



CLINIC TERRAIN

Wetenschappelijke monografie

Het herstel van NAD+ optimaliseren

Verbruik beheersen, methyldonoren in balans houden en
mitochondriale benutting begrijpen vanuit het mechanisme

Versie 1.1

22 literatuurbronnen

15 hoofdstukken

Bewijs bijgewerkt tot 2026-08-13

www.clinicterrain.com/nl/onderzoek/nad/optimalisatie

Samenvatting

Herstel van NAD⁺ wordt vaak teruggebracht tot toediening: kies een voorloper of infundeer het dinucleotide en neem vervolgens aan dat het toegediende materiaal een blijvende intracellulaire functie oplevert. Dat model is onvolledig. Blootstelling in de bloedbaan krijgt te maken met extracellulaire omzetting, weefselverdeling en transport tussen compartimenten. Tegelijkertijd gaat enzymatisch verbruik door. De redoxwaarde hangt bovendien af van de stofwisselingssystemen die substraten oxideren en reducerende equivalenten overdragen.

Deze monografie beschrijft een biochemisch kader voor het optimaliseren van NAD⁺-herstel, zonder een vaste combinatie supplementen tot universeel voorschrift te maken. Zij onderzoekt voorwaardelijke interventies: actief verbruik beheersen, voorlopers blijven aanvoeren, de balans van methylendonoren bij nicotinamideafvoer bewaken, mitochondriale benutting via citroenzuurcyclus en elektronentransportketen, en de magnesiumafhankelijke route van ATP en NAD⁺ naar NADP(H). CD38, PARP, sirtuïnen, NNMT, SLC25A51, NAD-kinase, co-enzym Q en lipoaatafhankelijke dehydrogenasecomplexen worden volgens hun precieze causale rol behandeld. Apigenine, TMG, NR, NMN, magnesium, PQQ, ubiquinol en R-alfa-liponzuur zijn geen onderling uitwisselbare of automatisch noodzakelijke aanvullingen.

De volgorde volgt de causaliteit. Moleculaire identiteit en reactiechemie komen eerst, gevolgd door het celmechanisme, haalbare blootstelling, farmacologie in vivo en samenhangende fysiologie. Interventiestudies bij mensen toetsen als laatste de vertaling voor de werkelijk onderzochte toedieningsweg, dosis, populatie en uitkomstmaat. Het resultaat is een weerlegbaar kader: welke beperkende stap kan bij een persoon relevant zijn, en welke waarneming zou die veronderstelling verzwakken?

Kernbevindingen

01 · Toediening bewijst nog geen benutting

Rechtstreekse blootstelling in de bloedbaan verandert de toegangsroute, maar bewijst niet dat het intacte molecuul cellen of mitochondriën bereikt of ATP-productie oplevert.

02 · Verbruik kan de aanvoer overtreffen

CD38, PARP, sirtuïnen en andere NAD-verbruikende enzymen kunnen herstel tijdelijk maken als de onderliggende vraag actief blijft.

03 · Aanvullingen zijn voorwaardelijk

Apigenine, NR, NMN, TMG, co-enzym Q, PQQ en lipoaat beantwoorden elk een andere causale vraag. Uit NAD-biochemie volgt geen algemene supplementcombinatie.

04 · Methylering draait om de stofstroom

NNMT verbindt nicotinamideafvoer met SAM, SAH en homocysteïne. Deze reactie bewijst echter geen algemene uitputting van methyl donors.

05 · Mitochondriën hebben een complete keten nodig

Het NAD⁺/NADH-paar, SLC25A51, dehydrogenasen, co-enzym Q, zuurstof en fosforyleringscapaciteit vormen een gekoppeld systeem.

06 · Magnesium vormt een biochemische verbinding, geen bewijs van betere opname

MgATP en magnesiumafhankelijk NAD-kinase verbinden NAD⁺ met NADP(H), maar bewijzen geen verhoogde celopname of groter klinisch effect van een infuus.

07 · De respons moet het model kunnen weerleggen

Een aanvulling is alleen te rechtvaardigen als de verwachte biochemische of functionele uitkomst vooraf wordt bepaald en opnieuw wordt beoordeeld.

