



ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ
ΘΕΜΑ: Η ΝΙΑΣΙΝΗ ΩΣ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ ΤΗΣ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΩΣ ΣΥΓΧΡΟΝΟ ΦΑΡΜΑΚΟ



3

Niacin



Επιβλέπων καθηγητής: Φραγκιαδάκης Α. Γεώργιος

Υπεύθυνος πτυχιακής εργασίας: Κοντούλης Η. Γεώργιος

ΣΗΤΕΙΑ 2013

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ABSTRACT	2
1. Η ΒΙΤΑΜΙΝΗ B₃ (ΝΙΑΣΙΝΗ)	3
1.1 Γενική αναφορά.....	3
1.2 Δομή βιταμίνης B ₃ (Νιασίνης).....	3
2. ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΝΙΑΣΙΝΗΣ ΚΑΙ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ	6
2.1 Διαιτητικές πηγές νιασίνης.....	6
2.2 Βιοσύνθεση νιασίνης.....	8
3. Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΝΙΑΣΙΝΗΣ ΣΤΟ ΣΩΜΑ	11
3.1 Πέψη και απορρόφηση.....	11
3.2 Μεταφορά νιασίνης και απορρόφηση.....	11
3.3 Μεταβολισμός και απέκκριση.....	12
4. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΝΙΑΣΙΝΗΣ	13
4.1 Αντιδράσεις οξειδοαναγωγής.....	13
4.2 Μη αναγωγικές αντιδράσεις.....	14
4.2.1 Μετα-μεταφραστική τροποποίηση πρωτεϊνών.....	14
4.2.1.1 Πολυ-ADP-Ριβόζη πολυμεράσες (PARPs).....	15
4.2.2 Κυτταρική σηματοδότηση.....	17
4.2.3 Σιρτουΐνες (SIRTUINS).....	18
4.2.4 Υποδοχέας του νικοτινικού οξέος.....	20

5. ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ.....	22
5.1 Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη.....	22
5.2 Ανώτερο ανεκτό επίπεδο πρόσληψης.....	23
5.3 Συστάσεις.....	23
6. ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΝΙΑΣΙΝΗΣ ΚΑΙ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ.....	24
6.1 Ανεπάρκεια νιασίνης – Συμπτώματα.....	24
6.2 Αιτίες ανεπάρκειας νιασίνης.....	26
6.3 Ιστορική αναδρομή – Επιδημιολογία ανεπάρκειας νιασίνης....	27
6.4 Διάγνωση της ανεπάρκειας νιασίνης.....	29
6.5 Αντιμετώπιση της ανεπάρκειας νιασίνης.....	29
7. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΝΙΑΣΙΝΗΣ ΩΣ ΣΥΓΧΡΟΝΟ ΦΑΡΜΑΚΟ...	30
7.1 Φαρμακολογική δράση της νιασίνης.....	30
7.2 Τοξικότητα νιασίνης.....	31
7.2.1 Τοξικότητα νικοτινικού οξέος.....	31
7.2.2 Τοξικότητα νικοτιναμιδίου.....	35
7.3 Σκευάσματα νιασίνης.....	36
7.3.1 Νιασίνη άμεσης αποδέσμευσης.....	36
7.3.2 Νιασίνη βραδείας αποδέσμευσης.....	36
7.3.3 Νιασίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης.....	37
7.3.4 Συνδυασμοί φαρμάκων.....	37
7.3.5 Τοπική εφαρμογή νιασίνης.....	38
7.4 Αλληλεπίδραση νιασίνης με άλλα φάρμακα.....	38

8. ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ-

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ.....	40
8.1 Νιασίνη και καρδιαγγειακά.....	40
8.1.1 Αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακή νόσος.....	40
8.1.2 Τα λιπίδια ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.....	41
8.1.3 Νιασίνη και καρδιαγγειακή νόσος.....	43
8.1.3.1. Νικοτινικό οξύ και μείωση λιπιδίων.....	43
8.1.3.2 Νικοτινικό οξύ και αύξηση HDL χοληστερόλης.....	45
8.1.3.3 Νιασίνη και άλλοι μηχανισμοί δράσης.....	46
8.1.3.4 Νιασίνη και αρτηριακή πίεση.....	47
8.1.3.5 Νικοτινικό οξύ και δοσολογία.....	48
8.1.4 Η νιασίνη ως φάρμακο σε καρδιαγγειακά στη βιβλιογραφία..	49
8.2 Νιασίνη και κυτταρικός θάνατος.....	58
8.2.1 Κυτταρική απόπτωση.....	58
8.2.2 Νιασίνη και επίδραση στην κυτταρική απόπτωση.....	60
8.3 Νιασίνη και γήρανση.....	61
8.4 Νιασίνη και καρκίνος.....	62
8.5 Νιασίνη και σακχαρώδης διαβήτης τύπου I.....	67
8.6 Νιασίνη και HIV.....	69
8.6.1 Νιασίνη και εξέλιξη σε AIDS.....	69
8.6.2 Νιασίνη και σύνδρομο λιποδυστροφίας.....	71
8.7 Νιασίνη και εγκεφαλική ισχαιμία.....	73
8.7.1 Νιασίνη και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.....	73
8.7.2 Νιασίνη, εμβρυική ισχαιμία και εμβρυικό αλκοολικό σύνδρομο.....	74

8.8. Νιασίνη και νευροεκφυλιστικές παθήσεις.....	75
8.8.1 Νιασίνη και σχιζοφρένεια.....	76
8.8.2 Νιασίνη και νόσος Alzheimer.....	77
8.8.3 Νιασίνη και νόσος Parkinson.....	78
8.8.4 Νιασίνη και πολλαπλή σκλήρυνση.....	79
8.8.5 Νιασίνη και νόσος Huntington.....	80
8.9 Νιασίνη και δέρμα.....	81
8.10 Νιασίνη και οστεοαρθρίτιδα.....	83
9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	85
10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	88

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νιασίνη (B₃) είναι μία υδατοδιαλυτή βιταμίνη του συμπλέγματος των βιταμινών Β. Νιασίνη είναι ο γενικός όρος, ο οποίος χρησιμοποιείται για να περιγράψει τα συστατικά που παρουσιάζουν τις βιολογικές ιδιότητες του νικοτιναμιδίου. Στην τροφή συνίσταται ως νικοτιναμίδιο και νικοτινικό οξύ. Αποτελεί πρόδρομο ένωση δύο συνενζύμων, του νικοτιναμιδο-αδενο δινουκλεοτιδίου (NAD) και της φωσφορυλιωμένης μορφής αυτού, του φωσφορικού νικοτιναμιδο-αδενο δινουκλεοτιδίου (NADP) και έτσι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε πολλά μεταβολικά μονοπάτια.

Στην παρούσα εργασία γίνεται λόγος για τη χημική δομή της νιασίνης, την απορρόφηση, την κατανομή της στους ιστούς και τη βιολογική της δράση.

Η σοβαρή ανεπάρκεια νιασίνης προκαλεί πελλάγρα. Η πελλάγρα χαρακτηρίζεται από την τριάδα: δερματίτιδα, διάρροια και διανοητική έκπτωση. Ενίοτε στα παραπάνω προστίθεται και το στοιχείο του θανάτου (4d: dermatitis, diarrhea, dementia, death).

Ως συμπλήρωμα η νιασίνη είναι διαθέσιμη ως νικοτιναμίδιο ή νικοτινικό οξύ. Το νικοτιναμίδιο είναι η μορφή που συνήθως χρησιμοποιείται σε συμπληρώματα διατροφής και σε εμπλουτισμό τροφίμων. Το νικοτινικό οξύ είναι διαθέσιμο κυρίως με ιατρική συνταγή. Τα συμπληρώματα νιασίνης μπορούν να διαχωριστούν σύμφωνα με το ρυθμό αποδέσμευσης και μεταβολισμού της σε άμεσης, βραδείας και παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Το νικοτινικό οξύ είναι το παλαιότερο υπολιπιδαιμικό φάρμακο που αναπτύχθηκε και χρησιμοποιείται από το 1955. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του νικοτινικού οξέος περιλαμβάνουν ερυθρότητα του δέρματος, φαγούρα και γαστρεντερολογικές διαταραχές όπως ναυτία και έμετο.

Εκτός της δυσλιπιδαιμίας, η πρόσληψη νιασίνης έχει συσχετιστεί σε πολλές κλινικές έρευνες με την πρόληψη ή και αντιμετώπιση πληθώρας χρόνιων παθήσεων όπως ο καρκίνος, η γήρανση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το σύνδρομο επίκτητης ανοσοποιητικής ανεπάρκειας, αλλά και πολλών νευροεκφυλιστικών παθήσεων όπως η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η σχιζοφρένεια, η πολλαπλή σκλήρυνση κ.α. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η αναλυτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και η διερεύνηση της επίδρασης της πρόσληψης της νιασίνης στην πρόληψη και αντιμετώπιση των διαφόρων παθολογικών καταστάσεων.

ABSTRACT

Niacin (B₃) is a water-soluble vitamin of vitamin B complex. Niacin is the generic term which is used to describe the components that exhibit the biological properties of nicotinamide. Nicotinic acid is the other form of the water-soluble vitamin B₃. Being a precursor of nicotinamide adenine dinucleotides (NADH, NAD, NAD⁺) and Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP), niacin has an important role in many metabolic pathways.

This paper refers to the chemical structure of niacin, its absorption, tissue distribution and its biological activity.

Severe states of niacin deficiency lead to pellagra, a disease characterized by the triad: dermatitis, diarrhea and mental discount. Sometimes, to the above death is added (4d: dermatitis, diarrhea, dementia, death).

As a supplement niacin is available as nicotinamide or nicotinic acid. Nicotinamide is the form commonly used in food supplements and food fortification. Nicotinic acid is mainly available with a prescription. Supplemental niacin can be separated according to the release rate and metabolism in immediate, long acting and extended release niacin.

Nicotinic acid is the oldest hypolipidemic agent in use, since 1955. Niacin is the most effective agent currently available for raising HDL cholesterol. The most common side effects of nicotinic acid include skin redness, itching and gastrointestinal disturbances such as nausea and vomiting.

Besides dyslipidemia, the intake of niacin has been associated, in many clinical studies, with the prevention or treatment of a multitude of chronic diseases such as cancer, aging, diabetes mellitus, the acquired immunodeficiency syndrome, and also of many neurodegenerative diseases such as Alzheimer Alzheimer, the disease Parkinson, rheumatoid arthritis, schizophrenia, multiple sclerosis, etc. The purpose of this paper is the detailed review of the literature and determination of the effect of niacin intake in the prevention and treatment of different pathologies.

