

Herstel van de nicotinamideadeninedinucleotide-huishouding in de mechanistisch georiënteerde en klinische geneeskunde

Een geïntegreerde monografie over de biochemie en compartimentering van NAD⁺, intraveneuze blootstelling, voortdurende orale aanvoer van voorlopers, het samenspel van methyl donors, de kwaliteit van magistrale bereidingen en klinisch redeneren over het verloop in de tijd

Auteur: Valentine Wibowo, klinisch onderzoeker

Institutionele affiliatie: Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit, Klinik Pratama Cepat Sehat, Bali, Indonesië

Medisch beoordelaar: dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH; medische beoordeling afgerond, definitieve goedkeuring ondertekend

Documentstatus: definitieve wetenschappelijke monografie, goedgekeurd voor publicatie

Versie: 3.1, definitief

Literatuur bijgewerkt tot: 12 augustus 2026

Beoogd gebruik: wetenschappelijk referentiekader, scholing van clinici, onderzoeksplanning en gestructureerd klinisch redeneren. Dit document is geen universeel behandelvoorschrift en vervangt geen beoordeling door een arts.

Type manuscript: gestructureerde mechanistische en translationele monografie; geen systematische review, klinische richtlijn of promotionele publicatie.

Volledige Nederlandse editie, opgesteld op 10 september 2026. De vertaalde verklaringen over goedkeuring en verificatie hebben betrekking op het oorspronkelijke Engelse manuscript.

Samenvatting

Nicotinamideadeninedinucleotide (NAD⁺) neemt een bijzondere plaats in de menselijke biologie in. Het is tegelijk een redoxcofactor, een bepalende factor voor energieoverdracht, een substraat voor signaal- en herstelenzymen en een metabool waarvan de biologische betekenis afhangt van het weefsel, het celcompartiment, de redoxtoestand en de snelheid van aanmaak en verbruik. Daardoor is herstel van de NAD⁺-huishouding een aannemelijke klinische strategie, maar schiet een eenvoudige redenering al snel tekort. Een stijging van NAD⁺ in volbloed toont aan dat het biochemische aangrijpingspunt wordt beïnvloed; op zichzelf bewijst zij geen herstel van mitochondriën, verdwijnen van klachten of verandering van het ziekteverloop.

Deze monografie brengt zes bewijsdomeinen samen: gevestigde biochemische kennis, cellulaire en subcellulaire verdeling, farmacologie per toedieningsroute, interventiegegevens bij mensen, veiligheid en tegenbewijs, en het verloop van de patiëntrespons. Goedkeuring door een toezichthouder wordt als operationeel gegeven vermeld, maar geldt niet als maatstaf voor biochemische juistheid of klinische waarde. Omgekeerd wordt mechanistische aannemelijkheid niet automatisch gelijkgesteld aan klinische werkzaamheid. Elke conclusie blijft op het niveau dat het bewijs daadwerkelijk ondersteunt.

De centrale klinische gedachte is dat herstel van de NAD⁺-huishouding beter kan worden begrepen als een samenhangend behandelmodel dan als één product. Intraveneus NAD⁺ veroorzaakt een acute extracellulaire blootstelling, wordt snel gemetaboliseerd en kan vaak slechts zo snel worden toegediend als de patiënt verdraagt. Oraal nicotinamideriboside (NR) en nicotinamidemononucleotide (NMN) kunnen tragere, aanhoudende veranderingen in het circulerende NAD-metaboolom tweebrengen. In bepaalde studies zijn ook meetbare veranderingen gevonden in skeletspieren of in NAD-gerelateerde signalen in de hersenen. Trimethylglycine (TMG, betaïne) is geen verplichte aanvulling. Het is een voorwaardelijke interventie met een methyl donor, waarvan de onderbouwing afhangt van de verwerking van nicotinamide, homocysteïne, de folaat- en vitamine B12-status, de lever- en nierfunctie, de aanvoer van methylgroepen via de voeding en het verloop van het lipidenprofiel.

Onderzoek bij mensen laat consequent zien dat NR en NMN hun biochemische aangrijpingspunt beïnvloeden, terwijl functionele uitkomsten wisselend zijn, afhangen van de onderzochte populatie en vaak geen effect tonen. Het bewijs voor intraveneus NAD⁺ zelf is aanzienlijk beperkter: een kleine metabolische pilotstudie toont snelle verdwijning uit het plasma en vorming van vervolgmoleculen; een retrospectieve klinische reeks beschrijft maag-darmklachten die samenhangen met de infusiesnelheid, druk op de borst en een langere infusieduur. Er zijn geen robuuste uitkomststudies die aantonen dat intraveneus NAD⁺ een universele behandeling is voor vermoeidheid, hersenmist, veroudering of verslaving.

Clinic Terrain stelt daarom het klinische redeneermodel NAD-5D voor: tekort, toediening, verdeling, verbruik en aangetoonde respons. Het model voorkomt dat toediening wordt verward met intracellulaire aflevering, een biochemische verandering met voordeel voor de patiënt, of een eerste respons met duurzaam herstel. NAD-gerichte zorg is het best te onderbouwen binnen een programma met duidelijk omschreven mechanismen, kwaliteitscontrole en hypothesen die tijdens de follow-up weerlegd kunnen worden.

Kernbevindingen

- NAD vormt een netwerk van afzonderlijke compartimenten en is niet één circulerende hoeveelheid. De voorraden in cytosol, celkern en mitochondriën staan met elkaar in verbinding, maar zijn niet onderling uitwisselbaar. Een aangetoond effect in bloed bewijst niet automatisch herstel in weefsels of celorganellen.
- NAD in volbloed is een biomarker voor blootstelling, geen gevalideerde biomarker voor menselijke veroudering. Een analyse uit 2026 van zeven cohorten vond opvallend stabiele volbloedwaarden bij toenemende leeftijd en na leefstijlinterventies, terwijl de waarden wel reageerden op NR [43]. Bevindingen in menselijke weefsels zijn wisselender en hangen sterk af van weefsel, geslacht, monstermateriaal en meetmethode [44-46].
- Intraveneus NAD zorgt voor gecontroleerde blootstelling in de bloedbaan; intacte aflevering binnen cellen is daarmee niet bewezen. De belangrijkste metabolomische studie bij mensen beschrijft snelle verdwijning uit het plasma en vorming van vervolgmethylmetabolieten [6]. Gecontroleerd uitkomstenonderzoek dat brede claims over vermoeidheid, hersenmist, verslaving of gezond ouder worden ondersteunt, ontbreekt nog steeds.
- Oraal NR en NMN beïnvloeden het circulerende NAD-metaboloom betrouwbaar. Sommige studies laten ook effecten in spieren of hersenen zien, maar klinische resultaten lopen uiteen van positieve signalen tot expliciet negatieve primaire uitkomsten [11-24,38-40,53-55].
- TMG is een voorwaardelijke aanvulling. NNMT vormt een mechanistische verbinding tussen de omzet van NAD en het éénkoolstofmetabolisme, maar onderzoek bij mensen onderbouwt geen verplichte suppletie met methylendonoren. Homocysteïne, B-aminestatus, voeding, lever- en nierfunctie en de lipidenrespons bepalen of TMG relevant is [25-29,40].
- Bij kanker is een beoordeling per situatie nodig. NAD kan de weerbaarheid van gezond weefsel, DNA-herstel of de behandelrespons ondersteunen, maar ook het tumormetabolisme en experimentele therapieresistentie in stand houden. Het tumortype, de ziektestatus en het werkingsmechanisme van de behandeling moeten de risicoanalyse sturen [31-37].
- Een verdedigbare klinische aanpak is een therapeutisch experiment met follow-up en weerlegbare hypothesen. Het NAD-5D-model van Clinic Terrain onderscheidt tekort, toediening, verdeling, verbruik en aangetoonde respons. Het vereist traceerbare producten, vooraf vastgelegde uitkomsten en stopregels.

Inhoud

1. Doel en reikwijdte
2. Opbouw van de bewijsbasis en beoordelingsmethode
3. NAD⁺ als redoxcofactor en verbruikt substraat
4. Biosynthese en hergebruik
5. Cellulaire compartimentering
6. Meetmethoden en interpretatie van biomarkers
7. Veroudering en aanhoudend NAD-verbruik
8. Intraveneus NAD⁺
9. Oraal NR en NMN
10. Eénkoolstofmetabolisme en voorwaardelijk gebruik van TMG
11. Het klinische redeneermodel NAD-5D
12. Klinische fenotypen en toetsbare hypothesen
13. Oncologie
14. Kwaliteit van magistrale bereidingen
15. Metingen en toetsing van hypothesen tijdens de follow-up
16. Prospectief protocol voor het verzamelen van klinische kennis
17. Overzicht van onderzoek bij mensen
18. Matrix van claims, bewijs en tegenbewijs
19. Discussie
20. Conclusies
21. Auteurschap, verklaringen en verificatie
22. Literatuurverwijzingen

1. Doel en reikwijdte

Dit is een klinische monografie met een mechanistische invalshoek, geen marketingpublicatie en geen conventionele richtlijn over werkzaamheid. Vier vragen staan centraal:

- Wat staat biologisch vast over de synthese, het transport, de compartimentering en het verbruik van NAD⁺?
- Waaraan wordt het lichaam via elke toedieningsroute daadwerkelijk blootgesteld?
- Welke uitkomsten zijn bij mensen aangetoond, welke zijn nog slechts signalen en welke berusten op ongefundeerde extrapolatie?
- Hoe bepaalt een clinicus of een NAD-gerichte strategie samenhangend en passend is voor een bepaalde patiënt, en of zij werkt?

De monografie behandelt intraveneus NAD⁺, oraal NMN, oraal NR en voorwaardelijke ondersteuning met methylendonoren. Niet alle vitamine B3-derivaten worden als uitwisselbaar beschouwd. Nicotinezuur, nicotinamide, NR, NMN, NADH en NAD⁺ komen via verschillende enzymen in het netwerk terecht, leveren verschillende metabolieten op en verschillen in verdraagbaarheid en beschikbare onderbouwing.

Het manuscript onderscheidt bewust drie vragen die vaak op één hoop worden gegooid:

- Kan het molecuul of de voorloper het NAD-metaboloom veranderen?
- Heeft die verandering betrekking op het beoogde weefsel en mechanisme?
- Leidt dat tot een betekenisvol en duurzaam klinisch effect?

Een bevestigend antwoord op het ene niveau geeft nog geen antwoord op het volgende.