Inhoud

1. Reikwijdte en wetenschappelijke benadering
2. Toediening, verdeling en intracellulaire werking
3. De routes van actief NAD⁺-verbruik
4. CD38-modulatie en de precieze plaats van apigenine
5. Doorlopende aanvoer: NR en NMN als voorlopers
6. Nicotinamideafvoer en de balans van methyl donors
7. Van NADH naar elektronenoverdracht: co-enzym Q
8. Lipoaatafhankelijke dehydrogenasen en R-alfa-liponzuur
9. PQQ en mitochondriale biogenese
10. Magnesium, MgATP en de NADP(H)-route
11. Redoxgerelateerde timing en glutathion
12. Samenhangende fysiologie: de uitgangssituatie bepaalt de beperking
13. Beslismatrix op basis van het mechanisme
14. De hypothese tijdens de follow-up proberen te weerleggen
15. Wetenschappelijke conclusie

1. Reikwijdte en wetenschappelijke benadering

Dit is een mechanistische monografie, geen behandelmenu. Het onderwerp is het biochemische vraagstuk na een poging de beschikbaarheid van NAD⁺ te verhogen: wat bepaalt of een kortdurende of aanhoudende aanvoer standhoudt, het relevante compartiment bereikt en bijdraagt aan een bruikbare redoxstroom? Die vraag is specifiek en moeilijker dan de vraag of NAD⁺ biologisch belangrijk is. NAD⁺ is onmisbaar, maar dat gegeven wijst niet de beperkende stap bij een bepaalde persoon aan.

De bewijshiërarchie begint bij identiteit en chemie. Een molecuul moet chemisch zijn gekarakteriseerd voordat een effect eraan wordt toegeschreven. Reactiostoichiometrie en enzymspecificiteit bepalen wat kan gebeuren. Het celmechanisme bepaalt waar de reactie plaatsvindt. Farmacologie onderzoekt of de relevante concentratie die plek lang genoeg bereikt. Samenhangende fysiologie onderzoekt hoe concurrerende routes de uiteindelijke toestand veranderen. Waarnemingen bij mensen komen als laatste en toetsen alleen de volledige, daadwerkelijk uitgevoerde veronderstelling. Een negatieve eindwaarneming kan de vertaling onder bepaalde omstandigheden weerleggen zonder een aangetoonde chemische reactie ongedaan te maken. Een positieve waarneming kan geen ontbrekend mechanisme creëren.

Optimaliseren betekent daarom niet zo veel mogelijk stoffen toevoegen. Het betekent de meest aannemelijke beperking opsporen, de kleinste interventie kiezen waarmee die kan worden getoetst, en effecten aan hun oorzaak kunnen blijven toeschrijven. Automatische combinaties verminderen het wetenschappelijke inzicht: een verandering kan niet aan één bestanddeel worden gekoppeld en een ongunstig verloop kan mechanistisch niet worden geïsoleerd.

2. Toediening, verdeling en intracellulaire werking

Intraveneuze toediening omzeilt opname via het maagdarmkanaal en geeft rechtstreekse blootstelling in de bloedbaan. Zij omzeilt niet de plasmaverdeling, het endotheel, ecto-enzymen, verwerking door de nieren of weefseltransport. In de humane metabolische infusiestudie verdween NAD⁺, toegediend met ongeveer 3 micromol per minuut, gedurende minstens de eerste twee uur snel uit het plasma. Latere metaboliet- en urinepatronen pasten bij glycohydrolase- en pyrofosfataseactiviteit [2]. De causale conclusie is extracellulaire verwerking van het toegediende substraat, niet onmiddellijke verzadiging van iedere intracellulaire voorraad.

Compartimentering is doorslaggevend. NAD-voorraden in cytosol, celkern en mitochondriën wisselen informatie uit, maar vormen geen homogeen reservoir. SLC25A51 is nodig voor mitochondriaal NAD-transport in menselijke cellen. Verlies ervan vermindert mitochondriaal NAD⁺ en NADH, verstoort de van complex I afhankelijke ademhaling en verlaagt de stofstroom door de citroenzuurcyclus [1]. Mitochondriale toegang is dus een gereguleerd transportvraagstuk. Een stijgende NAD-gerelateerde bloedmarker kan daarom niet worden gelijkgesteld aan herstelde mitochondriale redoxcapaciteit.

