

작용 기전과 임상 의학에서의 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 회복

NAD+ 생화학, 세포 내 구획화, 정맥 투여에 따른 노출, 경구 전구체를 통한 지속적 공급, 메틸기 공여 체계, 조제 제제의 품질 및 종단적 임상 추론을 통합한 모노그래프

저자: Valentine Wibowo, 임상 연구자

소속: Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit, Klinik Pratama Cepat Sehat, 발리, 인도네시아

의학 검토자: dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH. 의학적 검토 완료, 최종 승인 서명 완료

문서 상태: 최종 과학 모노그래프, 출판 승인 완료

버전: 3.1, 최종본

근거 검색 기준일: 2026년 8월 12일

사용 목적: 과학적 원칙 정립, 임상의 교육, 연구 계획 및 구조화된 임상 추론. 모든 사람에게 적용되는 처방이 아니며 의사의 평가를 대체하지 않습니다.

원고 유형: 작용 기전과 임상 적용을 체계적으로 다룬 모노그래프. 체계적 문헌고찰, 임상 진료지침 또는 홍보 자료에 해당하지 않습니다.

한국어 완역본 작성일: 2026년 9월 14일. 이 번역본에 수록된 승인 및 검증 진술은 영어 원고에 관한 것입니다.

초록

니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드(NAD⁺)는 인체 생물학에서 독특한 위치를 차지한다. 산화환원 보조인자인 동시에 에너지 전달을 결정하는 요소이며, 신호 전달과 복구 효소의 기질이기도 하다. 또한 그 생물학적 의미가 조직, 세포 내 구획, 산화환원 상태, 합성 속도와 소비 속도에 따라 달라지는 대사물이다. 이러한 특성은 NAD⁺ 회복이 타당한 임상 전략일 수 있음을 뒷받침하지만, 단순화된 추론을 신뢰하기 어렵게 만들기도 한다. 전혈 NAD⁺의 상승은 생화학적 표적 관여의 근거이다. 그러나 그 자체로 미토콘드리아 회복, 증상 해소 또는 질병 경과와 변화를 입증하지는 않는다.

이 모노그래프는 확립된 생화학, 세포 및 세포 내 분포, 투여 경로에 따른 약리학, 인체 중재 연구 자료, 안전성과 반대 근거, 환자의 종단적 반응이라는 여섯 근거 영역을 통합한다. 규제 승인은 운영상의 사실로 기록하되, 생화학적 진실이나 임상적 가치를 대신하는 지표로 사용하지 않는다. 반대로 기전적 개연성을 곧바로 임상적 유효성으로 격상하지도 않는다. 각 결론은 실제로 뒷받침되는 수준에 한정한다.

핵심 임상 명제는 NAD⁺ 회복을 단일 제품보다 하나의 통합 체계로 이해하는 편이 더 적절하다는 것이다. 정맥 NAD⁺ 투여는 급성 세포외 노출을 만들며, 투여된 물질은 빠르게 대사되고 주입 속도는 흔히 내약성에 의해 제한된다. 경구 니코틴아미드 리보사이드(NR)와 니코틴아미드 모노뉴클레오티드(NMN)는 순환 NAD 대사체군에 더 느리고 지속적인 변화를 일으킬 수 있다. 일부 연구에서는 골격근이나 뇌의 NAD 관련 신호에도 측정 가능한 변화가 나타났다. 트리메틸글리신(TMG, 베타인)을 반드시 함께 사용해야 하는 것은 아니다. TMG는 조건부 메틸기 공여 중재로, 그 타당성은 니코틴아미드 처리, 호모시스테인, 엽산과 비타민 B12 상태, 간과 신장의 상태, 식이를 통한 메틸기 공급, 지질 수치 변화 양상에 따라 결정된다.

인체 시험은 NR과 NMN의 생화학적 표적 관여를 일관되게 뒷받침한다. 그러나 기능적 결과는 연구마다 다르고 대상 집단에 의존하며, 유의한 효과가 없는 경우도 흔하다. 정맥 NAD⁺ 자체의 근거는 훨씬 적다. 소규모 대사체학 예비 연구에서는 혈장에서 빠르게 사라지고 하위 대사물이 생성됨을 보여 주었으며, 후향적 임상 증례군에서는 주입 속도와 관련된 위장관 증상, 흉부 압박감, 주입 시간 연장이 기록되었다. 정맥 NAD⁺를 피로, 브레인 포그, 노화 또는 중독에 보편적으로 적용할 수 있는 치료로 확립한 견고한 임상 결과 시험은 없다.

이에 Clinic Terrain은 결핍(Deficit), 전달(Delivery), 분포(Distribution), 소모(Drain), 입증된 반응(Demonstrated response)을 구분하는 NAD-5D 임상 추론 모델을 제안한다. 이 모델은 투여를 세포 내 전달과 동일시하거나, 생화학적 표적 관여를 환자의 이득과 동일시하거나, 초기 반응을 지속적인 회복으로 간주하는 흔한 오류를 방지한다. NAD를 표적으로 하는 진료는 기전이 명확하고, 품질이 관리되며, 시간에 따른 관찰로 가설을 반증할 수 있는 프로그램 안에서 시행할 때 가장 타당하게 설명할 수 있다.

핵심 결과

- NAD는 단일한 혈중 수치가 아니라 구획화된 대사망이다. 세포질, 핵, 미토콘드리아의 NAD 풀은 서로 소통하지만 서로를 대체하지는 않는다. 혈액에서 표적 관여가 확인되었다고 조직이나 세포소기관의 회복이 입증된 것으로 간주해서는 안 된다.
- 전혈 NAD는 노출 생체표지자이며, 검증된 인체 노화 생체표지자가 아니다. 일곱 코호트를 분석한 2026년 연구에서 전혈 NAD는 연령과 생활습관 중재에 걸쳐 매우 안정적으로 유지되는 한편, NR에는 반응했다 [43]. 인체 조직의 결과는 더 이질적이며 조직, 성별, 검체 기질 및 분석법의 영향을 크게 받는다 [44-46].
- 정맥 NAD 투여는 조절된 혈관 내 노출을 만든다. 온전한 분자의 세포 내 전달을 입증하는 것은 아니다. 주요 인체 대사체학 연구에서는 혈장에서 빠르게 사라지고 하위 대사물이 생성되는 현상이 기록되었다 [6]. 일반적인 피로, 브레인 포그, 중독 또는 건강한 노화에 관한 광범위한 주장을 뒷받침하는 대조 임상 결과 근거는 여전히 없다.
- 경구 NR과 NMN은 순환 NAD 대사체군에 일관되게 작용한다. 일부 연구에서는 근육 또는 뇌에서 표적 관여가 확인되었지만, 임상 결과는 긍정적 신호부터 일차 평가변수에서 효과가 없다고 명확히 보고된 결과까지 다양하다 [11-24,38-40,53-55].
- TMG의 사용은 조건부이다. NNMT는 NAD 대사회전과 일탄소 대사를 기전적으로 연결하지만, 인체 자료는 메틸기 공여체를 반드시 보충해야 한다는 주장을 뒷받침하지 않는다. 호모시스테인, 비타민 B군 상태, 식이, 간과 신장의 상태 및 지질 반응에 따라 필요성이 결정된다 [25-29,40].
- 암에서는 상황별 분석이 필요하다. NAD는 정상 조직의 회복력, DNA 복구 또는 치료 반응을 지원할 수 있지만, 종양 대사와 실험 모델에서의 치료 저항성을 유지하는 데에도 기여할 수 있다. 종양 유형, 질병 상태 및 치료 기전에 따라 위험을 분석해야 한다 [31-37].
- 타당한 임상 접근의 기본 단위는 시간에 따라 추적하면서 반증할 수 있는 치료적 실험이다. Clinic Terrain의 NAD-5D 모델은 결핍, 전달, 분포, 소모, 입증된 반응을 구분하고, 제품의 추적 가능성, 사전에 정한 결과 지표와 중단 기준을 요구한다.

목차

1. 목적과 범위
2. 근거 구축과 과학적 판단 방법
3. 산화환원 보조인자이자 소비되는 기질로서의 NAD+
4. 생합성 경로와 재활용 체계
5. 세포 내 구획화
6. 측정학과 생체표지자 해석
7. 노화와 지속적인 NAD 소모
8. 정맥 NAD+
9. 경구 NR과 NMN
10. 일탄소 대사와 조건부 TMG 사용
11. NAD-5D 임상 추론 모델
12. 임상 표현형과 검증 가능한 가설
13. 종양학
14. 조제 제제의 품질
15. 측정과 종단적 반증
16. 전향적 임상 지식 축적 프로토콜
17. 인체 근거 일람
18. 주장, 근거, 반대 근거 대조표
19. 논의
20. 결론
21. 저자 기여, 공시 및 검증
22. 참고문헌

1. 목적과 범위

이 문서는 작용 기전을 중심으로 한 임상 모노그래프이다. 마케팅 문서나 전통적인 유효성 지침이 아니며, 다음 네 가지 질문을 다룬다.

- NAD+의 합성, 수송, 구획화 및 소비에 관해 생물학적으로 확립된 사실은 무엇인가?
- 각 투여 경로는 실제로 인체에 어떤 노출을 만드는가?
- 인체에서 입증된 결과는 무엇이며, 아직 신호 수준에 머무는 결과와 근거 없이 확대 해석한 주장은 무엇인가?
- 임상의는 NAD 표적 전략이 특정 환자에게 기전적으로 일관된 접근인지, 실제로 작동하는지를 어떻게 판단해야 하는가?

이 모노그래프는 정맥 NAD+, 경구 NMN, 경구 NR 및 조건부 메틸기 공여 지원을 다룬다. 모든 비타민 B3 유도체를 서로 대체 가능한 물질로 취급하지 않는다. 니코틴산, 니코틴아미드, NR, NMN, NADH 및 NAD+는 서로 다른 효소를 거쳐 대사에 진입하고, 생성하는 대사물도 다르며, 내약성과 근거의 양상 또한 다르다.

이 원고는 흔히 하나로 뭉뚱그려지는 다음 세 가지 질문을 의도적으로 구분한다.

- 해당 분자 또는 전구체가 NAD 대사체군을 변화시킬 수 있는가?
- 그 변화가 의도한 조직과 기전에 실제로 작용하는가?
- 그러한 작용이 의미 있고 지속적인 임상 효과를 일으키는가?

어느 한 수준에서 긍정적인 답을 얻었다고 다음 수준의 답까지 결정되는 것은 아니다.

2. 근거 구축과 과학적 판단 방법

2.1 근거 출처

근거 기반은 다음 자료로 구축하였다.

- 2026년 8월 12일까지의 표적 PubMed/MEDLINE 검색
- 생화학 및 수송에 관한 일차 연구
- NR과 NMN의 인체 무작위시험 및 대조시험
- 정맥 투여 NAD 관련 화합물의 인체 약동학, 대사체학 및 내약성 연구
- 인체 시험의 전체적인 분포를 파악하고 불일치하는 결과를 찾기 위해 사용한 체계적 문헌고찰
- 미토콘드리아, 산화환원 생물학, 메틸화, 대사적 배경, 종양학 및 정맥 투여 임상 실무에 관한 Clinic Terrain의 내부 과학 자료

주요 검색 개념 조합은 다음과 같다.

