

Pemulihan Nikotinamida Adenina Dinukleotida dalam Kedokteran Mekanistik dan Klinis

Monograf terpadu tentang biokimia NAD⁺, kompartementasi, paparan intravena, kesinambungan prekursor oral, dukungan donor metil, mutu sediaan racikan, dan penalaran klinis longitudinal

Penulis: Valentine Wibowo, Peneliti Klinis

Afiliasi institusi: Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit, Klinik Pratama Cepat Sehat, Bali, Indonesia

Penelaah medis: dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH; telaah medis selesai dan persetujuan akhir telah ditandatangani

Status dokumen: Monograf ilmiah final; disetujui untuk publikasi

Versi: 3.1, final

Batas waktu penelusuran bukti: 12 Agustus 2026

Tujuan penggunaan: Landasan ilmiah, pendidikan klinisi, perencanaan penelitian, dan penalaran klinis terstruktur. Dokumen ini bukan resep yang berlaku untuk semua orang dan tidak menggantikan penilaian dokter.

Jenis naskah: Monograf mekanistik dan translasi yang terstruktur; bukan tinjauan sistematis, pedoman klinis, atau komunikasi promosi.

Edisi bahasa Indonesia lengkap disiapkan pada 10 September 2026. Pernyataan persetujuan dan verifikasi yang diterjemahkan dalam dokumen ini merujuk pada naskah bahasa Inggris asli.

Abstrak

Nikotinamida adenina dinukleotida (NAD⁺) memiliki kedudukan yang khas dalam biologi manusia. Molekul ini sekaligus merupakan kofaktor redoks, penentu pemindahan energi, substrat bagi enzim pensinyalan dan perbaikan, serta metabolit yang makna biologisnya bergantung pada jaringan, kompartemen sel, keadaan redoks, laju sintesis, dan laju konsumsi. Karena itu, pemulihan NAD⁺ merupakan strategi klinis yang masuk akal, tetapi penalaran yang terlalu sederhana tidak dapat diandalkan. Peningkatan NAD⁺ dalam darah utuh menunjukkan bahwa sasaran biokimia telah dipengaruhi; peningkatan tersebut, dengan sendirinya, bukan bukti pemulihan mitokondria, hilangnya gejala, atau perubahan perjalanan penyakit.

Monograf ini memadukan enam ranah bukti: biokimia yang telah mapan; distribusi seluler dan subseluler; farmakologi yang bergantung pada rute pemberian; data intervensi pada manusia; keamanan dan bukti yang berlawanan; serta respons pasien dari waktu ke waktu. Persetujuan regulasi dicatat sebagai fakta operasional, tetapi tidak digunakan sebagai pengganti kebenaran biokimia atau nilai klinis. Sebaliknya, mekanisme yang masuk akal tidak otomatis dianggap sebagai efikasi klinis. Setiap kesimpulan ditempatkan pada tingkat bukti yang benar-benar mendukungnya.

Gagasan klinis utamanya adalah bahwa pemulihan NAD⁺ lebih tepat dipahami sebagai suatu rangkaian intervensi yang terencana daripada sebagai satu produk. NAD⁺ intravena menghasilkan paparan ekstraseluler akut yang cepat dimetabolisme, dan laju pemberiannya sering dibatasi oleh tolerabilitas. Nikotinamida ribosida (NR) dan nikotinamida mononukleotida (NMN) oral dapat menghasilkan perubahan yang lebih lambat dan berkelanjutan pada metabolom NAD dalam sirkulasi. Dalam beberapa penelitian, keduanya juga menghasilkan perubahan terukur pada otot rangka atau sinyal serebral yang berkaitan dengan NAD. Trimetilglisina (TMG, betain) bukan pendamping wajib. Penggunaannya sebagai donor metil bersifat kondisional, dengan dasar pertimbangan berupa pembuangan nikotinamida, homosistein, status folat dan vitamin B12, kondisi hati dan ginjal, pasokan metil dari makanan, serta perkembangan profil lipid.

Uji pada manusia secara konsisten mendukung keterlibatan sasaran biokimia oleh NR dan NMN, sedangkan hasil fungsional tetap beragam, bergantung pada populasi, dan sering kali nihil. Bukti mengenai NAD⁺ intravena itu sendiri jauh lebih terbatas: suatu studi perintis metabolomik kecil menunjukkan hilangnya NAD⁺ dengan cepat dari plasma dan terbentuknya metabolit hilir, sementara suatu seri klinis retrospektif mencatat gejala saluran cerna yang berkaitan dengan laju infus, tekanan di dada, dan waktu infus yang lebih panjang. Belum ada uji hasil klinis yang kuat yang menetapkan NAD⁺ intravena sebagai terapi universal untuk kelelahan, kabut otak, penuaan, atau adiksi.

Karena itu, Clinic Terrain mengusulkan model penalaran klinis NAD-5D: Defisit, Penghantaran, Distribusi, Pengurasan, dan Respons yang Terbukti. Model ini mencegah kekeliruan umum berupa menyamakan pemberian dengan penghantaran intraseluler, perubahan biokimia dengan manfaat bagi pasien, atau respons awal dengan pemulihan yang bertahan lama. Perawatan yang menargetkan NAD paling dapat dipertanggungjawabkan apabila ditempatkan dalam program dengan mekanisme yang jelas, kendali mutu, dan hipotesis yang dapat diuji serta disangkal melalui pengamatan longitudinal.

Temuan utama

- NAD merupakan jaringan yang terbagi ke dalam kompartemen, bukan satu besaran dalam sirkulasi. Kumpulan NAD di sitosol, nukleus, dan mitokondria saling berkomunikasi, tetapi tidak dapat dipertukarkan begitu saja; perubahan sasaran dalam darah tidak otomatis membuktikan pemulihan jaringan atau organel.
- NAD dalam darah utuh adalah biomarker paparan, bukan biomarker penuaan manusia yang telah tervalidasi. Analisis tahun 2026 pada tujuh kohort mendapati kadar NAD darah utuh sangat stabil terhadap usia dan intervensi gaya hidup, tetapi tetap meningkat sebagai respons terhadap NR [43]. Temuan pada jaringan manusia lebih beragam dan sangat dipengaruhi oleh jaringan, jenis kelamin, matriks sampel, serta metode pemeriksaan [44–46].
- NAD intravena menciptakan paparan vaskular yang terkendali, bukan bukti bahwa molekul utuh telah dihantarkan ke dalam sel. Studi metabolomik manusia yang utama mendokumentasikan hilangnya NAD dengan cepat dari plasma dan terbentuknya metabolit hilir [6]. Bukti hasil klinis terkontrol untuk klaim luas tentang kelelahan, kabut otak, adiksi, atau penuaan sehat masih belum tersedia.
- NR dan NMN oral secara andal memengaruhi metabolom NAD dalam sirkulasi. Beberapa penelitian menunjukkan keterlibatan otot atau otak, tetapi hasil klinis berkisar dari sinyal positif hingga hasil yang secara jelas nihil pada luaran primer [11–24,38–40,53–55].
- TMG bersifat kondisional. NNMT menghubungkan pergantian NAD dengan metabolisme satu karbon secara mekanistik, tetapi data manusia tidak mendukung suplementasi donor metil sebagai kewajiban. Homosistein, status vitamin B, pola makan, kondisi hati dan ginjal, serta respons lipid menentukan relevansinya [25–29,40].
- Kanker memerlukan analisis sesuai konteks. NAD dapat menopang ketahanan jaringan normal, perbaikan DNA, atau respons terapi, tetapi juga dapat menunjang metabolisme tumor dan resistansi terapi dalam model eksperimental. Jenis tumor, status penyakit, dan mekanisme pengobatan harus menentukan analisis risiko [31–37].
- Pendekatan klinis yang dapat dipertanggungjawabkan adalah percobaan terapeutik longitudinal dengan hipotesis yang dapat disangkal. Model NAD-5D Clinic Terrain memisahkan Defisit, Penghantaran, Distribusi, Pengurusan, dan Respons yang Terbukti, serta mensyaratkan keterlacakan produk, luaran yang ditetapkan sebelumnya, dan aturan penghentian.

Daftar isi

1. Tujuan dan cakupan
2. Penyusunan bukti dan metode penilaian pengetahuan
3. NAD⁺ sebagai kofaktor redoks dan substrat yang dikonsumsi
4. Jalur biosintesis dan sistem daur ulang
5. Kompartementasi seluler
6. Metrologi dan interpretasi biomarker
7. Penuaan dan pengurusan NAD yang aktif
8. NAD⁺ intravena
9. NR dan NMN oral
10. Metabolisme satu karbon dan penggunaan TMG secara kondisional
11. Model penalaran klinis NAD-5D
12. Fenotipe klinis dan hipotesis yang dapat diuji
13. Onkologi
14. Mutu sediaan racikan
15. Pengukuran dan pengujian hipotesis secara longitudinal
16. Protokol pengumpulan dan analisis data klinis prospektif
17. Atlas bukti pada manusia
18. Matriks klaim, bukti pendukung, dan bukti yang berlawanan
19. Pembahasan
20. Kesimpulan
21. Kepengarangan, pernyataan, dan verifikasi
22. Daftar pustaka

1. Tujuan dan cakupan

Dokumen ini merupakan monograf klinis mekanistik, bukan tulisan pemasaran dan bukan pedoman efikasi konvensional. Empat pertanyaan dibahas:

- Apa yang telah mapan secara biologis mengenai sintesis, transportasi, kompartementasi, dan konsumsi NAD⁺?
- Paparan apa yang sebenarnya diterima organisme melalui setiap rute pemberian?
- Luaran manusia mana yang telah dibuktikan, mana yang masih berupa sinyal, dan mana yang merupakan ekstrapolasi tanpa dukungan?
- Bagaimana klinisi menentukan apakah strategi yang menargetkan NAD masuk akal untuk pasien tertentu dan apakah strategi tersebut bekerja?

Monograf ini mencakup NAD⁺ intravena, NMN oral, NR oral, dan dukungan donor metil secara kondisional. Semua turunan vitamin B3 tidak diperlakukan sebagai zat yang saling menggantikan. Asam nikotinat, nikotinamida, NR, NMN, NADH, dan NAD⁺ memasuki jaringan metabolik melalui enzim yang berbeda, menghasilkan metabolit yang berbeda, serta memiliki profil tolerabilitas dan bukti yang berbeda.

Naskah ini sengaja memisahkan tiga pertanyaan yang sering digabungkan:

- Dapatkah molekul atau prekursor tersebut mengubah metabolom NAD?
- Apakah perubahan itu memengaruhi jaringan dan mekanisme yang dituju?
- Apakah keterlibatan tersebut menghasilkan efek klinis yang bermakna dan bertahan lama?

Jawaban ya pada satu tingkat tidak menentukan jawaban pada tingkat berikutnya.