2. Opbouw van de bewijsbasis en beoordelingsmethode

2.1 Bronnen

De bewijsbasis is opgebouwd uit:

- gerichte zoekacties in PubMed/MEDLINE tot en met 12 augustus 2026;
- primair biochemisch onderzoek en onderzoek naar transport;
- gerandomiseerde en gecontroleerde studies naar NR en NMN bij mensen;
- onderzoek bij mensen naar de farmacokinetiek, het metaboloom en de verdraagbaarheid van intraveneus toegediende NAD-gerelateerde stoffen;
- systematische reviews om het landschap van humane studies in kaart te brengen en tegenstrijdige resultaten op te sporen;
- het interne wetenschappelijke corpus van Clinic Terrain over mitochondriën, redoxbiologie, methylering, metabole omstandigheden, oncologie en de intraveneuze behandelpraktijk.

De belangrijkste zoekblokken waren, in hun oorspronkelijke Engelse formulering:

- NAD metabolisme AND compartmentation AND salvage AND NAMPT AND NMNAT;
- SLC25A51 AND mitochondriaal NAD transport;
- CD38 AND NAD decline AND aging AND senescence;
- intraveneus NAD AND mens AND metabolome OR tolerabiliteit;
- nicotinamide riboside AND gerandomiseerd gecontroleerd trial AND mens;
- nicotinamide mononucleotide AND gerandomiseerd gecontroleerd trial AND mens;
- NNMT AND methylering AND SAM AND SAH AND homocysteïne;
- betaine OR trimethylglycine AND homocysteïne AND lipiden;
- NAD precursor AND kanker AND tumor metabolisme OR chemotherapie weerstand.

Dit document wordt niet gepresenteerd als een systematische review volgens PRISMA. Het is een gestructureerde mechanistische monografie. De reproduceerbaarheid van de zoekacties, de afsluitdatum van de literatuurselectie, de studietypen en het tegenbewijs worden niettemin expliciet vermeld, zodat toekomstige actualiseringen controleerbaar zijn.

2.1.1 Selectiecriteria en gegevensextractie

Voor klinische claims kregen primaire studies bij mensen voorrang. Voor mechanistische claims gold dat voor primair biochemisch onderzoek en studies met isotopentracering, genetische technieken en transportmetingen. Systematische reviews dienden om studies te vinden, na te gaan of een beschrijvende conclusie standhield bij samenvoeging van resultaten en tegenstrijdigheden op te sporen. Wanneer een doorslaggevende primaire studie beschikbaar was, werd die niet vervangen door een review. Dier- en celstudies werden alleen opgenomen wanneer zij een mechanisme, verdeling of veiligheidsgrens vaststelden die om ethische of praktische redenen niet eerst bij mensen kon worden onderzocht.

Per studie bij mensen werden vooral de populatie, het aantal gerandomiseerde deelnemers, de vergelijkingsgroep, de interventie, de duur, de vooraf vastgelegde primaire uitkomst, de kwantitatieve resultaten, ongewenste gebeurtenissen, uitval, financiering en gemelde belangenconflicten geëxtraheerd. Secundaire en verkennende resultaten worden als zodanig aangeduid. Een statistisch significante verandering binnen één groep geldt niet als bewijs voor een behandel-effect wanneer de relevante vergelijking tussen groepen geen verschil laat zien. Een biomarkerverandering wordt niet hernoemd tot klinische werkzaamheid.

2.1.2 Controle op vertekening

Er is actief gezocht naar vijf terugkerende bronnen van vertekening: ongelijke uitgangswaarden in kleine studies, meervoudige toetsing zonder correctie, belangenconflicten van sponsors of uitvinders, oefen- en verwachtingseffecten, en selectieve nadruk op responders of secundaire eindpunten. Studies zonder aangetoond effect zijn bewust behouden. Dat is essentieel in een veld waarin biochemische effecten veel voorkomen, steekproeven klein zijn en het onderscheid tussen primaire en overige uitkomsten gemakkelijk vervaagt.

2.1.3 Bewijsdomeinen

De monografie brengt bewijs per domein samen, zonder één instelling het alleenrecht op waarheid toe te kennen: chemische identiteit en stoichiometrie, cellulaire mechanismen, humane farmacokinetiek en effecten in weefsels, gecontroleerde klinische uitkomsten, veiligheid en tegenbewijs, bereidingskwaliteit en reproduceerbare respons tijdens de follow-up. De regulatoire status wordt vermeld wanneer die operationeel relevant is, maar krijgt geen wetenschappelijk gewicht.

2.2 Hiërarchie van gevolgtrekkingen

Clinic Terrain stelt een besluit van een toezichthouder niet gelijk aan wetenschappelijke waarheid. Markttoelating, productclassificatie en administratieve status zijn relevant voor rechtmatig handelen en informatieverstrekking, maar tellen niet mee bij de vraag of een biochemisch mechanisme bestaat.

Voor wetenschappelijke gevolgtrekkingen wordt de volgende hiërarchie gebruikt:

- Chemische en biochemische identiteit: het molecuul, de reactie, het enzym en de stoichiometrie staan vast.
- Cellulair mechanisme: de route functioneert in een omschreven biologisch systeem.
- Verdeling en beïnvloeding van het aangrijpingspunt: de toegediende interventie bereikt of verandert het relevante compartiment, of een verdedigbare indirecte maat daarvoor.
- Functionele biologische respons: stofwisseling, signaaloverdracht of fysiologie verandert in de voorspelde richting.
- Voor de patiënt relevante uitkomst: klachten, prestaties, ziektematen of kwaliteit van leven verbeteren betekenisvol.
- Duurzaamheid en reproduceerbaarheid: het effect houdt aan, keert terug bij hernieuwde blootstelling of wordt ook buiten een beperkt cohort gevonden.

De lagere niveaus worden niet terzijde geschoven alleen omdat een grote uitkomststudie ontbreekt. De hogere niveaus worden niet als bewezen beschouwd alleen omdat de lagere overtuigend zijn.

2.2.1 Afzonderlijke as voor klinische validatie

Causale diepgang en klinische validatie beantwoorden verschillende vragen en worden daarom afzonderlijk beschreven. Causale diepgang betreft identiteit, mechanisme, verdeling en biologische respons. Klinische validatie betreft de sterkte van het bewijs voor patiëntrelevante uitkomsten bij mensen, voor de gespecificeerde interventie, toedieningsroute, populatie en uitkomstmaat. Geen van beide assen vervangt de andere.

Klinische klasse	Bewijs voor uitkomsten bij mensen	Toegestane conclusie	Belangrijkste beperking
A	Gerepliceerde, gecontroleerde uitkomststudies bij mensen met voldoende statistische power	Effectschatting voor de onderzochte populatie, interventie, route en indicatie	Voorspelt niet iedere individuele respons en bewijst niet elk mechanisme
B	Gecontroleerde studie bij mensen of studies met overeenkomstige resultaten en wezenlijke beperkingen	Signaal voor een klinische uitkomst of robuuste beïnvloeding van het aangrijpingspunt	Power, duur, eindpunt, vergelijkingsgroep of replicatie kunnen beperkt zijn
C	Ongecontroleerde observatie bij mensen of kleine fysiologische studie	Haalbaarheid, heterogeniteit, veiligheidssignaal of hypothese	Kan het behandel-effect niet betrouwbaar afzonderen
D	Geen directe therapeutische uitkomst; alleen een endogene associatie bij mensen of verwante blootstelling	Relevantie voor de menselijke context	Het effect van exogene behandeling is niet onderzocht
E	Geen toereikend bewijs bij mensen over blootstelling of uitkomsten voor de exacte interventie en route	Uitsluitend een onderzoeksvoorstel	Bewijs over een verwante stof, route of model vult deze leemte niet op

Een sterk biochemisch mechanisme kan samengaan met klinische validatie van klasse D of E. Omgekeerd kan een gecontroleerd klinisch resultaat geen tekortkoming herstellen in moleculaire identiteit, blootstelling of overeenstemming van de toedieningsroute. Dit systeem met twee assen volgt hetzelfde beoordelingskader als de peptidenmonografie van Clinic Terrain en wordt hier per claim toegepast op NAD-gerichte interventies.

2.3 Formulerings voor de mate van zekerheid

- Vastgesteld: herhaaldelijk aangetoond met directe metingen, zonder belangrijke tegenspraak.
- Ondersteund: samenhangend bewijs uit meer dan één domein, met resterende onzekerheid.
- Signaal: een bevinding die nader onderzoek verdient, maar nog onvoldoende stabiel is voor een brede conclusie.
- Voorwaardelijk: waarschijnlijk afhankelijk van fenotype, toedieningsroute, dosis, weefsel of uitgangssituatie.
- Onopgelost: het bewijs is schaars, tegenstrijdig of gebaseerd op ontoereikende indirecte maten.
- Weerlegd als universele claim: het bewijs spreekt een brede formulering rechtstreeks tegen, ook als beperktere toepassingen aannemelijk blijven.

3. NAD⁺ als redoxcofactor en verbruikt substraat

NAD⁺ en NADH vormen een redoxkoppel dat centraal staat in glycolyse, pyruvaatoxidatie, de citroenzuurcyclus, bèta-oxidatie en oxidatieve fosforylering. NAD⁺ neemt een hydride op en wordt NADH; NADH draagt reducerende equivalenten over aan de mitochondriale elektronentransportketen of aan andere redoxreacties. De totale hoeveelheid NAD is dus slechts één dimensie. De NAD⁺/NADH-verhouding, de flux door de voorraad en de compartimentspecifieke redoxtoestand kunnen even belangrijk zijn als de totale concentratie.

NAD⁺ wordt ook onomkeerbaar verbruikt. Poly(ADP-ribose)polymerasen gebruiken NAD⁺ bij signalering van DNA-schade en DNA-herstel. Sirtuïnen splitsen NAD⁺ tijdens deacylering. CD38 en verwante ecto-enzymen metaboliseren extracellulaire of via het membraan toegankelijke NAD-gerelateerde substraten. SARM1 kan in beschadigde axonen een catastrofale uitputting van NAD uitlokken. Deze reacties verbinden de beschikbaarheid van NAD met genoomonderhoud, epigenetische regulatie, calciumsignalering, immuunfunctie en neuronale integriteit.

Deze dubbele rol brengt een centrale klinische onzekerheid met zich mee. Een kleinere NAD-voorraad kan wijzen op onvoldoende synthese, overmatig verbruik, herverdeling tussen compartimenten, een veranderde redoxflux of een combinatie daarvan. Meer aanvoer van voorlopers kan een tekort aan bouwstoffen corrigeren, maar lost niet noodzakelijk het actieve verbruik op door ontsteking, DNA-schade, immuunactivatie, verstoorde slaap, alcoholblootstelling, metabole overbelasting of een andere aanhoudende stressfactor.

Conclusie: NAD⁺ is niet simpelweg ‘brandstof voor de cel’. Het is een metaboliet in een netwerk, die voortdurend wordt aangemaakt, getransporteerd, gereduceerd, geoxideerd en verbruikt. De term kan begrijpelijk zijn in een gesprek met patiënten, maar is wetenschappelijk onvoldoende als basis voor klinisch redeneren.