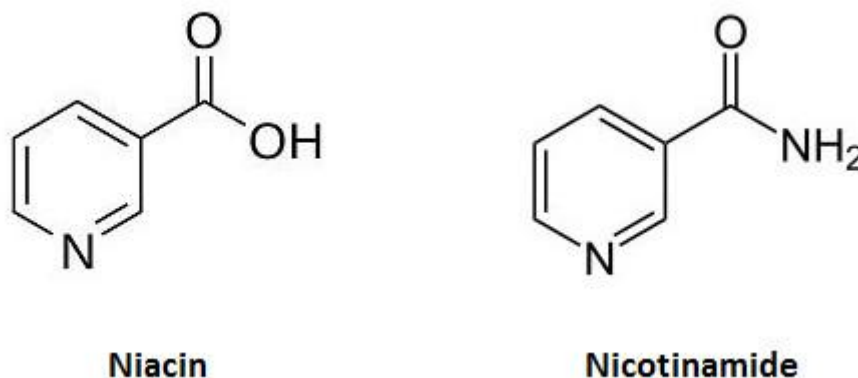
1. Η ΒΙΤΑΜΙΝΗ B₃ (ΝΙΑΣΙΝΗ)

1.1 ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ

Η νιασίνη είναι μία υδατοδιαλυτή βιταμίνη του συμπλέγματος των βιταμινών Β. Νιασίνη είναι ο γενικός όρος, ο οποίος χρησιμοποιείται για να περιγράψει τα συστατικά που παρουσιάζουν τις βιολογικές ιδιότητες του νικοτιναμιδίου. Στην τροφή συνίσταται ως νικοτιναμίδιο και νικοτινικό οξύ. Είναι γνωστή και ως νικοσιναμίδιο [1]. Η νιασίνη είναι αξιοσημείωτα σταθερή και ανθεκτική στη θερμότητα, τη μαγειρική παρασκευή και την αποθήκευση για λογικές χρονικές περιόδους.

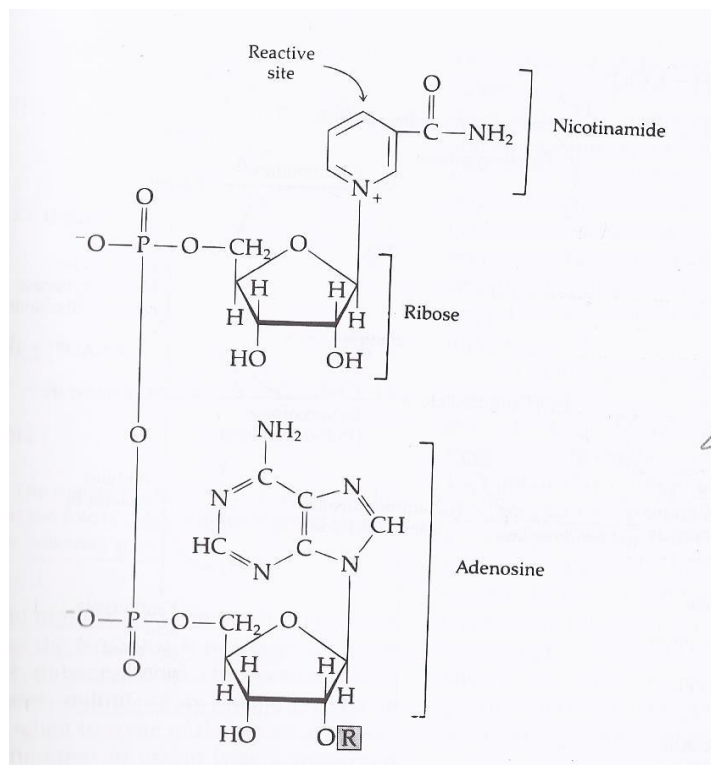
1.2 ΔΟΜΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ B₃ (ΝΙΑΣΙΝΗΣ)

Η χημική δομή του νικοτιναμιδίου (πυριδινο-3-καρβαμίδιο) και του νικοτινικού οξέος (πυριδινο-3-καρβοξυλικό οξύ) φαίνονται στην εικόνα 1.2.1 [2].



Εικόνα 1.2.1 : Χημική δομή νικοτιναμιδίου και νικοτινικού οξέος

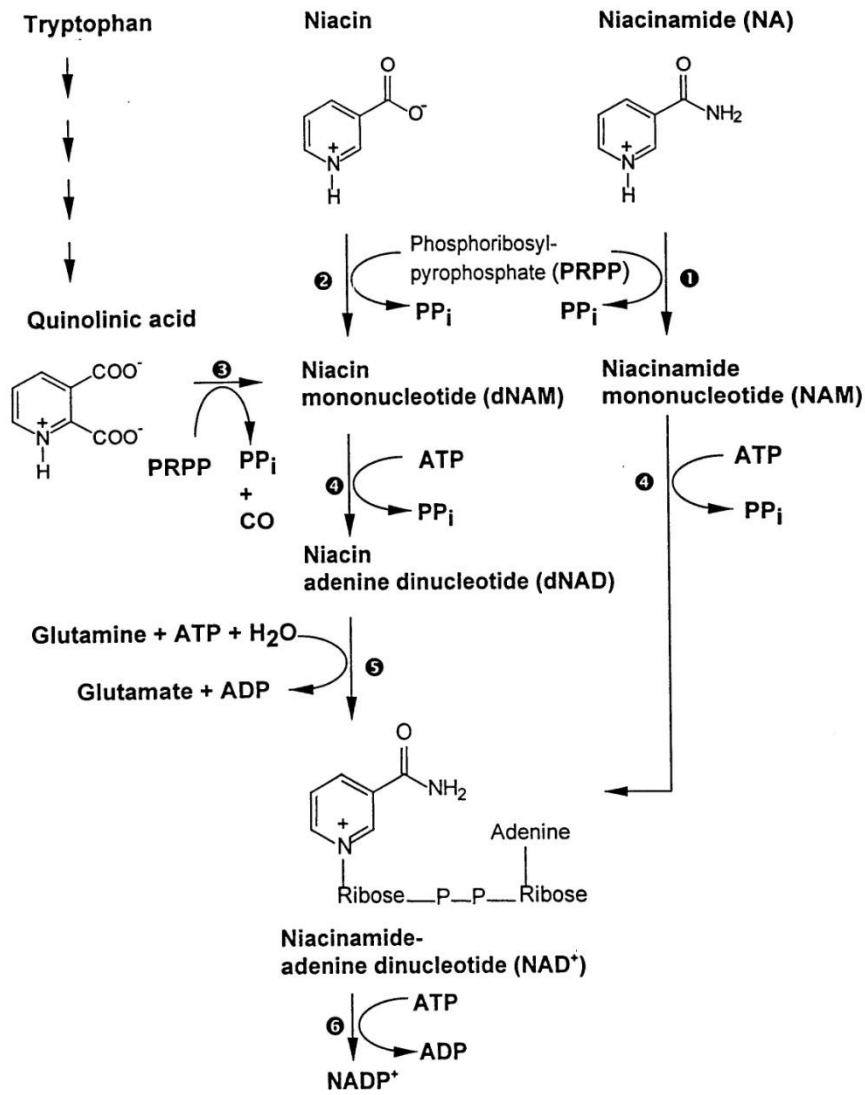
Ως βιταμίνη η νιασίνη λειτουργεί σαν συστατικό δύο συνενζύμων, του νικοτιναμιδο-αδενινο δινουκλεοτιδίου (NAD) και της φωσφορυλιωμένης μορφής αυτού, του φωσφορικού νικοτιναμιδο-αδενινο δινουκλεοτιδίου (NADP) [3]. Η χημική δομή των παραπάνω συνενζύμων φαίνεται στην εικόνα 1.2.2. Στην οξειδωμένη τους μορφή, τα NAD και NADP περιλαμβάνουν θετικό φορτίο και γι' αυτό συχνά συμβολίζονται ως NAD⁺ και NADP⁺.



Εικόνα 1.2.2: Χημική δομή των συνενζύμων NAD και NADP, όπου R= H⁺ για το NAD⁺ και R= PO₃⁻² για το NADP⁺.

Η πορεία περιλαμβάνει το σχηματισμό του αμιδίου του αδενινονουκλεοτιδίου του νικοτινικού, μία πορεία που είναι μη αντιστρεπτή. Στο πρώτο στάδιο μεταφέρεται μία ομάδα φωσφορικής ριβόζης από το φωσφοριβοσυλ-πυροφωσφορικό (PrPP) σχηματίζοντας νουκλεοτίδιο νικοτινικού οξέος. Στο δεύτερο στάδιο πραγματοποιείται μεταφορά διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) από την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP), σχηματίζοντας αδενινο-νουκλεοτίδιο νικοτινικού οξέος. Το τελευταίο στάδιο είναι αντίδραση σχηματισμού του αμιδίου, κατά το οποίο η γλουταμίνη προσφέρει την αμιδική της ομάδα, σχηματίζοντας NAD. Η σύνθεση του NAD από το νικοτινικό οξύ φαίνεται στην εικόνα 1.2.3.

Η βιοσύνθεση του NAD από το νικοτιναμίδιο συμβαίνει σε όλους τους ιστούς και ρυθμίζεται από τη συγκέντρωση του εξωκυττάριου νικοτιναμιδίου, το οποίο υφίσταται ηπατική και ορμονική ρύθμιση [4].



Εικόνα 1.2.3: Σύνθεση NAD από τη νιασίνη

2. ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΝΙΑΣΙΝΗΣ ΚΑΙ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ

2.1 ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΝΙΑΣΙΝΗΣ

Οι κύριες διαιτητικές πηγές νιασίνης είναι η μαγιά, το κρέας (ιδίως το συκώτι), τα πουλερικά, τα κόκκινα ψάρια (ο τόνος, ο σολομός). Ικανοποιητικές ποσότητες νιασίνης περιέχουν επίσης τα όσπρια, οι ξηροί καρποί, τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, εμπλουτισμένα αμυλούχα τρόφιμα, π.χ. ψωμί αλλά και το ρύζι, το φύτρο σιταριού και κάποια δημητριακά. Αρκετά υψηλό ποσοστό νιασίνης περιέχεται επίσης στο τσάι και τον καφέ [1,2]. Αναλυτικά η περιεκτικότητα κάποιων τροφίμων σε νιασίνη φαίνεται στον πίνακα 2.1.

Στη φύση η νιασίνη βρίσκεται υπό ελεύθερη μορφή σε πολύ μικρό ποσοστό. Το μεγαλύτερο ποσοστό νιασίνης αποτελεί συστατικό του NAD/NADP. Τα NAD/NADP είναι ενώσεις σχετικά σταθερές στο μαγείρεμα και στην αποθήκευση. Το νικοτινικό οξύ περιέχεται σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης, ενώ το νικοτιναμίδιο είναι προϊόν υδρόλυσης των NAD/NADP που περιέχονται σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης. Σε πολλά τρόφιμα, ιδίως στα δημητριακά, η νιασίνη είναι χαμηλής βιολογικής αξίας, γιατί είναι προσδεμένη σε μακρομόρια –πολυσακχαρίτες (νιασιτίνη) ή πεπτίδια (νιασινογόνα)- και δεν απορροφούνται εύκολα [5].