- NAD metabolism AND compartmentation AND salvage AND NAMPT AND NMNAT;
- SLC25A51 AND mitochondrial NAD transport;
- CD38 AND NAD decline AND aging AND senescence;
- intravenous NAD AND human AND metabolome OR tolerability;
- nicotinamide riboside AND randomized controlled trial AND human;

- nicotinamide mononucleotide AND randomized controlled trial AND human;
- NNMT AND methylation AND SAM AND SAH AND homocysteine;
- betaine OR trimethylglycine AND homocysteine AND lipids;
- NAD precursor AND cancer AND tumor metabolism OR chemotherapy resistance.

이 문서는 PRISMA에 따른 체계적 문헌고찰로 제시하지 않는다. 구조화된 기전 중심 모노그래프이다. 다만 향후 개정 내용을 검증할 수 있도록 검색의 재현성, 근거 검색 기준일, 연구 유형과 반대 근거를 명시한다.

2.1.1 선정 및 자료 추출 기준

임상적 주장에는 일차 인체 시험을 우선하였다. 기전적 주장에는 일차 생화학 연구, 동위원소 추적 연구, 유전학 연구와 수송 연구를 우선하였다. 체계적 문헌고찰은 시험을 찾고, 서술적 결론이 자료를 종합한 뒤에도 유지되는지 검토하며, 불일치를 확인하는 데 사용하였다. 핵심 시험이 있는 경우 이를 일차 연구 대신 사용하지 않았다. 동물 및 세포 연구는 인체에서 먼저 규명하기에 윤리적 또는 실무적 어려움이 있는 기전, 분포 또는 안전성의 경계를 확립하는 경우에만 포함하였다.

각 인체 연구에서는 대상 집단, 무작위 배정 표본, 비교군, 중재, 기간, 사전 지정 일차 평가변수, 정량적 결과, 이상사례, 탈락, 연구비 지원 및 공시된 이해상충을 중심으로 자료를 추출하였다. 이차 결과와 탐색적 결과는 그 성격을 표시한다. 관련 군 간 비교에서 유의한 차이가 없다면, 군 내 변화가 통계적으로 유의하더라도 이를 치료 효과의 증거로 취급하지 않는다. 생체표지자의 변화를 임상적 유효성으로 바꾸어 부르지 않는다.

2.1.2 편향 통제

반복되는 다섯 가지 왜곡을 확인하기 위해 반대 근거를 적극적으로 검색하였다. 소규모 시험의 기저 상태 불균형, 보정하지 않은 다중 비교, 후원자 또는 발명자의 이해상충, 연습 효과와 기대 효과, 반응자나 이차 평가변수에 대한 선택적 강조가 그 대상이다. 효과가 없었던 시험도 의도적으로 포함하였다. 표적 관여는 흔하지만 표본은 작고 결과의 위계가 흐려지기 쉬운 분야에서 이는 필수적이다.

2.1.3 근거 영역

이 모노그래프는 어느 한 기관이 진실을 독점하도록 두지 않고, 영역별로 근거를 통합한다. 그 영역은 화학적 정체성과 화학량론, 세포 기전, 인체 약동학과 조직 표적 관여, 대조 임상 결과, 안전성과 반대 근거, 제제 품질, 재현 가능한 종단적 반응이다. 규제 상태는 운영상 관련이 있을 때 보고하되 과학적 가중치를 부여하지 않는다.

2.2 추론의 위계

Clinic Terrain은 규제 결정을 과학적 진실과 동일시하지 않는다. 시판 허가, 제품 분류 및 행정적 지위는 적법한 운영과 정보 공시에 관련되지만, 생화학적 기전의 존재 여부를 판단할 때에는 가중치를 갖지 않는다.

과학적 추론은 다음과 같은 위계를 따른다.

- 화학적·생화학적 정체성: 분자, 반응, 효소 및 화학량론이 확립되어 있다.
- 세포 기전: 정의된 생물학적 체계 안에서 해당 경로가 작동한다.
- 분포와 표적 관여: 투여한 중재가 관련 구획에 도달하거나 이를 변화시킨다. 또는 타당하게 설명할 수 있는 대리지표를 변화시킨다.
- 기능적 생물학 반응: 대사, 신호 전달 또는 생리가 예측한 방향으로 변한다.
- 환자에게 중요한 결과: 증상, 수행 능력, 질병 지표 또는 삶의 질이 의미 있게 개선된다.

- 지속성과 재현성: 효과가 유지되거나, 재투여 시 다시 나타나거나, 제한된 코호트 밖에서도 관찰된다.

대규모 임상 결과 시험이 없다는 이유만으로 하위 수준을 배제하지 않는다. 하위 수준의 근거가 설득력 있다는 이유만으로 상위 수준을 가정하지도 않는다.

2.2.1 독립적인 임상 검증 축

인과적 깊이와 임상 검증은 서로 다른 질문에 답하므로 독립적으로 보고한다. 인과적 깊이는 정체성, 기전, 분포 및 생물학적 반응을 설명한다. 임상 검증은 명시된 중재, 투여 경로, 대상 집단 및 평가변수에 대해 환자에게 중요한 인체 결과 근거가 얼마나 강한지를 설명한다. 어느 축도 다른 축을 대신하지 않는다.

임상 등급	인체 결과 근거	허용되는 결론	주요 한계
A	충분한 검정력을 갖춘 대조 인체 연구에서 결과가 반복 확인됨	대상 집단, 중재, 투여 경로 및 적응증에 한정된 효과 추정치	모든 개인의 반응을 예측하거나 모든 기전을 확립하지는 못함
B	대조 인체 연구 또는 결과가 수렴하는 여러 시험이 있으나 중요한 한계가 존재함	인체 결과 신호 또는 견고한 표적 관여	검정력, 기간, 평가변수, 비교군 또는 재현성에 제약이 있을 수 있음
C	비대조 인체 관찰 또는 소규모 생리학 연구	실행 가능성, 이질성, 안전성 신호 또는 가설	치료 효과를 신뢰성 있게 분리할 수 없음
D	직접적인 치료 결과는 없으며 인체 내인성 연관성 또는 유사 노출 자료만 있음	인체에서의 맥락적 관련성	외인성 치료의 효과는 아직 검증되지 않음
E	정확히 해당하는 중재와 투여 경로에 대한 적절한 인체 노출 또는 결과 근거가 없음	연구 명제로만 제시 가능	정체성, 투여 경로 또는 모델이 유사한 근거로 이 공백을 채울 수 없음

강한 생화학적 기전이 있더라도 임상 검증은 D 또는 E 등급일 수 있다. 반대로 대조 임상 연구에서 효과가 나왔다고 환자의 정체성, 노출 또는 투여 경로의 불일치가 해결되지는 않는다. 이 두 축 체계는 Clinic Terrain 펩타이드 모노그래프와 동일한 과학적 판단 체계이며, 여기서는 NAD 표적 중재의 개별 주장에 적용한다.

2.3 확실성을 표현하는 용어

- 확립됨: 직접 측정으로 반복 입증되었으며 중대한 상충 근거가 없다.
- 뒷받침됨: 둘 이상의 영역에서 일관된 근거가 있지만 불확실성이 남아 있다.
- 신호: 검증할 가치가 있는 결과이지만 광범위한 결론을 내릴 만큼 안정적이지는 않다.
- 조건부: 표현형, 투여 경로, 용량, 조직 또는 기저 상태에 따라 달라질 가능성이 크다.
- 미해결: 근거가 적거나 서로 상충하거나 부적절한 대리 지표로 측정되었다.
- 보편적 주장으로서는 반박됨: 더 좁은 맥락에서는 여전히 개연성이 있더라도, 근거가 광범위한 명제를 직접 반박한다.

3. 산화환원 보조인자이자 소비되는 기질로서의 NAD+

NAD⁺와 NADH는 해당과정, 피루브산 산화, 트리카르복실산 회로, 베타산화 및 산화적 인산화의 중심에 있는 산화환원 쌍을 이룬다. NAD⁺는 수소화물 이온을 받아 NADH가 되고, NADH는 환원 당량을 미토콘드리아 전자전달계나 다른 산화환원 반응으로 전달한다. 따라서 NAD 총량은 여러 측면 중 하나일 뿐이다. NAD⁺/NADH 비율, NAD 풀을 통과하는 대사 흐름, 구획별 산화환원 상태는 총농도만큼 중요할 수 있다.

NAD⁺는 비가역적으로 소비되기도 한다. 폴리(ADP-리보스) 중합효소는 DNA 손상 신호 전달과 복구에 NAD⁺를 사용한다. 시르투인은 탈아실화 과정에서 NAD⁺를 절단한다. CD38과 관련 세포표면 효소는 세포외 또는 세포막에서 접근 가능한 NAD 관련 기질을 대사한다. SARM1은 손상된 축삭에서 급격하고 심각한 NAD 고갈을 촉발할 수 있다. 이러한 반응은 NAD 가용성을 유전체 유지, 후성유전적 조절, 칼슘 신호 전달, 면역 기능 및 신경세포의 온전성과 연결한다.

이러한 이중 역할은 임상적으로 중요한 해석의 모호성을 만든다. NAD 풀의 감소는 합성 부족, 과도한 소비, 구획 간 재분포, 산화환원 흐름의 변화 또는 이들의 조합을 반영할 수 있다. 전구체 공급을 늘리면 공급이 제한된 상태를 교정할 수 있지만, 염증, DNA 손상, 면역 활성화, 수면 장애, 알코올 노출, 대사 과부하 또는 지속되는 다른 스트레스 요인이 유발하는 소모까지 해결하지는 못할 수 있다.

결론: NAD⁺는 단순한 ‘세포 연료’가 아니다. 합성, 수송, 환원, 산화 및 소비가 역동적으로 이루어지는 대사망의 구성 물질이다. 세포 연료라는 표현은 환자에게 설명할 때 이해하기 쉬울 수 있지만, 임상 추론에 사용하기에는 과학적으로 불충분하다.

4. 생합성 경로와 재활용 체계

인체 세포는 서로 연결된 여러 경로를 통해 NAD를 유지한다.

4.1 신규 합성

트립토판은 키뉴레닌 경로에 진입하여 최종적으로 퀴놀린산을 생성할 수 있으며, 퀴놀린산은 QPRT 의존 단계를 거쳐 NAD⁺로 전환된다. 이 경로는 대사 비용이 높고 간 기능, 면역 신호, 미량영양소의 가용성 및 키뉴레닌 경로 내 경쟁적 대사 분기의 영향을 크게 받는다. 따라서 키뉴레닌 대사 흐름이 증가해도 NAD 합성이 증가한다고 보장할 수 없다.

4.2 Preiss-Handler 경로

니코틴산은 NAPRT를 통해 니코틴산 모노뉴클레오타이드로 전환된 뒤 NAD⁺ 합성으로 이어진다. 이 경로는 아마이드화 전구체 경로와 약리학적으로 다르므로 NR 또는 NMN과 동등하게 취급해서는 안 된다.