2. Penyusunan bukti dan metode penilaian pengetahuan

2.1 Sumber bukti

Landasan bukti disusun dari:

- penelusuran terarah PubMed/MEDLINE hingga 12 Agustus 2026;
- penelitian primer mengenai biokimia dan transportasi;
- uji manusia yang acak dan terkontrol mengenai NR dan NMN;
- penelitian manusia mengenai farmakokinetik, metabolomik, dan tolerabilitas senyawa terkait NAD yang diberikan secara intravena;
- tinjauan sistematis untuk memetakan uji manusia dan mengidentifikasi hasil yang tidak sejalan;
- korpus ilmiah internal Clinic Terrain mengenai mitokondria, biologi redoks, metilasi, kondisi metabolik, onkologi, dan praktik pemberian intravena.

Blok konsep penelusuran utama berikut dipertahankan dalam bahasa Inggris agar penelusuran dapat direproduksi:

- NAD metabolisme 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.

Dokumen ini tidak disajikan sebagai tinjauan sistematis PRISMA. Ini adalah monograf mekanistik terstruktur. Namun, keterulangan penelusuran, batas waktu bukti, jenis penelitian, dan bukti yang berlawanan tetap dinyatakan secara jelas agar pembaruan berikutnya dapat diaudit.

2.1.1 Kriteria kelayakan dan aturan ekstraksi

Uji manusia primer diprioritaskan untuk klaim klinis. Penelitian primer biokimia, pelacakan isotop, genetika, dan transportasi diprioritaskan untuk klaim mekanistik. Tinjauan sistematis digunakan untuk menemukan uji, menilai apakah kesimpulan naratif tetap bertahan setelah penggabungan hasil, dan mengidentifikasi ketidakselarasan; tinjauan tersebut tidak menggantikan penelitian primer ketika tersedia uji yang menentukan. Penelitian hewan dan sel hanya dipertahankan apabila menetapkan mekanisme, distribusi, atau batas keamanan yang tidak mungkin ditentukan terlebih dahulu pada manusia karena alasan etis atau praktis.

Untuk setiap penelitian manusia, ekstraksi berfokus pada populasi, jumlah sampel yang diacak, pembandingan, intervensi, durasi, luaran primer yang ditetapkan sebelumnya, hasil kuantitatif, kejadian tidak diinginkan, peserta yang keluar, pendanaan, dan konflik kepentingan yang dinyatakan. Hasil sekunder dan eksploratif diberi label sesuai sifatnya. Perubahan dalam kelompok yang bermakna secara statistik tidak diperlakukan sebagai bukti efek terapi apabila perbandingan antarkelompok yang relevan memberikan hasil nihil. Perubahan biomarker tidak diberi nama baru sebagai efikasi klinis.

2.1.2 Pengendalian bias

Lima distorsi berulang secara aktif ditelusuri dengan mencari bukti tandingan: ketidakseimbangan kondisi awal dalam uji kecil; banyaknya pengujian tanpa koreksi; konflik kepentingan sponsor atau inventor; efek latihan dan harapan; serta penonjolan selektif terhadap peserta yang merespons atau luaran sekunder. Uji dengan hasil nihil sengaja dipertahankan. Hal ini penting dalam bidang dengan perubahan sasaran yang sering terjadi, ukuran sampel yang kecil, dan hierarki luaran yang dapat menjadi kabur.

2.1.3 Ranah bukti

Monograf ini memadukan bukti menurut ranahnya, bukan membiarkan satu institusi memonopoli kebenaran: identitas kimia dan stoikiometri; mekanisme seluler; farmakokinetik manusia dan keterlibatan jaringan; hasil klinis terkontrol; keamanan dan bukti yang berlawanan; mutu sediaan; serta respons longitudinal yang dapat direproduksi. Status regulasi dilaporkan bila relevan secara operasional, tetapi tidak diberi bobot ilmiah.

2.2 Hierarki inferensi

Clinic Terrain tidak menyamakan keputusan regulasi dengan kebenaran ilmiah. Izin edar, klasifikasi produk, dan status administratif relevan bagi kegiatan yang sesuai hukum serta keterbukaan informasi, tetapi tidak diberi bobot untuk menentukan apakah suatu mekanisme biokimia ada.

Hierarki inferensi ilmiah yang digunakan adalah:

- Identitas kimia dan biokimia: molekul, reaksi, enzim, dan stoikiometri telah ditetapkan.
- Mekanisme seluler: jalur tersebut bekerja dalam sistem biologis yang terdefinisi.
- Distribusi dan keterlibatan sasaran: intervensi yang diberikan mencapai atau mengubah kompartemen yang relevan, atau indikator pengganti yang dapat dipertanggungjawabkan.
- Respons biologis fungsional: metabolisme, pensinyalan, atau fisiologi berubah ke arah yang diprediksi.
- Luaran yang relevan bagi pasien: gejala, kinerja, ukuran penyakit, atau kualitas hidup membaik secara bermakna.
- Ketahanan efek dan keterulangan: efek bertahan, muncul kembali saat intervensi diulang, atau dapat digeneralisasi melampaui satu kohort yang sempit.

Tingkat yang lebih rendah tidak diabaikan hanya karena belum ada uji luaran yang besar. Tingkat yang lebih tinggi tidak diasumsikan terbukti hanya karena bukti pada tingkat yang lebih rendah meyakinkan.

2.2.1 Sumbu validasi klinis yang berdiri sendiri

Kedalaman kausal dan validasi klinis menjawab pertanyaan yang berbeda sehingga dilaporkan secara terpisah. Kedalaman kausal menjelaskan identitas, mekanisme, distribusi, dan respons biologis. Validasi klinis menjelaskan kekuatan bukti luaran manusia yang relevan bagi pasien untuk intervensi, rute, populasi, dan luaran tertentu. Kedua sumbu tersebut tidak saling menggantikan.

Kelas klinis	Bukti luaran manusia	Kesimpulan yang diperbolehkan	Keterbatasan utama
A	Luaran manusia terkontrol yang telah direplikasi dan memiliki daya statistik memadai	Estimasi efek khusus untuk populasi, intervensi, rute, dan indikasi tertentu	Tidak memprediksi respons setiap individu atau menetapkan semua mekanisme
B	Penelitian manusia terkontrol atau beberapa uji yang sejalan dengan keterbatasan penting	Sinyal luaran manusia atau keterlibatan sasaran yang kuat	Daya statistik, durasi, luaran, pembanding, atau replikasi mungkin terbatas
C	Pengamatan manusia tanpa kontrol atau penelitian fisiologi kecil	Kelayakan, keragaman, sinyal keamanan, atau hipotesis	Tidak dapat memisahkan efek terapi secara andal
D	Belum ada luaran terapeutik langsung; hanya asosiasi endogen manusia atau paparan yang berdekatan	Relevansi kontekstual pada manusia	Efek pengobatan eksogen belum diuji
E	Belum ada bukti paparan atau luaran manusia yang memadai untuk intervensi dan rute yang persis sama	Hanya usulan penelitian	Bukti dari identitas, rute, atau model yang berdekatan tidak dapat menutup kesenjangan

Mekanisme biokimia yang kuat dapat hadir bersama validasi klinis Kelas D atau E. Sebaliknya, hasil klinis terkontrol tidak memperbaiki kegagalan dalam identitas molekul, paparan, atau kesesuaian rute. Sistem dua sumbu ini adalah kerangka pengetahuan yang juga digunakan dalam monograf peptida Clinic Terrain; di sini sistem tersebut diterapkan pada setiap klaim mengenai intervensi yang menargetkan NAD.

2.3 Istilah tingkat keyakinan

- Mapan: telah berulang kali diperlihatkan melalui pengukuran langsung tanpa pertentangan besar.
- Didukung: terdapat bukti yang sejalan dari lebih dari satu ranah, dengan ketidakpastian yang masih tersisa.
- Sinyal: temuan yang layak diuji tetapi belum cukup stabil untuk menjadi dasar kesimpulan luas.
- Kondisional: kemungkinan bergantung pada fenotipe, rute, dosis, jaringan, atau keadaan awal.
- Belum terjawab: bukti masih sedikit, saling bertentangan, atau diukur dengan indikator pengganti yang tidak memadai.
- Terbantahkan sebagai klaim universal: bukti secara langsung bertentangan dengan pernyataan yang luas, meskipun konteks yang lebih sempit masih mungkin masuk akal.

3. NAD⁺ sebagai kofaktor redoks dan substrat yang dikonsumsi

NAD⁺ dan NADH membentuk pasangan redoks yang berperan sentral dalam glikolisis, oksidasi piruvat, siklus asam trikarboksilat, beta-oksidasi, dan fosforilasi oksidatif. NAD⁺ menerima hidrida untuk menjadi NADH; NADH kemudian memindahkan ekuivalen pereduksi menuju rantai transpor elektron mitokondria atau reaksi redoks lainnya. Karena itu, jumlah total NAD hanyalah satu dimensi. Rasio NAD⁺/NADH, fluks melalui kumpulan NAD, dan keadaan redoks dalam masing-masing kompartemen dapat sama pentingnya dengan konsentrasi total.

NAD⁺ juga dikonsumsi secara ireversibel. Poli(ADP-ribosa) polimerase menggunakan NAD⁺ dalam pensinyalan dan perbaikan kerusakan DNA. Sirtuin memecah NAD⁺ selama deasilasi. CD38 dan ektoenzim terkait memetabolisme substrat terkait NAD yang berada di luar sel atau dapat dijangkau pada membran. SARM1 dapat memicu penghabisan NAD yang sangat berat pada akson yang cedera. Reaksi-reaksi ini menghubungkan ketersediaan NAD dengan pemeliharaan genom, regulasi epigenetik, pensinyalan kalsium, fungsi imun, dan integritas neuron.

Peran ganda ini menimbulkan ambiguitas klinis utama. Kumpulan NAD yang berkurang dapat mencerminkan sintesis yang tidak memadai, konsumsi berlebihan, redistribusi antarkompartemen, perubahan fluks redoks, atau kombinasinya. Peningkatan pasokan prekursor dapat memperbaiki keadaan yang dibatasi oleh pasokan, tetapi belum tentu

mengatasi pengurasan aktif akibat inflamasi, kerusakan DNA, aktivasi imun, gangguan tidur, paparan alkohol, beban metabolik berlebih, atau stresor lain yang terus berlangsung.

Kesimpulan: NAD⁺ bukan sekadar “bahan bakar sel”. NAD⁺ adalah metabolit dalam suatu jaringan yang secara dinamis disintesis, diangkut, direduksi, dioksidasi, dan dikonsumsi. Istilah tersebut mungkin mudah dipahami dalam komunikasi dengan pasien, tetapi secara ilmiah tidak cukup untuk penalaran klinis.

4. Jalur biosintesis dan sistem daur ulang

Sel manusia mempertahankan NAD melalui beberapa jalur yang saling terhubung.