Ποσότητα τροφίμου	Νιασίνη (NE*)	Ποσότητα τροφίμου	Νιασίνη (NE*)
Δημητριακά 1 μπολ all-bran 1 μπολ Bran Flakes 1 μπολ Corn Flakes 1 μπολ Muesli	6,5 7,5 5,0 8,0	Κρέας και ψάρι Μοσχάρι ψητό (85 γρ) Αρνί ψητό (85 γρ) Χοιρινό ψητό (85 γρ) 1 μπούτι κοτόπουλου Συκώτι αρνιού μαγειρεμένο (90 γρ) Νεφρό αρνιού μαγειρεμένο (90 γρ) Ψάρι μαγειρεμένο (150 γρ)	10 10 10 16 18 11,5 10-15
Αμυλούχα τρόφιμα 2 φέτες μαύρο ψωμί 2 φέτες άσπρο ψωμί μακαρόνια ολικής αλέσεως μαγειρεμένα 150 γρ μακαρόνια μαγειρεμένα 150 γρ ρύζι, μαύρο, βρασμένο (160 γρ) ρύζι, άσπρο, βρασμένο (160 γρ) πατάτες βρασμένες (150 γρ)	3 2,5 3,5 2 3 2 1,5	Όσπρια Φασόλια, βρασμένα (100 γρ) Ρεβίθια, βρασμένα (100 γρ) Φακές, βρασμένες (150 γρ)	2,5 2 1,5
Γάλα και γαλακτοκομικά προϊόντα 280 ml γάλα 280 ml γάλα σόγιας 1 κούπα γιαούρτι (150 γρ) 60 γρ. τυρί 1 αυγό	2,5 2,5 1,5 1,8 2,5	Καρποί 30 αράπικα φιστίκια	6,5
*NE =Ισοδύναμο νιασίνης			

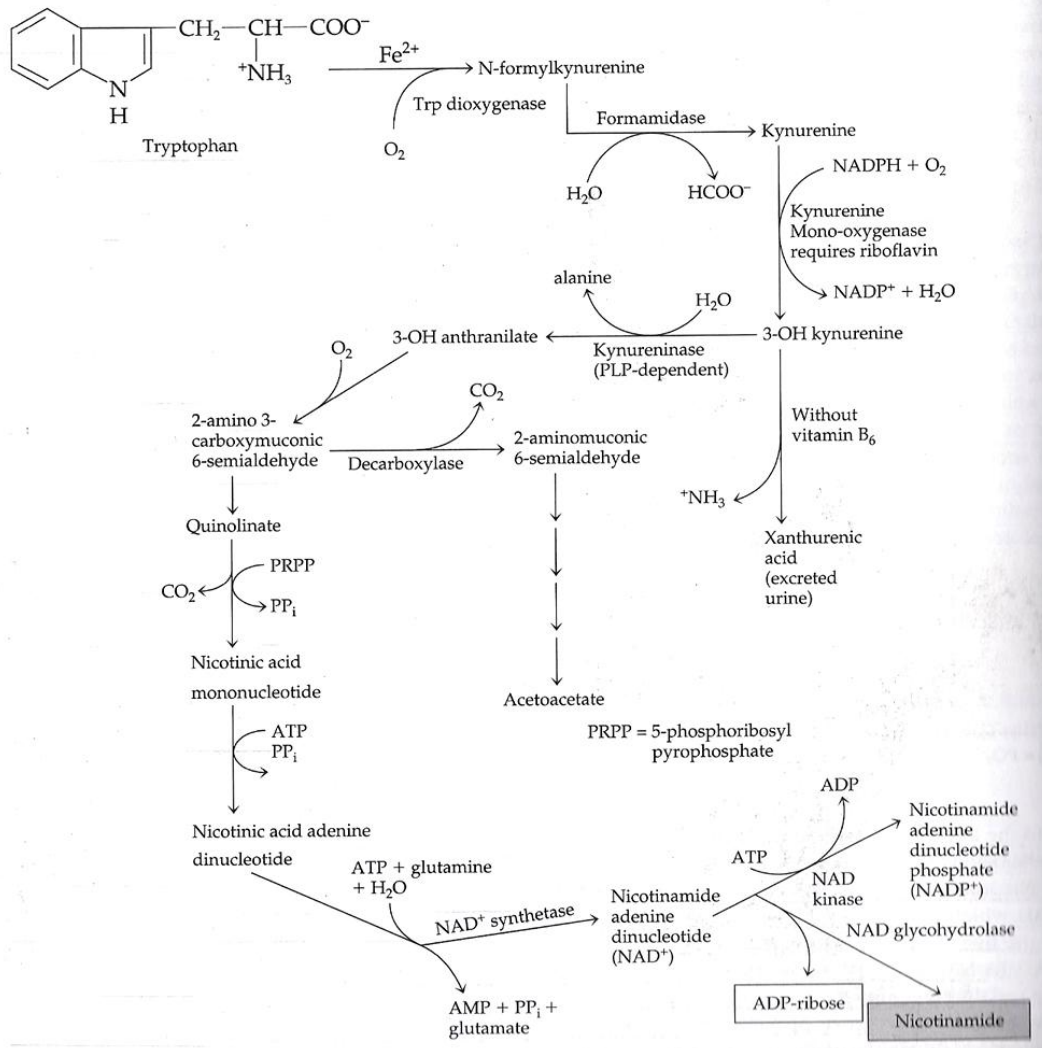
Πίνακας 2.1: Περιεκτικότητα διαφόρων τροφίμων σε νιασίνη

2.2 ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΝΙΑΣΙΝΗΣ

Εκτός από τις διαιτητικές πηγές νιασίνης, το νικοτιναμίδιο και κατ' επέκταση το NAD μπορεί να συντεθεί στο ήπαρ από το αμινοξύ τρυπτοφάνη (Trp), το οποίο αποτελεί το 1% της πρωτεΐνης της διατροφής. Μόνο το 3% της τρυπτοφάνης που μεταβολίζεται στον οργανισμό οδηγεί στη σύνθεση NAD. Η τρυπτοφάνη μετέχει μερικώς στην κάλυψη των ημερήσιων αναγκών σε βιταμίνη, αφού 60 mg Trp αντιστοιχούν περίπου σε 1 mg νιασίνης ή 1 ισοδύναμο νιασίνης (Niacin Equivalent, NE).

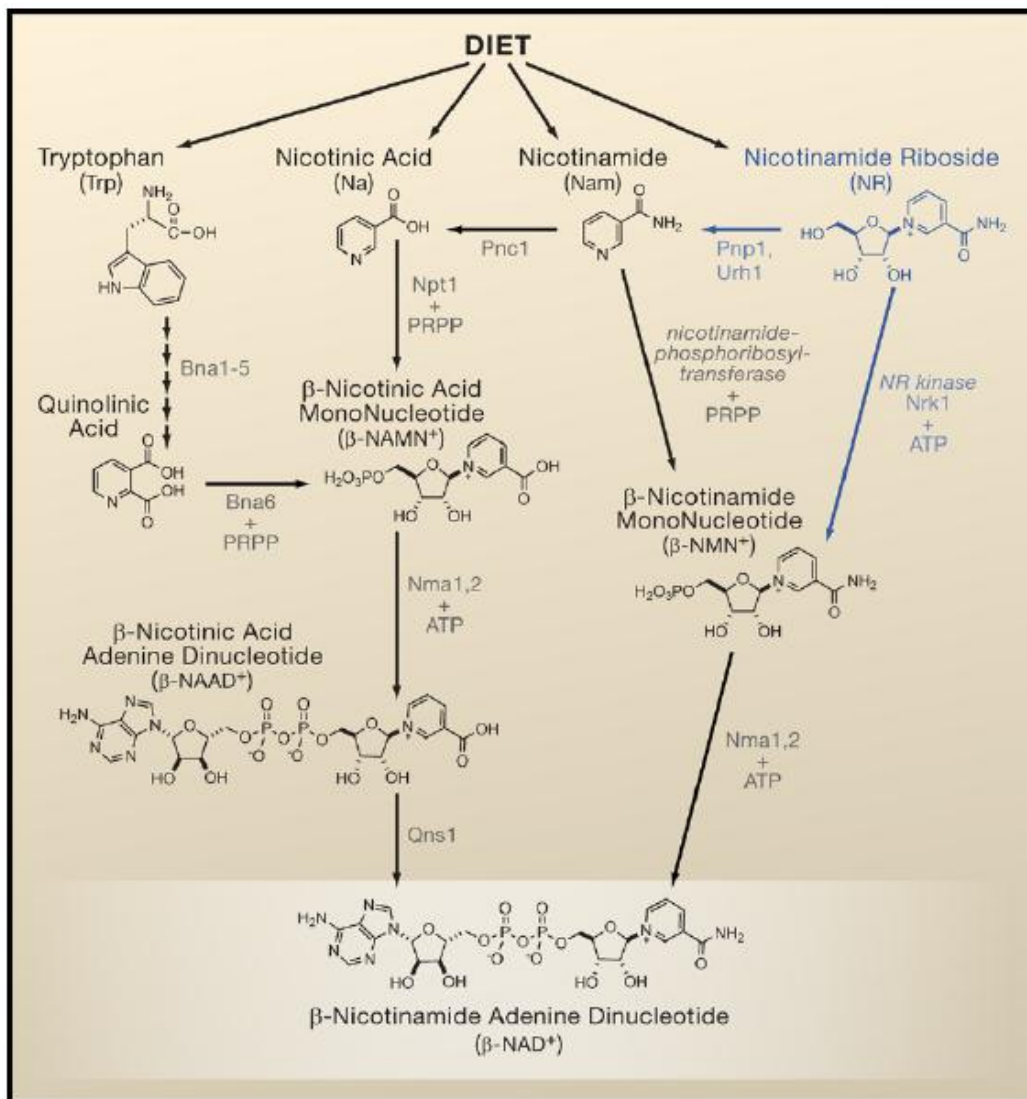
Η βιοσύνθεση των NAD/NADP από Trp συμβαίνει σε όλους τους οργανισμούς μέσω ενδιάμεσου σχηματισμού κινολινικού οξέος. Στο ήπαρ και τους νεφρούς το κινολινικό οξύ μετατρέπεται σε ριβονουκλεοτίδιο του νικοτινικού οξέος, από το οποίο παράγεται το NAD/NADP. Η βιοσύνθεση του νικοτιναμιδίου και των NAD/NADP απεικονίζεται στην εικόνα 2.2.1 και πραγματοποιείται στα ηπατικά, νευρικά και ανοσοποιητικά κύτταρα. Η σύνθεση αυτών των συνενζύμων επηρεάζεται από διατροφικούς και ορμονικούς παράγοντες. Ανεπάρκεια σε βιταμίνη Β6 ή ριβοφλαβίνη μειώνει τη μετατροπή σε NAD/NADP, γιατί οι βιταμίνες αυτές επιδρούν στο μεταβολισμό της Trp. Επιπλέον η δράση κάποιων από τα ένζυμα που μετέχουν στη μετατροπή Trp σε NAD/NADP επηρεάζεται από την πρωτεϊνική και ενεργειακή πρόσληψη και από την πρόσληψη νιασίνης. Γενικά, 1 γραμμάριο υψηλής βιολογικής αξίας πρωτεΐνης που λαμβάνεται από την τροφή αντιστοιχεί σε περίπου 10 mg τρυπτοφάνης. Έτσι, 60 gr πρωτεΐνης θα αντιστοιχούν σε 600 mg Trp και επομένως σε 10 ισοδύναμα νιασίνης. Σημειώνεται ότι στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης η ικανότητα αυτής της μετατροπής τριπλασιάζεται, πιθανόν λόγω ενεργοποίησης της οξυγεννάσης της Trp (ρυθμιστικό ένζυμο για τη μετατροπή) από οιστρογόνα [1,3].