4.3 아마이드화 전구체의 재활용 경로

NAD 소비 반응에서 생성된 니코틴아미드는 NAMPT에 의해 NMN으로 재활용되고, 이어 NMNAT 효소에 의해 아데닐화되어 NAD⁺가 된다. 이 경로는 많은 포유류 조직에서 양적으로 중요하다. 이는 NAD 회복의 효과가 전구체 섭취 뿐 아니라 NAMPT 활성, ATP 가용성, 조직별 효소 발현, 니코틴아미드가 메틸화와 배설 쪽으로 전환되는 속도에도 좌우될 수 있음을 설명한다.

4.4 NR과 NMN의 진입 경로

NR은 니코틴아미드 리보사이드 키나아제에 의해 인산화되어 NMN으로 전환된다. 일부 조건에서는 NMN이 세포에 들어가기 전 세포외에서 탈인산화되어 NR이 될 수 있으며, 특정 조직에서는 직접 수송 기전이 작동할 수도 있다. 온전한 NMN의 수송, 세포외 전환 및 미생물군에 의한 변환이 각각 기여하는 정도는 맥락에 따라 달라진다. 포유류 세포 모델에서는 외인성 NR과 NMN의 이용에 NRK1이 속도 제한 요소로 작용하며, 동위원소 추적 결과는 이들 체계에서 NMN이 세포외에서 NR로 전환된 뒤 흡수됨을 뒷받침한다 [50]. 따라서 경구 투여를 하나의 보편적 흡수 경로로 단순화할 수 없다.

전구체 연구가 NR과 NMN에만 한정되는 것은 아니다. 동위원소 추적과 기전 모델을 통해 트리코넨린이 NAD 전구체로 확인되었으며, 인체 관찰 연구에서는 근육 상태와의 연관성도 보고되었다 [57]. 이는 트리코넨린을 연구 후보로 삼을 근거이지, 임상적 동등성의 근거나 중재 시험을 현재 대체할 수 있다는 뜻은 아니다.

임상적 의미: 전구체의 선택은 대사 경로에 관한 결정이다. 경로 그림에서 NAD에 가장 가까운 분자가 모든 조직에 가장 잘 전달되는 전구체라고 가정할 것이 아니라, 병목이 발생할 가능성이 큰 지점을 고려해야 한다.

5. 세포 내 구획화는 ‘NAD를 높인다’는 말의 의미를 바꾼다

세포질, 핵 및 미토콘드리아의 NAD 풀은 기능적으로 연결되어 있지만 서로 대체할 수는 없다. 핵과 세포질의 풀은 확산 가능한 중간체와 국소 합성을 통해 소통할 수 있다. 미토콘드리아 내막은 이와 구별되는 수송 문제를 만든다.

SLC25A51이 포유류 미토콘드리아 NAD 수송체로 확인되면서, 온전한 NAD⁺가 조절되는 운반체를 통해 미토콘드리아로 들어갈 수 있다는 사실이 확립되었다 [1,30]. SLC25A51의 유전적 소실은 미토콘드리아 NAD를 고갈시키고 호흡사슬 기능을 손상시키며 ATP 생성을 변화시킨다. 반대로 SLC25A51 활성을 바꾸면 NAD가 세포질과 핵의 풀로 재분포하고 PARP1 의존적 DNA 복구가 달라질 수 있다 [2].

이러한 결과는 혼란 추론 하나가 성립하지 않음을 보여 준다. 혈장이나 전혈 NAD의 증가를 측정했다고 해서 환자의 증상을 일으키는 조직에서 미토콘드리아 NAD가 증가했다고 볼 수는 없다. 혈액은 접근하기 쉬운 유용한 구획이지만, 뇌, 골격근, 간, 면역세포 또는 미토콘드리아 기질을 보편적으로 대신하는 지표는 아니다.

NAD⁺/NADH 비율에도 같은 구분이 적용된다. 총 NAD는 증가하더라도 기질 과부하, 저산소증, 전자전달 장애 또는 불충분한 NADH 재산화 때문에 특정 구획의 산화환원 상태는 여전히 제한될 수 있다.

확립됨: 포유류의 NAD 생물학은 구획화되어 있으며 SLC25A51은 주요 미토콘드리아 NAD 수송체이다.

임상적으로 미해결: 특정 정맥 또는 경구 중재가 증상이 있는 인체 조직의 미토콘드리아 NAD를 어느 정도 변화시키는 지, 그리고 그 변화가 임상적 이득을 인과적으로 매개하는지는 아직 해결되지 않았다.

6. 측정학과 생체표지자 해석

6.1 분석 대상 물질은 검체 기질과 분리해 해석할 수 없다

‘NAD 수치’라는 보고는 화학종, 생물학적 검체 기질, 세포 분획, 채취 방법, 안정화까지의 시간, 추출 절차 및 분석 장비 체계가 명시되지 않으면 불완전하다. 전혈에서는 세포 성분, 특히 적혈구의 비중이 크다. 혈장, 혈청, 말초혈액 단핵 세포(PBMC), 골격근 및 뇌 분광법은 서로 다른 생물학적 공간을 조사한다. 총 NAD, NAD⁺, NADH, NAD⁺/NADH 비율, NADP(H), NMN, NR, NAAD 및 메틸화된 배출 대사물은 서로 다른 질문에 답한다.

NAD 대사물은 분석하기 까다롭다. 채취 후에도 산화환원이 계속될 수 있고, 세포 용해로 분석 대상 물질이 재분포할 수 있으며, 대사 반응 정지가 지연되면 체외에서 새로운 생물학적 변화가 일어날 수 있다. 검증된 동위원소 희석 LC-MS 방법은 특이도와 회수율을 높이지만, 기술적으로 뛰어난 측정도 조직 불일치를 해결하지는 못한다 [58,59]. 정밀한 전혈 수치라도 여전히 전혈에서 얻은 수치이다.

6.2 노출, 상태 및 결과 생체표지자

다음 세 가지 용도를 구분해야 한다.

- 노출 생체표지자: 중재가 접근 가능한 NAD 대사체군을 변화시켰음을 보여 준다. 경구 NR 투여 후의 전혈 NAD와 NAAD는 일반적으로 이 수준에서 기능한다 [49].
- 상태 생체표지자: 치료 전의 관련 생물학적 상태를 추정한다. 전혈 NAD는 조직 NAD의 제한 상태나 인체 생물학적 노화를 보편적으로 나타내는 표지자로 검증되지 않았다 [43].
- 결과 생체표지자: 환자에게 중요한 이득을 예측하거나 매개한다. 순환 NAD의 상승은 에너지, 인지, 신체 수행 능력 또는 질병 경과와 변화를 보편적으로 대신하는 지표로 검증되지 않았다.

이 범주들을 혼동하는 것이 상업적 NAD 진료에서 발생하는 핵심 해석 오류이다.

6.3 전혈 NAD와 노화

최근의 가장 엄격한 반대 근거는 일곱 개의 독립적인 인체 코호트에서 검증된 UHPLC-고분해능 질량분석법을 사용한 Trętowicz 연구진의 연구에서 나온다. 전혈 NAD는 연령 및 생활습관 중재에 걸쳐 매우 안정적으로 유지되었고, NR 보충 후에는 예상대로 증가했다 [43]. 이 결과는 전혈 NAD가 노출 표지자라는 해석을 뒷받침하는 동시에, 노화 상태 표지자로 사용하는 것에는 의문을 제기한다.

이전의 인체 연구가 단순히 ‘틀린’ 것은 아니다. 서로 다른 코호트, 검체 기질 또는 조직을 측정했다. 1,518명을 대상으로 한 연구에서는 전혈 NAD와 연령의 연관성이 성별에 따라 달랐고, 남성에서 감소가 더 뚜렷했다 [44]. 인체 골반 부위 피부 검체에서는 산화 스트레스 및 PARP 활성화와 연결된 연령 관련 조직 NAD 감소가 나타났다 [45]. 인 자기공명 분광법 연구는 뇌 NAD에서 연령 관련 차이나 생리적 연관성을 시사하지만, 측정 규모가 작고 방법에 의존하며 혈액 측정과 서로 대체할 수 없다 [46]. 과학적으로 올바른 종합은 보편적인 감소 곡선이 아니라 조직별 이질성이다.

6.4 구획을 구분하는 측정

유전적으로 암호화된 생체센서는 핵, 세포질 및 미토콘드리아에서 유리 NAD를 각각 측정할 수 있고 이들 풀이 서로 다르게 반응함을 보여 준다 [47]. 동위원소 추적과 SLC25A51의 실험적 조절은 미토콘드리아 NAD가 더 넓은 세포 체계의 완충 작용이나 재분포에 기여할 수 있음도 보여 준다 [1,2,30,48]. 이 도구들은 통상적인 임상 검사는 아니지만 추론의 경계를 규정한다. 전신 수준의 측정만으로는 증상과 관련된 세포 내 구획을 특정할 수 없다.

6.5 최소 보고 기준

과학적 해석을 목적으로 하는 Clinic Terrain의 모든 NAD 측정에는 다음 사항을 기록해야 한다. 공복 또는 식후 상태, 하루 중 채취 시각, 최근 운동과 음주, 채취관, 대사 반응 정지 또는 동결까지의 시간, 보관 온도와 동결·해동 이력, 검체 기질과 분획, 분석법, 내부 표준물질, 단위, 검사실 참조 절차 및 마지막 노출과의 시간적 관계이다. 연속 측정값은 가능하면 동일한 검체 기질과 방법으로 얻어야 한다.

측정학적 결론: 혈액 NAD의 상승은 생화학적 노출을 확인할 수 있다. 그러나 이것만으로 NAD 결핍을 진단하거나, 결핍 위치를 특정하거나, 미토콘드리아 전달을 입증하거나, 임상적 이득을 보증할 수는 없다.

7. 노화와 지속적인 소모의 문제

연령에 따른 NAD 변화는 모든 조직이나 사람에서 균일하지 않으며, 널리 유통되는 고정 비율의 연령별 감소 도표는 과학적으로 정당화하기 어렵다. 일곱 코호트를 다룬 2026년 연구에서는 전혈에서 의미 있는 연령 관계가 발견되지 않았지만 [43], 다른 인체 연구들은 조직, 성별 또는 방법에 따른 연관성을 보고했다 [44–46]. 따라서 연령만으로 NAD 결핍을 진단하거나 특정 나이가 되면 NAD가 반드시 일정 비율로 떨어진다고 환자에게 말하는 것은 부적절하다. 노화는 기전적 위험 맥락이지, 생년월일에서 도출되는 검사실 진단이 아니다.