4.1 Sintesis de novo

Triptofan dapat memasuki jalur kinurenin dan akhirnya menghasilkan asam kuinolinat, yang kemudian diubah melalui tahap-tahap bergantung QPRT menuju NAD⁺. Jalur ini membutuhkan biaya metabolik besar dan sangat dipengaruhi oleh fungsi hati, pensinyalan imun, ketersediaan mikronutrien, serta tujuan metabolik lain yang bersaing dalam jalur kinurenin. Karena itu, peningkatan fluks kinurenin tidak menjamin peningkatan sintesis NAD.

4.2 Jalur Preiss-Handler

Asam nikotinat diubah melalui NAPRT menjadi mononukleotida asam nikotinat, lalu menuju NAD⁺. Jalur ini berbeda secara farmakologis dari jalur prekursor teramidasi dan tidak boleh diperlakukan sebagai sesuatu yang setara dengan NR atau NMN.

4.3 Jalur daur ulang nikotinamida

Nikotinamida yang dihasilkan oleh reaksi pengonsumsi NAD dapat didaur ulang oleh NAMPT menjadi NMN, kemudian diadenilasi oleh enzim NMNAT menjadi NAD⁺. Jalur ini penting secara kuantitatif pada banyak jaringan mamalia. Hal ini menjelaskan mengapa efektivitas pemulihan NAD tidak hanya bergantung pada asupan prekursor, tetapi juga pada aktivitas NAMPT, ketersediaan ATP, ekspresi enzim khusus jaringan, serta laju pengalihan nikotinamida menuju metilasi dan ekskresi.

4.4 Masuknya NR dan NMN

NR difosforilasi oleh nikotinamida ribosida kinase menuju NMN. Dalam konteks tertentu, NMN dapat didefosforilasi di luar sel menjadi NR sebelum memasuki sel, sedangkan mekanisme transpor langsung mungkin bekerja pada jaringan tertentu. Sumbangan relatif transpor NMN utuh, konversi ekstraseluler, dan perubahan yang diperantarai mikrobioma tetap bergantung pada konteks. Pada model sel mamalia, NRK1 menjadi pembatas laju penggunaan NR dan NMN eksogen, dan pelacakan isotop mendukung konversi NMN menjadi NR di luar sel sebelum pengambilan oleh sel dalam sistem tersebut [50]. Karena itu, pemberian oral tidak dapat direduksi menjadi satu jalur absorpsi universal.

Bidang prekursor tidak terbatas pada NR dan NMN. Trigonelin telah diidentifikasi sebagai prekursor NAD melalui pelacakan isotop dan model mekanistik, disertai asosiasi observasional manusia dengan kondisi otot [57]. Hal ini menjadikannya kandidat penelitian,

bukan bukti kesetaraan klinis atau pengganti uji intervensi yang sudah layak digunakan saat ini.

Implikasi klinis: pemilihan prekursor adalah keputusan mengenai jalur metabolik. Pilihan harus mempertimbangkan hambatan yang paling mungkin, bukan menganggap molekul yang paling dekat dengan NAD pada diagram pasti merupakan prekursor yang paling baik diantarkan ke setiap jaringan.

5. Kompartementasi seluler mengubah makna “meningkatkan NAD”

Kumpulan NAD di sitosol, nukleus, dan mitokondria terhubung secara fungsional, tetapi tidak dapat saling menggantikan begitu saja. Kumpulan nuklir dan sitosolik dapat berkomunikasi melalui zat antara yang dapat berdifusi dan sintesis lokal. Membran dalam mitokondria menimbulkan persoalan transportasi tersendiri.

Identifikasi SLC25A51 sebagai transporter NAD mitokondria pada mamalia menetapkan bahwa NAD⁺ utuh dapat memasuki mitokondria melalui protein pembawa yang diregulasi [1,30]. Hilangnya SLC25A51 secara genetik menghabiskan NAD mitokondria, mengganggu fungsi rantai respirasi, dan mengubah produksi ATP. Sebaliknya, perubahan aktivitas SLC25A51 dapat mendistribusikan ulang NAD menuju kumpulan sitosolik dan nuklir serta memodifikasi perbaikan DNA yang bergantung pada PARP1 [2].

Temuan ini menggugurkan inferensi yang umum: peningkatan NAD terukur dalam plasma atau darah utuh tidak menetapkan bahwa NAD mitokondria meningkat pada jaringan yang menyebabkan gejala pasien. Darah merupakan kompartemen yang berguna dan mudah diakses, tetapi bukan pengganti universal untuk otak, otot rangka, hati, sel imun, atau matriks mitokondria.

Pembedaan yang sama berlaku untuk rasio NAD⁺/NADH. NAD total dapat meningkat sementara kondisi redoks dalam kompartemen tertentu tetap dibatasi oleh kelebihan substrat, hipoksia, gangguan transpor elektron, atau reoksidasi NADH yang tidak memadai.

Mapan: biologi NAD mamalia terbagi ke dalam kompartemen dan SLC25A51 merupakan transporter utama NAD mitokondria.

Belum terjawab secara klinis: seberapa besar intervensi intravena atau oral tertentu mengubah NAD mitokondria pada jaringan manusia yang bergejala, dan apakah perubahan itu menjadi mediator kausal manfaat klinis.

6. Metrologi dan interpretasi biomarker

6.1 Analit tidak dapat dipisahkan dari matriksnya

Istilah “kadar NAD” belum lengkap jika laporan tidak mengidentifikasi spesies kimia, matriks biologis, fraksi sel, cara pengambilan sampel, jeda hingga stabilisasi, prosedur ekstraksi, dan platform analitik. Darah utuh didominasi material seluler, khususnya eritrosit; plasma, serum, sel mononuklear darah perifer (PBMC), otot rangka, dan spektroskopi otak memeriksa ruang biologis yang berbeda. NAD total, NAD⁺, NADH, rasio NAD⁺/NADH, NADP(H), NMN, NR, NAAD, dan produk pembuangan yang termetilasi menjawab pertanyaan yang berbeda.

Metabolit NAD menuntut penanganan analitik yang cermat. Oksidasi-reduksi dapat berlanjut setelah pengambilan sampel, lisis sel dapat mendistribusikan ulang analit, dan keterlambatan menghentikan reaksi dapat menciptakan proses biologis *ex vivo*. Metode LC-MS tervalidasi dengan pengenceran isotop meningkatkan spesifisitas dan perolehan kembali analit, tetapi pengukuran yang sangat baik secara teknis pun tidak mengatasi ketidaksesuaian jaringan [58,59]. Nilai darah utuh yang presisi tetap merupakan nilai darah utuh.

6.2 Biomarker paparan, keadaan, dan luaran

Tiga penggunaan harus dibedakan:

- Biomarker paparan: menunjukkan bahwa intervensi mengubah metabolom NAD yang dapat diakses. NAD darah utuh dan NAAD lazimnya berfungsi pada tingkat ini setelah NR oral [49].
- Biomarker keadaan: memperkirakan kondisi biologis yang relevan sebelum terapi. NAD darah utuh belum divalidasi sebagai penanda universal keterbatasan NAD jaringan atau penuaan biologis manusia [43].
- Biomarker luaran: memprediksi atau memediasi manfaat yang relevan bagi pasien. Peningkatan NAD dalam sirkulasi belum divalidasi sebagai pengganti universal untuk energi, kognisi, kinerja fisik, atau perubahan perjalanan penyakit.

Mencampuradukkan kategori-kategori ini merupakan kesalahan interpretasi utama dalam layanan NAD komersial.

6.3 NAD darah utuh dan penuaan

Bukti tandingan terbaru yang paling ketat berasal dari Trętowicz dan rekan-rekan, yang menggunakan metode UHPLC-MS resolusi tinggi tervalidasi pada tujuh kohort manusia independen. NAD darah utuh tetap sangat stabil terhadap usia dan berbagai intervensi gaya hidup, tetapi meningkat setelah suplementasi NR sebagaimana diperkirakan [43]. Hasil ini sekaligus mendukung NAD darah utuh sebagai penanda paparan dan mempertanyakan penggunaannya sebagai penanda keadaan penuaan.

Penelitian manusia sebelumnya tidak serta-merta “salah”; penelitian tersebut mengukur kohort, matriks, atau jaringan yang berbeda. Suatu penelitian pada 1.518 peserta melaporkan hubungan NAD darah utuh dengan usia yang berbeda menurut jenis kelamin,

dengan penurunan lebih jelas pada laki-laki [44]. Sampel kulit daerah panggul manusia menunjukkan penurunan NAD jaringan terkait usia yang berhubungan dengan stres oksidatif dan aktivitas PARP [45]. Studi spektroskopi resonansi magnetik fosfor menunjukkan perbedaan terkait usia atau asosiasi fisiologis pada NAD serebral, tetapi pengukurannya berasal dari sampel kecil, bergantung pada metode, dan tidak dapat dipertukarkan dengan pengukuran darah [46]. Sintesis ilmiah yang tepat adalah heterogenitas jaringan, bukan kurva penurunan universal.

6.4 Pengukuran yang membedakan kompartemen

Biosensor yang dikodekan secara genetik menunjukkan bahwa NAD bebas dapat diukur secara terpisah di nukleus, sitosol, dan mitokondria, serta bahwa kumpulan tersebut merespons secara berbeda [47]. Pelacakan isotop dan gangguan terhadap SLC25A51 juga menunjukkan bahwa NAD mitokondria dapat menyangga atau mendistribusikan ulang sistem seluler yang lebih luas [1,2,30,48]. Alat-alat ini bukan pemeriksaan klinis rutin, tetapi menetapkan batas inferensi: pengukuran sistemik dengan sendirinya tidak dapat mengidentifikasi kompartemen intraseluler yang berkaitan dengan gejala.

6.5 Standar pelaporan minimum

Setiap pengukuran NAD Clinic Terrain yang ditujukan untuk interpretasi ilmiah perlu mencatat: keadaan puasa atau setelah makan; waktu pengambilan; olahraga dan konsumsi alkohol baru-baru ini; tabung pengambilan; waktu hingga penghentian reaksi atau pembekuan; suhu penyimpanan dan riwayat beku-cair; matriks dan fraksi; metode pemeriksaan; standar internal; satuan; prosedur acuan laboratorium; serta hubungannya dengan paparan terakhir. Pengukuran serial sebaiknya menggunakan matriks dan metode yang sama bila memungkinkan.

Kesimpulan metrologi: peningkatan NAD darah dapat mengonfirmasi paparan biokimia. Peningkatan itu tidak dapat secara mandiri mendiagnosis defisiensi NAD, menentukan lokasi defisit, membuktikan penghantaran ke mitokondria, atau memastikan manfaat klinis.