Η υδρόλυση του NAD από τις ηπατικές αποθήκες είναι εξαιρετικά σημαντική για το μεταβολισμό της νιασίνης, γιατί επιτρέπει την απελευθέρωση του νικοτιναμιδίου για τη μεταφορά και απορρόφησή του από τους ιστούς που απαιτούν νιασίνη. Η υδρόλυση των NAD/NADP στο ήπαρ και τους άλλους ιστούς καταλύεται από δύο είδη ενζύμων, τις NAD-γλυκουδρολάσες και τις πολύ-ADP πολυμεράσες.



Εικόνα 2.2.1: Σχηματισμός νιασίνης και NAD από την τρυπτοφάνη

Γενικά τα μονοπάτια βιοσύνθεσης του NAD στον οργανισμό απεικονίζονται στην εικόνα 2.2.2. που ακολουθεί [6].

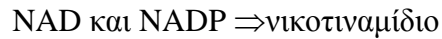


Εικόνα 2.2.2. Βιοσύνθεση του NAD

3. Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΝΙΑΣΙΝΗΣ ΣΤΟ ΣΩΜΑ

3.1 ΠΕΨΗ ΚΑΙ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Η υδρόλυση των NAD/NADP γίνεται στον εντερικό αυλό από τις γλυκοϋδρολάσες και σχηματίζει ελεύθερο νικοτιναμίδιο.



Το νικοτιναμίδιο και το νικοτινικό οξύ μπορεί να απορροφηθούν από το στομάχι, αλλά και από το δωδεκαδάκτυλο [7]. Το νικοτιναμίδιο μπορεί να υδρολυθεί προς νικοτινικό οξύ από τη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου.

Ο τρόπος απορρόφησης της νιασίνης εξαρτάται από το προσλαμβανόμενο ποσό. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις η απορρόφηση γίνεται από εξαρτώμενη από Na^+ διευκολυνόμενη (από μεταφορέα) διάχυση, ενώ σε υψηλές συγκεντρώσεις η απορρόφηση γίνεται με παθητική διάχυση [7-9].

Πιστεύεται ότι μέσα στο εντερικό κύτταρο το νικοτινικό οξύ μετατρέπεται σε νικοτιναμίδιο. Κατά πάσα πιθανότητα για να γίνει η μετατροπή πρέπει το νικοτινικό οξύ να ενταχθεί σε ένα μόριο NAD και στη συνέχεια να απελευθερωθεί ως αμίδιο μέσω υδρόλυσης του NAD [8,9].

3.2 ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΝΙΑΣΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ

Στο πλάσμα η νιασίνη υπάρχει κυρίως με τη μορφή νικοτιναμιδίου και σε μικρότερο ποσοστό ως νικοτινικό οξύ. Περίπου το 15-30% του νικοτινικού οξέος του πλάσματος είναι δεσμευμένο σε πρωτεΐνες του πλάσματος [1]. Σε φυσιολογική κατάσταση νηστείας οι συγκεντρώσεις του νικοτινικού οξέος και του νικοτιναμιδίου στο αίμα είναι χαμηλή. Ο Jacobson και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι σε νηστεία η συγκέντρωση του νικοτιναμιδίου στο αίμα είναι περίπου 300 nM, ενώ το νικοτινικό οξύ βρίσκεται σε συγκεντρώσεις συχνά μη ανιχνεύσιμες [5,10].

Από την κυκλοφορία του αίματος, νικοτινικό οξύ και αμίδιο εισέρχονται στο κύτταρο με απλή διάχυση. Οι περισσότεροι ιστοί έχουν μεταφορείς για το νικοτιναμίδιο. Εντούτοις η μεταφορά του νικοτινικού οξέος στα νεφρικά σωληνάκια και στα ερυθροκύτταρα απαιτεί ένα σύστημα μεταφοράς εξαρτώμενο από Na^+ . Στο εσωτερικό των κυττάρων η βιταμίνη χρησιμοποιείται για τη σύνθεση NAD^+ , το οποίο μπορεί να φωσφορυλιωθεί σε NADP^+ και αυτά μπορούν με τη σειρά τους να δεχτούν ηλεκτρόνια σχηματίζοντας NADH και NADPH αντίστοιχα [5].

Το νικοτιναμίδιο λειτουργεί ως ο κύριος πρόδρομος του NAD, το οποίο συντίθεται σε όλους τους ιστούς. Στο ήπαρ πάντως για τη σύνθεση του NAD μπορεί να χρησιμοποιηθεί και το νικοτινικό οξύ.

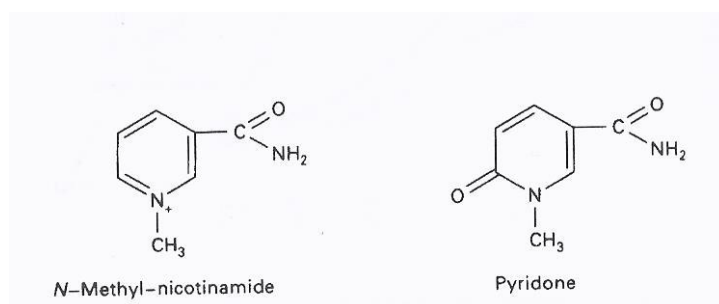
Υπό τη μορφή NAD και NADP (που είναι η κύρια μορφή υπό την οποία η νιασίνη δρα στον οργανισμό), η βιταμίνη εγκλωβίζεται στο κύτταρο. Στο διακυττάριο υγρό η συγκέντρωση NAD είναι πολύ μεγαλύτερη του NADP [11].

3.3 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ

Τα NAD και NADP που παράγονται στον οργανισμό μπορούν να αποικοδομηθούν από τη γλυκοϋδρολάση σε νικοτιναμίδιο και ADP-ριβόζη. Περίπου το 90% της ημερήσιας πρόσληψης νιασίνης αποβάλλεται από τον οργανισμό είτε αυτούσια είτε με τη μορφή μεταβολιτών της. Το νικοτιναμίδιο υφίσταται μεθυλίωση και στη συνέχεια οξειδώνεται προς μια ποικιλία προϊόντων που απεκκρίνονται από τα ούρα. Κύριοι μεταβολίτες είναι το N-μεθυλο-νικοτιναμίδιο (20-30% της νιασίνης) και το Ν'-μεθυλο-2-πυριδο-5-καρβοξαμίδιο (40-60% της νιασίνης) [1,3]. Η δομή τους φαίνεται στη εικόνα 3.3.1. Η μέτρηση της συγκέντρωσης των παραπάνω μεταβολιτών στα ούρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της θρέψης σε νιασίνη. Σε ενδιάμεσες ή φαρμακολογικές δόσεις νιασίνης (1-3 γρ/ ημερησίως) ένα μέρος του νικοτινικού οξέος σχηματίζει σύμπλοκο με τη γλυκίνη και αποβάλλεται από τους νεφρούς ως νικοτινουρικό οξύ [12].

Απώλεια φυσιολογικής ποσότητας καθημερινά στα ούρα υποδεικνύει ότι η διατροφή είναι επαρκής σε νιασίνη. Ένας υγιής ενήλικας εκκρίνει 4-6 mg N-μεθυλο-νικοτιναμίδιο ημερησίως. Μη φυσιολογικές συγκεντρώσεις των μεταβολιτών αυτών υποδεικνύουν ότι η διατροφική πρόσληψη νιασίνης είναι ανεπαρκής. [3].

Πρακτικά πολύ λίγο νικοτινικό οξύ ή αμίδιο απεκκρίνονται, γιατί μπορεί να γίνει επαναρρόφηση. Η νιασίνη εκκρίνεται και στο μητρικό γάλα [2].



Εικόνα 3.3.1: Μορφές απέκκρισης νιασίνης

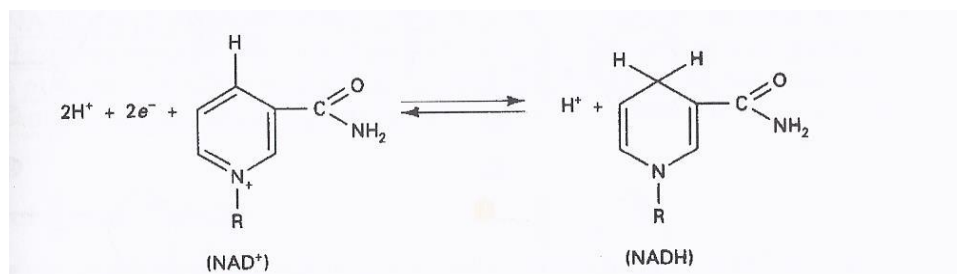
4. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΝΙΑΣΙΝΗΣ

Το νικοτινικό οξύ και το νικοτιναμίδιο ως πρόδρομοι των συνενζύμων NAD/NADP έχουν νευραλγικό ρόλο στον ενεργειακό μεταβολισμό και τις λειτουργίες των μιτοχονδρίων. Περίπου 200 ένζυμα του οργανισμού, κατά κύριο λόγο αφυδρογονάσες, απαιτούν NAD ή NADP για να δράσουν. Ο ρόλος των NAD/NADH, NADP/ NADPH είναι να δρουν ως δότες υδρογόνου ή δέκτες ηλεκτρονίων στις αντιδράσεις οξειδοαναγωγής του οργανισμού. Ωστόσο, οι συνεχώς αυξανόμενες νέες πληροφορίες υποδεικνύουν ότι τα NAD/NADP έχουν σημαντικό ρόλο σε διάφορες βιολογικές διαδικασίες, όπως η ομοιόσταση ασβεστίου, η γονιδιακή έκφραση, ανοσολογικές διαδικασίες η γήρανση κ.α. [13].