Oraal NR en NMN leveren verschillende ingangen tot het netwerk. Hun verwerking hangt af van chemische identiteit, vertering, opname, extracellulaire omzetting en de aanwezige transporters en kinasen. Aanhoudende blootstelling aan voorlopers kan continuïteit bieden, maar is geen

zwakkere kopie van een infuus. Een acute toediening en doorlopende toevoer aan een stofwisselingsroute beantwoorden verschillende farmacologische vragen.

3. De routes van actief NAD⁺-verbruik

NAD⁺ wordt niet alleen gerecycled tussen geoxideerde en gereduceerde vorm, maar ook onomkeerbaar verbruikt. PARP splitsen NAD⁺ tijdens ADP-ribosylering, sirtuïnen gebruiken het bij deacylering, CD38 hydrolyseert NAD-gerelateerde substraten en SARM1 kan na letsel een ernstige uitputting in axonen veroorzaken. Herstel kan dus mislukken door onvoldoende aanvoer, beperkte verdeling, gestoorde benutting of aanhoudend overmatig verbruik.

CD38 is een belangrijke verbruiksroute doordat zijn NADaseactiviteit de immuuntoestand, senescentie en extracellulaire NAD-gerelateerde stofwisseling verbindt. Verouderingsmodellen tonen ophoping van CD38-positieve immuuncellen in vetweefsel en lever. Ontstekingsignalen die samenhangen met senescentie veroorzaken die ophoping; ingrepen in CD38 veranderen de NAD- en NMN-spiegels in weefsel [3,4]. De causale keten omvat daarmee enzymidentiteit, substraatverbruik, cellulaire oorsprong en weefselgevolgen.

Ook deze keten heeft grenzen. CD38 verklaart niet algemeen een laag energieniveau, concentratieproblemen of biologische veroudering. PARP-behoefte, verstoorde slaap, alcohol, ontstekingsziekte, infectie, metabole overbelasting, onvoldoende substraten, medicatie en een verstoorde balans tussen belasting en herstel kunnen andere of samenkomende verbruiksroutes veroorzaken. Een rationeel programma onderzoekt welke route aannemelijk en meetbaar is, in plaats van iedere patiënt als CD38-hoog te bestempelen.

4. CD38-modulatie en de precieze plaats van apigenine

Apigenine is een flavon met meerdere moleculaire werkingen. Onderzoek aan gezuiverd enzym en cellen laat remming van de NADaseactiviteit van CD38, verhoging van intracellulair NAD⁺ en gewijzigde eiwitacetylering zien bij micromolaire proefconcentraties [5]. De biochemische mogelijkheid is dus reëel: apigenine kan CD38 onder gedefinieerde testomstandigheden remmen. Ook het celmechanisme is samenhangend waar voldoende vrij apigenine CD38 bereikt en CD38 wezenlijk bijdraagt aan NAD-verbruik.

Dat valideert niet vanzelf een orale dosis in milligrammen. Formulering, opname, conjugatie, first-passmetabolisme, vrije concentratie, weefselverdeling en duur bepalen of het experimentele remmingsbereik in het relevante compartiment wordt benaderd. Het bereik van 50 tot 100 mg dat soms in supplementprotocollen voorkomt, kan niet uitsluitend door dezelfde molecuulnaam het effect overnemen van recombinant enzym, celkweek of intraperitoneale toediening.

Apigenine is in het organisme ook geen selectief instrument om CD38 te onderzoeken. Het beïnvloedt ontstekingsignalen, calciumstromen en andere enzymsystemen. Recent onderzoek in menselijke monocyt en macrofagen vond onderdrukking van NLRP3-activering die onafhankelijk van CD38 bleef bestaan [6]. Deze tegenbevinding ontkent CD38-remming niet,

maar voorkomt dat elk verderop gelegen effect aan CD38 wordt toegeschreven. De verdedigbare positie is voorwaardelijk: apigenine is een mechanistisch samenhangende kandidaat voor een CD38-gerichte interventie, mits formulering en blootstelling duidelijk zijn en een voorspelde respons niet wordt verward met bewijs van selectieve werking op het doelwit.

5. Doorlopende aanvoer: NR en NMN als voorlopers

Nicotinamideriboside en nicotinamidemononucleotide kunnen het hergebruiknetwerk voeden, maar hun routes zijn enzymafhankelijk. NR moet door NR-kinasen tot NMN worden gefosforyleerd. In sommige systemen wordt NMN vóór opname extracellulair tot NR gedefosforyleerd; elders kunnen weefsel-specifieke transportmechanismen bijdragen. NMNAT-enzymen zetten beide routes voort naar NAD⁺. De beperkende stap is daarom niet de afgedrukte positie van een voorloper in een schema, maar diens identiteit, blootstelling en de enzymcapaciteit van het weefsel.