7. Penuaan dan persoalan pengurusan aktif

Perubahan NAD terkait usia tidak seragam pada semua jaringan atau individu, dan grafik populer yang menetapkan persentase penurunan tetap menurut usia tidak dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah. Penelitian tujuh kohort tahun 2026 tidak menemukan hubungan usia yang bermakna pada darah utuh [43], sedangkan penelitian manusia lainnya melaporkan hubungan yang bergantung pada jaringan, jenis kelamin, atau metode [44–46]. Karena itu, tidak tepat mendiagnosis defisit NAD berdasarkan usia atau menyatakan kepada pasien bahwa NAD pasti turun hingga persentase tertentu pada usia tertentu. Penuaan tetap merupakan konteks risiko mekanistik, bukan diagnosis laboratorium yang dihitung dari tanggal lahir.

Namun, secara mekanistik, beberapa pendorongnya memiliki dukungan yang kuat. Ekspresi CD38 dan aktivitas NADase meningkat dalam berbagai model penuaan. Faktor yang disekresikan sel senesen dapat menginduksi CD38 pada makrofag dan sel lain yang tidak senesen. Dalam jaringan tikus, penumpukan sel inflamasi positif CD38 berkontribusi pada

penurunan NAD terkait usia [3–5]. Kerusakan DNA dapat meningkatkan kebutuhan PARP. Aktivasi imun kronis dapat sekaligus meningkatkan konsumsi dan mengalihkan metabolisme triptofan. Berkurangnya aktivitas NAMPT, perubahan regulasi sirkadian, beban metabolik berlebih, dan disfungsi mitokondria dapat semakin membatasi pemulihan. Ekspresi NAMPT dan NAD seluler beresilasi di bawah kendali sirkadian dalam sistem eksperimental; hal ini memberikan alasan mekanistik untuk memperlakukan waktu tidur dan gangguan sirkadian sebagai faktor pengubah yang mungkin penting, bukan sekadar catatan gaya hidup [52]. SARM1 menambahkan mekanisme pengurusan neuronal yang berbeda: peningkatan rasio NMN/NAD akibat cedera mengaktifkan NADase intrinsiknya dan dapat memicu keruntuhan metabolik akson yang terus memperkuat dirinya sendiri [51]. Mekanisme ini telah mapan pada neuron eksperimental dan model cedera akson, tetapi bukan penjelasan umum untuk kabut otak.

Hal ini menghasilkan prinsip terapeutik penting: penggantian pasokan tanpa mengendalikan pengurusan dapat menghasilkan koreksi biokimia sementara tanpa pemulihan yang bertahan lama. Bila aktivitas inflamasi, utang tidur, paparan alkohol, infeksi menetap, beban glikemik berlebih, efek obat, atau disfungsi endokrin yang belum ditangani terus meningkatkan kebutuhan, paparan NAD berulang dapat memberikan manfaat yang semakin kecil.

Karena itu, pertanyaan klinis pertama seharusnya bukan “Berapa banyak NAD?”, melainkan “Mengapa pasien ini mungkin mengalami keterbatasan NAD, pada jaringan mana, dan melalui mekanisme apa?”

8. NAD⁺ intravena: apa yang dapat dan tidak dapat dibuktikan oleh rute pemberian

8.1 Paparan ekstraseluler akut

Pemberian intravena melewati absorpsi saluran cerna dan menciptakan paparan vaskular langsung. Pernyataan ini benar secara farmakologis. Namun, hal itu tidak membenarkan istilah “bioavailabilitas seluler 100%”. Molekul yang diinfuskan tetap mengalami distribusi plasma, interaksi dengan permukaan endotel, metabolisme ekstraseluler, penanganan ginjal, dan aktivitas ektoenzim sebelum klaim tentang penghantaran intraseluler dapat dibuat.

Dalam studi perintis metabolomik manusia yang utama, delapan peserta menerima 750 mg NAD⁺ selama enam jam dengan laju sekitar 3 $\mu\text{mol}/\text{menit}$ [6]. Setidaknya selama dua jam pertama, NAD⁺ yang diinfuskan dengan laju tersebut cepat dan sepenuhnya dikeluarkan dari plasma. Pola metabolit sesuai dengan degradasi ekstraseluler, termasuk peningkatan nikotinamida, produk terkait ADP-ribosa, dan ekskresi nikotinamida termetilasi. Penelitian ini menunjukkan metabolisme substrat yang diinfuskan. Penelitian tersebut tidak menetapkan berapa banyak NAD utuh yang masuk ke jaringan atau organel tertentu.

8.2 Tolerabilitas memberikan informasi yang bergantung pada laju

Penelitian retrospektif tahun 2026 membandingkan pemberian NAD⁺ IV 500 mg selama empat hari berturut-turut dengan NR IV dalam layanan komersial [7]. NAD⁺ IV dikaitkan dengan lebih banyak gejala saluran cerna sedang hingga berat, tekanan di dada, dan peningkatan denyut jantung selama infus, sehingga waktu infus rata-rata lebih panjang dibandingkan NR IV. Gejala mereda setelah infus. Penelitian ini berguna sebagai bukti tolerabilitas dalam praktik nyata, tetapi dibatasi oleh desain retrospektif, sampel kecil, pengaruh seleksi, dan luaran eksploratif.

Intoleransi terhadap laju infus tidak boleh dianggap sekadar gangguan. Ini merupakan informasi farmakodinamik. Gejala yang muncul ketika pemberian dipercepat dan mereda saat laju diturunkan menunjukkan bahwa puncak paparan ekstraseluler atau pembentukan metabolit yang cepat memiliki arti penting. Respons praktisnya adalah pengendalian laju secara individual dan penilaian ulang, bukan jadwal yang berlaku untuk semua pasien.

8.3 Hal yang belum dibuktikan

Belum ada uji luaran terkontrol yang kuat yang menetapkan NAD⁺ IV itu sendiri sebagai terapi universal untuk kelelahan, kabut otak, penuaan sehat, pemulihan adiksi, atau “regenerasi seluler”. Tinjauan sistematis tahun 2026 mengenai intervensi terkait NAD menemukan keterlibatan biokimia yang konsisten dengan prekursor oral, tetapi tidak menemukan uji luaran NAD⁺ intravena atau intramuskular yang memenuhi syarat untuk indikasi antipenuaan atau kebugaran umum [8].

Ketiadaan ini tidak membuktikan bahwa pasien individual tidak mungkin memperoleh manfaat. Artinya, klinisi tidak dapat menggunakan bukti luaran populasi yang telah diterbitkan sebagai satu-satunya pembenaran. Penggunaan klinis harus dibingkai sebagai uji terapeutik yang masuk akal secara mekanistik dan dipantau, dengan sasaran serta kriteria penyangkalan hipotesis yang ditetapkan sebelumnya.

8.4 Peran NAD⁺ IV yang dapat dipertanggungjawabkan

NAD⁺ IV paling tepat dipahami sebagai komponen paparan akut dalam program pemulihan yang lebih luas. Keunggulan yang dapat dipertanggungjawabkan adalah pemberian terkendali, paparan vaskular langsung, penyesuaian laju segera, dan kemungkinan observasi ketat. Aspek yang belum terjawab mencakup penghantaran jaringan, dosis optimal, frekuensi optimal, efek fungsional yang bertahan lama, dan fenotipe pasien yang merespons.

Karena itu, rute ini bukan sesuatu yang ajaib ataupun tanpa arti. Ini merupakan paparan farmakologis tersendiri yang nilainya bergantung pada pemilihan pasien, mutu sediaan, laju pemberian, rancangan intervensi pendamping, dan respons yang diukur.

9. NR dan NMN oral sebagai pendamping untuk kesinambungan

Kinetika dan profil bukti prekursor oral berbeda secara bermakna dari NAD⁺ IV. NR dan NMN oral bukan sekadar versi infus yang lebih lemah; keduanya memberikan masukan berkelanjutan ke jalur metabolik.

9.1 Keterlibatan sasaran biokimia

Penelitian farmakokinetik manusia pertama menunjukkan perubahan metabolom NAD darah yang bergantung pada dosis setelah dosis tunggal NR oral 100, 300, dan 1.000 mg, serta mengidentifikasi NAAD sebagai penanda sensitif pengisian kembali yang efektif [49]. Berbagai uji manusia acak selanjutnya menunjukkan bahwa NR oral meningkatkan metabolit terkait NAD dalam darah utuh dengan respons yang bergantung pada dosis [9–12]. Pada orang sehat usia paruh baya dan lanjut usia, NR harian meningkatkan metabolit NAD dalam sirkulasi dan umumnya ditoleransi dengan baik selama beberapa minggu. Pada laki-laki lanjut usia, 1.000 mg/hari selama 21 hari mengubah metabolom NAD otot rangka dan pola transkriptomik inflamasi tanpa memperbaiki bioenergetika mitokondria [12]. Pada peserta dengan berat badan berlebih atau resistansi insulin, uji lain menemukan perubahan metabolomik tetapi tidak menemukan perbaikan sensitivitas insulin atau respirasi mitokondria otot rangka [13,14].

Uji NMN juga memperlihatkan keterlibatan sasaran dalam sirkulasi. Pada perempuan pascamenopause dengan pradiabetes, 250 mg/hari selama sepuluh minggu memperbaiki pengambilan glukosa oleh otot yang dirangsang insulin dan pensinyalannya dalam suatu uji acak kecil [15]. Kritik metodologis mencatat ketidakseimbangan lemak hati awal yang besar antarkelompok, sehingga mengurangi keyakinan terhadap interpretasi kausal yang luas [16]. Penelitian lain menemukan sinyal pada kecepatan berjalan, ukuran tidur, berat badan, tekanan darah, atau kekakuan arteri, tetapi luaran primer terkadang nihil dan kohortnya kecil [17–19]. Meta-analisis hingga tahun 2024 menemukan peningkatan biomarker terkait NAD yang konsisten, tetapi tidak menemukan perbaikan yang andal pada glukosa puasa, insulin, HbA1c, atau luaran lipid dalam uji yang sebagian besar singkat dan kecil [20,21]. Studi perintis hipertensi pada 54 peserta dengan NR 1.000 mg/hari selama enam minggu tidak memperbaiki luaran primer tekanan darah sistolik siang hari dibandingkan kontrol; temuan kecepatan gelombang nadi dan tekanan darah malam hari masih sebatas kecenderungan atau analisis post hoc [56].

Data keamanan jangka pendek mencakup beberapa konteks, tetapi belum menjawab efikasi jangka panjang. Uji acak fase I menguji NR 3.000 mg/hari selama empat minggu pada dua puluh orang dengan penyakit Parkinson [40]. Studi kecil peningkatan dosis NR bersama pterostilben pada cedera ginjal akut mendokumentasikan keterlibatan biokimia dan tolerabilitas jangka pendek, tetapi tidak dirancang untuk menetapkan efikasi terapeutik [41]. Penelitian tersebut memperluas rentang paparan yang telah diamati; hasilnya tidak membenarkan pemberian dosis tinggi secara rutin.