4.1 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΟΞΕΙΔΟΑΝΑΓΩΓΗΣ

Αν και η δομή των NAD, NADP είναι παρόμοια, η δράση τους στο κύτταρο είναι αρκετά διαφορετική.

Το NAD αποτελεί κυρίως δέκτη ηλεκτρονίων σε καταβολικές αντιδράσεις όπως στην αποικοδόμηση υδατανθράκων, λιπαρών οξέων, κετονοσωμάτων, αμινοξέων και αλκοόλ (γλυκόλυση, οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση του πυροσταφυλικού, οξείδωση του Ac-CoA μέσω του κύκλου του Krebs, β-οξείδωση των λιπαρών οξέων, οξείδωση αιθανόλης κλπ). Οι NAD-εξαρτώμενες αντιδράσεις εμπλέκουν τη μεταφορά δύο ηλεκτρονίων και δύο πρωτονίων. Το NAD⁺ δέχεται δύο ηλεκτρόνια και ένα πρωτόνιο (το υπολειπόμενο πρωτόνιο παραμένει). Γι' αυτό η ανηγμένη μορφή του NAD δεν απεικονίζεται ως NADH₂, αλλά ως NADH + H⁺ (εικόνα 4.1.1). [1, 14]



Εικόνα 4.1.1: Αναγωγή NAD⁺

Ο ρόλος του NADH είναι να μεταφέρει ηλεκτρόνια σε μεταβολικές ενδιάμεσες ενώσεις, μέσω της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, παράγοντας ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη). Κάθε μόριο NADH που καταναλώνεται στα μιτοχόνδρια αποδίδει 3 μόρια ATP [11]. Επιπλέον το NAD απαιτείται από την αφυδρογονάση της αλδεύδης για τον καταβολισμό της βιταμίνης B₆ στο προϊόν απέκκρισής της, το πυριδοξικό οξύ [1].

Αντίθετα το NADP (ως NADPH), που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα εμπλέκεται σε βιοσυνθετικές αντιδράσεις (αντιδράσεις αναγωγής). Το NADPH δημιουργείται από το μονοπάτι φωσφορικών πεντοζών και χρησιμοποιείται σε αντιδράσεις όπως η βιοσύνθεση λιπαρών οξέων, χοληστερόλης, στεροειδών ορμονών, και δεοξυριβονουκλεοτιδίων (πρόδρομοι του DNA) κα [13].

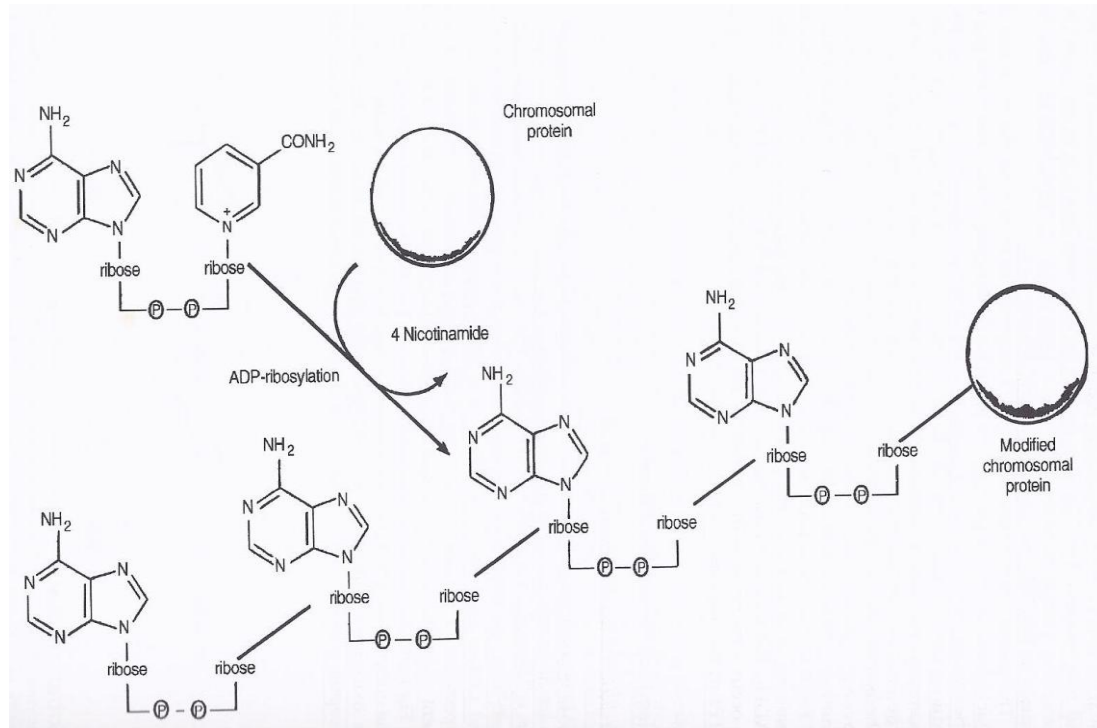
Το NADPH επίσης απαιτείται για την αναγωγή του δεϋδροασκορβικού οξέος, την οξειδωμένη μορφή της βιταμίνης C. Ένζυμα όπως η αναγωγή γλουταθειόνης απαιτούν NADPH. Επίσης, για τη μετατροπή του φυλλικού οξέος σε διϋδροφολικό οξύ (DHF) και τετραϋδροφολικό (THF), όπως και για τη σύνθεση του N⁵μεθυλ- THF και N⁵,N¹⁰ μεθυλενοTHF, τις ενεργές μορφές του φυλλικού, απαιτείται NADPH [1]. Επιπλέον, το NADPH αποτελεί συνένζυμο για το ένζυμο P450 που αποτοξινώνει από τα αντιβιοτικά [11].

4.2 ΜΗ ΑΝΑΓΩΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ

4.2.1 ΜΕΤΑ-ΜΕΤΑΦΡΑΣΤΙΚΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ

Το NAD χρησιμοποιείται στην μετα-μεταφραστική τροποποίηση πολλών πρωτεϊνών, ιδιαίτερα κάποιων πρωτεϊνών των χρωμοσωμάτων. Τα χρωμοσώματα αποτελούνται από DNA, πρωτεΐνες -ιστόνες και μη ιστόνες. Οι ιστόνες, που διαφοροποιούνται από την μεγάλη τους περιεκτικότητα σε βασικά αμινοξέα, λειτουργούν ως «σκαλωσιά» και διατηρούν τη δομή της χρωματίνης. Οι υπόλοιπες πρωτεΐνες χρησιμοποιούνται στη ρύθμιση της έκφρασης συγκεκριμένων γονιδίων [15].

Το NAD σε αυτή την περίπτωση δεν δρα ως οξειδωτικό ή αναγωγικό μέσο. Αποτελεί υπόστρωμα για δύο κατηγορίες ενζύμων, της μονο-ADP-ριβοσυλ τρανσφεράσης και της πολυμεράσης της πολύ-ADP-ριβόζης μεταφέρουν μία ή περισσότερες, αντίστοιχα, ομάδες ADP-ριβόζης από το NAD σε χρωμοσωμικές πρωτεΐνες (εικόνα 4.2.1). Από την προσκόλληση κάθε ομάδας ADP-ριβόζης απελευθερώνεται ένα μόριο νικοτιναμιδίου [16].

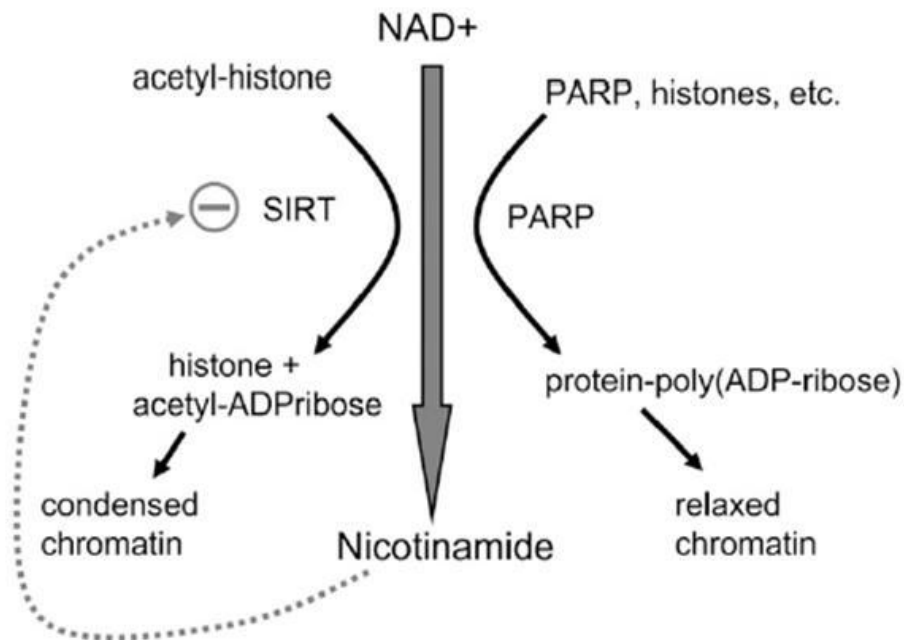


Εικόνα 4.2.1: Συμμετοχή του NAD σε αντιδράσεις ADP-ριβοζυλίωσης. 4 μόρια NAD χρησιμοποιούνται για την προσκόλληση 4 μορίων ADP-ριβόζης σε μία χρωμοσωμική πρωτεΐνη.