그러나 기전적으로는 여러 원인이 충분히 뒷받침된다. 다양한 노화 모델에서 CD38 발현과 NAD 분해효소 활성이 증가한다. 노화세포가 분비하는 인자는 대식세포와 다른 비노화세포에서 CD38을 유도할 수 있다. 생쥐 조직에서는 CD38 양성 염증세포의 축적이 연령 관련 NAD 감소에 기여한다 [3–5]. DNA 손상은 PARP 수요를 높일 수 있다. 만성 면역 활성화는 소비를 늘리는 동시에 트립토판 대사의 방향을 바꿀 수 있다. NAMPT 활성 저하, 일주기 조절의 변화, 대사 과부하 및 미토콘드리아 기능 장애도 회복을 제한할 수 있다. 실험 체계에서 NAMPT 발현과 세포 NAD는 일주기 조절에 따라 진동한다. 이는 수면 시각과 일주기 교란을 생활습관의 부차적 사항이 아니라 잠재적 조절 요인으로 다룰 기전적 이유가 된다 [52]. SARM1은 별도의 신경성 소모 경로를 더한다. 손상으로 NMN/NAD 비율이 높아지면 자체 NAD 분해효소가 활성화되어, 축적 대사의 붕괴를 더욱 증폭시키는 양성 되먹임을 일으킬 수 있다 [51]. 이 기전은 실험적 신경세포 및 축삭 손상 모델에서 확립된 것이며, 브레인 포그의 일반적인 설명은 아니다.

여기서 중요한 치료 원칙이 도출된다. 소모를 조절하지 않은 채 보충하면 일시적인 생화학적 교정은 가능해도 지속적인 회복으로 이어지지 않을 수 있다. 염증 활성, 수면 부족, 알코올 노출, 지속 감염, 혈당 과부하, 약물 영향 또는 치료되지 않은 내분비 기능 장애가 계속 수요를 높인다면 NAD에 반복 노출시켜도 얻는 이득은 점점 줄어들 수 있다.

따라서 임상에서 처음 물어야 할 것은 ‘NAD를 얼마나 투여할 것인가?’가 아니라 ‘이 환자에게 NAD가 부족해질 가능성이 있는 이유는 무엇이며, 어떤 조직에서 어떤 기전으로 제한이 생기는가?’이다.

8. 정맥 NAD+: 이 투여 경로가 입증하는 것과 입증하지 못하는 것

8.1 급성 세포의 노출

정맥 투여는 위장관 흡수를 우회하고 직접적인 혈관 내 노출을 만든다. 이는 약리학적으로 맞는 설명이다. 그러나 ‘세포 생체이용률 100%’라는 표현을 정당화하지는 않는다. 세포 내 전달을 주장하기에 앞서, 주입된 분자는 여전히 혈관 내 분포, 혈관 내피와의 접면, 세포외 대사, 신장에서의 처리 및 세포표면 효소의 영향을 받는다.

주요 인체 대사체학 예비 연구에서는 여덟 명이 약 $3 \mu\text{mol}/\text{min}$ 의 속도로 여섯 시간에 걸쳐 NAD+ 750 mg을 투여받았다 [6]. 적어도 초기 두 시간 동안에는 그 주입 속도에서 투여된 NAD+가 혈장에서 빠르고 완전하게 제거되었다. 니코틴아미드, ADP-리보스 관련 생성물 및 메틸화 니코틴아미드 배설이 증가하는 대사물 양상은 세포외 분해와 일치했다. 이 연구는 주입된 기질의 대사를 보여 준다. 온전한 NAD가 특정 조직이나 세포소기관에 얼마나 들어갔는지는 확립하지 않는다.

8.2 내약성은 주입 속도에 따라 달라지는 정보이다

2026년 후향적 연구는 상업적 진료 환경에서 나흘 연속 시행한 정맥 NAD+ 500 mg 투여와 정맥 NR 투여를 비교했다 [7]. 정맥 NAD+에서는 주입 중 중등도 이상의 위장관 증상, 흉부 압박감 및 심박수 증가가 더 많았고, 그 결과 평균 주입 시간이 정맥 NR보다 길었다. 증상은 주입 후 소실되었다. 실제 진료에서의 내약성 근거로 유용하지만, 후향적 설계, 소규모 표본, 선택 효과 및 탐색적 평가변수라는 한계가 있다.

주입 속도에 대한 불내성을 단순한 불편으로 치부해서는 안 된다. 이는 약력학적 정보이다. 투여 속도가 빨라질 때 나타나고 속도를 낮추면 줄어드는 증상은 세포외 최고 노출이나 빠른 대사물 생성이 중요함을 시사한다. 실무적 대응은 모든 사람에게 동일한 시간표를 적용하는 것이 아니라, 속도를 개별 조절하고 재평가하는 것이다.

8.3 아직 입증되지 않은 사항

정맥 NAD+ 자체를 피로, 브레인 포그, 건강한 노화, 중독 회복 또는 ‘세포 재생’에 보편적으로 적용할 수 있는 치료로 확립한 견고한 대조 임상 결과 시험은 없다. NAD 관련 중재에 대한 2026년 체계적 문헌고찰에서는 경구 전구체의 일관된 생화학적 표적 관여가 확인되었지만, 노화 방지 또는 웰니스 목적의 정맥 또는 근육 내 NAD+ 자체에 대해서는 선정 기준에 맞는 임상 결과 시험이 없었다 [8].

이러한 부재가 개별 환자가 이득을 얻을 수 없음을 입증하는 것은 아니다. 다만 임상의가 출판된 집단 수준의 임상 결과 근거만으로 사용을 정당화할 수 없다는 뜻이다. 임상적 사용은 사전에 목표와 반증 기준을 정한, 기전적으로 일관되고 모니터링되는 치료적 시험으로 규정해야 한다.

8.4 정맥 NAD+의 타당한 역할

정맥 NAD+는 더 넓은 회복 프로그램 안에서 급성 노출을 담당하는 구성 요소로 이해하는 것이 가장 적절하다. 타당하게 설명할 수 있는 장점은 조절된 투여, 직접적인 혈관 내 노출, 즉각적인 속도 조절 및 면밀한 관찰 가능성이다. 아직 해결되지 않은 요소는 조직 전달, 최적 용량, 최적 빈도, 지속적인 기능 효과 및 반응자의 표현형이다.

따라서 이 경로는 마법도 아니고 무의미한 것도 아니다. 환자 선정, 제제 품질, 주입 속도, 병행 중재의 구성 및 측정된 반응에 따라 가치가 결정되는 별개의 약리학적 노출이다.

9. 지속적 공급을 위한 경구 NR과 NMN

경구 전구체의 동태와 근거 양상은 정맥 NAD⁺와 실질적으로 다르다. 경구 NR과 NMN은 단순히 정맥 주입보다 약한 형태가 아니라, 대사 경로에 지속적으로 공급되는 기질이다.

9.1 생화학적 표적 관여

최초의 인체 약동학 연구는 NR 100, 300 및 1,000 mg의 단회 경구 투여 후 혈액 NAD 대사체군이 용량에 따라 변화함을 보여 주었고, NAAD를 효과적인 보충의 민감한 표지자로 확인했다 [49]. 이후 여러 인체 무작위시험에서도 경구 NR이 용량에 따라 전혈 NAD 관련 대사물을 높이는 것으로 나타났다 [9-12]. 건강한 중년 및 고령 성인에서 매일 NR을 투여하면 순환 NAD 대사물이 증가했으며, 수 주 동안 대체로 내약성이 좋았다. 고령 남성에게 21일 동안 1,000 mg/day를 투여했을 때 골격근 NAD 대사체군과 전사체의 염증 관련 양상은 변했지만, 미토콘드리아의 생체에너지 기능은 개선되지 않았다 [12]. 과체중 또는 인슐린 저항성이 있는 대상자를 다룬 다른 시험에서는 대사체군에 대한 작용은 확인되었으나 인슐린 감수성이나 골격근 미토콘드리아 호흡은 개선되지 않았다 [13,14].

NMN 시험에서도 순환 대사체군에 대한 표적 관여가 나타난다. 당뇨병 전단계인 폐경 후 여성을 대상으로 한 소규모 무작위시험에서, 열 주 동안 250 mg/day를 투여하자 인슐린 자극에 의한 근육 포도당 이용과 신호 전달이 개선되었다 [15]. 다만 방법론적 비평에서는 기저 간 지방량의 군 간 불균형이 상당하다고 지적했고, 이는 광범위한 인과 해석에 대한 확신을 낮춘다 [16]. 다른 연구에서는 보행 속도, 수면 지표, 체중, 혈압 또는 동맥 경직도에서 신호가 나타났지만, 일차 평가변수에서 효과가 없는 경우도 있었고 코호트도 작았다 [17-19]. 2024년까지의 메타분석에서는 주로 기간이 짧고 규모가 작은 시험들을 종합했을 때 NAD 관련 생체표지자의 일관된 증가가 확인되었으나, 공복 혈당, 인슐린, HbA1c 또는 지질 결과의 신뢰할 만한 개선은 없었다 [20,21]. 고혈압 환자 54명을 대상으로 NR 1,000 mg/day를 여섯 주간 사용한 예비 연구에서는 대조군과 비교해 일차 평가변수인 주간 수축기 혈압이 개선되지 않았다. 맥파전달속도와 야간 혈압 결과는 경향 수준 또는 사후 분석에 머물렀다 [56].

단기 안전성 자료는 여러 상황으로 확장되고 있지만 장기 유효성을 확정하지는 못한다. 무작위 제I상 연구에서는 파킨슨병 환자 스무 명에게 네 주간 NR 3,000 mg/day를 투여했다 [40]. 급성 신장 손상에서 NR과 프테로스티벤을 병용한 소규모 용량 증량 연구는 생화학적 표적 관여와 단기 내약성을 기록했지만, 치료적 유효성을 확립하도록 설계된 연구는 아니었다 [41]. 이들 연구는 관찰된 노출 범위를 넓히지만 통상적인 고용량 사용을 정당화하지는 않는다.

9.2 뇌 노출

NAD⁺PARK 제I상 시험에서는 NR 1,000 mg/day를 30일간 투여했을 때 내약성이 좋았고, 인 자기공명분광법으로 측정한 뇌 NAD가 개인별로 다양한 정도로 증가했으며, 뇌 대사와 염증 표지자도 변화했다고 보고했다 [22]. 별도의 급성 분광법 연구에서는 건강한 지원자 열 명에게 NR 900 mg을 투여한 네 시간 후 뇌 NAD가 증가했다 [23]. 2026년 제I상 약동학 연구에서는 열두 명에게 NR 또는 NMN을 1,200 mg/day로 투여한 결과, 혈액에서 더 느린 축적이 나타나 약 두 주 후 평형 수준에 도달했고 네 주 후에는 뇌에서도 측정 가능한 증가가 보고되었다 [24]. 이들 연구는 혈액만 측정하는 단계를 넘어섰다는 점에서 중요하지만, 여전히 규모가 작고 지속적인 인지적 이득을 확립하지는 않는다.

9.3 기능적 결과의 이질성이 대사 경로의 실패를 뜻하지는 않는다

효과가 없다고 명확히 보고한 연구는 모델을 약화시키기보다 더 정교하게 만든다. 신체 기능이 저하된 고령자 14명에게 트립토판, 니코틴산 및 니코틴아미드 혼합물을 32일 동안 투여했을 때 근육의 메틸니코틴아미드는 증가했지만, 근육 NAD, 미토콘드리아 호흡 또는 운동 효율은 증가하지 않았다 [53]. 55-80세 성인 32명에게 NR 1,000 mg과 프테로스티벤 200 mg을 매일 투여하자 전혈 NAD 관련 대사물은 증가했으나, 실험적 손상 후 근육 줄기세포 동원, 근력 회복 또는 조직학적 재생은 개선되지 않았다 [54]. 경도인지장애(MCI) 환자 20명을 대상으로 한 예비 연구에서는 NR이 혈액 NAD를 2.6배 높였지만 인지는 변하지 않았다 [55]. 이들 시험은 노출, 조직 상태 및 결과를 따로 보고해야 하는 이유를 보여 준다.