4. Biosynthese en hergebruik

Menselijke cellen houden hun NAD-voorraad op peil via meerdere onderling verbonden routes.

4.1 De-novosynthese

Tryptofaan kan de kynurenineroute ingaan en uiteindelijk chinolinezuur vormen, dat via QPRT-afhankelijke stappen wordt omgezet richting NAD⁺. Deze route is metabool kostbaar en wordt sterk beïnvloed door leverfunctie, immuunsignalering, beschikbaarheid van micronutriënten en concurrerende aftakkingen van de kynurenineroute. Meer flux door deze route garandeert daarom geen hogere NAD-synthese.

4.2 Preiss-Handler-route

Nicotinezuur wordt via NAPRT omgezet in nicotinezuurmononucleotide en vervolgens richting NAD⁺. Deze route verschilt farmacologisch van routes voor geamideerde voorlopers en mag niet als gelijkwaardig aan NR of NMN worden beschouwd.

4.3 Hergebruik van geamideerde voorlopers

Nicotinamide dat vrijkomt bij NAD-verbruikende reacties kan door NAMPT worden gerecycled tot NMN en vervolgens door NMNAT-enzymen worden geadenyleerd tot NAD⁺. Deze route is kwantitatief belangrijk in veel zoogdierweefsels. Zij verklaart waarom herstel van de NAD-huishouding niet alleen kan afhangen van de inname van voorlopers, maar ook van NAMPT-activiteit, ATP-beschikbaarheid, weefselspecifieke enzymexpressie en de snelheid waarmee nicotinamide wordt afgeleid naar methylering en uitscheiding.

4.4 Instroom van NR en NMN

NR wordt door nicotinamideribosidekinasen gefosforyleerd tot NMN. NMN kan in bepaalde omstandigheden vóór opname in de cel extracellulair worden gedefosforyleerd tot NR; in specifieke weefsels kunnen ook directe transportmechanismen werkzaam zijn. De relatieve bijdrage van intact NMN-transport, extracellulaire omzetting en omzetting door het microbiom blijft afhankelijk van de context. In celmodellen van zoogdieren is NRK1 snelheidsbepalend voor het gebruik van exogeen NR en NMN. Isotopentraceringsondersteunt in die systemen extracellulaire omzetting van NMN naar NR vóór opname [50]. Orale toediening kan daarom niet worden teruggebracht tot één universele absorptieroute.

Het onderzoek naar voorlopers beperkt zich niet tot NR en NMN. Trigonelline is met isotopentracerings- en mechanistische modellen geïdentificeerd als NAD-voorloper; daarnaast zijn bij mensen observationele verbanden met de spiertoestand gevonden [57]. Daarmee is

het een kandidaat voor verder onderzoek, geen bewijs voor klinische gelijkwaardigheid en geen vervanging voor interventiestudies.

Klinische implicatie: de keuze van een voorloper is een keuze voor een metabole route. Het vermoedelijke knelpunt moet daarbij leidend zijn. Een molecuul dat in een routeschema dichter bij NAD staat, is niet noodzakelijk de voorloper die elk weefsel het best bereikt.

5. Cellulaire compartimentering verandert de betekenis van ‘NAD verhogen’

De NAD-voorraden in cytosol, celkern en mitochondriën zijn functioneel verbonden, maar niet onderling uitwisselbaar. De voorraden in celkern en cytosol kunnen met elkaar communiceren via diffundeerbare tussenproducten en lokale synthese. Het binnenste mitochondriale membraan stelt daarentegen specifieke eisen aan transport.

De identificatie van SLC25A51 als mitochondriale NAD-transporter bij zoogdieren heeft aangetoond dat intact NAD⁺ via een gereguleerde transporter mitochondriën kan binnengaan [1,30]. Genetisch verlies van SLC25A51 put mitochondriaal NAD uit, verstoort de ademhalingsketen en verandert de ATP-productie. Omgekeerd kan een verandering van de SLC25A51-activiteit NAD herverdelen naar cytosol en celkern en zo PARP1-afhankelijk DNA-herstel beïnvloeden [2].

Deze bevindingen ontkrachten een veelgemaakte gevolgtrekking: een gemeten stijging van NAD in plasma of volbloed bewijst niet dat mitochondriaal NAD is toegenomen in het weefsel dat de klachten van de patiënt veroorzaakt. Bloed is een nuttig en toegankelijk compartiment, maar geen universele maat voor hersenen, skeletspieren, lever, immuuncellen of de mitochondriale matrix.

Hetzelfde onderscheid geldt voor de NAD⁺/NADH-verhouding. Totaal NAD kan stijgen terwijl de redoxcondities in afzonderlijke compartimenten beperkt blijven door een overmaat aan substraten, hypoxie, verstoord elektronentransport of onvoldoende heroxidatie van NADH.

Vastgesteld: de NAD-biologie van zoogdieren is gecompartmenteerd en SLC25A51 is een belangrijke mitochondriale NAD-transporter.

Klinisch onopgelost: in welke mate een bepaalde intraveneuze of orale interventie mitochondriaal NAD verandert in een menselijk weefsel dat klachten geeft, en of die verandering de klinische verbetering daadwerkelijk veroorzaakt.

6. Meetmethoden en interpretatie van biomarkers

6.1 De gemeten stof is onlosmakelijk verbonden met het monstermateriaal

De term 'NAD-waarde' is onvolledig als het rapport niet vermeldt welke chemische vorm is gemeten, in welk biologisch materiaal en welke celfractie, en met welke afnamemethode, stabilisatietijd, extractieprocedure en analysetechniek. Volbloed bestaat voor een belangrijk deel uit cellulair materiaal, vooral erythrocyten; plasma, serum, mononucleaire bloedcellen (PBMC's), skeletspier en hersenspectroscopie geven informatie over verschillende biologische ruimten. Totaal NAD, NAD⁺, NADH, de NAD⁺/NADH-verhouding, NADP(H), NMN, NR, NAAD en gemethyleerde uitscheidingsproducten beantwoorden verschillende vragen.

NAD-metabolieten stellen hoge eisen aan de analyse. Oxidatie en reductie kunnen na de afname doorgaan, cellysis kan stoffen herverdelen en vertraging bij het stilleggen van reacties kan biologische veranderingen buiten het lichaam veroorzaken. Gevalideerde LC-MS-methoden met isotopenverdunding verbeteren de specificiteit en terugwinning, maar zelfs een technisch uitstekende meting lost het probleem van een onjuist gekozen weefsel niet op [58,59]. Een nauwkeurige volbloedwaarde blijft een volbloedwaarde.

6.2 Biomarkers voor blootstelling, toestand en uitkomst

Er moeten drie toepassingen worden onderscheiden:

- Blootstellingsbiomarker: laat zien dat een interventie een toegankelijk NAD-metaboloom heeft veranderd. NAD in volbloed en NAAD vervullen na oraal NR vaak deze rol [49].
- Toestandsbiomarker: schat vóór behandeling een relevante biologische toestand in. NAD in volbloed is niet gevalideerd als universele marker voor een NAD-beperking in weefsels of voor menselijke biologische veroudering [43].
- Uitkomstbiomarker: voorspelt of medieert een voor de patiënt relevant voordeel. Een stijging van circulerend NAD is niet gevalideerd als universele vervangende maat voor energie, cognitie, lichamelijke prestaties of verandering van het ziekteverloop.

Het verwarren van deze categorieën is de centrale interpretatiefout in commerciële NAD-zorg.

6.3 NAD in volbloed en veroudering

Het meest grondige recente tegenbewijs komt van Trętowicz en collega's, die een gevalideerde UHPLC-methode met hogeresolutiemassaspectrometrie gebruikten in zeven onafhankelijke menselijke cohorten. NAD in volbloed bleef opvallend stabiel bij toenemende leeftijd en na leefstijlinterventies, terwijl het zoals verwacht steeg na NR-suppletie [43]. Deze uitkomst ondersteunt NAD in volbloed als blootstellingsmarker en zet tegelijk vraagtekens bij het gebruik als marker van de verouderingstoestand.

Eerdere studies bij mensen zijn daarmee niet simpelweg 'fout'; zij onderzochten andere cohorten, monstermaterialen of weefsels. Een studie onder 1.518 deelnemers rapporteerde geslachtsspecifieke verbanden tussen NAD in volbloed en leeftijd, met een duidelijkere

afname bij mannen [44]. Menselijke huidmonsters uit het bekkengebied lieten een leeftijdsgebonden afname in het weefsel zien, samenhangend met oxidatieve stress en PARP-activiteit [45]. Studies met fosfor-MRS wijzen op leeftijdsgebonden verschillen of fysiologische verbanden in NAD in de hersenen, maar de metingen zijn kleinschalig en methodegebonden en kunnen niet worden uitgewisseld met bloedmetingen [46]. De wetenschappelijk juiste synthese is variatie tussen weefsels, geen universele dalingscurve.

6.4 Metingen per compartiment

Genetisch gecodeerde biosensoren laten zien dat vrij NAD afzonderlijk in celkern, cytosol en mitochondriën kan worden gemeten en dat deze voorraden verschillend reageren [47]. Isotopentracerings en experimentele veranderingen van SLC25A51 tonen bovendien aan dat mitochondriaal NAD het bredere cellulaire systeem kan bufferen of herverdelen [1,2,30,48]. Dit zijn geen routinematige klinische tests, maar ze markeren wel de grens van wat uit een meting kan worden afgeleid: een systemische meting wijst op zichzelf niet aan in welk intracellulair compartiment de klachten ontstaan.

6.5 Minimumeisen aan rapportage

Elke NAD-meting van Clinic Terrain die wetenschappelijk moet kunnen worden geïnterpreteerd, hoort het volgende vast te leggen: nuchtere of gevoede toestand, tijdstip, recente inspanning en alcoholinname, afnamebuis, tijd tot het stilleggen van reacties of invriezen, bewaartemperatuur en vries-dooigeschiedenis, monstermateriaal en fractie, analysemethode, interne standaarden, eenheden, referentieprocedure van het laboratorium en tijdsrelatie tot de laatste blootstelling. Herhaalde metingen moeten waar mogelijk hetzelfde materiaal en dezelfde methode gebruiken.

Conclusie over de meting: een stijging van NAD in bloed kan biochemische blootstelling bevestigen. Zij kan niet zelfstandig een NAD-tekort vaststellen, het tekort lokaliseren, aflevering in mitochondriën bewijzen of klinisch voordeel bevestigen.