4.2.1.1 ΠΟΛΥ-ADP-ΡΙΒΟΖΗ ΠΟΛΥΜΕΡΑΣΕΣ (PARPs)

Οι PARPs είναι πυρηνικές πρωτεΐνες που, όπως προαναφέρθηκε, μεταφέρουν ομάδες ADP-ριβόζης από το NAD σε διάφορες πρωτεΐνες. Συνδέονται στις αλυσίδες του DNA, έχοντας ενεργό ρόλο στη διατήρηση της δομής της χρωματίνης και τελικά στη διατήρηση της γονιδιακής σταθερότητας Ένας μεγάλος αριθμός πυρηνικών πρωτεϊνών δρουν ως υποστρώματα για τις PARPs και δέχονται αλυσίδες πολυμερών διαφόρων μηκών. Η PARP-1 είναι το πιο μελετημένο ένζυμο της οικογένειας των PARPs [13]. Η πολύ (ADP)-ριβόζη, που έχει ισχυρά αρνητικό φορτίο, συνδέεται ομοιοπολικά στις πρωτεΐνες και τείνει να την απομακρύνει από το DNA, το οποίο είναι και αυτό αρνητικά φορτισμένο. Οι ιστόνες H1, H2A και H2B είναι τα κυριότερα υποστρώματα για πολύ-ADP-ριβοζυλίωση. Μετά την πολύ-ADP-ριβοζυλίωση οι πρωτεΐνες αυτές διαχωρίζονται από το DNA και η δομή της χρωματίνης χαλαρώνει, επιτρέποντας την αποκατάσταση της βλάβης στο DNA (εικόνα 4.2.1.1.). Η δραστηριότητα των πολύ-ADP-ριβόζη πολυμερασών αυξάνεται κατά την κυτταρική αύξηση, την κυτταρική διαφοροποίηση, και την επιδιόρθωση του DNA [17-19]. Άλλες πρωτεΐνες – υποστρώματα για τις PARP's είναι οι τοποϊσομεράσες I και II, οι DNA-πολυμεράσες α και β, οι DNA-λιγάσες I και II, ο πυρηνικός υποδοχέας

ρετινοειδών X, ο πυρηνικός παράγοντας (NF-) κ B και η p53 [2]. Η PARP-1 εξάλλου αποτελεί και η ίδια μέρος της δομής της χρωματίνης διατηρώντας τη σε συμπαγή μορφή και αποτρέποντας έτσι την απρόσεκτη μεταγραφή του γονιδιώματος [18].



Εικόνα 4.2.1.1: Η συσχέτιση του μεταβολισμού πολύ-ADP-ριβόζης και δομής της χρωματίνης.

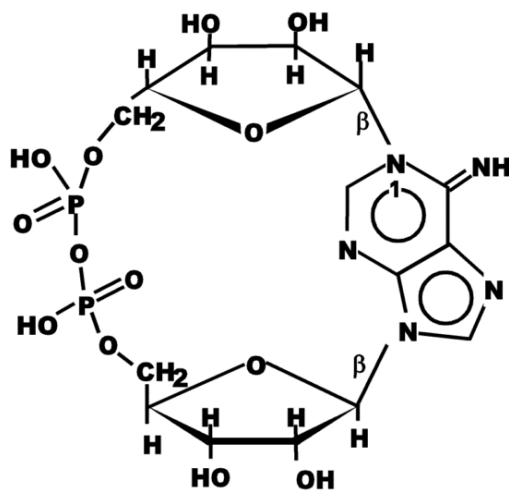
Η δραστηριότητα των PARPs εξαρτάται από το διαθέσιμο ποσό NAD⁺ μπορεί να δράσει σαν πυρηνικός αισθητήρας ενέργειας. Σε φυσιολογικές συνθήκες ήπια ενεργοποίησή τους επηρεάζει την επιδιόρθωση του DNA, τη γονιδιακή έκφραση, τον κυτταρικό κύκλο και τον κυτταρικό θάνατο. Ένας μεγάλος αριθμός ερευνών δείχνουν ότι η υπέρμετρη ενεργοποίηση του PARP-1 οδηγεί στον κυτταρικό θάνατο σε καταστάσεις οξειδωτικού στρες.

Το NAD⁺ εκτός από υπόστρωμα για τις PARPs λειτουργεί ως οξειδοαναγωγικός φορέας στην οξειδωτική φωσφορυλίωση και την παραγωγή ATP, όπως προαναφέρθηκε. Η εξάντληση των αποθεμάτων NAD⁺ που ακολουθεί την υπέρμετρη ενεργοποίηση των PARPs έχει φανεί ότι εξαντλεί τα αποθέματα ενδοκυττάριου ATP, μπορεί να καταστείλει τη μεταγραφή του DNA και τελικά οδηγεί στην απελευθέρωση παραγόντων που επάγουν την κυτταρική απόπτωση. Η ενεργοποίηση των PARPs εμπλέκεται, όπως θα αναφερθεί εκτενώς στη συνέχεια, στην παθογένεια της υπέρτασης, της κυτταρικής φλεγμονής, της αθηροσκλήρωσης, της πνευμονικής βλάβης, του αιμορραγικού σοκ και διαβητικών και νεφρολογικών επιπλοκών. Για το

λόγο αυτό, στενή ρύθμιση της δραστηριότητας των PARPs είναι κρίσιμη για την πρόληψη παθολογικών καταστάσεων σχετιζόμενων με την ηλικία [13, 20, 21].

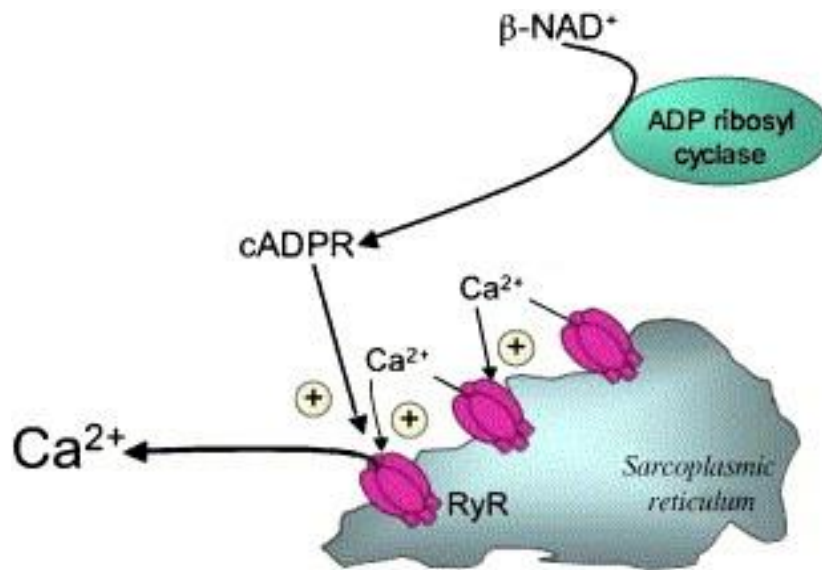
4.2.2 ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ

Το NAD λειτουργεί ως δότης μίας μονάδας ADP-ριβόζης για τη σύνθεση της κυκλικής ADP-ριβόζης (εικόνα 4.2.2.1) και η σύνθεση αυτή καταλύεται από το ένζυμο ADP-ριβοζυλ κυκλάση. Το μόριο αυτό λειτουργεί στο εσωτερικό των κυττάρων και προκαλεί την απελευθέρωση ιόντων Ca από τα σημεία αποθήκευσης παίζοντας ρόλο στην κυτταρική σηματοδότηση (εικόνα 4.2.2.2) [3,22]



Εικόνα 4.2.2.1: Κυκλική ADP-ριβόζη

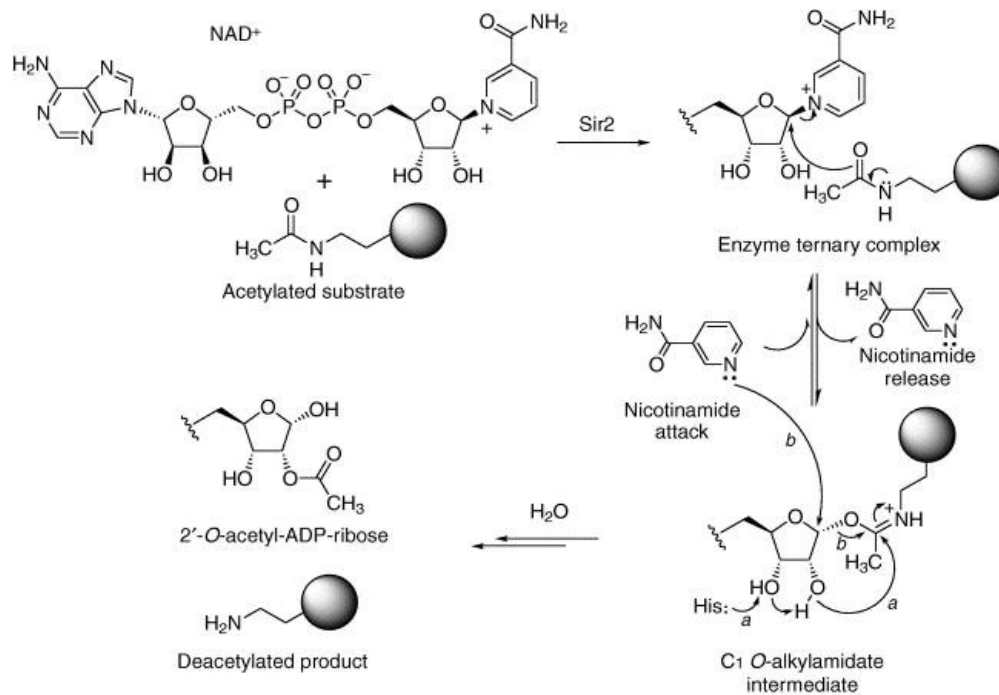
Το NADP μετατρέπεται στο κύτταρο σε φωσφο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο του νικοτινικού οξέος (NAADP). Το τελευταίο φαίνεται ότι χρησιμοποιείται επίσης ως μόριο κυτταρικής σηματοδότησης, που προκαλεί την απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου [3,16].



Εικόνα 4.2.2.2: Σχηματισμός cADPR (κυκλικής ADP-ριβόζης) και απελευθέρωση ιόντων Ca από το ενδοπλασματικό δίκτυο

4.2.3 ΣΙΡΤΟΥΪΝΕΣ (SIRTUINS)

Οι σιρτουΐνες (ή αλλιώς silent information regulators of gene transcription) είναι μία οικογένεια ενζύμων (αποκαρβοξυλάσες πρωτεϊνών τρίτης τάξης) που καταναλώνουν NAD⁺. Αφαιρούν ακετυλομάδες από τη λυσίνη στις πλάγιες αλυσίδες των ιστονών και κάποιων μη ιστονών πρωτεϊνών, σχηματίζοντας 2-O-ακετυλ-ADP ριβόζη, το οποίο σαν προϊόν ρυθμίζει τη βιολογική λειτουργία διαφόρων πρωτεϊνών [23,24].