인체 연구에서 반복되는 양상은 일관된다.

- 생화학적 표적 관여는 흔하다.
- 일부 조건에서는 조직 표적 관여가 입증된다.
- 기능적 이득은 다양하게 나타난다.
- 광범위한 노화 방지 결과는 입증되지 않았다.

이는 논리적 모순이 아니다. NAD의 제한 상태가 기능을 결정하는 유일한 요소가 아니며, 모든 환자에서 주된 병목도 아닐 수 있음을 의미한다. 철 결핍, 갑상선 기능 장애, 수면무호흡증, 조절되지 않는 염증, 열량 부족, 약물 영향 또는 주요 우울장애가 피로를 유발하는 환자에게 NAD 증강만으로 정상화를 기대해서는 안 된다.

9.4 지속적 공급의 구성

급성 중재 사이에 대사 경로로 지속적인 기질 공급을 유지하는 것이 임상 목표라면 경구 NR이나 NMN을 병행할 수 있다. 선택은 내약성, 제품 정체성, 실제 연구된 용량, 복약 순응도, 측정된 반응 및 개연성 있는 대사 경로의 병목을 바탕으로 해야 한다. 경로 그림에서 NAD와 가깝다는 사실이나 흡수에 관한 마케팅 주장만으로 결정해서는 안 된다.

10. 일탄소 대사, 니코틴아미드 처리 및 조건부 TMG 사용

10.1 생화학적 연결

NAD 소비 반응은 니코틴아미드를 방출한다. 니코틴아미드는 NAMPT를 통해 재활용되거나 니코틴아미드 N-메틸전이효소(NNMT)에 의해 메틸화될 수 있다. NNMT는 S-아데노실메티오닌(SAM)의 메틸기를 니코틴아미드로 옮겨 N1-메틸니코틴아미드와 S-아데노실호모시스테인(SAH)을 생성한다. 따라서 이 반응은 NAD 대사회전을 메티오닌 회로 및 세포의 메틸기 공여체 수급과 연결한다 [25].

TMG, 즉 베타인은 주로 간과 신장에서 베타인-호모시스테인 메틸전이효소를 통해 메틸기를 제공하여 호모시스테인을 메티오닌으로 전환할 수 있다. 이는 실제로 존재하는 생화학 경로이다. 그러나 NAD, NR 또는 NMN을 투여받는 모든 사람에게 메틸기 고갈이 생기거나 TMG가 필요하다는 사실을 입증하지는 않는다.

10.2 인체 근거는 자동적인 보충을 뒷받침하지 않는다

파킨슨병 환자 29명을 대상으로 한 이중눈가림 위약대조 분석에서, 고용량 NR의 단기 사용은 흔한 MTHFR 변이가 있는 참여자를 포함해 DNA 메틸화 항상성에 유해한 변화를 일으키지 않았다 [26]. 더 장기간의 NR 연구에서도 일탄소 대사의 교란이 일관되게 나타나지는 않았다 [10,11]. 이들 결과는 NAD 전구체를 사용하면 반드시 ‘메틸기가 소진된다’는 보편적 주장을 반박한다.

한편 정맥 NAD 대사체학 연구에서는 메틸화된 니코틴아미드 배설의 증가가 관찰되었고 [6], NNMT 반응 자체도 생화학적으로 확립되어 있다. 따라서 대사회전이 높거나, 메틸기 공급이 빠듯하거나, 호모시스테인이 상승해 있거나, 간에서의 처리가 달라진 상황에서는 조건부 부담이 발생할 가능성이 있다.

10.3 TMG의 이득과 대가

무작위 연구 근거는 베타인이 호모시스테인을 낮출 수 있음을 보여 준다. 한 메타분석에서는 4 g/day 이상을 여섯 주 이상 사용했을 때 통합 감소량이 약 1.23 $\mu\text{mol/L}$ 였다 [27]. 다른 종합 분석은 더 낮은 용량에서도 효과를 발견했으나, 높은 노출에서는 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤의 증가도 확인했다 [28]. 대조 연구들에서는 6 g/day를 여섯 주간 사용한 후 LDL 콜레스테롤이 약 0.36 mmol/L, 중성지방이 약 0.14 mmol/L 증가했다 [29].

따라서 TMG는 의례적으로 덧붙이는 무해한 보조제가 아니다. 생화학적 목적이 있고, 이득에 수반되는 변화를 측정할 수 있는 표적 중재이다.

10.4 Clinic Terrain의 입장

다음 중 하나 이상에 해당하면 TMG를 고려한다.

- 호모시스테인이 높거나 상승하는 경우
- 전구체 누적 노출이 높고 메틸화 니코틴아미드의 처리가 증가한 경우
- 식이 콜린 또는 베타인 섭취가 적거나 단백질과 메티오닌 공급이 부적절한 경우
- 교정이 필요한 엽산, 비타민 B12 또는 비타민 B6 부족이 있는 경우
- 일탄소 대사의 처리를 변화시키는 간 관련 또는 유전적 요인이 있는 경우
- 더 직접적인 설명을 평가한 뒤에도, 지속적인 NAD 표적 노출 중 이득이 줄어드는 재현 가능한 임상 양상이 있는 경우

지질 수치가 악화되거나, 생화학적 필요성이 없거나, 여러 병행 물질 때문에 인과관계가 불분명해지거나, 더 상위 원인에 해당하는 결핍의 교정만으로 충분하다면 TMG 사용을 재검토한다.

결론: TMG는 조건부로 메틸기 공급을 지원하는 병행 중재이며, 모든 NAD 프로그램에 자동으로 포함되는 요소가 아니다.

11. NAD-5D 임상 추론 모델

Clinic Terrain은 투여 행위에만 초점을 맞춘 추론을 방지하기 위해 다섯 영역으로 이루어진 모델을 제안한다.

11.1 결핍

NAD가 제한된 상태라는 판단을 무엇이 뒷받침하는가? 근거에 연령과 염증 부담을 포함할 수 있지만, 표현형, 식이, 알코올 노출, 약물, 수면, 대사 상태 및 장기 기능까지 살펴야 한다. 가능하다면 직접적인 대사체 측정이나 대리 지표 측정도 포함한다. 증상만으로는 특이성이 부족하다.

11.2 전달

어떤 기질을 어떤 경로로, 어느 속도와 용량으로, 얼마나 오래 전달하는가? 정맥 NAD⁺, 경구 NR 및 경구 NMN은 서로 다른 노출이다. 제품 정체성과 실제 전달 용량도 이 영역에 속한다.

11.3 분포

임상 가설이 참이라면 어느 조직과 구획에 도달해야 하는가? 어떤 직접 측정이나 타당한 대리지표로 표적 관여를 확인할 것인가? 전혈 NAD가 곧 뇌나 미토콘드리아의 측정값인 것은 아니다.

11.4 소모

어떤 과정이 NAD 풀을 소비하거나 다른 방향으로 돌리고 있을 수 있는가? 관련 영역에는 CD38 관련 염증, PARP 활성화와 DNA 손상, 산화 스트레스, 감염, 대사 과부하, 불량한 수면, 알코올, 운동과 회복의 불균형, NNMT를 통한 니코틴아미드 처리 및 기타 경쟁적인 대사 수요가 포함된다.

11.5 입증된 반응

생화학적 수준, 생리적 수준 및 환자에게 중요한 결과 수준에서 재현 가능한 반응이 있었는가? 반응이 지속되었는가? 용량 또는 주입 속도와 관계가 있었는가? 중단하면 효과가 사라지고 재투여하면 다시 나타났는가? 객관적 표지자가 예측한 방향으로 변했는가? 어떤 결과가 나오면 현재의 작업 가설을 반증할 수 있는가?

이 모델은 각 영역이 곱셈처럼 함께 작용한다는 관점을 의도적으로 취한다. 전달이 잘 이루어졌다고 해서 잘못된 결핍 가설, 관련 없는 분포, 조절되지 않은 소모 또는 반응의 부재가 자동으로 보완되지는 않는다.

12. 임상 표현형과 검증 가능한 가설

12.1 피로와 에너지 저하

피로는 NAD 결핍의 진단이 아니다. 타당한 NAD 표적 가설을 세우려면 흔하면서도 중요한 원인들이 평가되었다는 근거가 필요하다. 빈혈과 철 상태, 갑상선 기능, 수면의 양과 질, 감염 또는 염증, 혈당 조절 이상, 영양의 적절성, 약물 영향, 심폐 기능의 제한, 기분장애 및 과도한 훈련이 이에 해당한다.

피로가 대사 스트레스, 회복 부진, 감염 후 변화, 연령 관련 저하 또는 이전 NAD 표적 노출에 대한 재현 가능한 반응과 연결되어 있다면 NAD 관련 요소의 개연성이 높아진다. 그 경우에도 인상만으로 판단하지 말고 기능적 측정을 통해 반응을 검증해야 한다.

12.2 브레인 포그와 인지 증상

NR 연구는 인체에서 뇌 NAD를 변화시킬 수 있음을 확립했다 [22–24]. 그러나 비특이적인 브레인 포그가 대체로 뇌 NAD 부족 때문에 발생한다고 입증한 것은 아니다. 수면 장애, 불안, 우울증, 갑상선 기능 장애, 철 또는 B12 결핍, 바이러스 감염 후 염증, 혈당 변동, 약물 영향 및 신경퇴행성 질환은 여전히 경쟁하는 설명이다.

유용한 중단 측정에는 표준화된 증상 척도, 처리 속도 또는 주의력 과제, 수면 지표, 업무 수행 기능 및 중재와의 시간적 관계가 포함될 수 있다. 일시적으로 머리가 맑아지는 느낌도 임상적으로 의미가 있지만, 질병 경과와 변화와 동등하지는 않다.

12.3 대사 기능 장애

일부 NMN 시험에서는 인슐린 감수성 신호가 나타났지만, 통합 분석에서는 통상적인 혈당 및 지질 지표에 대한 효과가 대체로 없었다 [15,20,21]. 2026년 혈압 메타분석에서는 통합 결과상 이완기 혈압이 소폭 감소하고 특정 연령군에서 수축기 혈압 신호가 나타났으나, 근거는 여전히 예비 수준이었다 [42]. 올바른 결론은 보편적 유효성이나 보편적 실패가 아니라 조건에 따라 달라진다는 것이다. 기저 대사 표현형, 조직 NAD의 제한 상태, 기간 및 병행한 생활습관 변화가 반응을 조절할 가능성이 크다.

12.4 회복과 신체 수행 능력

인체 시험에서는 골격근 NAD 대사물과 아세틸카르니틴 처리의 변화가 나타나지만, 미토콘드리아 호흡, 인슐린 감수성 및 수행 능력 결과는 변하지 않는 경우가 많다 [12-14]. 따라서 수행 능력에 관한 주장은 생체표지자에서 추정할 것이 아니라 해당 수행 영역을 직접 측정해야 한다.