7. Veroudering en het probleem van aanhoudend verbruik

Leeftijdsgebonden veranderingen in NAD zijn niet voor ieder weefsel en iedere persoon gelijk. Populaire leeftijdsgrafieken met vaste percentages zijn wetenschappelijk niet te onderbouwen. De studie uit 2026 met zeven cohorten vond geen betekenisvol leeftijdsverband in volbloed [43], terwijl andere humane studies verbanden beschreven die afhingen van weefsel, geslacht of methode [44–46]. Het is daarom onjuist om een NAD-tekort uitsluitend op leeftijd te baseren of een patiënt te vertellen dat NAD op een bepaalde leeftijd noodzakelijk tot een vast percentage daalt. Veroudering blijft een mechanistische risicocontext, geen laboratoriumdiagnose die uit de geboortedatum kan worden afgeleid.

Voor verschillende onderliggende mechanismen bestaat wel goede ondersteuning. CD38-expressie en NADase-activiteit nemen toe in meerdere verouderingsmodellen. Door senescente cellen uitgescheiden factoren kunnen CD38 induceren in macrofagen en andere niet-senescente cellen. In muizenweefsel draagt ophoping van CD38-positieve

ontstekingscellen bij aan leeftijdsgebonden NAD-afname [3-5]. DNA-schade kan de vraag naar NAD via PARP vergroten. Chronische immuunactivatie kan tegelijk het verbruik verhogen en het tryptofaanmetabolisme omleiden. Verminderde NAMPT-activiteit, veranderde circadiane regulatie, metabole overbelasting en mitochondriale disfunctie kunnen herstel verder beperken. In experimentele systemen schommelen NAMPT-expressie en cellulair NAD onder invloed van de biologische klok. Dat geeft een mechanistische reden om slaaptiming en circadiane verstoring te behandelen als mogelijke beïnvloedende factoren, niet als bijzaken van leefstijl [52]. SARM1 vormt een afzonderlijke bron van neuronaal verbruik: een door letsel verhoogde NMN/NAD-verhouding activeert zijn intrinsieke NADase en kan een zichzelf versterkende metabole instorting in axonen veroorzaken [51]. Dit mechanisme is vastgesteld in experimentele neuronen en modellen van axonletsel; het is geen algemene verklaring voor hersenmist.

Daaruit volgt een belangrijk behandelprincipe: aanvullen zonder het verbruik te beheersen kan een tijdelijke biochemische correctie opleveren zonder duurzaam herstel. Als ontstekingsactiviteit, slaapttekort, alcoholblootstelling, persisterende infectie, overmatige glucosebelasting, medicatie-effecten of onbehandelde endocriene stoornissen de vraag blijven verhogen, kan herhaalde NAD-blootstelling steeds minder opleveren.

De eerste klinische vraag hoort daarom te zijn: 'Waarom is het aannemelijk dat NAD bij deze patiënt een beperkende factor is, in welk weefsel en via welk mechanisme?' Pas daarna komt de vraag naar de hoeveelheid NAD.

8. Intraveneus NAD+: wat de toedieningsroute wel en niet aantoon

8.1 Acute extracellulaire blootstelling

Intraveneuze toediening omzeilt opname via het maag-darmkanaal en zorgt voor directe blootstelling in de bloedbaan. Dat is farmacologisch juist. Het rechtvaardigt niet de term '100% cellulaire biologische beschikbaarheid'. Voordat iets kan worden gezegd over intracellulaire aflevering, wordt het toegediende molecuul nog blootgesteld aan verdeling in het plasma, contact met endotheel, extracellulair metabolisme, renale verwerking en ecto-enzymen.

In de belangrijkste metabolische pilotstudie bij mensen kregen acht deelnemers 750 mg NAD⁺ gedurende zes uur, met ongeveer 3 $\mu\text{mol/min}$ [6]. Bij die infusiesnelheid werd het toegediende NAD⁺ gedurende ten minste de eerste twee uur snel en volledig uit het plasma verwijderd. Het metabolietenpatroon paste bij extracellulaire afbraak, met onder meer stijgingen van nicotinamide, ADP-ribosegerelateerde producten en uitscheiding van gemethyleerd nicotinamide. De studie toont metabolisme van het toegediende substraat aan. Zij stelt niet vast hoeveel intact NAD een bepaald weefsel of celorganel bereikte.

8.2 Verdraagbaarheid geeft informatie over de infusiesnelheid

Een retrospectieve studie uit 2026 vergeleek vier opeenvolgende dagen van 500 mg intraveneus NAD⁺ met intraveneus NR in een commerciële setting [7]. Intraveneus NAD⁺ ging tijdens de infusie gepaard met meer matige tot ernstige maag-darmklachten, druk op de borst en een hogere hartslag, met een langere gemiddelde infusieduur dan bij intraveneus NR. De klachten verdwenen na de infusie. De studie levert bruikbare praktijkgegevens over verdraagbaarheid, maar wordt beperkt door het retrospectieve ontwerp, kleine steekproeven, selectie-effecten en verkennende eindpunten.

Onverdraagbaarheid bij een hogere infusiesnelheid mag niet als een onbelangrijk ongemak worden afgedaan. Zij geeft farmacodynamische informatie. Klachten die bij snellere toediening ontstaan en bij vertraging afnemen, wijzen erop dat piekblootstelling buiten de cellen of snelle vorming van metabolieten ertoe doet. De praktische reactie is individuele aanpassing van de snelheid en herbeoordeling, geen universeel tijdschema.

8.3 Wat niet is aangetoond

Geen robuuste gecontroleerde uitkomststudie toont aan dat intraveneus NAD⁺ zelf een universele behandeling is voor vermoeidheid, hersenmist, gezond ouder worden, herstel van verslaving of 'celregeneratie'. De systematische review uit 2026 van NAD-gerelateerde interventies vond consistente biochemische effecten van orale voorlopers, maar geen geschikte uitkomststudies naar intraveneus of intramusculair NAD⁺ zelf voor antiverouderings- of welzijnsindicaties [8].

Dat ontbreken bewijst niet dat individuele patiënten geen baat kunnen hebben. Het betekent dat de clinicus gepubliceerde uitkomstgegevens op populatieniveau niet als enige rechtvaardiging kan gebruiken. Een klinische toepassing moet in plaats daarvan worden opgezet als een mechanistisch samenhangende, gecontroleerd gevolgde behandelproef, met vooraf bepaalde doelen en bevindingen die de hypothese zouden weerleggen.

8.4 Een onderbouwde plaats voor intraveneus NAD⁺

Intraveneus NAD⁺ kan het best worden gezien als een onderdeel dat acute blootstelling biedt binnen een breder herstelprogramma. De verdedigbare voordelen zijn gecontroleerde toediening, directe blootstelling in de bloedbaan, onmiddellijke aanpassing van de snelheid en de mogelijkheid van nauwgezette observatie. Onopgelost blijven aflevering in weefsels, optimale dosis, optimale frequentie, duurzaam functioneel effect en het fenotype van patiënten die reageren.

De route is dus geen wondermiddel, maar ook niet betekenisloos. Het is een specifieke farmacologische blootstelling waarvan de waarde afhangt van patiëntselectie, bereidingskwaliteit, snelheid, aanvullende interventies en gemeten respons.

9. Oraal NR en NMN voor voortdurende aanvoer

De kinetiek en beschikbare onderbouwing van orale voorlopers verschillen wezenlijk van die van intraveneus NAD⁺. Oraal NR en NMN zijn niet simpelweg zwakkere versies van een infuus; zij zorgen voor aanhoudende instroom in metabole routes.

9.1 Beïnvloeding van het biochemische aangrijpingspunt

De eerste farmacokinetische studie bij mensen liet dosisafhankelijke veranderingen in het NAD-metaboloom van bloed zien na eenmalige orale NR-doses van 100, 300 en 1.000 mg en identificeerde NAAD als een gevoelige marker voor effectieve aanvulling [49]. Verschillende gerandomiseerde humane studies toonden vervolgens aan dat oraal NR NAD-gerelateerde metabolieten in volbloed dosisafhankelijk verhoogt [9–12]. Bij gezonde volwassenen van middelbare en hogere leeftijd verhoogde dagelijks NR de circulerende NAD-metabolieten en werd het gedurende weken doorgaans goed verdragen. Bij oudere mannen veranderde 1.000 mg per dag gedurende 21 dagen het NAD-metaboloom van skeletspieren en transcriptomische ontstekingssignaturen, zonder verbetering van de mitochondriale bio-energetica [12]. Andere studies bij deelnemers met overgewicht of insulineresistentie vonden veranderingen in het metaboloom, maar geen verbetering van de insulinegevoeligheid of mitochondriale ademhaling in skeletspieren [13,14].

Ook NMN-studies tonen effecten in de circulatie aan. Bij postmenopauzale vrouwen met prediabetes verbeterde 250 mg per dag gedurende tien weken in een kleine gerandomiseerde studie de door insuline gestimuleerde glucoseopname en signaaloverdracht in spieren [15]. Een methodologische kritiek wees op een aanzienlijk verschil in levervet tussen de groepen bij aanvang, waardoor brede causale conclusies minder zeker zijn [16]. Andere studies vonden signalen in loopsnelheid, slaapmaten, lichaamsgewicht, bloeddruk of arteriële stijfheid, maar primaire eindpunten waren soms negatief en de cohorten klein [17–19]. Meta-analyses tot en met 2024 vonden consistente stijgingen in NAD-gerelateerde biomarkers, maar geen betrouwbare verbetering van nuchtere glucose, insuline, HbA1c of lipidenuitkomsten in voornamelijk korte, kleine studies [20,21]. Een pilotstudie bij 54 deelnemers met hypertensie vond na zes weken NR van 1.000 mg per dag geen verbetering van het primaire eindpunt, de systolische bloeddruk overdag, ten opzichte van de controlegroep. Bevindingen over polsgolfsnelheid en nachtelijke bloeddruk bleven beperkt tot trends of post-hocanalyses [56].

Er zijn veiligheidsgegevens voor de korte termijn uit verschillende contexten, maar die beantwoorden de vraag naar langdurige werkzaamheid niet. Een gerandomiseerde fase I-studie onderzocht vier weken lang 3.000 mg NR per dag bij twintig mensen met de ziekte van Parkinson [40]. Een kleine dosis-escalatiestudie van NR in combinatie met pterostilbeen bij acute nierschade documenteerde biochemische effecten en kortdurende verdraagbaarheid, maar was niet opgezet om therapeutische werkzaamheid vast te stellen [41]. Deze studies verruimen het bereik van de onderzochte blootstelling; ze rechtvaardigen geen routinematig hoge dosering.