9.2 Paparan otak

Uji fase I NADPARK melaporkan bahwa NR 1.000 mg/hari selama 30 hari ditoleransi dengan baik dan menghasilkan peningkatan NAD serebral yang bervariasi, diukur dengan spektroskopi resonansi magnetik fosfor, disertai perubahan metabolisme otak dan penanda inflamasi [22]. Studi spektroskopi akut lain menemukan peningkatan NAD serebral empat jam setelah 900 mg NR pada sepuluh sukarelawan sehat [23]. Studi farmakokinetik fase I tahun 2026 tentang NR atau NMN 1.200 mg/hari pada dua belas peserta melaporkan akumulasi darah yang lebih lambat, kadar mendatar setelah sekitar dua minggu, dan peningkatan serebral terukur setelah empat minggu [24]. Penelitian tersebut penting karena melampaui pengukuran darah saja, tetapi tetap kecil dan belum menetapkan manfaat kognitif yang bertahan lama.

9.3 Keragaman hasil fungsional bukan kegagalan jalur metabolik

Penelitian dengan hasil yang jelas nihil justru memperjelas, bukan melemahkan, model. Pada 14 lansia dengan keterbatasan fisik, campuran triptofan, asam nikotinat, dan nikotinamida selama 32 hari meningkatkan metilnikotinamida otot, tetapi tidak meningkatkan NAD otot, respirasi mitokondria, atau efisiensi olahraga [53]. Pada 32 orang berusia 55–80 tahun, NR 1.000 mg dan pterostilben 200 mg setiap hari meningkatkan metabolit terkait NAD darah utuh, tetapi tidak memperbaiki perekrutan sel punca otot, pemulihan kekuatan, atau regenerasi histologis setelah cedera eksperimental [54]. Dalam studi perintis pada 20 orang dengan gangguan kognitif ringan, NR meningkatkan NAD darah 2,6 kali lipat tetapi tidak mengubah kognisi [55]. Uji-uji ini menunjukkan mengapa paparan, keadaan jaringan, dan luaran harus dilaporkan secara terpisah.

Pola yang berulang pada manusia bersifat konsisten:

- keterlibatan sasaran biokimia sering terjadi;
- keterlibatan jaringan telah diperlihatkan dalam beberapa konteks;
- manfaat fungsional bervariasi;
- luaran antipenuaan yang luas belum terbukti.

Hal ini bukan pertentangan logis. Artinya, keterbatasan NAD bukan satu-satunya penentu fungsi dan mungkin bukan hambatan utama pada setiap pasien. Pasien yang kelelahan akibat defisiensi besi, disfungsi tiroid, apnea tidur, inflamasi yang tidak terkontrol, kekurangan kalori, efek obat, atau depresi mayor tidak seharusnya diharapkan pulih hanya dengan peningkatan NAD.

9.4 Rancangan kesinambungan

NR atau NMN oral dapat berfungsi sebagai pendamping kesinambungan bila sasaran klinisnya adalah masukan jalur yang berkelanjutan di antara intervensi akut. Pilihan harus didasarkan pada tolerabilitas, identitas produk, dosis yang benar-benar diteliti, kepatuhan, respons yang diukur, dan hambatan jalur yang masuk akal. Pilihan tidak boleh hanya didasarkan pada kedekatan dengan NAD dalam diagram atau klaim pemasaran mengenai absorpsi.

10. Metabolisme satu karbon, pembuangan nikotinamida, dan TMG kondisional

10.1 Hubungan biokimia

Reaksi yang mengonsumsi NAD melepaskan nikotinamida. Nikotinamida dapat didaur ulang melalui NAMPT atau dimetilasi oleh nikotinamida N-metiltransferase (NNMT). NNMT memindahkan gugus metil dari S-adenosilmetionina (SAM) ke nikotinamida, menghasilkan N1-metilnikotinamida dan S-adenosilhomosisteina (SAH). Karena itu, reaksi ini menghubungkan pergantian NAD dengan siklus metionina dan pengelolaan donor metil seluler [25].

TMG, atau betain, dapat menyumbangkan gugus metil melalui betain-homosistein metiltransferase, terutama di hati dan ginjal, sehingga mengubah homosistein menuju metionina. Jalur biokimia ini nyata. Namun, hal tersebut tidak membuktikan bahwa setiap orang yang menerima NAD, NR, atau NMN mengalami kekurangan metil atau membutuhkan TMG.

10.2 Bukti manusia tidak mendukung suplementasi otomatis

Dalam analisis tersamar ganda terkontrol plasebo pada 29 orang dengan penyakit Parkinson, NR dosis tinggi jangka pendek tidak menghasilkan perubahan merugikan pada homeostasis metilasi DNA, termasuk pada peserta dengan varian MTHFR yang umum [26]. Studi NR yang lebih panjang juga tidak secara konsisten menunjukkan gangguan metabolisme satu karbon [10,11]. Temuan ini membantah pernyataan universal bahwa penggunaan prekursor NAD pasti “menguras gugus metil”.

Pada saat yang sama, metabolomik NAD intravena menunjukkan peningkatan ekskresi nikotinamida termetilasi [6], dan reaksi NNMT telah mapan secara biokimia. Karena itu, beban kondisional masuk akal bila pergantian NAD tinggi, pasokan metil terbatas, homosistein meningkat, atau penanganan oleh hati berubah.

10.3 TMG memiliki manfaat dan konsekuensi

Bukti acak menunjukkan bahwa betain dapat menurunkan homosistein. Suatu meta-analisis menemukan penurunan gabungan sekitar 1,23 $\mu\text{mol/L}$ dengan sedikitnya 4 g/hari selama enam minggu atau lebih [27]. Sintesis lain menemukan efek pada dosis yang lebih rendah, tetapi juga peningkatan kolesterol total dan LDL pada paparan yang lebih tinggi [28]. Dalam penelitian terkontrol, 6 g/hari meningkatkan kolesterol LDL sekitar 0,36 mmol/L dan trigliserida sekitar 0,14 mmol/L setelah enam minggu [29].

Karena itu, TMG bukan pendamping ritual tanpa konsekuensi. TMG merupakan intervensi terarah dengan tujuan biokimia dan konsekuensi yang dapat diukur.

10.4 Posisi Clinic Terrain

TMG dipertimbangkan bila terdapat satu atau lebih keadaan berikut:

- homosistein tinggi atau terus meningkat;

- paparan prekursor kumulatif yang tinggi disertai peningkatan pembuangan nikotinamida termetilasi;
- asupan kolin/betain dari makanan yang rendah atau kondisi asupan protein dan metionina yang tidak memadai;
- kekurangan folat, vitamin B12, atau vitamin B6 yang perlu dikoreksi;
- konteks hati atau genetik yang mengubah penanganan metabolisme satu karbon;
- pola klinis berulang yang mengisyaratkan berkurangnya manfaat selama paparan NAD berkelanjutan, setelah penjelasan yang lebih langsung dinilai.

TMG dipertimbangkan ulang ketika profil lipid memburuk, tidak ada kebutuhan biokimia, kombinasi pendamping mengaburkan hubungan kausal, atau koreksi defisiensi yang lebih langsung sudah memadai.

Kesimpulan: TMG merupakan pendamping dukungan metil yang bersifat kondisional, bukan komponen otomatis setiap program NAD.

11. Model penalaran klinis NAD-5D

Clinic Terrain mengusulkan model lima ranah untuk mencegah penalaran yang berpusat pada pemberian produk.

11.1 Defisit

Apa yang mendukung dugaan keadaan dengan keterbatasan NAD? Bukti dapat mencakup usia dan beban inflamasi, tetapi harus diperluas ke fenotipe, pola makan, paparan alkohol, obat, tidur, kondisi metabolik, fungsi organ, dan, bila memungkinkan, pengukuran metabolomik langsung atau indikator pengganti. Gejala saja tidak spesifik.

11.2 Penghantaran

Substrat apa yang dihantarkan, melalui rute apa, dengan laju, dosis, dan durasi berapa? NAD⁺ IV, NR oral, dan NMN oral merupakan paparan yang berbeda. Identitas produk dan dosis yang benar-benar dihantarkan termasuk dalam ranah ini.

11.3 Distribusi

Jaringan dan kompartemen mana yang harus dicapai agar hipotesis klinis benar? Pengukuran langsung atau indikator pengganti apa yang dapat dipertanggungjawabkan untuk menunjukkan keterlibatan sasaran? NAD darah utuh tidak otomatis merupakan pengukuran otak atau mitokondria.

11.4 Pengurasan

Proses apa yang mungkin mengonsumsi atau mengalihkan kumpulan NAD? Ranah yang relevan meliputi inflamasi terkait CD38, aktivasi PARP dan kerusakan DNA, stres oksidatif, infeksi, beban metabolik berlebih, tidur yang buruk, alkohol, ketidakseimbangan olahraga dan pemulihan, pembuangan nikotinamida melalui NNMT, serta kebutuhan metabolik lain yang bersaing.

11.5 Respons yang terbukti

Apakah terdapat respons yang dapat direproduksi pada tingkat biokimia, fisiologi, dan luaran yang relevan bagi pasien? Apakah respons bertahan? Apakah terdapat hubungan dosis atau laju? Apakah efek menghilang saat intervensi dihentikan dan muncul kembali ketika diberikan ulang? Apakah penanda objektif bergerak ke arah yang diprediksi? Hasil apa yang akan menyangkal hipotesis kerja?

Model ini sengaja memiliki prinsip yang bersifat multiplikatif. Penghantaran yang baik tidak otomatis dapat mengompensasi hipotesis defisit yang salah, distribusi yang tidak relevan, pengurasan yang tidak terkendali, atau ketiadaan respons.

12. Fenotipe klinis dan hipotesis yang dapat diuji

12.1 Kelelahan dan energi rendah

Kelelahan bukan diagnosis defisiensi NAD. Hipotesis yang menargetkan NAD dan dapat dipertanggungjawabkan memerlukan bukti bahwa penyebab yang umum dan penting telah dinilai: anemia dan status besi, fungsi tiroid, jumlah dan mutu tidur, infeksi atau inflamasi, disregulasi glikemik, kecukupan gizi, efek obat, keterbatasan jantung-paru, gangguan suasana hati, dan latihan berlebihan.

Komponen terkait NAD menjadi lebih masuk akal bila kelelahan berkaitan dengan stres metabolik, pemulihan yang buruk, perubahan pascainfeksi, penurunan terkait usia, atau respons berulang terhadap paparan NAD sebelumnya. Meski demikian, respons harus diuji melalui ukuran fungsional, bukan kesan semata.

12.2 Kabut otak dan keluhan kognitif

Penelitian NR menetapkan bahwa NAD serebral dapat diubah pada manusia [22–24]. Penelitian tersebut tidak membuktikan bahwa kabut otak yang tidak spesifik umumnya disebabkan oleh kekurangan NAD serebral. Gangguan tidur, kecemasan, depresi, disfungsi tiroid, defisiensi besi atau B12, inflamasi pascavirus, variasi glukosa, efek obat, dan penyakit neurodegeneratif tetap menjadi penjelasan yang bersaing.

