilmu klinis ketika sejak awal menyatakan hasil yang akan menentang hipotesisnya sendiri. Jika modulasi CD38 diusulkan, rencana harus menetapkan penanda pengganti yang dapat diakses atau akibat fungsional yang diharapkan berubah, sekaligus mengakui aksi apigenin di luar CD38. Jika dukungan donor metil diusulkan, homosistein, status vitamin B, dan lipid harus bergerak secara selaras. Jika pemanfaatan mitokondria ditargetkan, fungsi harus membaik tanpa tanda memburuknya intoleransi substrat, latihan berlebihan, atau ketidakstabilan redoks. Jika magnesium diusulkan untuk toleransi infus, waktu gejala, laju infus, paparan magnesium, dan kriteria kegagalan yang telah ditentukan harus dicatat. Toleransi yang membaik tidak boleh diberi label baru sebagai bukti peningkatan pengantaran NAD⁺ ke dalam sel.

Luaran yang relevan tidak harus berupa rata-rata populasi, tetapi juga bukan testimoni. Luaran tersebut adalah perkembangan dalam diri seseorang yang memiliki tanggal, definisi stabil, rentang waktu masuk akal, pencatatan kepatuhan dan paparan, identifikasi perubahan lain, serta aturan penghentian atau revisi yang jelas. Perubahan biomarker tanpa keselarasan fungsi dapat menandakan keterlibatan biokimia, bukan keberhasilan. Perbaikan fungsi tanpa perubahan biokimia yang diprediksi dapat berarti mekanisme awalnya salah.

Studi manusia pada tahap akhir tetap berguna: studi itu dapat memperkirakan frekuensi dan besarnya penerapan mekanisme untuk intervensi tertentu serta menemukan bahaya yang tidak diprediksi oleh mekanisme sempit. Posisinya tetap di tahap akhir karena studi tersebut tidak dapat sendiri menetapkan identitas kimia, memperbaiki paparan yang tidak memadai, atau menjelaskan sebab-akibat. Kekuatan kesimpulan ditentukan oleh keseluruhan hierarki, bukan satu lapisan saja.

15. Kesimpulan ilmiah

Mengoptimalkan pemulihan NAD⁺ tidak sama dengan memaksimalkan pemberiannya. Optimasi adalah koordinasi yang disiplin antara pasokan, akses kompartemen, konsumsi aktif, keseimbangan donor metil, perangkat redoks mitokondria, dan respons terukur. Rantai sebab-akibat paling kuat ketika molekul, reaksi, target, kompartemen, dan paparan yang dapat dicapai semuanya telah dipastikan.

CD38 merupakan target konsumsi yang masuk akal; apigenin adalah kandidat modulator nyata dengan farmakologi yang belum lengkap. NNMT membentuk hubungan biokimia antara eliminasi nikotinamida dan keseimbangan metil; TMG menyediakan alat remetilasi bersyarat, bukan pendamping wajib. Magnesium berperan dalam kimia MgATP dan reaksi NAD kinase yang membentuk cabang NADP(H), tetapi ini tidak menjadikannya pendamping universal NAD⁺ atau membuktikan peningkatan penyerapan. Koenzim Q dan lipoat menempati posisi penting dalam metabolisme energi; suplementasi bergantung pada apakah tahap masing-masing benar-benar terhambat. PQQ dapat memodulasi persinyalan mitokondria, tetapi bukan perangkat inti NAD. NR dan NMN dapat memasok jalur secara berkelanjutan tanpa boleh diasumsikan memperbaiki semua jaringan atau gejala.

Prinsip praktisnya minimal tetapi ketat: identifikasi penghubung yang membatasi fungsi, gunakan intervensi terkecil yang masuk akal, pertahankan kemampuan mengaitkan hasil dengan penyebab, dan biarkan pengamatan dari waktu ke waktu membantah model. Dengan cara inilah panduan protokol menjadi pendekatan medis berbasis mekanisme tanpa berubah menjadi brosur suplemen.

Daftar pustaka

[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⁺ 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⁺ 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⁺ 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⁺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⁺ 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⁺-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⁺) 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/>