9.2 Blootstelling van de hersenen

De NADPARK-fase I-studie rapporteerde dat 1.000 mg NR per dag gedurende 30 dagen goed werd verdragen en een wisselende stijging van NAD in de hersenen gaf, gemeten met fosfor-magnetische-resonantiespectroscopie, naast veranderingen in hersenmetabolisme en ontstekingsmarkers [22]. Een afzonderlijke acute spectroscopiestudie vond bij tien gezonde vrijwilligers vier uur na 900 mg NR een stijging van NAD in de hersenen [23]. Een farmacokinetische fase I-studie uit 2026 met 1.200 mg NR of NMN per dag bij twaalf deelnemers rapporteerde een langzamere opbouw in bloed, een plateau na ongeveer twee weken en meetbare stijgingen in de hersenen na vier weken [24]. Deze studies zijn belangrijk omdat zij verder kijken dan bloedmetingen, maar ze blijven klein en tonen geen duurzaam cognitief voordeel aan.

9.3 Wisselende functionele uitkomsten betekenen niet dat de route faalt

Studies die expliciet geen effect vinden, scherpen het model aan. Bij 14 lichamelijk kwetsbare ouderen verhoogde een mengsel van tryptofaan, nicotinezuur en nicotinamide gedurende 32 dagen het methylnicotinamide in spieren, maar niet het NAD in spieren, de mitochondriale ademhaling of de inspanningsefficiëntie [53]. Bij 32 volwassenen van 55-80 jaar verhoogde dagelijks 1.000 mg NR plus 200 mg pterostilbeen NAD-gerelateerde metabolieten in volbloed, zonder verbetering van de rekrutering van spierstamcellen, het krachtherstel of de histologische regeneratie na experimenteel letsel [54]. In een pilotstudie bij 20 mensen met lichte cognitieve stoornissen (MCI) verhoogde NR het NAD in bloed met een factor 2,6, maar veranderde de cognitie niet [55]. Deze studies laten zien waarom blootstelling, weefseltoestand en uitkomst afzonderlijk moeten worden gerapporteerd.

Het terugkerende patroon bij mensen is samenhangend:

- biochemische beïnvloeding van het aangrijpingspunt komt veel voor;
- effecten in weefsels zijn in sommige situaties aangetoond;
- functionele voordelen variëren;
- brede effecten op veroudering zijn niet bewezen.

Daarin zit geen logische tegenspraak. NAD als beperkende factor bepaalt niet als enige het functioneren en is niet bij iedere patiënt het belangrijkste knelpunt. Van een patiënt bij wie vermoeidheid voortkomt uit ijzertekort, schildklierdisfunctie, slaapapneu, ongecontroleerde ontsteking, onvoldoende calorie-inname, medicatie-effecten of een ernstige depressie mag geen herstel worden verwacht door alleen NAD te verhogen.

9.4 Een aanpak voor voortdurende aanvoer

Oraal NR of NMN kan als aanvulling dienen wanneer tussen acute interventies een aanhoudende instroom in de metabole route wordt beoogd. De keuze moet berusten op verdraagbaarheid, productidentiteit, de daadwerkelijk onderzochte dosis, therapietrouw, gemeten respons en een aannemelijk knelpunt in de route. Alleen de afstand tot NAD in een schema of marketingclaims over opname zijn geen toereikende basis.

10. Eénkoolstofmetabolisme, verwerking van nicotinamide en voorwaardelijk gebruik van TMG

10.1 De biochemische verbinding

Bij NAD-verbruikende reacties komt nicotinamide vrij. Nicotinamide kan via NAMPT worden hergebruikt of door nicotinamide-N-methyltransferase (NNMT) worden gemethyleerd. NNMT draagt een methylgroep van S-adenosylmethionine (SAM) over op nicotinamide, waarbij N1-methylnicotinamide en S-adenosylhomocysteïne (SAH) ontstaan. De reactie verbindt de omzet van NAD dus met de methioninecyclus en de cellulaire beschikbaarheid van methyl donors [25].

TMG, of betaïne, kan via betaïne-homocysteïnemethyltransferase een methylgroep afstaan, voornamelijk in lever en nieren, en zo homocysteïne helpen omzetten in methionine. Dit is een reële biochemische route. Zij bewijst niet dat iedereen die NAD, NR of NMN krijgt een tekort aan methylgroepen ontwikkelt of TMG nodig heeft.

10.2 Onderzoek bij mensen pleit tegen automatische suppletie

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde analyse van 29 mensen met de ziekte van Parkinson veroorzaakte kortdurend hooggedoseerd NR geen nadelige verandering in de homeostase van DNA-methylering, ook niet bij deelnemers met veelvoorkomende MTHFR-varianten [26]. Ook langere NR-studies hebben niet consequent een verstoring van het éénkoolstofmetabolisme aangetoond [10,11]. Deze bevindingen weerleggen de algemene stelling dat gebruik van NAD-voorlopers noodzakelijk ‘methylgroepen uitput’.

Tegelijk toont metabolisch onderzoek naar intraveneus NAD een verhoogde uitscheiding van gemethyleerd nicotinamide aan [6], en de NNMT-reactie staat biochemisch vast. Een extra belasting is dus onder bepaalde omstandigheden aannemelijk: bij hoge omzet, beperkte aanvoer van methylgroepen, verhoogd homocysteïne of veranderde verwerking in de lever.

10.3 TMG kent voordelen en nadelen

Gerandomiseerd onderzoek laat zien dat betaïne homocysteïne kan verlagen. Een meta-analyse vond bij ten minste 4 g per dag gedurende zes weken of langer een gepoolde daling van ongeveer 1,23 $\mu\text{mol/L}$ [27]. Een andere synthese vond ook bij lagere doses effecten, maar bij hogere blootstelling tevens een stijging van totaal- en LDL-cholesterol [28]. In gecontroleerde studies verhoogde 6 g per dag na zes weken het LDL-cholesterol met ongeveer 0,36 mmol/L en triglyceriden met ongeveer 0,14 mmol/L [29].

TMG is dus geen onschuldige standaardtoevoeging. Het is een gerichte interventie met een biochemisch doel en meetbare nadelen.

10.4 Standpunt van Clinic Terrain

TMG wordt overwogen wanneer één of meer van de volgende omstandigheden aanwezig zijn:

- verhoogd of stijgend homocysteïne;

- hoge cumulatieve blootstelling aan voorlopers met verhoogde afvoer van gemethyleerd nicotinamide;
- weinig choline of betaïne in de voeding, of onvoldoende eiwit- en methioninevoorziening;
- een ontoereikende folaat-, vitamine B12- of vitamine B6-status die correctie vereist;
- een levergerelateerde of genetische context die de verwerking van éénkoolstofeenheden verandert;
- een reproduceerbaar klinisch patroon dat wijst op afnemend voordeel tijdens aanhoudende NAD-gerichte blootstelling, nadat directere verklaringen zijn beoordeeld.

TMG wordt heroverwogen wanneer het lipidenprofiel verslechtert, een biochemische noodzaak ontbreekt, de combinatie van aanvullingen causale interpretatie bemoeilijkt of correctie van een directer tekort voldoende blijkt.

Conclusie: TMG kan onder bepaalde voorwaarden de methylvoorziening ondersteunen, maar is geen automatisch onderdeel van elk NAD-programma.

11. Het klinische redeneermodel NAD-5D

Clinic Terrain stelt een model met vijf domeinen voor om redeneren vanuit alleen de toediening te voorkomen.

11.1 Tekort

Wat ondersteunt de hypothese dat NAD een beperkende factor is? Leeftijd en ontstekingsbelasting kunnen meewegen, maar de beoordeling moet ook fenotype, voeding, alcoholblootstelling, medicatie, slaap, metabole toestand en orgaanfunctie omvatten en, waar haalbaar, directe of indirecte metabolomische metingen. Klachten alleen zijn niet specifiek.

11.2 Toediening

Welk substraat wordt toegediend, via welke route, met welke snelheid, dosis en duur? Intraveneus NAD⁺, oraal NR en oraal NMN zijn verschillende blootstellingen. Productidentiteit en daadwerkelijk toegediende dosis horen in dit domein thuis.

11.3 Verdeling

Welk weefsel en compartiment moeten worden bereikt om de klinische hypothese waar te maken? Welke directe meting of verdedigbare indirecte maat kan dat aantonen? NAD in volbloed is niet automatisch een meting van hersenen of mitochondriën.

11.4 Verbruik

Welke processen kunnen de voorraad verbruiken of omleiden? Relevante factoren zijn CD38-gerelateerde ontsteking, PARP-activatie en DNA-schade, oxidatieve stress, infectie, metabole overbelasting, slechte slaap, alcohol, een verstoorde balans tussen inspanning en herstel, verwerking van nicotinamide via NNMT en andere concurrerende metabole behoeften.

11.5 Aangevoelde respons

Was er een reproduceerbare respons op biochemisch, fysiologisch en patiëntrelevant niveau? Hield die aan? Was er een verband met dosis of toedieningssnelheid? Verdween het effect na stoppen en keerde het terug bij hernieuwde blootstelling? Veranderde een objectieve marker in de voorspelde richting? Welke uitkomst zou de werkhypothese weerleggen?

Het model heeft bewust het karakter van een vermenigvuldiging: goede toediening kan niet automatisch compenseren voor een onjuiste tekorthypothese, irrelevante verdeling, ongecontroleerd verbruik of het uitblijven van respons.

12. Klinische fenotypen en toetsbare hypothesen

12.1 Vermoeidheid en weinig energie

Vermoeidheid is geen diagnose van NAD-tekort. Een verdedigbare NAD-gerichte hypothese vereist dat veelvoorkomende en belangrijke oorzaken aantoonbaar zijn beoordeeld: anemie en ijzerstatus, schildklierfunctie, slaapduur en slaapkwaliteit, infectie of ontsteking, onregelde glucosehuishouding, toereikende voeding, medicatie-effecten, cardiopulmonale beperkingen, stemmingsstoornissen en overtraining.

Een NAD-gerelateerde component wordt aannemelijker wanneer vermoeidheid samengaat met metabole stress, slecht herstel, veranderingen na een infectie, leeftijdsgebonden achteruitgang of een reproduceerbare respons op eerdere NAD-gerichte blootstelling. Ook dan moet de respons worden getoetst aan functionele maten, niet alleen aan een indruk.

12.2 Hersenmist en cognitieve klachten

NR-studies tonen aan dat NAD in de menselijke hersenen kan worden veranderd [22–24]. Ze bewijzen niet dat aspecifieke hersenmist doorgaans ontstaat door onvoldoende NAD in de hersenen. Verstoorde slaap, angst, depressie, schildklierdisfunctie, ijzer- of B12-tekort, postvirale ontsteking, glucosevariabiliteit, medicatie-effecten en neurodegeneratieve aandoeningen blijven alternatieve verklaringen.

Bruikbare metingen tijdens de follow-up kunnen een gestandaardiseerde klachtenschaal, een taak voor verwerkingssnelheid of aandacht, slaapmaten, maten voor functioneren op het werk en het tijdsverband met de interventie omvatten. Een tijdelijk gevoel van helderheid is klinisch relevant, maar niet gelijk aan verandering van het ziekteverloop.