Humane studies laten zien dat oraal NR NAD-gerelateerde bloedmetabolieten, waaronder NAAD, kan verhogen en onder bepaalde omstandigheden weefselmetabolomen kan veranderen. Dat toont biochemische activiteit. Het bewijst niet dat een individueel symptoom door NAD wordt beperkt of dat ieder weefsel hetzelfde herstel krijgt. Continuïteit is het meest samenhangend wanneer na een acute interventie een aanhoudende toevoer volgt waarvan de biochemische en functionele gevolgen van andere veranderingen kunnen worden gescheiden.

Een aanvullende voorloper moet daarom worden gekozen tegen een specifieke beperking: onvoldoende substraatblootstelling, gebrekkige therapietrouw, intolerantie, gestoorde omzetting, actief verbruik of weefselverdeling. Als geen daarvan is vastgesteld, kan toevoeging alleen meetbare metabolieten verhogen zonder de beperkende fysiologie te corrigeren.

6. Nicotinamideafvoer en de balans van methyl donororen

NAD-verbruikende reacties maken nicotinamide vrij. Dit kan via NAMPT worden hergebruikt of door nicotinamide-N-methyltransferase worden gemethyleerd. NNMT draagt een methylgroep van S-adenosylmethionine over aan nicotinamide en vormt N1-methylnicotinamide en S-adenosylhomocysteïne. De reactie verbindt NAD-omzet met de methioninecyclus en kan zowel de beschikbaarheid van voorlopers als het door SAM en SAH bepaalde methyleringsmilieu veranderen [7]. Verhoogde uitscheiding van gemethyleerd nicotinamide tijdens intraveneuze NAD⁺-blootstelling laat zien dat deze afvoerroute bij mensen stofstroom kan verwerken [2].

TMG, of betaïne, kan via betaïne-homocysteïne-methyltransferase de remethylering van homocysteïne tot methionine ondersteunen, vooral in lever en nier. Dit is een gedefinieerde reactie. Zij biedt een rationele, voorwaardelijke rol bij hoog of stijgend homocysteïne, marginale aanvoer van methyl donororen, onvoldoende B-vitaminestatus, veel cumulatieve nicotinamideafvoer of een veranderde balans door leververwerking.

Het bestaan van deze reactie bewijst niet dat elke NAD-gerichte interventie methylendonoren uitput. Evenmin bewijst het dat TMG automatisch vóór ieder infuus nodig is. Betaïne kan homocysteïne verlagen, maar dosisafhankelijke lipide-effecten zijn eveneens waargenomen [8,9]. Folaat, B12, B6, choline, eiwit- en methionineaanvoer, leverfunctie en uitgangslipiden moeten worden meegewogen. TMG is daarmee een gerichte ingreep in de stofstroom, geen rituele aanvulling.

7. Van NADH naar elektronenoverdracht: co-enzym Q

NAD⁺ neemt bij substraatoxidatie reducerende equivalenten op en wordt NADH. Bij mitochondriaal complex I geeft NADH elektronen af aan de ademhalingsketen. Co-enzym Q, of ubiquinon, is een vetoplosbare redoxdrager die elektronen ontvangt van complex I en II en doorgeeft aan complex III. Alleen de aanwezigheid van NAD⁺ garandeert dus geen elektronentransport. Dehydrogenaseactiviteit, membraanpotentiaal, ademhalingscomplexen, beschikbaarheid van co-enzym Q, zuurstof en ATP-synthase moeten gekoppeld functioneren.

De biochemische rol van co-enzym Q als elektronendrager staat vast. De afzonderlijke aanname dat orale ubiquinolsuppletie de via NAD beoogde functie verbetert, vereist aanvullende farmacologie: uitgangstatus, formulering, darmopname, lipoproteïne-transport, weefselopname en endogene synthese. Een biochemische behoefte aan co-enzym Q is niet hetzelfde als een algemeen tekort aan co-enzym Q.