12.5 건강한 노화

NAD 대사는 미토콘드리아 기능 장애, 유전체 불안정성, 영양 감지의 변화, 세포 노화 및 염증을 포함한 여러 노화 특징과 맞닿아 있다. 이러한 대사망 차원의 관련성 때문에 NAD는 노화과학의 중요한 표적이 된다. 그러나 혈액 NAD를 높이면 인체 노화가 느려지거나 수명이 늘어나거나 생물학적 나이 시계가 되돌아간다는 사실이 확립된 것은 아니다. 적절한 목표는 측정하지 않은 젊어짐을 약속하는 것이 아니라, 구체적으로 정의한 기능을 유지하거나 회복하는 것이다.

13. 종양학: 일괄 금지도, 근거 없는 안심도 피해야 한다

정상세포와 악성세포 모두 NAD를 필요로 한다. 종양은 NAMPT 매개 재활용, 미토콘드리아 NAD 수송, PARP 활성화 및 NAD가 지원하는 스트레스 저항성에 의존할 수 있다. SLC25A51은 여러 암에서 발현이 증가하며, 실험 체계에서 미토콘드리아 대사와 종양 성장을 유지할 수 있다 [31]. NAMPT 의존성은 여러 종양 모델에서 치료적으로 공략할 수 있는 취약점이다 [32,33]. 2022년 동물 연구에서는 삼중음성 유방암 모델에 NR을 보충했을 때 암 발생 비율과 뇌 전이가 증가했다고 보고했다 [34]. 2026년 췌장암 연구에서는 비타민 B3 유도체가 실험 모델에서 항암화학요법 저항성을 지원할 수 있음을 확인했다 [35].

이 관계가 한 방향으로만 작용하는 것은 아니다. 다른 모델에서는 NAD 전구체가 DNA 손상을 예방하거나 치료 반응을 개선했다고 보고한다 [36,37]. 겉보기의 이러한 모순은 생물학적으로 개연성이 있다. NAD 회복이 어떤 상황에서는 정상 조직을 보호하고, 다른 상황에서는 발암을 촉진하는 결핍을 교정하며, 또 다른 상황에서는 이미 형성된 종양의 대사적 회복력을 지원할 수 있기 때문이다.

따라서 Clinic Terrain은 상황에 따라 다음과 같이 판단한다.

- 활동성 암 또는 최근 치료한 암이 있으면 종양학적 맥락을 반영한 검토가 필요하다.
- 종양 유형, 치료 기전 및 시점이 중요하다.
- NAD 표적 중재를 본질적으로 암을 촉진하거나 본질적으로 항암 작용을 하는 것으로 표현해서는 안 된다.
- 세포독성 치료, PARP 표적 치료 또는 대사 표적 치료와 병용할 때에는 기전을 명시적으로 검토해야 한다.
- 불확실성은 구호 수준의 두려움이 아니라 개별화된 위험 분석으로 이어져야 한다.

이 입장은 자동적인 배제나 일괄적인 안심보다 과학적으로 더 타당하다.

14. 과학적 중재의 일부로서 조제 제제

투여한 물질의 특성이 충분히 규명되지 않으면 임상 결론을 해석할 수 없다. 따라서 제제 품질은 행정적 장식이 아니라 인과 추론의 일부이다.

환자별로 조제한 NAD 관련 제제의 최소 과학 기록에는 다음 내용이 포함되어야 한다.

- 공급자 및 보관·인계 이력
- 제조 배치와 로트 식별 정보
- 해당 로트와 연결된 시험성적서
- 확인시험 및 정량 분석
- 불순물 구성과 관련 잔류물
- 비경구 투여 물질의 무균성 및 엔도톡신 관리
- 보관 조건, 차광 및 온도 이력
- 재구성 기록, 희석액, 최종 농도 및 조제 후 사용기한 설정의 근거
- 육안 검사 및 권한을 가진 약무 전문가의 출고 승인
- 실제 투여한 정확한 용량, 속도, 시점 및 모든 중단 사항
- 동일 배치와 종단적으로 연결된 이상사례 및 반응 기록

시험성적서는 장식용 PDF로 취급해서는 안 된다. 분석 물질의 정체성, 시험법, 허용 기준, 검사실, 날짜 및 배치 연결 관계를 읽고 검증할 수 있어야 한다. 일반적인 성적서나 실제 투여한 로트와 연결되지 않는 문서는 제품 정체성을 확립할 수 없다.

Clinic Terrain이 원료를 조달하고 제제를 조제할 때 이러한 추적 가능성이 있어야 관찰된 내약성이나 효과를 명확히 정의된 물질과 임상 기록에서 연결할 수 있다. 이는 정체가 명시되지 않은 ‘NAD 수액’을 근거로 추론하는 것보다 과학적으로 우수하다.

15. 측정과 종단적 반응

15장과 16장은 기전적 틀을 전향적 관찰로 옮긴다. 사전 정의한 가설, 측정 가능한 결과, 시간적 귀속, 반사실적 평가 및 명시적인 중단 기준을 다룬다. 재현 가능한 관찰이 과학적 방법의 일부이기 때문에 포함한 것이며, 행정적 또는 상업적 업무 절차로 제시하는 것은 아니다.

15.1 기저 상태 모델

기저 상태 평가는 무차별적인 검사 묶음이 아니라 가설에 따라 구성해야 한다. 표현형에 따라 다음 영역이 관련될 수 있다.

- 전혈구검사, 철 지표 및 B12·엽산 상태
- 신장 및 간 기능
- 공복 혈당, 인슐린, HbA1c 및 지질 검사
- 갑상선 기능
- 맥락을 고려해 해석한 염증 표지자

- 메틸기 공여 지원을 고려할 때의 호모시스테인
- 수면, 활동 및 회복 자료
- 표준화된 증상 및 기능 측정
- 이용 가능하고 분석적으로 신뢰할 수 있는 경우 NAD 대사체군 또는 관련 연구 측정

15.2 급성 주입 기록

기록에는 제형, 로트, 농도, 용량, 시작과 종료 시각, 속도 변화, 활력징후, 증상, 대응 조치 및 회복이 포함되어야 한다. 임상적으로 의미 있는 속도 조절이 있었다면 ‘내약성이 좋았음’이라는 기록만으로는 부족하다.

15.3 반응의 위계

- 노출 확인: 의도한 물질과 용량이 전달되었다.
- 생화학적 표적 관여: 관련 대사물 또는 대리지표가 변했다.
- 기능적 작용: 생리 또는 수행 능력이 변했다.
- 환자의 이득: 목표 증상이나 능력이 의미 있게 개선되었다.
- 지속성: 개선이 급성 비특이적 효과의 범위를 넘어 유지되었다.

15.4 반증 기준

다음의 경우 작업 가설을 수정해야 한다.

- 적절하게 전달된 노출을 반복해도 목표 반응이 없는 경우
- 기능적 또는 지속적인 변화 없이 일시적인 주관적 효과만 나타나는 경우
- 생체표지자는 변하지만 예측한 생리적 효과가 나타나지 않는 경우
- 이상반응이 목표 이득을 초과하는 경우
- 경쟁하는 다른 진단이 표현형을 더 잘 설명하는 경우
- 근거가 약한 초기 설명을 유지하기 위해 점점 더 복잡한 구성이 필요한 경우
- NAD 표적 노출과 무관하게, 확인된 다른 병목을 교정했을 때 환자가 개선되는 경우

반응하지 않는다는 사실도 정보이다. 이는 자동적인 용량 증량으로 이어질 것이 아니라 모델의 범위를 좁히는 데 사용해야 한다.

16. 전향적 임상 지식 축적 프로토콜

16.1 목적

Clinic Terrain의 임상 지식 시스템은 관찰을 무작위 배정으로 표현하지 않으면서, 일상 진료를 분석 가능한 종단 근거로 전환해야 한다. 목적은 어떤 기저 상태의 조합, 투여 경로 및 용량·속도 양상이 재현 가능한 이득, 무반응 또는 불내성과 연결되는지를 파악하고, 성립하지 않는 가설을 드러내는 것이다.

16.2 최소 전향적 자료 항목

환자의 각 진료 에피소드에는 서로 연결된 다섯 층위가 포함되어야 한다.

- 기저 임상 상태: 적응증, 기간 및 중증도, 경쟁 진단, 수면, 영양, 알코올, 활동 및 최근 감염, 약물과 보충제 노출, 간·신장·혈액·갑상선·혈당 상태 및 메틸화 관련 맥락.
- 중재 정체성: 출처, 로트, 시험성적서(CoA) 연결, 함량 분석, 조제 기록, 희석액, 농도, 용량, 투여 경로, 속도, 시점, 병행 중재 및 모든 주입 중단.
- 즉각적인 약리 반응: 활력징후, 증상 발생과 소실, 주입 속도와 관계, 구제 조치 및 퇴실까지의 시간.
- 목표 결과: 노출 전에 선택한 환자에게 중요한 일차 결과 하나, 이차 기능 및 생화학 결과, 측정 도구와 임상적으로 의미 있는 기준값.
- 중단 상태: 사전 정의한 간격의 추적, 지속성, 경구 지속 공급의 순응도, 이상사례, 소모 관련 변수의 변화 및 임상적으로 적절한 경우 중단과 재투여.

16.3 진료의 깊이

서비스 제공 중심의 에피소드는 노출과 안전성을 기록한다. 간단한 진료는 범위가 명확한 적응증, 흔한 경쟁 원인 및 목표 결과를 추가한다. 심층 진료는 전체 기전 가설, 구획과 소모 모델, 검사실 맥락, 중단 계획 및 중단 기준을 구축한다. 빈약한 기록 때문에 분석의 확신이 부풀려지지 않도록 소프트웨어는 진료의 깊이를 명시적으로 표시해야 한다.

16.4 사전 정의한 반응 유형

- 생화학적 반응만 있는 경우: 목표 대사물은 변하지만, 사전 정의한 기능 결과 또는 환자에게 중요한 결과는 나타나지 않는다.
- 급성 임상 반응: 노출 관찰 기간 내에 목표 결과가 개선되지만 지속성은 확립되지 않았다.
- 지속 반응: 개선이 사전 정의한 기준값을 넘고 추적 시에도 유지된다.
- 주입 속도로 제한되는 반응: 잠재적 이득과 함께 재현 가능한 속도 의존적 불내성이 나타나므로 노출 전략을 수정해야 한다.
- 무반응: 적절한 노출에도 의미 있는 목표 반응이 없다.
- 판정 불가: 자료 누락, 중요한 병행 중재, 순응도 부족 또는 조절되지 않은 경쟁 사건 때문에 원인을 귀속할 수 없다.

이 범주는 통합 분석 전에 정의한 결정 규칙에 따라 부여해야 한다. 자료를 살펴본 뒤 유리한 관찰을 하나라도 찾았다면 이유로 ‘반응자’라 불러서는 안 된다.

16.5 인과 추론의 엄격성

일상 진료의 종단 자료는 평균으로의 회귀, 기대 효과, 동시 치료, 자연 회복 및 선택적 추적의 영향을 받기 쉽다.