12.3 Metabole disfunctie

Bepaalde NMN-studies laten signalen voor verbeterde insulinegevoeligheid zien, terwijl gepoolde analyses voor gebruikelijke glucose- en lipidenmaten grotendeels geen effect vinden [15,20,21]. Een bloeddrukmeta-analyse uit 2026 vond een bescheiden gepoolde daling van de diastolische druk en een systolisch signaal in een beperkte leeftijdsgroep, maar het bewijs bleef voorlopig [42]. De juiste conclusie is dat effecten van voorwaarden afhangen, niet dat de behandeling universeel werkt of universeel faalt. Het metabole uitgangsfenotype, een NAD-beperking in weefsels, de duur en gelijktijdige leefstijlveranderingen beïnvloeden waarschijnlijk de respons.

12.4 Herstel en lichamelijke prestaties

Studies bij mensen laten veranderingen zien in NAD-metabolieten in skeletspieren en de verwerking van acetylcarnitine, maar mitochondriale ademhaling, insulinegevoeligheid en prestatie-uitkomsten blijven vaak onveranderd [12–14]. Een prestatieclaim vereist daarom een directe meting van de betreffende prestatie, in plaats van extrapolatie vanuit een biomarker.

12.5 Gezond ouder worden

Het NAD-metabolisme raakt aan verschillende kenmerken van veroudering, waaronder mitochondriale disfunctie, genomische instabiliteit, veranderde nutriëntwaarneming, cellulaire senescentie en ontsteking. Die betrokkenheid bij meerdere netwerken maakt NAD een serieus aangrijpingspunt voor verouderingsonderzoek. Zij toont niet aan dat een hogere NAD-waarde in bloed menselijke veroudering vertraagt, de levensduur verlengt of een biologische-leeftijdsklok teruggedraait. Het passende doel is behoud of herstel van een omschreven functie, geen onmeetbare belofte van verjonging.

13. Oncologie: een afweging per situatie

Zowel normale als kwaadaardige cellen hebben NAD nodig. Tumoren kunnen afhankelijk zijn van hergebruik via NAMPT, mitochondriaal NAD-transport, PARP-activiteit en door NAD ondersteunde stressbestendigheid. SLC25A51 is in meerdere kankersoorten verhoogd tot expressie gebracht en kan in experimentele systemen mitochondriaal metabolisme en tumorgroei ondersteunen [31]. Afhankelijkheid van NAMPT vormt in verschillende tumormodellen een therapeutisch aangrijpingspunt [32,33]. Een dierstudie uit 2022 rapporteerde bij NR-suppletie een hogere prevalentie en meer hersenmetastasen in een model van triple-negatieve borstkanker [34]. Een studie naar alvleesklierkanker uit 2026 vond dat vitamine B3-derivaten in experimentele modellen resistentie tegen chemotherapie konden ondersteunen [35].

Het verband werkt niet slechts in één richting. Andere modellen beschrijven dat NAD-voorlopers DNA-schade voorkomen of de behandelrespons verbeteren [36,37]. Deze schijnbare tegenspraak is biologisch aannemelijk: herstel van NAD kan in de ene context gezond weefsel beschermen, in een andere een kankerverwekkend tekort corrigeren en in een derde de metabole weerbaarheid van een bestaande tumor ondersteunen.

Clinic Terrain trekt daarom conclusies per context:

- actieve of recent behandelde kanker vereist een beoordeling met oncologische deskundigheid;
- tumortype, behandelmechanisme en timing zijn relevant;
- NAD-gerichte interventies mogen niet worden voorgesteld als inherent kankerbevorderend of inherent kankerremmend;
- gelijktijdig gebruik met cytotoxische, PARP-gerichte of metabool gerichte therapie vraagt expliciete mechanistische afweging;
- onzekerheid moet leiden tot een individuele risicoanalyse, niet tot angst op basis van slogans.

Deze positie is wetenschappelijk beter te onderbouwen dan automatische uitsluiting of algemene geruststelling.

14. Magistrale bereiding als onderdeel van de wetenschappelijke interventie

Een klinische conclusie is niet te interpreteren als het toegediende materiaal onvoldoende is gekarakteriseerd. Bereidingskwaliteit is daarom geen administratieve bijkomstigheid, maar onderdeel van causale gevolgtrekking.

Voor een patiëntspecifieke magistrale bereiding met een NAD-gerelateerde stof moet het wetenschappelijke minimumdossier bevatten:

- leverancier en traceerbare keten van overdracht;
- identificatie van batch en lot;
- een aan het lot gekoppeld analysecertificaat;
- identiteitsonderzoek en kwantitatieve bepaling;
- onzuiverheidsprofiel en relevante residuen;
- steriliteits- en endotoxinecontroles voor parenteraal materiaal;
- bewaarcondities, lichtbescherming en temperatuurgeschiedenis;
- registratie van reconstitutie, verdunningsmiddel, eindconcentratie en onderbouwing van de gebruikstermijn;
- visuele inspectie en vrijgifte door een bevoegde apothekerprofessional;
- exacte toegediende dosis, snelheid, tijdstippen en eventuele onderbrekingen;
- registratie van ongewenste gebeurtenissen en respons, tijdens de follow-up gekoppeld aan dezelfde batch.

Het analysecertificaat is geen PDF ter versiering. De identiteit van de gemeten stof, methode, acceptatiegrenzen, het laboratorium, de datum en de koppeling aan de batch moeten

leesbaar en controleerbaar zijn. Een generiek certificaat of een document zonder koppeling aan het toegediende lot kan de productidentiteit niet vaststellen.

Wanneer Clinic Terrain materiaal inkoopt en een bereiding maakt, kan het klinische dossier dankzij deze traceerbaarheid de waargenomen verdraagbaarheid of het effect verbinden aan een omschreven materiaal. Dat is wetenschappelijk sterker dan redeneren vanuit een naamloos 'NAD-infuus'.

15. Metingen en toetsing van hypothesen tijdens de follow-up

Hoofdstukken 15 en 16 vertalen het mechanistische kader naar prospectieve observatie: vooraf bepaalde hypothesen, meetbare uitkomsten, toeschrijving op basis van tijdsverloop, beoordeling van wat zonder de interventie zou zijn gebeurd en expliciete stopregels. Ze zijn opgenomen omdat reproduceerbare observatie onderdeel is van de wetenschappelijke methode, niet als administratief of commercieel werkproces.

15.1 Model van de uitgangssituatie

De uitgangsmeting moet worden gestuurd door de hypothese, niet door een ongericht testpakket. Afhankelijk van het fenotype kunnen de volgende domeinen relevant zijn:

- volledig bloedbeeld, ijzerparameters en B12- en folaatstatus;
- nier- en leverfunctie;
- nuchtere glucose, insuline, HbA1c en lipidenprofiel;
- schildklierfunctie;
- ontstekingsmarkers, geïnterpreteerd in hun context;
- homocysteïne wanneer ondersteuning met methyl donors wordt overwogen;
- gegevens over slaap, activiteit en herstel;
- gestandaardiseerde klachten- en functiematen;
- het NAD-metaboloom of verwante onderzoeksmetingen, indien beschikbaar en analytisch betrouwbaar.

15.2 Registratie van de acute infusie

Het dossier moet samenstelling, lot, concentratie, dosis, begin- en eindtijd, snelheidsaanpassingen, vitale parameters, klachten, interventies en herstel vastleggen. 'Goed verdragen' is onvoldoende als klinisch relevante aanpassingen van de infusiesnelheid nodig waren.

15.3 Hiërarchie van respons

- Blootstelling bevestigd: het beoogde materiaal en de beoogde dosis zijn toegediend.
- Biochemisch effect: de relevante metaboliet of indirecte maat is veranderd.

- Functioneel effect: fysiologie of prestaties zijn veranderd.
- Voordeel voor de patiënt: de beoogde klacht of vaardigheid is betekenisvol verbeterd.
- Duurzaamheid: de verbetering houdt langer aan dan een acuut, niet-specifiek effect.

15.4 Bevindingen die de hypothese weerleggen

De werkhypothese moet worden herzien wanneer:

- herhaalde, adequaat toegediende blootstelling geen beoogde respons oplevert;
- alleen een tijdelijk subjectief effect optreedt, zonder functionele of duurzame verandering;
- biomarkers veranderen zonder het voorspelde fysiologische effect;
- ongewenste effecten zwaarder wegen dan het beoogde voordeel;
- een alternatieve diagnose het fenotype beter verklaart;
- steeds meer complexiteit nodig is om een zwakke oorspronkelijke verklaring overeind te houden;
- de patiënt verbetert nadat een ander vastgesteld knelpunt is gecorrigeerd, onafhankelijk van NAD-gerichte blootstelling.

Het uitblijven van respons is informatie. Het moet het model aanscherpen, niet automatisch tot dosisverhoging leiden.

16. Prospectief protocol voor het verzamelen van klinische kennis

16.1 Doel

Het systeem van Clinic Terrain voor klinische kennisopbouw moet reguliere zorg omzetten in longitudinale gegevens die geschikt zijn voor analyse, zonder observatie voor te stellen als randomisatie. Het doel is vast te stellen welke uitgangssituaties, routes en patronen van dosis en snelheid samenhangen met reproduceerbaar voordeel, uitblijvende respons of onverdraagbaarheid, en zichtbaar te maken welke hypothesen niet standhouden.

16.2 Minimale prospectieve gegevensset

Elke behandelingsperiode van een patiënt moet vijf gekoppelde lagen bevatten:

- Uitgangssituatie: indicatie, duur en ernst; alternatieve diagnoses; slaap, voeding, alcohol, activiteit en recente infectie; medicatie- en supplementgebruik; lever-, nier-, hematologische, schildklier-, glucose- en methyleringsgerelateerde context.
- Identiteit van de interventie: herkomst, lot, koppeling aan het analysecertificaat (CoA), kwantitatieve bepaling, bereidingsregistratie, verdunningsmiddel, concentratie, dosis, route, snelheid, tijdstippen, gelijktijdige interventies en onderbrekingen van de toediening.
- Onmiddellijke farmacologie: vitale parameters, ontstaan en verdwijnen van klachten, verband met de snelheid, corrigerende maatregelen en tijd tot vertrek.

- Beoogde uitkomsten: één primaire, voor de patiënt relevante uitkomst die vóór blootstelling is gekozen; secundaire functionele en biochemische uitkomsten; meetinstrument en klinisch betekenisvolle drempel.
- Verloop in de tijd: follow-up op vooraf bepaalde momenten, duurzaamheid, therapietrouw bij de orale voortzetting, ongewenste gebeurtenissen, veranderingen in factoren die het verbruik beïnvloeden, en stoppen en hernieuwde blootstelling waar dat klinisch passend is.