De juiste gevolgtrekking is voorwaardelijk. Ubiquinol kan relevant zijn wanneer de voorraad elektronendragers aannemelijk beperkt is, medicatie of ziekte de synthese beïnvloedt of een gemeten functioneel verloop de hypothese ondersteunt. Het hoort niet te worden beschreven als verplichte stofwisselingsuitrusting voor iedere ontvanger van NAD⁺.

8. Lipoaatafhankelijke dehydrogenasen en R-alfa-liponzuur

Lipoaat is covalent gebonden aan enzymcomplexen die oxidatieve decarboxylering uitvoeren. Pyruvaatdehydrogenase en alfa-ketoglutaatdehydrogenase verbinden koolstof uit de glycolyse en de citroenzuurcyclus met de vorming van acetyl-CoA, succinyl-CoA en NADH. Lipoamide wordt tijdens katalyse gereduceerd en vervolgens door lipoamidedehydrogenase geoxideerd, waarbij NAD⁺ tot NADH wordt gereduceerd. Dit is een rechtstreeks biochemisch raakvlak tussen lipoaatchemie en het NAD-redoxpaar.

R-alfa-liponzuur als supplement is met die chemie verwant, maar niet identiek aan een enzymgebonden lipoylcofactor. Opname, activering, mitochondriale verwerking en inbouw onderscheiden een toegediend molecuul van de prosthatische groep die al aan een dehydrogenasecomplex is bevestigd. R-alfa-liponzuur heeft bovendien redox- en signaalwerkingen buiten cofactorvervanging.

Toevoeging is daarom alleen mechanistisch samenhangend als de voorgestelde beperking concreet is: gestoorde pyruvaatoxidatie, een bepaalde oxidatieve toestand, gebrekkige

lipootverwerking of een andere gedefinieerde metabole verbinding. De algemene uitspraak dat R- α -liponzuur nodig is voor NAD⁺-assimilatie vermengt verschillende causale niveaus en moet worden vermeden.

9. PQQ en mitochondriale biogenese

Pyrroloquinolinequinon kan redoxsignalering en mitochondriale biogenese beïnvloeden in celsystemen. Experimenteel onderzoek verbindt PQQ-blootstelling met CREB-fosforylering, meer PGC-1 α -expressie, nucleaire respiratoire factoren en mitochondriale transcriptiesystemen [12]. Dit identificeert een signaalroute waardoor de mitochondriale hoeveelheid of weerbaarheid kan veranderen.

PQQ is geen humane mitochondriale elektronentransportcofactor vergelijkbaar met NAD of co-enzym Q. Biologische classificatie, blootstelling en doelspectrum moeten precies blijven. Een sterker biogenesesignaal staat ook niet gelijk aan functionele nieuwe mitochondriën. Integriteit van mitochondriaal DNA, eiwitimport, membraanopbouw, mitofagie, substraatvoer en ademhalingsbehoefte bepalen of meer organellen nuttig zijn.

PQQ kan daarom een hypothesegestuurde signaalinterventie zijn, maar geen verplicht onderdeel van een NAD-infuus. De voorspelde uitkomst moet worden vastgelegd, bijvoorbeeld verandering in een gevalideerd functioneel of metabool verloop. Als die uitblijft, hoort dat de reden voor voortzetting te verzwakken.

10. Magnesium, MgATP en de NADP(H)-route

Magnesium bevordert niet aantoonbaar de opname van intraveneus NAD⁺. Intraveneuze toediening omzeilt de opname via het maagdarmkanaal al. De doorgang vanuit de bloedbaan naar cellen en organellen blijft bepaald door extracellulaire verwerking, membraantransport en compartimentbiologie. Magnesium heeft een andere causale plaats. ATP-afhankelijke celreacties gebruiken vaak ATP gebonden aan magnesium. Humaan NAD-kinase draagt fosfaat van ATP over aan NAD⁺ en vormt NADP⁺ en ADP. Het onderzochte humane enzym heeft een tweewaardig metaalkation nodig. NAD-kinase uit menselijke neutrofielen was onder de gerapporteerde testomstandigheden strikt afhankelijk van Mg²⁺ [20,21].