Clinic Terrain은 반복적인 기저 측정, 고정된 추적 기간, 사전 지정 결과 기준값, 개인 내 단절 시계열, 안전한 경우 중단과 재투여, 배치 연결, 무반응자의 빠짐없는 기록 및 결측의 명시적 기록을 통해 추론을 강화할 수 있다. 시스템은 부정적인 관찰도 긍정적인 관찰과 같은 충실도로 보존해야 한다.

16.6 연구 산출물

처음으로 타당하게 제시할 수 있는 출판물은 후향적 성공률 주장이 아니라 전향적 관찰 코호트 또는 방법론 논문이어야 한다. 결과를 보고하기 전에 자료 사전, 결정 규칙에 따른 반응 정의, 결측 자료 처리 규칙, 이상사례 분류 및 통계 계획을 공개해야 한다. 이후 표현형별 분석을 통해 NAD-5D에서 도출한 가설을 검증할 수 있으며, 이때 임상 실무를 홍보용 근거로 바꾸어서는 안 된다.

17. 인체 근거 일람

중재	대상 집단과 설계	노출	직접 뒷받침되는 결과	중요한 한계
정맥 NAD+ [6]	성인 8명, 공개 대사체학 예비 연구	6시간에 걸쳐 750 mg	혈장에서 빠르게 제거됨, 하위 NAD 대사물 및 소변 MeNAM	대조군 없음, 조직 전달이나 임상적 유효성 결과 없음
정맥 NAD+ 대 정맥 NR [7]	상업적 진료 환경의 후향적 코호트	매일 500 mg, 총 4회	정맥 NAD+에서 주입 속도를 제한하는 증상이 더 많고 주입 시간이 더 길었음	후향적, 소규모, 탐색적 생체표지자
NR [11]	건강한 중년 및 고령 성인, 무작위 교차 시험	1,000 mg/day, 6주	전혈 NAD 대사체군 증가, 대체로 양호한 내약성	소규모, 탐색적 임상 결과
NR [12]	고령 남성 12명, 무작위 교차 시험	1,000 mg/day, 21일	골격근 대사체군과 전사체 변화	미토콘드리아 생체에너지 기능 개선 없음
NR [13]	인슐린 저항성이 있는 비만 남성, 무작위 시험	2,000 mg/day, 12주	골격근 NAD 또는 미토콘드리아에 의미 있는 이득 없음	특정한 남성 대사 표현형에 한정
NR [14]	과체중 또는 비만 성인 13명, 교차 시험	1,000 mg/day, 6주	근육 대사물과 아세틸카르니틴 변화	인슐린 감수성 또는 미토콘드리아 기능 개선 없음
NMN [15]	당뇨병 전단계인 폐경 후 여성 25명, 무작위 시험	250 mg/day, 10주	근육 인슐린 감수성과 신호 전달 개선	소규모, 중요한 기저 간 지방량 불균형
NMN [18]	고령 성인 60명, 무작위 시험	250 mg/day, 12주	혈액 NAD 증가, 이차 결과인 보행과 수면에서 신호	일차 평가변수인 스텝 운동 결과에 차이 없음, 후원사 직원 참여
NMN [19]	건강한 중년 성인 36명, 무작위 시험	250 mg/day, 12주	NAD 대사물에 대한 표적 관여, 동맥 경직도에서 경향	맥파전달속도(PWV)의 유의한 군 간 차이 없음

중재	대상 집단과 설계	노출	직접 뒷받침되는 결과	중요한 한계
NR [22]	새로 진단된 파킨슨병 환자 30명, 무작위 제I상 시험	1,000 mg/day, 30일	개인별로 다양한 뇌 NAD 증가와 다중 오믹스 변화	제I상, 임상적 유효성을 평가할 검정력 없음
NR [23]	건강한 성인 10명, 급성 분광법 연구	900 mg 단회	4시간 후 뇌 NAD 증가	매우 소규모, 급성 관찰, 임상 평가변수 없음
NR/NMN [24]	건강인 및 파킨슨병 참여자 12명, 제I상 약동학 연구	1,200 mg/day, 4주	약 2주 후 혈액에서 평형 수준, 약 4주 후 뇌 NAD 증가	매우 소규모, 탐색적
NR [38]	롱코비드 참여자 58명, 무작위시험	2,000 mg/day, 최대 20주	NAD 2.6–3.1배 증가	유의한 인지적 이득 없음, 높은 탈락률
NR [39]	만성폐쇄성폐질환(COPD) 환자 40명, 무작위시험	6주	위약 대비 객담 IL-8 감소	특정 질환에 한정, 기능적 의미는 후속 관찰 필요
니아신 당량 혼합물 [53]	신체 기능이 저하된 고령자 14명, 무작위 교차시험	니아신 당량 207.5 mg/day, 32일	근육 MeNAM 증가	근육 NAD, 호흡 및 운동 효율에서 효과 없음
NR + 프테로스티벤 [54]	55–80세 성인 32명, 무작위시험	NR 1,000 mg + PT 200 mg/day, 유도 손상 전과 손상 후 30일간	전혈 NAD 관련 대사물 증가	근육 줄기세포, 근력 회복 또는 조직학적 재생에 효과 없음
경도인지장애(MCI)에서 NR [55]	고령 성인 20명, 무작위 예비 시험	1,000 mg/day까지 증량, 10주	혈액 NAD 2.6배 증가, 이상사례 증가 없음	인지 변화 없음, 뇌혈류(CBF) 결과는 다중 비교를 고려한 기준을 충족하지 못함
파킨슨병에서 고용량 NR [40]	참여자 20명, 무작위 제I상 시험	3,000 mg/day, 4주	혈액 NAD 최대 5배 증가, 중등도 또는 중증 이상사례 없음	증상 신호에 레보도파 투여 시점의 교란, 발명자들이 특허를 공시함
전혈 NAD 측정학 [43]	일곱 개의 독립적인 인체 코호트	관찰 및 생활습관 중재 자료	전혈 NAD는 연령과 생활습관에 걸쳐 안정적, NR 후에는 변화	노출 표지자로의 사용은 뒷받침하나 노화 생체표지자로의 사용에는 의문을 제기함

18. 주장, 근거, 반대 근거 대조표

핵심 주장	뒷받침하는 근거	반대 근거 또는 해석의 경계	확실성
NAD는 산화환원 대사의 중심이며 PARP, 시르투인 및 CD38에 의해 소비된다	확립된 생화학, 세포 연구	총량만으로는 대사 흐름이나 구획을 설명할 수 없음	확립됨
포유류 미토콘드리아의 NAD 유입은 SLC25A51에 의해 조절된다	유전학 및 수송 연구 [1,2]	인체 중재 연구에서는 이를 직접 측정하는 경우가 드물	기전은 확립됨, 임상 적용은 미해결
염증과 세포 노화는 CD38 관련 NAD 손실을 유발할 수 있다	조직 및 동물 연구 [3-5]	인체에서의 크기와 개인차는 여전히 불확실함	기전이 뒷받침됨
정맥 NAD+는 직접적인 혈관 내 노출을 만든다	투여 경로의 정의, 인체 주입 연구 [6]	온전한 분자의 세포 내 또는 미토콘드리아 전달을 확립하지는 않음	노출은 확립됨, 분포는 미해결
정맥 NAD+는 세포에서 ‘생체이용률 100%’이다	적절한 근거 없음	빠른 세포외 대사와 혈장에서의 소실 [6]	세포 수준의 주장으로서는 반박됨
경구 NR/NMN은 순환 NAD 관련 대사물을 높인다	여러 무작위 대조시험과 문헌고찰 [8-12,15,17-21]	기능적 결과는 이질적임	표적 관여는 확립됨
혈액 NAD를 높이면 반드시 에너지, 인지 또는 노화가 개선된다	보편적으로 적용할 적절한 근거 없음	여러 기능 시험과 메타분석에서 효과 없음 [13,14,20,21,38,53-55]	보편적 주장으로서는 반박됨
전혈 NAD는 생물학적 노화의 생체표지자이다	이전 인체 연구들의 이질적인 연관성 [44-46]	검증된 분석법을 사용한 일곱 코호트 분석에서 연령에 따른 안정성이 확인됨 [43]	검증되지 않음, 보편적 주장으로서는 반박됨
NR/NMN은 지속적 공급을 위한 병행 중재로 사용할 수 있다	지속적인 경구 투여 동태와 조직 표적 관여 [11,12,22-24]	최적 물질과 반응자 표현형은 미해결	조건부로 뒷받침됨

핵심 주장	뒷받침하는 근거	반대 근거 또는 해석의 경계	확실성
NAD 표적 노출은 반드시 메틸기 공여체를 고갈시킨다	NNMT 기전상 부담이 발생할 개연성은 있음 [25]	인체 NR 연구에서 메틸화 교란이 발견되지 않음 [26]	보편적 주장으로서는 반박됨, 조건부 위험은 남음
모든 NAD 중재에는 TMG를 함께 사용해야 한다	적절한 근거 없음	지질에 대한 대가와 보편적 메틸화 교란의 부재 [26-29]	보편적 주장으로서는 반박됨
활동성 암에서는 기전을 고려한 주의가 필요하다	종양의 NAD 의존성과 맥락에 따른 실험 결과 [31-37]	일부 모델에서는 보호 효과나 치료 강화 효과가 나타남	뒷받침됨, 맥락 의존성이 매우 높음

19. 논의

현재 인체 연구에서 도출할 수 있는 가장 강한 결론은 NAD 회복이 ‘효과가 있다’거나 ‘효과가 없다’는 것이 아니다. 지속적인 기능 변화보다 생화학적 표적 관여를 만들어 내기가 더 쉽다는 것이다. 이 양상은 임상 추론을 실망시키는 것이 아니라 개선하는 데 사용되어야 한다.

해당 경로는 생물학적으로 실재한다. 측정의 문제도 그만큼 실재한다. 2026년 다중 코호트 분석은 전혈 NAD를 손쉽게 노화 시계로 사용하는 관행을 뒤집으면서도 노출 표지자로서의 유용성은 유지한다 [43]. 이 구분은 중요한 진전이다. 접근하기 쉬운 검체에서 결핍 진단을 만들어 내지 않으면서 생화학적 엄격성을 유지할 수 있게 한다.

경구 전구체는 흔히 NAD 대사체군을 변화시킨다. 뇌와 골격근에서의 표적 관여도 측정되었다. 정맥 NAD+는 빠르게 대사되며 고유한 내약성 양상을 보인다. 이 사실 중 어느 것도 비특이적 증상을 NAD 결핍의 증거로 취급하거나 표준 용량을 보편적인 해결책으로 사용하는 것을 정당화하지 않는다.

NAD 표적 중재를 가장 생산적으로 임상에 활용하는 방법은 환자를 더 풍부하게 설명하는 모델 안에서 범위가 정해진 실험으로 사용하는 것이다. 이를 위해서는 의심되는 병목을 확인하고, 그 병목에 맞는 투여 경로를 선택하며, 제품 품질을 관리하고, 목표 반응을 측정하며, 예측한 반응이 나타나지 않으면 가설을 포기할 수 있어야 한다.