16.3 Diepgang van het consult

Een episode die uitsluitend de verrichting betreft, registreert blootstelling en veiligheid. Een beknopt consult voegt een afgebakende indicatie, veelvoorkomende alternatieve oorzaken en een beoogde uitkomst toe. Een uitgebreid consult werkt de volledige mechanistische hypothese, het compartiments- en verbruiksmodel, de laboratoriumcontext, het vervolgplan en de stopregels uit. De software moet de consultdiepgang expliciet aanduiden, zodat beperkte dossiers niet leiden tot te grote zekerheid in analyses.

16.4 Vooraf vastgestelde responscategorieën

- Uitsluitend biochemische respons: de doelmetaboliet verandert, maar de vooraf bepaalde functionele of patiëntrelevante uitkomst niet.
- Acute klinische respons: de beoogde uitkomst verbetert binnen de blootstellingsperiode, maar duurzaamheid is niet vastgesteld.
- Duurzame respons: de verbetering overschrijdt de vooraf bepaalde drempel en houdt bij follow-up aan.
- Door infusiesnelheid begrensde respons: mogelijk voordeel gaat samen met reproduceerbare, snelheidsafhankelijke onverdraagbaarheid die een aangepaste blootstellingsstrategie vereist.
- Geen respons: adequate blootstelling zonder betekenisvolle respons op de beoogde uitkomst.
- Niet te bepalen: ontbrekende gegevens, een belangrijke gelijktijdige interventie, onvoldoende therapietrouw of een ongecontroleerde concurrerende gebeurtenis verhindert toeschrijving.

Deze categorieën moeten worden toegekend volgens eenduidige regels die vóór de gezamenlijke analyse zijn vastgelegd. 'Responder' mag nooit betekenen dat na bestudering van de gegevens ergens een gunstige waarneming is gevonden.

16.5 Zorgvuldigheid bij causale gevolgtrekkingen

Routinematig verzamelde longitudinale gegevens zijn gevoelig voor regressie naar het gemiddelde, verwachtingen, gelijktijdige behandeling, spontaan herstel en selectieve follow-up. Clinic Terrain kan gevolgtrekkingen versterken met herhaalde uitgangsmetingen, vaste follow-upvensters, vooraf bepaalde uitkomstdrempels, onderbroken tijdreeksen binnen dezelfde persoon, stoppen en hernieuwde blootstelling wanneer dat veilig is, koppeling aan batches, volledige registratie van niet-responders en expliciete registratie van ontbrekende gegevens. Het systeem moet negatieve waarnemingen even getrouw bewaren als positieve.

16.6 Wetenschappelijke publicaties

De eerste verdedigbare publicatie hoort een prospectief observationeel cohort of een methodologisch artikel te zijn, geen retrospectieve claim over succespercentages. Gegevensdefinities, eenduidige responsregels, regels voor ontbrekende gegevens, de indeling van ongewenste gebeurtenissen en het statistische plan moeten vóór de uitkomsten worden gepubliceerd. Daarna kunnen analyses per fenotype de hypothesen uit NAD-5D toetsen, zonder de behandelpraktijk om te vormen tot promotioneel bewijs.

17. Overzicht van onderzoek bij mensen

Interventie	Populatie en opzet	Blootstelling	Rechtstreeks ondersteund resultaat	Belangrijke beperking
Intraveneus NAD+ [6]	8 volwassenen; open metabolomische pilotstudie	750 mg in 6 uur	Snelle verwijdering uit plasma; NAD-vervolgmetabolieten en MeNAM in urine	Geen controlegroep; geen uitkomst voor aflevering in weefsels of klinische werkzaamheid
Intraveneus NAD+ versus intraveneus NR [7]	Retrospectief cohort in een commerciële setting	500 mg per dag ×4	Bij intraveneus NAD+ meer klachten die de snelheid beperkten en een langere infusieduur	Retrospectief; klein; verkennende biomarkers
NR [11]	Gezonde volwassenen van middelbare en hogere leeftijd; gerandomiseerde cross-overstudie	1.000 mg per dag ×6 weken	Stijging van het NAD-metaboloom in volbloed; doorgaans verdragen	Klein; verkennende klinische uitkomsten
NR [12]	12 oudere mannen; gerandomiseerde cross-overstudie	1.000 mg per dag ×21 dagen	Veranderingen in metaboloom en transcriptoom van skeletspieren	Geen verbetering van de mitochondriale bio-energetica
NR [13]	Mannen met obesitas en insulineresistentie; gerandomiseerd	2.000 mg per dag ×12 weken	Geen betekenisvol voordeel voor NAD in skeletspieren of mitochondriën	Specifiek mannelijk metabool fenotype
NR [14]	13 volwassenen met overgewicht of obesitas; cross-overstudie	1.000 mg per dag ×6 weken	Veranderingen in spiermetabolieten en acetylcarnitine	Geen verbetering van insulinegevoeligheid of mitochondriale functie

Interventie	Populatie en opzet	Blootstelling	Rechtstreeks ondersteund resultaat	Belangrijke beperking
NMN [15]	25 postmenopauzale vrouwen met prediabetes; gerandomiseerd	250 mg per dag ×10 weken	Verbeterde insulinegevoeligheid en signaaloverdracht in spieren	Klein; belangrijk verschil in levervet bij aanvang
NMN [18]	60 ouderen; gerandomiseerd	250 mg per dag ×12 weken	Hoger NAD in bloed; secundaire signalen voor lopen en slaap	Geen verschil op de primaire uitkomst van de staptest; medewerkers van de sponsor betrokken
NMN [19]	36 gezonde volwassenen van middelbare leeftijd; gerandomiseerd	250 mg per dag ×12 weken	Veranderingen in NAD-metabolieten; trend in arteriële stijfheid	Geen significant verschil tussen groepen in polsgolfsnelheid (PWV)
NR [22]	30 patiënten met nieuw vastgestelde Parkinson; gerandomiseerde fase I-studie	1.000 mg per dag ×30 dagen	Wisselende stijging van NAD in de hersenen en effecten op meerdere omics-niveaus	Fase I; onvoldoende statistische power voor klinische werkzaamheid
NR [23]	10 gezonde volwassenen; acute spectroscopiestudie	Eenmalig 900 mg	Stijging van NAD in de hersenen na 4 uur	Zeer klein; acuut; geen klinisch eindpunt
NR/NMN [24]	12 gezonde deelnemers of deelnemers met Parkinson; farmacokinetische fase I-studie	1.200 mg per dag ×4 weken	Plateau in bloed na ongeveer 2 weken; stijging in de hersenen na ongeveer 4 weken	Zeer klein; verkennend
NR [38]	58 deelnemers met long covid; gerandomiseerd	2.000 mg per dag, tot 20 weken	NAD steeg met een factor 2,6–3,1	Geen significant cognitief voordeel; veel uitval
NR [39]	40 patiënten met COPD; gerandomiseerd	6 weken	IL-8 in sputum daalde ten opzichte van placebo	Ziektespecifiek; functionele betekenis vereist vervolgonderzoek

Interventie	Populatie en opzet	Blootstelling	Rechtstreeks ondersteund resultaat	Belangrijke beperking
Mengsel van niacine-equivalent en [53]	14 ouderen met verminderd lichamelijk functioneren; gerandomiseerde cross-overstudie	207,5 mg niacine-equivalenten per dag ×32 dagen	MeNAM in spieren steeg	Geen effect op NAD in spieren, ademhaling of inspanningsefficiëntie
NR + pterostilbeen [54]	32 volwassenen van 55–80 jaar; gerandomiseerd	NR 1.000 mg + PT 200 mg per dag; vóór en tot 30 dagen na opgewekt letsel	NAD-gerelateerde metabolieten in volbloed stegen	Geen effect op spierstamcellen, krachtherstel of histologische regeneratie
NR bij MCI [55]	20 ouderen; gerandomiseerde pilotstudie	Opbouw tot 1.000 mg per dag ×10 weken	NAD in bloed steeg met een factor 2,6; niet meer ongewenste gebeurtenissen	Cognitie onveranderd; bevinding over hersendoorbloeding (CBF) hield geen stand na correctie voor meervoudige toetsing
Hooggedoseerd NR bij Parkinson [40]	20 deelnemers; gerandomiseerde fase I-studie	3.000 mg per dag ×4 weken	Tot 5-voudige stijging van NAD in bloed; geen matige of ernstige ongewenste gebeurtenissen	Klachtensignaal vertekend door timing van levodopa; uitvinders meldden octrooien
Meetmethodiek voor NAD in volbloed [43]	Zeven onafhankelijke menselijke cohorten	Observationele gegevens en gegevens uit leefstijlinterventies	NAD in volbloed stabiel bij leeftijd en leefstijl; verandering na NR	Ondersteunt gebruik als blootstellingsmarker, betwist gebruik als verouderingsbiomarker

18. Matrix van claims, bewijs en tegenbewijs

Kernclaim	Ondersteunend bewijs	Tegenbewijs of grens	Mate van zekerheid
NAD staat centraal in het redoxmetabolisme en wordt verbruikt door PARP's, sirtuïnen en CD38	Gevestigde biochemische kennis; celstudies	De totale voorraad alleen beschrijft geen flux of compartiment	Vastgesteld
SLC25A51 reguleert de import van NAD in mitochondriën van zoogdieren	Genetisch onderzoek en transportstudies [1,2]	Humane interventiestudies meten dit zelden rechtstreeks	Mechanisme vastgesteld; klinische vertaling onopgelost
Ontsteking en senescentie kunnen CD38-gerelateerd NAD-verlies veroorzaken	Weefsel- en dierstudies [3-5]	Omvang en individuele variatie bij mensen blijven onzeker	Mechanisme ondersteund
Intraveneus NAD ⁺ zorgt voor directe blootstelling in de bloedbaan	Definitie van de route; infusiestudie bij mensen [6]	Bewijst geen intacte aflevering binnen cellen of mitochondriën	Blootstelling vastgesteld; verdeling onopgelost
Intraveneus NAD ⁺ is '100% biologisch beschikbaar' voor cellen	Geen toereikend bewijs	Snel extracellulair metabolisme en verdwijnen uit plasma [6]	Weerlegd als claim over cellulaire beschikbaarheid
Oraal NR/NMN verhoogt circulerende NAD-gerelateerde metabolieten	Meerdere gerandomiseerde studies en reviews [8-12,15,17-21]	Functionele uitkomsten zijn wisselend	Biochemische beïnvloeding vastgesteld
Verhoging van NAD in bloed verbetert noodzakelijk energie, cognitie of veroudering	Geen toereikend universeel bewijs	Meerdere functionele studies en meta-analyses zonder effect [13,14,20,21,38,53-55]	Weerlegd als universele claim

Kernclaim	Ondersteunend bewijs	Tegenbewijs of grens	Mate van zekerheid
NAD in volbloed is een biomarker voor biologische veroudering	Eerdere wisselende verbanden bij mensen [44-46]	Gevalideerde analyse van zeven cohorten vond stabiliteit bij toenemende leeftijd [43]	Niet gevalideerd; weerlegd als universele claim
NR/NMN kan als aanvulling voor voortdurende aanvoer dienen	Aanhoudende orale kinetiek en effecten in weefsels [11,12,22-24]	Optimale stof en fenotype van responders nog onopgelost	Ondersteund, voorwaardelijk
NAD-gerichte blootstelling put methylendonoren noodzakelijk uit	NNMT-mechanisme maakt belasting aannemelijk [25]	Humane NR-studie vond geen verstoring van methylering [26]	Weerlegd als universele claim; voorwaardelijk risico blijft bestaan
TMG hoort bij elke NAD-interventie	Geen toereikend bewijs	Nadelen voor lipiden en ontbreken van een universele methyleringsverstoring [26-29]	Weerlegd als universele claim
Actieve kanker vereist mechanistische voorzichtigheid	Afhankelijkheid van NAD in tumoren en contextgebonden experimentele resultaten [31-37]	Sommige modellen tonen bescherming of versterking van de behandeling	Ondersteund, sterk contextafhankelijk

19. Discussie

De sterkste conclusie uit het huidige humane onderzoek is niet dat herstel van de NAD-huishouding ‘werkt’ of ‘niet werkt’. De conclusie is dat biochemische beïnvloeding gemakkelijker te bereiken is dan duurzame functionele verandering. Dat patroon moet het klinisch redeneren verbeteren, niet ontmoedigen.