Deze reactie vormt een directe biochemische verbinding van de NAD⁺-voorraad naar NADP(H). NADPH levert reducerend vermogen aan glutathionreductase, thioredoxinesystemen, reductieve biosynthese en diverse antioxidantreacties. De verbinding is exact: NAD-kinase, ATP en een geschikt tweewaardig kation zijn nodig voor NADP⁺-synthese. De ruimere gevolgtrekking blijft voorwaardelijk. Magnesiumafhankelijke chemie toont niet aan dat magnesium bij een persoon beperkend is, dat intraveneus magnesium het juiste intracellulaire compartiment corrigeert of dat magnesium na het infuus de klinische werking van toegediend NAD⁺ versterkt.

Verdraagbaarheid is opnieuw een afzonderlijke vraag. Een kleine retrospectieve humane studie meldde misselijkheid, buikkrampen, diarree, braken, versnelde hartslag en druk op de borst tijdens NAD⁺-infusie. Symptomen beperkten de infusieduur [22]. De studie bevatte geen magnesiumvergelijking en kan dus geen preventief effect van magnesium aantonen. Magnesium

vóór NAD⁺ kan een klinische hypothese zijn vanuit neuromusculaire fysiologie, glad spierweefsel en elektrolyten. Dat moet als hypothese worden benoemd, met blootstelling, contra-indicaties en het verwachte effect op de verdraagbaarheid. Magnesium na NAD⁺ is eveneens een mechanistische ondersteuningsaannname rond MgATP en NAD-kinase, geen bewijs van betere NAD⁺-opname, retentie of klinische werkzaamheid.

11. Redoxgerelateerde timing en glutathion

Glutathion is de belangrijkste thiolbuffer met laag molecuulgewicht in veel celcompartimenten. De gereduceerde en geoxideerde vormen helpen peroxiden onschadelijk te maken en de thioltoestand van eiwitten te behouden. NADPH, niet NADH, levert het reducerende vermogen aan glutathionreductase. NAD⁺, NADH, NADP⁺, NADPH en glutathion zijn dus verbonden maar niet uitwisselbare redoxsystemen.

Een protocol dat glutathion op andere dagen dan NAD⁺ geeft, kan praktische redenen of redenen rond verdraagbaarheid hebben. Biochemie alleen schrijft echter geen universele kalender voor. De term redoxvolgorde moet aangeven welke reactie, tijdelijke oxidatieve belasting of meting naar verwachting anders wordt door scheiding van de stoffen. Zonder die verbinding is timing een klinische gewoonte, geen mechanistische wet.

De sterkste wetenschappelijke positie bewaart dat onderscheid. Glutathionondersteuning kan relevant zijn wanneer oxidatieve belasting, synthesevermogen, cysteïnebeschikbaarheid of de redoxstatus van glutathion aannemelijk beperkend is. Zij mag niet automatisch worden voorgesteld als neutralisatie van een voorspelbare oxidatieve piek door ieder NAD⁺-infuus.

12. Samenhangende fysiologie: de uitgangssituatie bepaalt de beperking

Dezelfde toegediende hoeveelheid kan bij verschillende biochemische uitgangssituaties een ander effect hebben. Ontsteking kan CD38 verhogen. DNA-schade kan de PARP-behoefte vergroten. Slechte slaap en verstoring van het dag-nachtritme kunnen NAMPT-gerelateerde schommelingen veranderen. Alcoholmetabolisme verandert de redoxstatus van de lever, insulineresistentie de substraatstromen. Een tekort aan micronutriënten kan dehydrogenasen, methylering of antioxidantssystemen beperken. Conditieverlies kan de mitochondriale vraag verminderen terwijl de moleculaire systemen nog aanwezig zijn.

Daarom kunnen vasten, zone-2-training, krachttraining, thermische belasting, regelmatige slaap en voeding niet zomaar aan één universele NAD-combinatie worden toegevoegd. Elk beïnvloedt de fysiologie via verschillende routes. Zij kunnen insulinegevoeligheid, mitochondriale vraag, vaatfunctie, autofagiesignalering of het dag-nachtritme verbeteren. Zij kunnen ook ongeschikt zijn bij ondervoeding, acute ziekte, autonome instabiliteit of overmatige trainingsbelasting. De interventie volgt de vastgestelde beperking.

Een precieze benadering onderscheidt tekort, toediening, verdeling, verbruik en aangetoonde respons. Daar komt benutting bij: kan het relevante compartiment NAD-beschikbaarheid

omzetten in redoxstroom zonder een ander beperkend substraat, transporter, enzym, elektronendrager of zuurstoftoevoerprobleem? Zo wordt een hogere dosis niet het automatische antwoord op een systeemprobleem.