TIBS

Εικόνα 4.2.3.1: NAD⁺ εξαρτώμενη αποκαρβοξυλίωση πρωτεϊνών που καταλύεται από τις sirt

Στη μαγιά, η Sir2 παίζει σημαντικό ρόλο στην σιωπηλή μεταγραφή και τη διατήρηση της σταθερότητας του γονιδιώματος. Στον ανθρώπινο οργανισμό υπάρχουν 7 ομάδες σιρτουϊνών (SIRT1-7) σε διάφορες κυτταρικές τοποθεσίες επιδρώντας σε πολλές λειτουργίες των κυττάρων, όπως την επιδιόρθωση και τον ανασυνδυασμό του DNA, τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, την κυτταρική απόπτωση και τη ρύθμιση του μεταβολισμού [25]. Η SIRT-1 μπορεί να αποκαρβοξυλιώσει πληθώρα πρωτεϊνών, όπως την πρωτεΐνη p53, που θεωρείται καταστολέας όγκων και ρυθμίζει γονίδια που ελέγχουν τη βλάβη του DNA [20,24].

Η δραστηριότητα των σιρτουϊνών εξαρτάται και αυτή από το ενδοκυττάριο περιεχόμενο σε NAD⁺. Η μειωμένη δραστηριότητα τους σε περιπτώσεις εξάντλησης του NAD⁺ επιτρέπει την αυξημένη δραστηριότητα αποπτωτικών παραγόντων, οδηγώντας στον κυτταρικό θάνατο. Επομένως επαρκής συγκέντρωση NAD⁺ είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της λειτουργικότητας της SIRT-1 για να δώσει τον απαιτούμενο χρόνο στα κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη να επιδιορθωθούν και να καθυστερήσει την απόπτωση [20,25].

Επιπρόσθετα η SIRT-1 αλληλεπιδρά άμεσα με την PARP-1 και την ρυθμίζει αρνητικά, αποτρέποντας έτσι την υπέρμετρη ενεργοποίησή της, που όπως προαναφέρθηκε λειτουργεί αρνητικά στην κυτταρική επιβίωση [25].

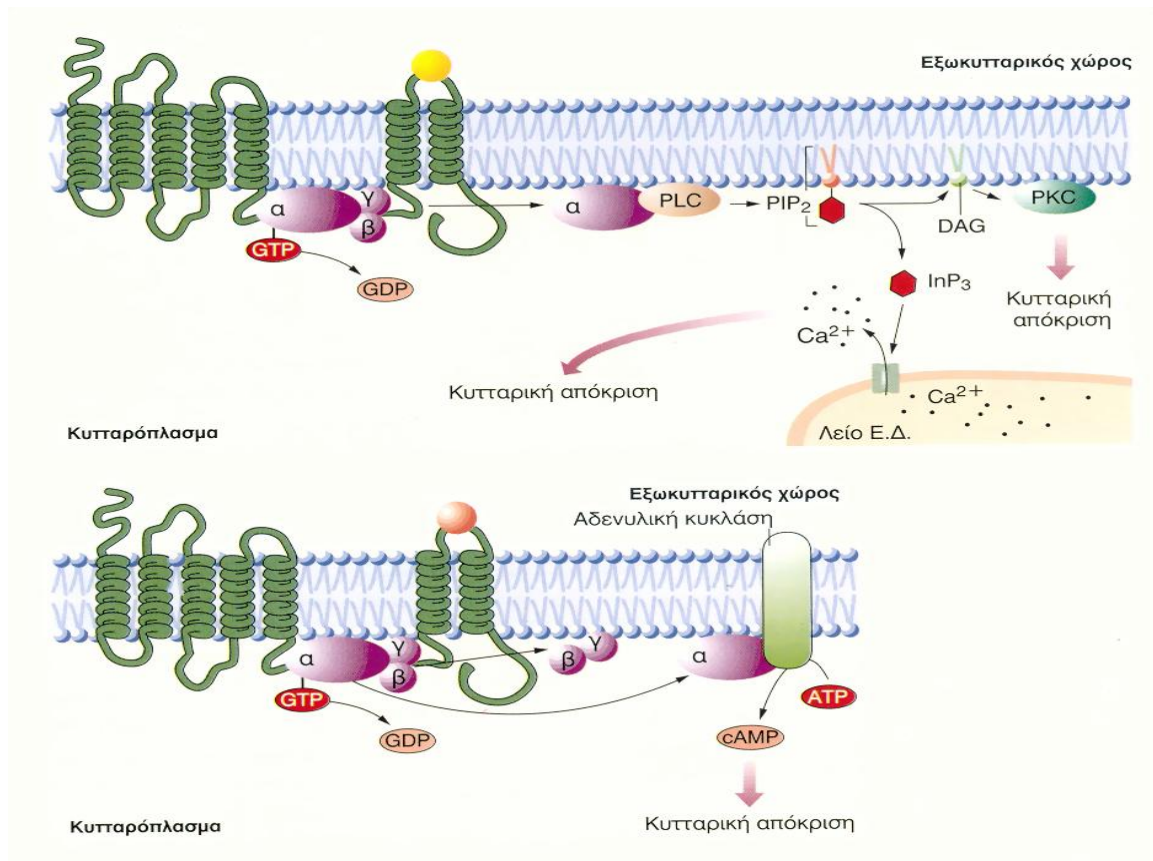
Μεγάλος αριθμός ερευνών υποδεικνύουν ότι η SIRT-1 μπορεί να αποτρέψει τον κυτταρικό θάνατο μειώνοντας τα επίπεδα p53 ή αναστέλλοντας τον νεκρωτικό παράγοντα NF-κB. Επιπλέον ανεπάρκεια SIRT-1 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη δραστηριότητα της PARP-1 οδηγώντας στον κυτταρικό θάνατο [26].

4.2.4 ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΤΟΥ ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Τα τελευταία χρόνια έχουν εντοπιστεί δύο υποδοχείς του νικοτινικού οξέος, γνωστοί ως HM74A ή GPR109A και HM74 ή GPR109B. Τα γονίδια για τους δύο αυτούς υποδοχείς έχουν εντοπιστεί στο 12^ο χρωμόσωμα στην περιοχή 12q24.31. Το γονίδιο HM74 κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη με 24 αμινοξέα περισσότερα στο καρβοξυτελικό άκρο σε σχέση με το HM74A. Στον άνθρωπο υποδοχείς του νικοτινικού οξέος έχουν βρεθεί στα λιποκύτταρα, στα κερατινοκύτταρα, σε κάποια ανοσοποιητικά κύτταρα του δέρματος, στα νησίδια του Langerhans στο δέρμα, στα μακροφάγα κα [27-29].

Ο υποδοχέας του νικοτινικού οξέος ανήκει στους υποδοχείς, στους οποίους δεσμεύονται G- πρωτεΐνες. Είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη που διαπερνά επτά φορές την πλασματική μεμβράνη. (εικόνα 4.2.3.1). Οι G-πρωτεΐνες είναι μία υπεροικογένεια πρωτεϊνών που χαρακτηρίζεται από την ικανότητα των μελών της να δεσμεύουν GTP, απαντούν στην κυτταροπλασματική πλευρά και συνδέονται ομοιοπολικά με την πλασματική μεμβράνη διαμέσου λιπιδίων. Οι υποδοχείς και οι G-πρωτεΐνες απαντούν σε διαφορετικές ισομορφές, με διαφορετική συγγένεια για τα μηνυματοφόρα μόρια (στη συγκεκριμένη περίπτωση το νικοτινικό οξύ), τις G-πρωτεΐνες, καθώς και τους τελεστές [15,28].

Ο υποδοχέας του νικοτινικού οξέος δεσμεύει με υψηλή τάση σύνδεσης το νικοτινικό οξύ και η σύνδεση αυτή προκαλεί ενεργοποίηση της G-πρωτεΐνης, που όπως προαναφέρθηκε συνδέεται στον τελευταίο, και τη συνεπακόλουθη αλληλεπίδραση με τους στόχους της. Η ενεργοποίηση του HM74A οδηγεί στη μείωση των ενδοκυττάρων επιπέδων του cAMP. (εικόνα 4.2.3.1) [15.]. Η σύνδεση του νικοτινικού οξέος στον HM74A, μπορεί να έχει ως τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ιόντων Ca⁺ [12].



Εικόνα 4.2.3.1: Δομή και λειτουργία του υποδοχέα του νικοτινικού οξέος

5. ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ.

5.1. ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ.

Ο προσδιορισμός της απαιτούμενης νιασίνης από την τροφή είναι αρκετά πολύπλοκη διαδικασία, γιατί δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί το ποσοστό NAD που παράγεται από την Trp.

Οι απαιτήσεις σε νιασίνη εξαρτώνται από την προσλαμβανόμενη ενέργεια (λόγω της εμπλοκής του NAD και NADP στην οξείδωση των διατροφικών συστατικών που παρέχουν ενέργεια). Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη για ενήλικες είναι 6,6 ισοδύναμα νιασίνης ανά 1000 kcal ενέργειας και γενικά όχι λιγότερη από 13 ισοδύναμα νιασίνης (όταν λαμβάνονται <2000 kcal).

Τα ποσά της συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης (Recommended Dietary Allowances, RDA) αναθεωρήθηκαν το 1998, με βάση την πρόληψη ανεπάρκειας. Η πελλάγρα μπορεί να προληφθεί από περίπου 11 mg NE/ ημέρα, αλλά 12 mg έως 16 mg/ημέρα έχουν βρεθεί να εξομαλύνουν την απέκκριση μεταβολιτών της νιασίνης σε υγιείς νέους ενήλικες [1,2,30].

Αναλυτικά, η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη νιασίνης στα διάφορα στάδια της ζωής φαίνεται στον πίνακα 5.1.

Συνιστώμενη Ημερήσια Πρόσληψη (ΣΗΠ) για Νιασίνη (8)			
*NE, niacin equivalent: 1 mg NE = 60 mg τρυπτοφάνης = 1 mg νιασίνη			
Στάδιο Ζωής	Ηλικία	Άρρενες (mg NE*/day)	Θήλειες (mg NE/day)
Βρέφη	0-6 μηνών	2 (AI)	2 (AI)
Βρέφη	7-12 μηνών	4 (AI)	4 (AI)
Παιδιά	1-3 ετών	6	6
Παιδιά	4-8 ετών	8	8
Παιδιά	9-13 ετών	12	12
Εφηβοί	14-18 ετών	16	14
Ενήλικες	19 ετών και άνω	16	14
Εγκυμοσύνη	όλες οι ηλικίες	-	18
Θηλασμός	όλες οι ηλικίες	-	17

Πίνακας 5.1: Συνιστώμενη Ημερήσια Πρόσληψη νιασίνης

5.2 ΑΝΩΤΕΡΟ ΑΝΕΚΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ

Εξάψεις του δέρματος κυρίως στο πρόσωπο, τα χέρια και το στήθος είναι μια συχνή ενέργεια του νικοτινικού οξέος και μπορεί να εμφανιστεί αρχικά σε δόσεις τόσο χαμηλές όσο 30 mg// ημέρα. Αν και η έξαψη από νικοτιναμίδιο είναι σπάνια, το ανώτερο ανεκτό επίπεδο πρόσληψης (UL) για τη νιασίνη (νικοτινικό οξύ και νικοτιναμίδιο) είναι 35 mg/ ημέρα. Το ανώτερο ανεκτό επίπεδο πρόσληψης ισχύει για το γενικό πληθυσμό και δεν προορίζεται να εφαρμοστεί σε άτομα που είναι υπό θεραπεία κάτω από ιατρική παρακολούθηση [30].