De metabole route is biologisch reëel. Het meetprobleem is dat evenzeer. Een analyse uit 2026 van meerdere cohorten ontkracht het vrijblijvende gebruik van NAD in volbloed als leeftijds klok, terwijl de bruikbaarheid als blootstellingsmarker behouden blijft [43]. Dit onderscheid is een belangrijke vooruitgang: het maakt biochemische nauwkeurigheid mogelijk zonder uit een gemakkelijk afneembaar monster een tekortdiagnose te construeren.

Orale voorlopers veranderen het NAD-metaboloom vaak. Effecten in hersenen en skeletspieren zijn gemeten. Intraveneus NAD⁺ wordt snel gemetaboliseerd en heeft een eigen verdraagbaarheidsprofiel. Geen van deze feiten rechtvaardigt dat specifieke klachten als bewijs voor een NAD-tekort worden behandeld of dat één standaarddosis als universele oplossing wordt gebruikt.

De meest vruchtbare klinische toepassing van NAD-gerichte interventies is een afgebakend experiment binnen een rijker model van de patiënt. Daarvoor moeten het vermoedelijke knelpunt worden geïdentificeerd, een passende route worden gekozen, de productkwaliteit worden beheerst en de beoogde respons worden gemeten. Ook moet men bereid zijn de hypothese los te laten als de voorspelde respons uitblijft.

Het NAD-5D-model legt deze werkwijze vast. Tekort voorkomt dat een klacht rechtstreeks aan een product wordt gekoppeld. Toediening onderscheidt moleculen en routes. Verdeling voorkomt dat bloedmetingen worden voorgesteld als weefselbewijs. Verbruik dwingt aandacht af voor aanhoudende biologische processen die de aangevulde voorraad kunnen verbruiken. Aangetoonde respons maakt het programma longitudinaal en weerlegbaar.

Dit kader verduidelijkt ook de rol van aanvullingen. Oraal NR of NMN kan na een acute blootstelling voor voortzetting zorgen, doordat de kinetiek trager en langduriger is. TMG kan remethylering ondersteunen wanneer de methyleringscontext daartoe aanleiding geeft. Geen van beide aanvullingen hoort automatisch te zijn. Standaardcombinaties maken het moeilijk te bepalen wat voordeel gaf, wat schade veroorzaakte en wat overbodig is.

De aanpak verschilt van een zuiver regulatorisch model of een model dat alleen uitgaat van de hiërarchie van studies, zonder gecontroleerde humane gegevens af te wijzen. Een gerandomiseerde studie blijft een krachtig middel om causale effecten in de onderzochte populatie te schatten. Zij is niet de enige aanvaardbare kennisbron over chemie, transport, weefselverdeling of een individuele respons tijdens de follow-up. Omgekeerd is een elegante biochemische redenering waardevol, maar kan zij geen patiëntuitkomst claimen die niet is gemeten.

De beoogde norm is daarmee strenger dan beide uitersten: ‘niet goedgekeurd, dus betekenisloos’ is evenmin aanvaardbaar als ‘mechanistisch aannemelijk, dus klinisch bewezen’.

20. Conclusies

Herstel van de NAD⁺-huishouding is een geloofwaardig mechanistisch onderzoeksgebied, met aangetoonde biochemische effecten bij mensen en een nog onvolledige vertaling naar de kliniek. De wetenschappelijke waarde ligt in het netwerk van synthese, transport, compartimentering, verbruik, redoxtoestand, route, weefsel en de biologische context van de patiënt.

Intraveneus NAD⁺ biedt acute blootstelling in de bloedbaan, maar wordt snel gemetaboliseerd, kan door de verdraagbaarheid in snelheid worden begrensd en mist robuust gecontroleerd uitkomstenbewijs voor brede welzijnsclaims. Oraal NR en NMN zijn rationele middelen voor voortdurende aanvoer, omdat aanhoudende toediening NAD-gerelateerde waarden in de circulatie en, in bepaalde studies, in weefsels of hersenen kan verhogen. De functionele effecten variëren en mogen niet worden veralgemeeniseerd buiten de onderzochte populaties en eindpunten. TMG is mechanistisch samenhangend wanneer ondersteuning met methylendonoren is aangewezen, maar automatisch gebruik wordt tegengesproken door humane methyleringsgegevens en door de eigen nadelen voor het lipidenprofiel.

Het standpunt van Clinic Terrain is niet dat iedere patiënt NAD-gerichte therapie moet krijgen. Het is dat de interventie verstandig kan worden gebruikt wanneer het vermoedelijke tekort, de toedieningsroute, de weefselverdeling, het actieve verbruik en de gemeten respons een samenhangend en weerlegbaar geheel vormen.

Klinische kernboodschap

Een universele aanbeveling van NAD⁺-voorlopers of intraveneus NAD⁺ voor algemene vermoeidheid, cognitieve klachten of welzijn is wetenschappelijk onsamenhangend: NAD als beperkende factor is geen universele diagnose en biochemische beïnvloeding is geen universele klinische respons. Individueel gebruik wordt samenhangend wanneer het wordt opgezet als een gestructureerde behandelproef met een omschreven mechanistische hypothese, expliciete uitkomstdoelen, objectieve of reproduceerbare responsmetingen, materiaal met gecontroleerde kwaliteit en stopregels die vóór opschaling zijn vastgesteld. Het uitblijven van respons is een uitkomst, geen uitnodiging om de hypothese onbeperkt in stand te houden.

Dit standpunt is geen verontschuldiging of terugtrekking achter regelgeving. Het volgt rechtstreeks uit de biologie van de route: de klinische waarde van herstel van de NAD-huishouding hangt af van tekort, toediening, verdeling, verbruik en aangetoonde respons.

21. Auteurschap, verklaringen en verificatie

Auteur en bijdragen: Valentine Wibowo, klinisch onderzoeker bij de Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit, ontwikkelde het concept van de monografie, voerde de bewijssynthese uit, interpreteerde de bevindingen en schreef het manuscript. Zij keurde de definitieve versie goed en aanvaardt verantwoordelijkheid voor de integriteit van het werk.

Medische beoordeling: dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH beoordeelde het manuscript op medische samenhang, klinische interpretatie en de behandeling van veiligheidsaspecten, en keurde de definitieve versie goed. Deze interne medische beoordeling wordt niet voorgesteld als onafhankelijke externe peerreview.

Belangenconflicten en institutionele relaties: Valentine Wibowo verklaart geen persoonlijke financiële belangenconflicten te hebben. Zij is verbonden aan de Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit. Clinic Terrain en Klinik Pratama Cekat Sehat bieden NAD+-gerelateerde klinische diensten aan. Deze institutionele relatie wordt voor de transparantie vermeld. De medisch beoordelaar verklaart geen persoonlijke financiële belangenconflicten te hebben en is verbonden aan dezelfde klinische instelling. Noch de vergoeding van de auteur, noch de conclusies van het manuscript waren afhankelijk van de commerciële prestaties van een NAD+-gerelateerde dienst.

Financiering: voor deze monografie is geen externe wetenschappelijke financiering ontvangen. Clinic Terrain en Klinik Pratama Cekat Sehat stelden institutionele tijd en middelen beschikbaar.

Computerondersteuning: computertoepassingen ondersteunden de ordening van literatuur, consistentiecontroles, afstemming van bibliografische gegevens en taalredactie. Zij zijn geen auteurs. Valentine Wibowo beoordeelde en keurde het manuscript goed en aanvaardt verantwoordelijkheid voor de juistheid, interpretatie en integriteit ervan.

Patiëntgegevens en ethiek: deze monografie rapporteert geen gegevens op patiëntniveau, identificeerbare patiëntinformatie of nieuw uitgevoerd onderzoek met menselijke deelnemers. Goedkeuring door een medisch-ethische commissie en protocolregistratie waren daarom niet van toepassing op dit werk.

Verklaring over bronverificatie: alle 59 PubMed-identificatienummers, artikeltitels en kerngegevens van de bibliografie zijn gecontroleerd aan de hand van de bijbehorende PubMed-records. Belangrijke kwantitatieve claims zijn nagegaan in geïndexeerde samenvattingen en, waar nodig voor de interpretatie, in toegankelijke volledige teksten. Verificatie op samenvattingsniveau wordt niet voorgesteld als verificatie van de volledige tekst. De controle bevestigde de bibliografische overeenstemming en de weergave van de aangehaalde bronnen; zij vormt geen onafhankelijke replicatie van de onderliggende studies.

Ondertekende verklaringen: de auteursverklaring en de goedkeuring van de medische beoordeling zijn ondertekend.

Actualiseringsbeleid: de literatuurzoekactie en claimmatrix worden ten minste jaarlijks opnieuw uitgevoerd, en na iedere belangrijke humane studie, ieder veiligheidssignaal of iedere wijziging van het interventiekader.

22. Literatuurverwijzingen

- [1] Kory N, Uit de Bos J, van der Rijt S, Jankovic N, Gura M, Arp N, et al. MCART1/SLC25A51 is required for mitochondrial NAD transport. *Sci Adv.* 2020;6(43):eabe5310. DOI: 10.1126/sciadv.abe5310. PMID: 33087354. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087354/>
- [2] Guldénpfennig 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, 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/>