Ukuran longitudinal yang berguna dapat mencakup skala gejala standar, tugas kecepatan pemrosesan atau perhatian, ukuran tidur, fungsi kerja, dan waktunya relatif terhadap intervensi. Perasaan lebih jernih untuk sementara memiliki relevansi klinis, tetapi tidak setara dengan perubahan perjalanan penyakit.

12.3 Disfungsi metabolik

Beberapa uji NMN menunjukkan sinyal sensitivitas insulin, sedangkan analisis gabungan sebagian besar memberikan hasil nihil untuk ukuran glukosa dan lipid rutin [15,20,21]. Meta-analisis tekanan darah tahun 2026 menemukan penurunan gabungan tekanan diastolik yang kecil dan sinyal sistolik yang terbatas pada kelompok usia tertentu, tetapi buktinya tetap pendahuluan [42]. Kesimpulan yang tepat adalah efek yang bersifat kondisional, bukan efikasi universal atau kegagalan universal. Fenotipe metabolik awal, keterbatasan NAD jaringan, durasi, dan perubahan gaya hidup pendamping kemungkinan memengaruhi respons.

12.4 Pemulihan dan kinerja fisik

Uji manusia memperlihatkan perubahan metabolit NAD otot rangka dan penanganan asetilkarnitin, tetapi respirasi mitokondria, sensitivitas insulin, dan hasil kinerja sering tidak berubah [12–14]. Karena itu, klaim kinerja memerlukan pengukuran langsung pada ranah kinerja terkait, bukan ekstrapolasi dari biomarker.

12.5 Penuaan sehat

Metabolisme NAD bersinggungan dengan beberapa ciri utama penuaan, termasuk disfungsi mitokondria, ketidakstabilan genom, perubahan penginderaan nutrisi, senesens sel, dan inflamasi. Relevansi jaringan ini menjadikan NAD sasaran penting ilmu penuaan. Namun, hal itu tidak menetapkan bahwa peningkatan NAD darah memperlambat penuaan manusia, memperpanjang usia, atau membalikkan jam usia biologis. Sasaran yang tepat adalah mempertahankan atau memulihkan fungsi yang terdefinisi, bukan janji peremajaan tanpa pengukuran.

13. Onkologi: bukan larangan menyeluruh atau jaminan keamanan yang gegabah

NAD diperlukan oleh sel normal maupun ganas. Tumor dapat bergantung pada daur ulang melalui NAMPT, transpor NAD mitokondria, aktivitas PARP, dan ketahanan terhadap stres yang ditunjang NAD. SLC25A51 meningkat pada berbagai kanker dan dapat menopang metabolisme mitokondria serta pertumbuhan tumor dalam sistem eksperimental [31]. Ketergantungan pada NAMPT merupakan kerentanan terapeutik pada beberapa model tumor [32,33]. Penelitian hewan tahun 2022 melaporkan peningkatan prevalensi tumor dan metastasis otak pada model kanker payudara triple-negatif dengan suplementasi NR [34]. Penelitian kanker pankreas tahun 2026 menemukan bahwa turunan vitamin B3 dapat mendukung resistansi kemoterapi dalam model eksperimental [35].

Hubungan ini tidak berjalan satu arah. Model lain melaporkan pencegahan kerusakan DNA atau perbaikan respons terapi dengan prekursor NAD [36,37]. Pertentangan yang tampak ini masuk akal secara biologis: pemulihan NAD dapat melindungi jaringan normal dalam satu konteks, memperbaiki kekurangan yang mendorong kanker dalam konteks lain, atau menopang ketahanan metabolik tumor yang sudah ada dalam konteks ketiga.

Karena itu, kesimpulan Clinic Terrain bergantung pada konteks:

- kanker aktif atau yang baru diobati memerlukan penilaian yang mempertimbangkan onkologi;
- jenis tumor, mekanisme terapi, dan waktu pemberian berpengaruh;
- intervensi yang menargetkan NAD tidak boleh digambarkan sebagai sesuatu yang secara inheren mendukung atau melawan kanker;
- penggunaan bersamaan dengan terapi sitotoksik, terapi yang menargetkan PARP, atau terapi metabolik memerlukan pertimbangan mekanistik yang eksplisit;
- ketidakpastian seharusnya mendorong analisis risiko individual, bukan ketakutan berbasis slogan.

Posisi ini lebih dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah daripada pengecualian otomatis ataupun jaminan keamanan menyeluruh.

14. Sediaan racikan sebagai bagian dari intervensi ilmiah

Kesimpulan klinis tidak dapat ditafsirkan apabila bahan yang diberikan tidak dikarakterisasi secara memadai. Karena itu, mutu sediaan bukan pelengkap administratif; mutu tersebut merupakan bagian dari inferensi kausal.

Untuk sediaan racikan terkait NAD yang dibuat bagi pasien tertentu, catatan ilmiah minimum perlu mencakup:

- pemasok dan rantai keterlacakan;
- identitas bets dan lot;
- sertifikat analisis yang terhubung dengan lot;
- pengujian identitas dan penetapan kadar kuantitatif;
- profil pengotor dan residu yang relevan;
- pengendalian sterilitas dan endotoksin untuk bahan parenteral;
- kondisi penyimpanan, perlindungan dari cahaya, dan riwayat suhu;
- catatan rekonstitusi, pelarut, konsentrasi akhir, dan dasar penetapan batas waktu penggunaan;
- pemeriksaan visual dan persetujuan pelepasan oleh tenaga kefarmasian yang berwenang;
- dosis yang benar-benar diberikan, laju, waktu, dan setiap interupsi;
- catatan kejadian tidak diinginkan dan respons yang dihubungkan secara longitudinal dengan bets yang sama.

Sertifikat analisis tidak boleh diperlakukan sebagai PDF pelengkap semata. Identitas analit, metode, batas penerimaan, laboratorium, tanggal, dan kaitannya dengan bets harus terbaca dan dapat diaudit. Sertifikat generik atau dokumen yang tidak terhubung dengan lot yang diberikan tidak dapat menetapkan identitas produk.

Ketika Clinic Terrain memperoleh bahan dan meracik sediaan, keterlacakan ini memungkinkan catatan klinis menghubungkan tolerabilitas atau efek yang diamati dengan bahan yang terdefinisi. Secara ilmiah, ini lebih baik daripada penalaran berdasarkan “infus NAD” yang tidak jelas identitasnya.

15. Pengukuran dan pengujian hipotesis secara longitudinal

Bagian 15 dan 16 menerjemahkan kerangka mekanistik menjadi pengamatan prospektif: hipotesis yang ditetapkan sebelumnya, luaran terukur, atribusi waktu, penilaian kontrafaktual, dan aturan penghentian yang jelas. Bagian ini disertakan karena pengamatan yang dapat direproduksi merupakan bagian dari metode ilmiah, bukan sebagai alur administratif atau komersial.

15.1 Model keadaan awal

Penilaian awal harus dipandu hipotesis, bukan panel pemeriksaan tanpa arah. Bergantung pada fenotipe, ranah yang relevan dapat mencakup:

- darah lengkap, indeks besi, dan konteks B12/folat;
- fungsi ginjal dan hati;
- glukosa puasa, insulin, HbA1c, dan profil lipid;
- fungsi tiroid;
- penanda inflamasi yang ditafsirkan sesuai konteks;
- homosistein bila dukungan donor metil sedang dipertimbangkan;
- data tidur, aktivitas, dan pemulihan;
- ukuran gejala dan fungsi yang terstandar;
- metabolom NAD atau pengukuran penelitian terkait bila tersedia dan dapat dipercaya secara analitik.

15.2 Catatan infus akut

Catatan perlu memuat formulasi, lot, konsentrasi, dosis, waktu mulai dan selesai, perubahan laju, tanda vital, gejala, intervensi, dan pemulihan. Pernyataan “ditoleransi dengan baik” tidak memadai bila terjadi penyesuaian laju yang relevan secara klinis.

15.3 Hierarki respons

- Paparan terkonfirmasi: bahan dan dosis yang dimaksud telah diberikan.
- Keterlibatan biokimia: metabolit yang relevan atau indikator penggantinya berubah.
- Keterlibatan fungsional: fisiologi atau kinerja berubah.
- Manfaat pasien: gejala atau kemampuan yang ditargetkan membaik secara bermakna.

- Ketahanan efek: perbaikan bertahan melampaui efek akut yang tidak spesifik.

15.4 Kriteria penyangkalan hipotesis

Hipotesis kerja perlu direvisi bila:

- paparan berulang yang diberikan secara memadai tidak menghasilkan respons sasaran;
- hanya terjadi efek subjektif sementara tanpa perubahan fungsi atau efek yang bertahan;
- biomarker berubah tanpa efek fisiologis yang diprediksi;
- efek merugikan melebihi manfaat yang ditargetkan;
- diagnosis lain lebih baik menjelaskan fenotipe;
- kompleksitas yang semakin besar diperlukan untuk mempertahankan penjelasan awal yang lemah;
- pasien membaik ketika hambatan lain yang sudah diidentifikasi diperbaiki, terlepas dari paparan yang menargetkan NAD.

Tidak adanya respons adalah informasi. Informasi tersebut seharusnya mempersempit model, bukan memicu peningkatan dosis otomatis.

16. Protokol pengumpulan dan analisis data klinis prospektif

16.1 Tujuan

Sistem analisis klinis Clinic Terrain perlu mengubah perawatan rutin menjadi bukti longitudinal yang siap dianalisis, tanpa menyajikan observasi seolah-olah sebagai randomisasi. Tujuannya adalah menentukan konfigurasi awal, rute, dan pola dosis-laju yang berkaitan dengan manfaat berulang, tidak adanya respons, atau intoleransi, serta mengungkap hipotesis yang gagal.

16.2 Dataset prospektif minimum

Setiap episode perawatan pasien harus memuat lima lapisan yang saling terhubung:

- Kondisi dasar pasien: indikasi, durasi, dan keparahan; diagnosis yang bersaing; tidur, gizi, alkohol, aktivitas, dan infeksi baru-baru ini; paparan obat serta suplemen; konteks hati, ginjal, hematologi, tiroid, glikemik, dan faktor yang relevan bagi metilasi.
- Identitas intervensi: sumber, lot, hubungan dengan sertifikat analisis, penetapan kadar, catatan peracikan, pelarut, konsentrasi, dosis, rute, laju, waktu, intervensi bersamaan, dan setiap penghentian sementara laju pemberian.
- Farmakologi segera: tanda vital, waktu mulai dan meredanya gejala, hubungan dengan laju, tindakan penanganan, dan waktu hingga pasien dapat pulang.