13. Beslismatrix op basis van het mechanisme

Een verbruiksgerichte interventie wordt overwogen wanneer ontsteking, senescentiesignalen, DNA-schadegerelateerde vraag of een andere NADaseroute het herstel aannemelijk domineert. De uitkomstmeting moet doelwitbiologie van niet-specifieke symptoomverandering onderscheiden. Een continuïteitsinterventie komt in beeld wanneer blijvende voorloperaanvoer een aanvoerbeperking kan toetsen. Methyleringsondersteuning wordt overwogen wanneer NNMT-stroom, homocysteïne, voedingsstatus of levercontext de methyldonorbalans relevant maakt. Mitochondriale ondersteuning betreft een mogelijke beperking tussen substraatoxidatie en elektronenoverdracht. Magnesium wordt alleen overwogen als magnesiumstatus, MgATP-afhankelijke functie, elektrolyten of een afgebakende verdraagbaarheidshypothese de verbinding aannemelijk maken. NAD-biochemie alleen stelt geen magnesiumbeperking vast.

Elke interventie kent een grens. CD38-biologie rechtvaardigt geen ongeverifieerde apigeninedosis. De NNMT-reactie rechtvaardigt geen automatische TMG. De rol van co-enzym Q diagnosticeert geen CoQ-tekort. Lipoaatchemie bewijst niet dat oraal R-alfa-liponzuur enzymcomplexen binnengaat. PGC-1 α -signalering toont geen nuttige mitochondriale biogenese aan. Deze grenzen zijn geen losse sceptische kanttekeningen; zij behouden de precieze causale betekenis van ieder feit.

Een combinatie is pas gerechtvaardigd als de hypothese voor ieder onderdeel expliciet is. Als meerdere beperkingen aannemelijk samengaan, moet de volgorde zo veel mogelijk informatie geven: corrigeer een voorafgaand tekort, stabiliseer belangrijke verbruiksroutes, voeg waar mogelijk één onderscheidende interventie toe en observeer het voorspelde verloop. Een combinatie waarvan de onderdelen niet kunnen worden gescheiden, kan niet laten zien welk onderdeel werkte.

14. De hypothese tijdens de follow-up proberen te weerleggen

Een mechanistisch programma wordt klinische wetenschap wanneer het vooraf aangeeft wat tegen de eigen hypothese zou spreken. Bij voorgestelde CD38-modulatie moet het plan een toegankelijke indirecte marker of verwachte functionele uitkomst bepalen en rekening houden met CD38-onafhankelijke apigeninewerkingen. Bij ondersteuning van methyldonoren moeten homocysteïne, B-vitaminestatus en lipiden een samenhangend beeld geven. Bij mitochondriale benutting moet functie verbeteren zonder aanwijzingen voor verslechterende substraatintolerantie, overtraining of redoxinstabiliteit. Wordt magnesium voor infuusverdraagbaarheid voorgesteld, dan moeten tijdstip van symptomen, infuussnelheid, magnesiumblootstelling en vooraf bepaald falencriterium worden vastgelegd. Betere verdraagbaarheid mag niet opnieuw worden gelabeld als bewijs van meer intracellulaire NAD⁺-toediening.

De relevante uitkomst is niet noodzakelijk een populatiegemiddelde, maar evenmin een getuigenis. Het is een gedateerd verloop binnen dezelfde persoon, met stabiele definities, een aannemelijk tijdpad, geregistreeerde therapietrouw en blootstelling, benoemde concurrerende veranderingen en een expliciete stop- of herzieningsregel. Biomarkerverandering zonder functionele samenhang kan biochemische activiteit in plaats van succes betekenen. Functionele verbetering zonder de voorspelde biochemische verandering kan betekenen dat het oorspronkelijke mechanisme niet klopte.

Studies bij mensen aan het einde van de bewijsketen blijven nuttig: zij kunnen frequentie en omvang van de vertaling voor een bepaalde interventie schatten en schade aantonen die een beperkt mechanisme niet voorspelde. Zij blijven aan het einde van de keten omdat zij chemische identiteit niet zelfstandig kunnen oplossen, ontoereikende blootstelling niet kunnen herstellen en causaliteit niet alleen kunnen verklaren. De volledige hiërarchie bepaalt de sterkte van de conclusie, niet één laag.