NAD-5D 모델은 이러한 엄격성을 형식화한다. 결핍 영역은 증상에 제품을 바로 대응시키는 오류를 방지한다. 전달 영역은 분자와 경로를 구분한다. 분포 영역은 혈액 측정을 조직의 증거로 가장하지 못하게 한다. 소모 영역은 회복시킨 NAD 풀을 계속 소비할 수 있는 생물학적 과정에 주의를 기울이게 한다. 입증된 반응 영역은 프로그램을 종단적으로 추적하고 반증할 수 있게 만든다.

이 틀은 병행 중재의 위치도 명확히 한다. 경구 NR 또는 NMN은 더 느리고 지속적인 동태를 가지므로 급성 노출 이후 지속적인 공급을 제공할 수 있다. 메틸화 맥락상 필요하다면 TMG는 재메틸화를 지원할 수 있다. 어느 병행 중재도 자동적으로 포함해서는 안 된다. 여러 물질을 관행적으로 함께 사용하면 무엇이 이득을 만들었는지, 무엇이 해를 일으켰는지, 무엇이 불필요한지를 확인하기 어려워진다.

이 접근은 대조 인체 자료를 배척하지 않으면서도 순수하게 규제나 시험 위계에만 의존하는 모델과 다르다. 무작위 시험은 연구 대상 집단에서 인과 효과를 추정하는 강력한 수단이다. 그러나 화학, 수송, 조직 분포 또는 개인의 종단적 반응에 관한 지식을 얻는 유일하게 허용되는 출처는 아니다. 마찬가지로 정교한 생화학적 추론도 가치가 있지만, 측정하지 않은 환자 결과를 주장할 수는 없다.

따라서 지향하는 기준은 어느 극단보다도 엄격하다. ‘승인되지 않았으므로 무의미하다’도 아니고, ‘기전적으로 그럴듯하므로 임상적으로 입증되었다’도 아니다.

20. 결론

NAD+ 회복은 인체의 생화학적 표적 관여가 입증되어 있지만 임상 적용의 검증은 아직 불완전한, 신뢰할 만한 기전 연구 분야이다. 과학적 가치는 합성, 수송, 구획화, 소비, 산화환원 상태, 투여 경로, 조직 및 환자의 임상적 배경이 이루는 대사망에 있다.

정맥 NAD+는 급성 혈관 내 노출을 제공하지만 빠르게 대사되고 내약성 때문에 주입 속도가 제한될 수 있으며, 광범위한 웰니스 주장을 뒷받침하는 견고한 대조 임상 결과 근거가 부족하다. 경구 NR과 NMN은 지속적으로 투여하면 순환 NAD 관련 측정값을 높일 수 있고, 일부 연구에서는 조직이나 뇌의 관련 측정값도 높였으므로 지속적 공급을 위한 합리적인 도구이다. 기능적 효과는 이질적이며 연구된 대상 집단과 평가변수를 넘어 일반화해서는 안 된다. 메틸기 공여

지원이 필요한 경우 TMG는 기전적으로 일관된 선택이지만, 자동적인 사용은 인체 메틸화 자료 및 TMG 자체의 지질에 대한 대가와 상충한다.

Clinic Terrain의 입장은 모든 환자에게 NAD 표적 치료를 해야 한다는 것이 아니다. 의심되는 결핍, 전달 경로, 조직 분포, 지속적인 소모 및 측정된 반응이 일관되고 반응 가능한 하나의 체계를 이룰 때 이 중재를 합리적으로 사용할 수 있다는 것이다.

임상적 핵심 결론

일반적인 피로, 인지 증상 또는 웰니스에 NAD⁺ 전구체나 정맥 NAD⁺를 보편적으로 권하는 것은 과학적으로 일관되지 않다. NAD의 제한 상태가 보편적 진단이 아니며 생화학적 표적 관여도 보편적인 임상 반응이 아니기 때문이다. 개별화된 사용은 명확한 기전 가설, 명시적인 목표 결과, 객관적이거나 재현 가능한 반응 측정, 품질이 관리된 물질 및 증량 전에 확립한 중단 기준을 갖춘 구조화된 치료적 시험으로 규정될 때 일관성을 갖는다. 반응의 부재는 하나의 결과이지, 가설을 무기한 유지하라는 요청이 아니다.

이 입장은 변명도, 규제 앞에서의 후퇴도 아니다. 대사 경로의 생물학에서 직접 도출되는 결론이다. NAD 회복의 임상적 가치는 결핍, 전달, 분포, 소모 및 입증된 반응에 달려 있다.

21. 저자 기여, 공시 및 검증

저자 및 기여: Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit의 임상 연구자 Valentine Wibowo는 이 모노그래프를 구상하고, 근거를 종합하고, 결과를 해석하고, 원고를 작성하였다. 최종본을 승인했으며 연구물의 진실성과 온전성에 대한 책임을 수락한다.

의학적 검토: dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH는 원고의 의학적 일관성, 임상 해석 및 안전성 서술을 검토하고 최종본을 승인하였다. 이 내부 의학적 검토를 독립적인 외부 동료심사로 제시하지 않는다.

이해상충 및 기관 관계: Valentine Wibowo는 개인적인 금전적 이해상충이 없음을 선언한다. 저자는 Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit에 소속되어 있다. Clinic Terrain과 Klinik Pratama Cepat Sehat는 NAD⁺ 관련 임상 서비스를 제공한다. 투명성을 위해 이러한 기관 관계를 공개한다. 의학 검토자 역시 개인적인 금전적 이해상충이 없음을 선언하며 같은 임상 기관에 소속되어 있다. 저자의 보수와 원고의 결론 모두 NAD⁺ 관련 서비스의 상업적 성과를 조건으로 하지 않았다.

연구비: 이 모노그래프를 위한 외부 과학 연구비는 받지 않았다. Clinic Terrain과 Klinik Pratama Cepat Sehat가 기관의 시간과 자원을 제공하였다.

전산 도구의 지원: 문헌 정리, 일관성 점검, 참고문헌 대조 및 문장 편집에 전산 도구를 활용하였다. 이 도구들은 저자가 아니다. Valentine Wibowo가 원고를 검토하고 승인했으며, 정확성, 해석 및 진실성과 온전성에 대한 책임을 수락한다.

환자 자료와 윤리: 이 모노그래프는 환자 단위 자료, 개인을 식별할 수 있는 환자 정보 또는 새로 수행한 인간 대상 연구를 보고하지 않는다. 따라서 연구윤리 승인과 프로토콜 등록은 이 작업에 적용되지 않았다.

참고문헌 검증 진술: PubMed 식별자, 논문 제목 및 핵심 서지 기록 59건 모두를 해당 PubMed 기록과 대조하였다. 중요한 정량적 주장은 색인된 초록을 기준으로 확인했으며, 해석에 필요한 경우에는 접근 가능한 원문도 확인하였다. 초록 수준의 검증을 원문 검증으로 표현하지 않는다. 이 검증은 서지 정보의 일치와 인용 출처가 보고한 내용을 확인한 것이며, 해당 연구를 독립적으로 재현한 것은 아니다.

확인 서명: 저자 선언과 의학 검토 승인에 서명이 완료되었다.

개정 정책: 근거 검색과 주장 대조표는 최소한 매년 다시 검토하며, 중요한 인체 시험, 안전성 신호 또는 중재 체계의 변화가 있을 때에도 갱신한다.

22. 참고문헌

- [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, Braidly N, Bennett J, Broom S, et al. A Pilot Study Investigating Changes in the Human Plasma and Urine NAD⁺ Metabolome During a 6 Hour Intravenous Infusion of NAD. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:257. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00257. PMID: 31572171. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31572171/>
- [7] Reyna K, Heinzen G, Patel N, Ritter M, Siojo A, Legere H, et al. Intravenous infusion of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) versus nicotinamide riboside (NR): a retrospective tolerability pilot study in a real-world setting. *Front Aging.* 2026;7:1652582. DOI: 10.3389/fragi.2026.1652582. PMID: 41704678. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41704678/>
- [8] Gallagher C, Emmanuel OO. NAD⁺ supplementation for anti-aging and wellness: A PRISMA-guided systematic review of preclinical and clinical evidence. *Ageing Res Rev.* 2026;116:103057. DOI: 10.1016/j.arr.2026.103057. PMID: 41655607. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41655607/>
- [9] Dellinger RW, Santos SR, Morris M, Evans M, Alminana D, Guarente L, et al. Repeat dose NRPT (nicotinamide riboside and pterostilbene) increases NAD⁺ levels in humans safely and sustainably: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *NPJ Aging Mech Dis.* 2017;3:17. DOI: 10.1038/s41514-017-0016-9. PMID: 29184669. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184669/>
- [10] Conze D, Brenner C, Kruger CL. Safety and Metabolism of Long-term Administration of NIAGEN (Nicotinamide Riboside Chloride) in a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial of Healthy Overweight Adults. *Sci Rep.* 2019;9(1):9772. DOI: 10.1038/s41598-019-46120-z. PMID: 31278280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31278280/>
- [11] Martens CR, Denman BA, Mazzo MR, Armstrong ML, Reisdorph N, McQueen MB, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD⁺ in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun.* 2018;9(1):1286. DOI: 10.1038/s41467-018-03421-7. PMID: 29599478. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599478/>
- [12] Elhassan YS, Kluckova K, Fletcher RS, Schmidt MS, Garten A, Doig CL, et al. Nicotinamide Riboside Augments the Aged Human Skeletal Muscle NAD⁺ Metabolome and Induces Transcriptomic and Anti-inflammatory Signatures. *Cell Rep.* 2019;28(7):1717-1728.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.07.043. PMID:

31412242. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31412242/>

[13] Dollerup OL, 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, Verhoef P, Zock PL, Katan MB. Effect of homocysteine-lowering nutrients on blood lipids: results from four randomised, placebo-controlled studies in healthy humans. *PLoS Med.* 2005;2(5):e135. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020135. PMID: 15916468. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15916468/>
- [30] Luongo TS, Eller JM, Lu MJ, Niere M, Raith F, Perry C, et al. SLC25A51 is a mammalian mitochondrial NAD⁺ transporter. *Nature.* 2020;588(7836):174-179. DOI: 10.1038/s41586-020-2741-7. PMID: 32906142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906142/>
- [31] Li Y, Bie J, Zhao L, Song C, Zhang T, Li M, et al. SLC25A51 promotes tumor growth through sustaining mitochondria acetylation homeostasis and proline biogenesis. *Cell Death Differ.* 2023;30(8):1916-1930. DOI: 10.1038/s41418-023-01185-2. PMID: 37419986. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37419986/>
- [32] Navas LE, Carnero A. Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD) Metabolism as a Relevant Target in Cancer. *Cells.* 2022;11(17):2627. DOI: 10.3390/cells11172627. PMID: 36078035. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36078035/>
- [33] Lucena-Cacace A, Otero-Albiol D, Jiménez-García MP, Muñoz-Galvan S, Carnero A. NAMPT Is a Potent Oncogene in Colon Cancer Progression that Modulates Cancer Stem Cell Properties and Resistance to Therapy through Sirt1 and PARP. *Clin Cancer Res.* 2018;24(5):1202-1215. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2575. PMID: 29203587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203587/>
- [34] Maric T, Bazhin A, Khodakivskyi P, Mikhaylov G, Solodnikova E, Yevtodiyeenko 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, Søgner 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/>