- Luaran sasaran: satu luaran primer yang relevan bagi pasien dan dipilih sebelum paparan; luaran sekunder fungsional dan biokimia; instrumen pengukuran serta ambang yang bermakna secara klinis.
- Keadaan longitudinal: tindak lanjut pada interval yang ditetapkan sebelumnya, ketahanan efek, kepatuhan pada kesinambungan oral, kejadian tidak diinginkan, perubahan faktor pengurusan, penghentian dan pemberian ulang bila sesuai secara klinis.

16.3 Kedalaman konsultasi

Episode yang terbatas pada tindakan mencatat paparan dan keamanan. Konsultasi singkat menambahkan indikasi yang jelas batasnya, penyebab umum yang bersaing, dan luaran sasaran. Konsultasi mendalam menyusun hipotesis mekanistik lengkap, model kompartemen dan pengurusan, konteks laboratorium, rencana longitudinal, serta aturan penghentian. Perangkat lunak perlu menandai kedalaman konsultasi secara eksplisit agar catatan yang minim tidak menghasilkan keyakinan analitik yang berlebihan.

16.4 Kelas respons yang ditetapkan sebelumnya

- Respons biokimia saja: metabolit sasaran berubah tanpa luaran fungsional atau luaran yang relevan bagi pasien sebagaimana ditetapkan sebelumnya.
- Respons klinis akut: luaran sasaran membaik dalam jendela paparan, tetapi ketahanan efek belum ditetapkan.
- Respons yang bertahan: perbaikan melampaui ambang yang telah ditetapkan dan tetap ada saat tindak lanjut.
- Respons yang dibatasi laju: manfaat potensial disertai intoleransi berulang yang bergantung pada laju dan memerlukan strategi paparan yang dimodifikasi.
- Tidak merespons: paparan memadai tanpa respons sasaran yang bermakna.
- Tidak dapat ditentukan: data hilang, intervensi bersamaan yang besar, ketidakpatuhan, atau kejadian lain yang tidak terkendali menghalangi atribusi.

Kategori-kategori ini harus ditetapkan melalui aturan deterministik yang ditentukan sebelum analisis agregat. “Merespons” tidak boleh berarti bahwa setelah pemeriksaan data ditemukan sembarang pengamatan yang menguntungkan.

16.5 Ketelitian kausal

Data longitudinal rutin rentan terhadap regresi menuju rerata, harapan, pengobatan bersamaan, pemulihan spontan, dan tindak lanjut selektif. Clinic Terrain dapat memperkuat inferensi melalui pengukuran awal berulang, jendela tindak lanjut tetap, ambang luaran yang telah ditentukan, deret waktu terinterupsi dalam individu, penghentian/pemberian ulang bila aman, keterhubungan dengan bets, pencatatan lengkap pasien yang tidak merespons, dan pencatatan data hilang secara eksplisit. Sistem harus menjaga pengamatan negatif dengan ketelitian yang sama seperti pengamatan positif.

16.6 Luaran penelitian

Publikasi pertama yang dapat dipertanggungjawabkan seharusnya berupa kohort observasional prospektif atau makalah metode, bukan klaim tingkat keberhasilan retrospektif. Kamus data, definisi respons deterministik, aturan data hilang, klasifikasi kejadian tidak diinginkan, dan rencana statistik perlu dipublikasikan sebelum hasil dilaporkan. Analisis berikutnya yang khusus untuk fenotipe tertentu dapat menguji hipotesis dari NAD-5D tanpa mengubah praktik klinis menjadi bukti promosi.

17. Atlas bukti pada manusia

Intervensi	Populasi dan desain	Paparan	Hasil yang didukung langsung	Keterbatasan penting
NAD+ IV [6]	8 orang dewasa; studi perintis metabolomik terbuka	750 mg selama 6 jam	Penghilangan cepat dari plasma; metabolit NAD hilir dan MeNAM urin	Tanpa kontrol; tidak ada luaran penghantaran jaringan atau efikasi klinis
NAD+ IV dibanding NR IV [7]	Kohort layanan komersial retrospektif	500 mg per hari selama 4 hari	NAD+ IV menimbulkan lebih banyak gejala pembatas laju dan waktu infus lebih panjang	Retrospektif; kecil; biomarker eksploratif
NR [11]	Dewasa sehat paruh baya/lansia; uji silang acak	1.000 mg/hari selama 6 minggu	Metabolom NAD darah utuh meningkat; umumnya ditoleransi	Kecil; luaran klinis eksploratif
NR [12]	12 laki-laki lansia; uji silang acak	1.000 mg/hari selama 21 hari	Metabolom dan transkriptom otot rangka berubah	Tidak ada perbaikan bioenergetika mitokondria
NR [13]	Laki-laki obesitas dengan resistansi insulin; uji acak	2.000 mg/hari selama 12 minggu	Tidak ada manfaat bermakna pada NAD otot rangka atau mitokondria	Fenotipe metabolik laki-laki yang khusus
NR [14]	13 orang dewasa kelebihan berat badan/obesitas; uji silang	1.000 mg/hari selama 6 minggu	Metabolit otot dan asetilkarnitin berubah	Tidak ada perbaikan sensitivitas insulin atau fungsi mitokondria
NMN [15]	25 perempuan pascamenopause dengan pradiabetes; uji acak	250 mg/hari selama 10 minggu	Sensitivitas insulin otot dan pensinyalan membaik	Kecil; ketidakseimbangan lemak hati awal yang penting

Intervensi	Populasi dan desain	Paparan	Hasil yang didukung langsung	Keterbatasan penting
NMN [18]	60 lansia; uji acak	250 mg/hari selama 12 minggu	NAD darah lebih tinggi; sinyal sekunder berjalan dan tidur	Luaran primer melangkah tidak berbeda; terdapat karyawan sponsor
NMN [19]	36 dewasa sehat paruh baya; uji acak	250 mg/hari selama 12 minggu	Keterlibatan metabolit NAD; kecenderungan pada kekakuan arteri	Tidak ada perbedaan kecepatan gelombang nadi antarkelompok yang signifikan
NR [22]	30 pasien Parkinson yang baru didiagnosis; fase I acak	1.000 mg/hari selama 30 hari	Peningkatan NAD serebral yang bervariasi dan keterlibatan multiomik	Fase I; daya statistik tidak ditujukan untuk efikasi klinis
NR [23]	10 dewasa sehat; spektroskopi akut	900 mg sekali	NAD serebral meningkat pada 4 jam	Sangat kecil; akut; tanpa luaran klinis
NR/NMN [24]	12 peserta sehat/Parkinson; farmakokinetik fase I	1.200 mg/hari selama 4 minggu	Kadar darah mendatar sekitar 2 minggu; NAD serebral meningkat sekitar 4 minggu	Sangat kecil; eksploratif
NR [38]	58 peserta COVID panjang; uji acak	2.000 mg/hari hingga 20 minggu	NAD meningkat 2,6–3,1 kali lipat	Tidak ada manfaat kognitif signifikan; banyak peserta keluar
NR [39]	40 pasien PPOK; uji acak	6 minggu	IL-8 sputum menurun dibanding plasebo	Khusus penyakit; implikasi fungsional perlu tindak lanjut
Campuran ekuivalen niasin [53]	14 lansia dengan gangguan fungsi fisik; uji silang acak	207,5 mg ekuivalen niasin/hari selama 32 hari	MeNAM otot meningkat	NAD otot, respirasi, dan efisiensi olahraga memberikan hasil nihil

Intervensi	Populasi dan desain	Paparan	Hasil yang didukung langsung	Keterbatasan penting
NR + pterostilben [54]	32 orang usia 55–80; uji acak	NR 1.000 mg + pterostilben 200 mg/hari; sebelum dan 30 hari setelah cedera yang diinduksi	Metabolit terkait NAD darah utuh meningkat	Tidak ada efek pada sel punca otot, pemulihan kekuatan, atau regenerasi histologis
NR pada gangguan kognitif ringan [55]	20 lansia; studi perintis acak	Peningkatan dosis hingga 1.000 mg/hari selama 10 minggu	NAD darah meningkat 2,6 kali lipat; tidak ada kelebihan kejadian tidak diinginkan	Kognisi tidak berubah; temuan aliran darah otak tidak bertahan setelah memperhitungkan banyaknya pengujian
NR dosis tinggi pada Parkinson [40]	20 peserta; fase I acak	3.000 mg/hari selama 4 minggu	NAD darah meningkat hingga 5 kali lipat; tidak ada kejadian tidak diinginkan sedang/berat	Sinyal gejala dikacaukan waktu levodopa; inventor menyatakan kepemilikan paten
Metrologi NAD darah utuh [43]	Tujuh kohort manusia independen	Dataset observasional dan intervensi gaya hidup	NAD darah utuh stabil terhadap usia/gaya hidup; berubah setelah NR	Mendukung penggunaan sebagai penanda paparan dan mempertanyakan penggunaan sebagai biomarker penuaan

18. Matriks klaim, bukti pendukung, dan bukti yang berlawanan

Pernyataan utama	Bukti pendukung	Bukti berlawanan atau batas	Tingkat keyakinan
NAD sentral bagi metabolisme redoks dan dikonsumsi oleh PARP, sirtuin, dan CD38	Biokimia mapan; penelitian seluler	Kumpulan total saja tidak menjelaskan fluks atau kompartemen	Mapan
Impor NAD mitokondria mamalia diregulasi oleh SLC25A51	Penelitian genetika dan transportasi [1,2]	Intervensi manusia jarang mengukur hal ini langsung	Mekanisme mapan; penerapan klinis belum terjawab
Inflamasi dan senesens dapat mendorong kehilangan NAD terkait CD38	Penelitian jaringan dan hewan [3-5]	Besarnya efek pada manusia dan variasi individu masih tidak pasti	Mekanisme didukung
NAD ⁺ IV menciptakan paparan vaskular langsung	Definisi rute; studi infus manusia [6]	Tidak menetapkan penghantaran molekul utuh ke sel atau mitokondria	Paparan mapan; distribusi belum terjawab
NAD ⁺ IV memiliki “bioavailabilitas 100%” bagi sel	Tidak ada bukti memadai	Metabolisme ekstraseluler cepat dan hilangnya NAD dari plasma [6]	Terbantahkan sebagai klaim seluler
NR/NMN oral meningkatkan metabolit terkait NAD dalam sirkulasi	Berbagai uji acak terkontrol dan tinjauan [8-12,15,17-21]	Luaran fungsional beragam	Keterlibatan sasaran mapan
Meningkatkan NAD darah pasti memperbaiki energi, kognisi, atau penuaan	Tidak ada bukti universal memadai	Berbagai uji fungsional dan meta-analisis nihil [13,14,20,21,38,53-55]	Terbantahkan sebagai klaim universal