15. Wetenschappelijke conclusie

NAD⁺-herstel optimaliseren staat niet gelijk aan maximale NAD⁺-toediening. Het is de zorgvuldige afstemming van aanvoer, toegang tot compartimenten, actief verbruik, methyl donorbalans, mitochondriale redoxsystemen en gemeten respons. De causale keten is het sterkst wanneer het exacte molecuul, de reactie, het doel, het compartiment en de haalbare blootstelling zijn opgehelderd.

CD38 is een geloofwaardig verbruiksdoel; apigenine is een reële maar farmacologisch onvolledig onderbouwde modulorkandidaat. NNMT verbindt nicotinamideafvoer met de methylbalans; TMG biedt een voorwaardelijk hulpmiddel voor remethylering, geen verplichte aanvulling. Magnesium neemt deel aan MgATP-chemie en de NAD-kinasereactie die de NADP(H)-route vormt. Dat maakt magnesium geen universele NAD⁺-begeleider en bewijst geen betere opname. Co-enzym Q en lipoaat zijn onmisbaar in de energiestofwisseling; suppletie hangt af van echte beperkingen in hun afzonderlijke stappen. PQQ kan mitochondriale signalering beïnvloeden, maar is geen kernonderdeel van de NAD-machinerie. NR en NMN kunnen aanhoudende toevoer geven zonder dat correctie van ieder weefsel of symptoom mag worden aangenomen.

De praktische regel is daarom minimaal en veeleisend: vind de beperkende verbinding, kies de kleinste samenhangende interventie, behoud de toeschrijving van effecten en laat follow-up het model weerleggen. Zo wordt een protocolhulpmiddel mechanistisch onderbouwde geneeskunde zonder een supplementenbrochure te worden.

Literatuur

[1] Kory N, et al. MCART1/SLC25A51 is required for mitochondrial NAD transport. *Sci Adv.* 2020;6:eabe5310. PMID: 33087354.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087354/>

[2] Grant R, et al. Changes in the human plasma and urine NAD⁺ metabolome during a six-hour intravenous infusion. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:257. PMID: 31572171.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31572171/>

[3] Chini CCS, et al. CD38 ecto-enzyme in immune cells is induced during aging and regulates NAD⁺ and NMN levels. *Nat Metab.* 2020;2:1284-1304. PMID: 33199925.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199925/>

[4] Covarrubias AJ, et al. Senescent cells promote tissue NAD⁺ decline during ageing via activation of CD38⁺ macrophages. *Nat Metab.* 2020;2:1265-1283. PMID: 33199924.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199924/>

[5] Escande C, et al. Flavonoid apigenin is an inhibitor of the NAD⁺ase CD38. *Diabetes.* 2013;62:1084-1093. PMID: 23172919.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23172919/>

[6] Lauritzen KH, et al. Apigenin inhibits NLRP3 inflammasome activation in monocytes and macrophages independently of CD38. *Front Immunol.* 2024;15:1497984. PMID: 39840045.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39840045/>

[7] Eckert MA, et al. Nicotinamide N-methyltransferase at the crossroads between cellular metabolism and epigenetic regulation. *Pharmacol Ther.* 2021;221:107750. PMID: 33453420.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33453420/>

[8] McRae MP. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine: a meta-analysis. *J Chiropr Med.* 2013;12:20-25. PMID: 23997720.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23997720/>

[9] Olthof MR, et al. Effect of homocysteine-lowering nutrients on blood lipids. *PLoS Med.* 2005;2:e135. PMID: 15916468.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15916468/>

[10] Trammell SAJ, et al. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nat Commun.* 2016;7:12948. PMID: 27721479.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27721479/>

[11] Martens CR, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation elevates NAD⁺ in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun.* 2018;9:1286. PMID: 29599478.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599478/>

[12] Chohanadisai W, et al. PQQ stimulates mitochondrial biogenesis through CREB phosphorylation and PGC-1alpha expression. *J Biol Chem.* 2010;285:142-152. PMID: 19861415.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861415/>

[13] Hernandez-Camacho JD, et al. Coenzyme Q10 supplementation and exercise in healthy humans. *Curr Drug Metab.* 2015;16:870-888. PMID: 26526835.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526835/>

[14] Maczurek A, et al. Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60:1463-1470. PMID: 18655815.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18655815/>

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