Pernyataan utama	Bukti pendukung	Bukti berlawanan atau batas	Tingkat keyakinan
NAD darah utuh adalah biomarker penuaan biologis	Asosiasi manusia terdahulu yang beragam [44-46]	Analisis tujuh kohort yang tervalidasi menemukan kestabilan terhadap usia [43]	Belum tervalidasi; terbantahkan sebagai klaim universal
NR/NMN dapat menjadi pendamping kesinambungan	Kinetika oral berkelanjutan dan keterlibatan jaringan [11,12,22-24]	Agen optimal dan fenotipe yang merespons belum terjawab	Didukung, kondisional
Paparan yang menargetkan NAD pasti menghabiskan donor metil	Mekanisme NNMT membuat beban tersebut masuk akal [25]	Penelitian NR manusia tidak menemukan gangguan metilasi [26]	Terbantahkan sebagai klaim universal; risiko kondisional tetap ada
TMG harus menyertai setiap intervensi NAD	Tidak ada bukti memadai	Konsekuensi lipid dan tidak adanya gangguan metilasi universal [26-29]	Terbantahkan sebagai klaim universal
Kanker aktif memerlukan kehati-hatian mekanistik	Ketergantungan tumor pada NAD dan hasil eksperimental yang bergantung konteks [31-37]	Beberapa model menunjukkan efek protektif atau peningkatan respons terapi	Didukung, sangat bergantung konteks

19. Pembahasan

Kesimpulan terkuat dari penelitian manusia saat ini bukanlah bahwa pemulihan NAD “bekerja” atau “tidak bekerja”. Kesimpulannya adalah bahwa perubahan biokimia lebih mudah dihasilkan daripada perubahan fungsi yang bertahan lama. Pola tersebut seharusnya memperbaiki penalaran klinis, bukan mengecewakannya.

Jalur ini nyata secara biologis. Persoalan pengukurannya juga sama nyatanya. Analisis multikohort tahun 2026 menggugurkan penggunaan NAD darah utuh secara serampangan sebagai jam usia, sekaligus mempertahankan kegunaannya sebagai penanda paparan [43]. Perbedaan ini merupakan kemajuan penting: bidang ini dapat menjaga ketelitian biokimia tanpa menciptakan diagnosis defisiensi dari sampel yang mudah diperoleh.

Prekursor oral sering mengubah metabolom NAD. Keterlibatan otak dan otot rangka telah diukur. NAD⁺ intravena cepat dimetabolisme dan menghasilkan profil tolerabilitas yang khas. Tidak satu pun fakta ini membenarkan penggunaan gejala tidak spesifik sebagai bukti defisiensi NAD atau dosis standar sebagai solusi universal.

Penggunaan klinis paling produktif bagi intervensi yang menargetkan NAD adalah sebagai percobaan dengan batas yang jelas di dalam model pasien yang lebih menyeluruh. Hal ini memerlukan identifikasi hambatan yang diduga, pemilihan rute yang sesuai dengan hambatan itu, pengendalian mutu produk, pengukuran respons sasaran, dan kesediaan meninggalkan hipotesis bila respons yang diprediksi tidak terjadi.

Model NAD-5D memformalkan ketelitian ini. Defisit mencegah pencocokan langsung gejala dengan produk. Penghantaran membedakan molekul dan rute. Distribusi mencegah pengukuran darah disajikan seolah-olah sebagai bukti jaringan. Pengurusan mengharuskan perhatian terhadap proses biologis yang terus berlangsung dan mungkin mengonsumsi kumpulan NAD yang dipulihkan. Respons yang Terbukti membuat program bersifat longitudinal dan hipotesisnya dapat disangkal.

Kerangka ini juga memperjelas kedudukan pendamping. NR atau NMN oral dapat memberikan kesinambungan setelah paparan akut karena kinetiknya lebih lambat dan berkelanjutan. TMG dapat menopang remetilasi ketika konteks metilasi memerlukannya. Tidak satu pun pendamping tersebut boleh otomatis. Kombinasi otomatis menyulitkan penentuan komponen yang memberi manfaat, menyebabkan kerugian, atau tidak diperlukan.

Pendekatan ini berbeda dari model yang murni berbasis regulasi atau hierarki uji, tanpa menolak data manusia terkontrol. Uji acak tetap kuat untuk memperkirakan efek kausal pada populasi yang diteliti. Namun, uji acak bukan satu-satunya sumber pengetahuan yang sah mengenai kimia, transportasi, distribusi jaringan, atau respons longitudinal individual. Demikian pula, penalaran biokimia yang baik bernilai, tetapi tidak dapat mengklaim luaran pasien yang belum diukurnya.

Karena itu, standar yang dituju lebih ketat daripada kedua kutub ekstrem: bukan “tidak disetujui, berarti tidak bermakna”, dan bukan “masuk akal secara mekanistik, berarti terbukti secara klinis”.

20. Kesimpulan

Pemulihan NAD⁺ merupakan bidang mekanistik yang kredibel dengan keterlibatan sasaran biokimia pada manusia yang telah dibuktikan, sementara penerapan klinisnya belum lengkap. Nilai ilmiahnya terletak pada jaringan: sintesis, transportasi, kompartementasi, konsumsi, keadaan redoks, rute, jaringan tubuh, dan kondisi dasar pasien.

NAD⁺ intravena memberikan paparan vaskular akut, tetapi cepat dimetabolisme, laju pemberiannya dapat dibatasi tolerabilitas, dan belum memiliki bukti luaran terkontrol yang kuat untuk klaim kebugaran umum yang luas. NR dan NMN oral adalah sarana kesinambungan yang rasional karena pemberian berkelanjutan dapat meningkatkan ukuran terkait NAD dalam sirkulasi dan, pada beberapa penelitian, di jaringan atau otak. Efek fungsionalnya beragam dan tidak boleh digeneralisasi melampaui populasi serta luaran yang diteliti. TMG masuk akal secara mekanistik bila dukungan donor metil diindikasikan, tetapi penggunaan otomatis bertentangan dengan data metilasi manusia dan konsekuensi lipid TMG itu sendiri.

Posisi Clinic Terrain bukanlah bahwa setiap pasien perlu menerima terapi yang menargetkan NAD. Posisi tersebut adalah bahwa intervensi dapat digunakan secara cermat ketika dugaan defisit, rute penghantaran, distribusi jaringan, pengurusan aktif, dan respons terukur membentuk satu kesatuan yang masuk akal dengan hipotesis yang dapat disangkal.

Kesimpulan untuk praktik klinis

Rekomendasi universal prekursor NAD⁺ atau NAD⁺ intravena untuk kelelahan umum, keluhan kognitif, atau kebugaran tidak koheren secara ilmiah, karena keterbatasan NAD bukan diagnosis universal dan keterlibatan biokimia bukan respons klinis universal. Penggunaan individual menjadi koheren bila dibingkai sebagai uji terapeutik terstruktur dengan hipotesis mekanistik yang terdefinisi, luaran sasaran yang jelas, ukuran respons objektif atau berulang, bahan dengan kendali mutu, dan aturan penghentian yang ditetapkan sebelum intensifikasi. Tidak adanya respons adalah hasil, bukan ajakan untuk mempertahankan hipotesis tanpa batas.

Posisi ini bukan pembelaan ataupun kemunduran karena regulasi. Ini merupakan konsekuensi langsung biologi jalur: nilai klinis pemulihan NAD bergantung pada defisit, penghantaran, distribusi, pengurusan, dan respons yang terbukti.

21. Kepengarangan, pernyataan, dan verifikasi

Penulis dan kontribusi: Valentine Wibowo, Peneliti Klinis, Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit, merancang konsep monograf, melakukan sintesis bukti, menafsirkan temuan, dan menyusun naskah. Ia menyetujui versi final dan bertanggung jawab atas integritas karya ini.

Telaah medis: dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH menelaah naskah untuk koherensi medis, interpretasi klinis, dan kerangka keamanan, serta menyetujui versi final. Telaah medis internal ini tidak disajikan sebagai telaah sejawat eksternal yang independen.

Konflik kepentingan dan hubungan institusional: Valentine Wibowo menyatakan tidak memiliki konflik kepentingan finansial pribadi. Ia berafiliasi dengan Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit. Clinic Terrain dan Klinik Pratama Cepat Sehat menyediakan layanan klinis terkait NAD+. Hubungan institusional ini diungkapkan demi transparansi. Penelaah medis menyatakan tidak memiliki konflik kepentingan finansial pribadi dan berafiliasi dengan institusi klinis yang sama. Kompensasi penulis maupun kesimpulan naskah tidak bergantung pada kinerja komersial layanan terkait NAD+ apa pun.

Pendanaan: monograf ini tidak menerima pendanaan ilmiah eksternal. Waktu dan sumber daya institusional disediakan oleh Clinic Terrain dan Klinik Pratama Cepat Sehat.

Bantuan komputasional: alat komputasi membantu pengorganisasian literatur, pemeriksaan konsistensi, rekonsiliasi bibliografi, dan penyuntingan bahasa. Alat tersebut bukan penulis. Valentine Wibowo menelaah dan menyetujui naskah serta bertanggung jawab atas ketepatan, interpretasi, dan integritasnya.

Data pasien dan etika: monograf ini tidak melaporkan data tingkat pasien, informasi yang dapat mengidentifikasi pasien, atau penelitian baru yang dilakukan pada subjek manusia. Karena itu, persetujuan etik penelitian dan pendaftaran protokol tidak berlaku untuk karya ini.

Pernyataan verifikasi referensi: seluruh 59 pengenalan PubMed, judul artikel, dan catatan bibliografi inti telah diperiksa terhadap catatan PubMed yang sesuai. Klaim kuantitatif penting diperiksa terhadap abstrak terindeks dan, bila diperlukan untuk interpretasi, teks lengkap yang dapat diakses. Verifikasi tingkat abstrak tidak disajikan sebagai verifikasi teks lengkap. Verifikasi ini mengonfirmasi kesesuaian bibliografi dan pelaporan sumber yang dikutip; proses tersebut bukan replikasi independen penelitian yang mendasarinya.

Pengesahan: pernyataan penulis dan persetujuan telaah medis telah ditandatangani.

Kebijakan pembaruan: penelusuran bukti dan matriks klaim akan diulang sekurang-kurangnya setiap tahun serta setelah munculnya uji manusia penting, sinyal keamanan, atau perubahan kerangka intervensi.

22. Daftar pustaka

- [1] Kory N, Uit de Bos J, van der Rijt S, Jankovic N, Güra 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] Güldenpfennig 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, Tarragó 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, Braidy 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, Chubanava 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, Verhoeve 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, Khodakivskyi P, Mikhaylov G, Solodnikova E, Yevtodiienko 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.eclim.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, Scantlebery 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, Braidy N, Guest J, Farnsworth B, Guillemin GJ. Age-associated changes in oxidative stress and NAD⁺ metabolism in human tissue. *PLoS One*. 2012;7(7):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, Strømland 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/>