Αναλυτικά το ανώτερο ανεκτό επίπεδο πρόσληψης στα διάφορα στάδια της ζωής φαίνεται στον πίνακα 5.2.

Το ανώτερο ανεκτό επίπεδο πρόσληψης (UL) για τη νιασίνη (8) * Πηγή της πρόσληψης θα πρέπει να είναι το γάλα και τα τρόφιμα	
Ηλικιακή Ομάδα	UL (mg/day)
Βρέφη 0-12 μηνών	Δυσχερής προσδιορισμός*
Παιδιά 1-3 ετών	10
Παιδιά 4-8 ετών	15
Παιδιά 9-13 ετών	20
Εφηβοί 14-18 ετών	30
Ενήλικες 19 ετών και άνω	35

Πίνακας 5.2: Ανώτερο ανεκτό επίπεδο πρόσληψης για τη νιασίνη

5.3 ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη εύκολα προσλαμβάνεται με μία ισορροπημένη διατροφή. Διατροφικές έρευνες δείχνουν ότι 15-25% των ηλικιωμένων ενηλίκων δεν καταναλώνουν επαρκή ποσότητα νιασίνης και ότι η πρόσληψη επηρεάζεται από το κοινωνικοοικονομικό υπόβαθρο, τη φυλή, την ηλικία, την κατάσταση υγείας και την ιδρυματοποίησή τους. Η διατροφική πρόσληψη νιασίνης μειώνεται στις χαμηλότερες οικονομικές τάξεις και κυρίως στα άτομα ηλικίας 60-90 ετών [31]. Έτσι είναι ενδεδειγμένο για τους ηλικιωμένους ενήλικες να συμπληρώνουν τη διατροφή τους με ένα πολυβιταμινούχο συμπλήρωμα, το οποίο θα παρέχει τουλάχιστον 20 mg νιασίνης καθημερινά.

6. ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΝΙΑΣΙΝΗΣ ΚΑΙ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ.

6.1 ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΝΙΑΣΙΝΗΣ – ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Η σοβαρή ανεπάρκεια νιασίνης προκαλεί πελλάγρα. Η πελλάγρα χαρακτηρίζεται από την τριάδα: δερματίτιδα, διάρροια και διανοητική έκπτωση. Ενίοτε στα παραπάνω προστίθεται και το στοιχείο του θανάτου (4d: dermatitis, diarrhea, dementia, death).

Σε ότι αφορά τις δερματικές εκδηλώσεις παρατηρείται ποικιλία εικόνων. Οι δερματικές βλάβες εμφανίζονται αρχικά σε περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στον ήλιο και περιλαμβάνουν το ερύθημα, το οποίο συνοδεύεται από τον σχηματισμό φυσαλίδων, εφελκίδων και απολέπιση. Το δέρμα μπορεί να γίνει ξηρό, λεπιδώδες και ατροφικό. Η κλασική εμφάνιση περιλαμβάνει βλάβες συμμετρικές, σαφώς αφοριζόμενες, που εντοπίζονται στο πρόσωπο, τις ραχιαίες επιφάνειες των άκρων των χεριών, των βραχιόνων και του τραχήλου (εικόνα 6.1.1).



Εικόνα 6.1.1.: Βλάβες στα χέρια λόγω πελλάγρας

Το περιδέραιο του Casal περιγράφει μια τέτοια βλάβη στον τράχηλο με ταινιοειδή κατανομή σαν «κολάρο». Επίσης συχνά παρατηρούνται λειχνοποίηση και μελάγχρωση. Σε αρκετές περιπτώσεις αναγνωρίζονται βλάβες στο περίνεο και τη γεννητική χώρα (εικόνα 6.1.2) [32].



Εικόνα 6.1.2: περιδέραιο Casal - πελλάγρα

Οι βλεννογόνοι του στόματος, του οισοφάγου και του κόλπου ενδέχεται να ατροφήσουν. Μπορεί να αναπτυχθούν έλκη και κύστες. Οι βλεννογόνοι που προσβάλλονται είναι επώδυνοι, με έλκη και μία γενική τάση προς ατροφία. Ο βλεννογόνος του στόματος είναι ξηρός και εξέρυθρος, η γλώσσα οιδηματώδης, επώδυνη και εξέρυθη (στοματίτιδα). Επίσης υπάρχει συγγειλίτις και χειλίτις.



Εικόνα 6.1.3: στοματίτιδα - πελλάγρα

Επίσης, μπορεί να υπάρχει διόγκωση των αδένων της παρωτίδας και σιελόρροια. Οι βλεννογόνοι του κόλπου και του πρωκτού είναι ξηροί και φλεγμονώδεις. Η αναιμία είναι συχνή.

Από το γαστρεντερικό παρατηρούνται ναυτία, γαστρικά άλγη, εμετός και διάρροια, με την τελευταία να είναι χαρακτηριστική της νόσου. Οι διαρροϊκές κενώσεις ενίοτε περιέχουν αίμα. Επίσης, υπάρχει προοδευτική απώλεια βάρους και απίσχνανση του ασθενούς.

Από το κεντρικό νευρικό σύστημα τα αρχικά συμπτώματα ενδέχεται να είναι ανεπαίσθητα και συχνά να μιμούνται κάποια ψυχιατρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της κόπωσης, της αϋπνίας, της ανορεξίας, της «φοβίας», του άγχους, της κατάθλιψης, της μανίας, της απάθειας και της ευμεταβλητότητας του συναισθήματος. Στις αρχικές νευρολογικές εκδηλώσεις περιλαμβάνονται τα μη ειδικά και ακαθόριστα συμπτώματα της κεφαλαλγίας, της ελαφράς απώλειας μνήμης και του ιλίγγου. Όσο η νόσος εξελίσσεται, τα συμπτώματα που παρουσιάζονται είναι η οξεία ψύχωση, το παρανοϊκό παραλήρημα και συχνά οι ψευδαισθήσεις, συμπτώματα που μιμούνται τη σχιζοφρένεια. Εν τέλει οι περισσότεροι ασθενείς, εάν δεν την έχουν ήδη εκδηλώσει από την αρχή, θα παρουσιάσουν σύγχυση με αποπροσανατολισμό και με διακυμάνσεις στο επίπεδο συνείδησης. Τα νευρολογικά σημεία περιλαμβάνουν σπαστική παραπάρεση ή παραπληγία, εξωπυραμιδικά σημεία, υπεραντανακλαστικότητα, εκτατική απάντηση του πέλματος, μυοκλονίες στο πρόσωπο και στα άκρα, διαταραχές κατά τη βάδιση, κινητικό αρνητισμό, τρόμο, δυσφαγία, ακράτεια ούρων και κοπράνων και επιληπτικές κρίσεις. [33,34].

6.2 ΑΙΤΙΕΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΝΙΑΣΙΝΗΣ

Η πελλάγρα ως προς το αίτιο διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Η πρωτοπαθής οφείλεται στην ανεπαρκή πρόσληψη νικοτινικού οξέος και/ή τρυπτοφάνης με τη διατροφή. Η δευτεροπαθής πελλάγρα προκαλείται από διάφορες αιτίες, η συχνότερη των οποίων στις ανεπτυγμένες χώρες είναι ο χρόνιος αλκοολισμός. Άλλα αίτια αποτελούν η χρόνια κολίτιδα, η ηπατική κίρρωση, τα σύνδρομα δυσαπορρόφησης, οι χειρουργικές επεμβάσεις του πεπτικού [34,35].

Η διαφοροποίηση του μεταβολισμού της τρυπτοφάνης μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια νιασίνης. Πιο συγκεκριμένα στο καρκινοειδές σύνδρομο, μια κατάσταση αυξημένης έκκρισης σεροτονίνης και άλλων κατεχολαμινών από όγκους, η τρυπτοφάνη χρησιμοποιείται για την παραγωγή σεροτονίνης και όχι νιασίνης,

οδηγώντας έτσι σε ανεπάρκεια νιασίνης [36]. Επίσης ασθενείς με τη νόσο Hartnup (αυτοσωμική υπολειπόμενη γενετική διαταραχή) εμφανίζουν πελλάγρα λόγω της κακής απορρόφησης της τρυπτοφάνης [37].

Ακόμη, παρατεταμένη λήψη φαρμάκων όπως η ισονιαζίδη, η 5-φθοριοουρακίλη, η αζαθειοπρίνη και η χλωραμφενικόλη μπορούν να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια νιασίνης. Τέλος, η πελλάγρα μπορεί να αποτελέσει σπάνια, ωστόσο πιθανή, δευτεροπαθή επιπλοκή της νευρικής ανορεξίας [29,38].

6.3 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΝΙΑΣΙΝΗΣ

Η διάδοση του αραβοσίτου (καλαμποκιού) ως βασικού τροφίμου από τον δέκατο πέμπτο αιώνα οδήγησε σε μια εξουθενωτική ασθένεια διατροφικής ανεπάρκειας, αποκαλούμενη πελλάγρα. Η αιτιολογία της πελλάγρας αποτέλεσε έναν ιατρικό γρίφο για αιώνες, έως ότου οι επιστήμονες του εικοστού αιώνα έλυσαν το μυστήριο. Ο Κολόμβος ανακάλυψε τον αραβόσιτο στο Νέο Κόσμο το 1492 και τον έφερε στην Ισπανία, από όπου τον διέδωσε σε όλη την Ευρώπη, τη βόρεια Αφρική, τη Μέση Ανατολή, την Ινδία και την Κίνα. Ο αραβόσιτος (*Zea mays*, ή καλαμπόκι όπως είναι γνωστός σε μερικές χώρες) είναι η μόνη καλλιέργεια δημητριακών που έχει αμερικανική προέλευση και που είναι τώρα κύρια καλλιέργεια σε τροπικές και υποτροπικές περιοχές σε όλο τον κόσμο. Η αυξανόμενη χρήση του αραβοσίτου ως βασικού τροφίμου φάνηκε από τις πολύ υψηλότερες σοδειές ανά εκτάριο, έναντι του σιταριού, της σίκαλης και του κριθαριού. Επειδή ο αραβόσιτος ήταν φτηνός, έγινε το κυρίαρχο τρόφιμο και η κύρια πηγή ενέργειας και πρωτεΐνης στη διαίτα για τους φτωχούς ανθρώπους, ιδιαίτερα εκείνους στα αγροτικά και μη προνομιούχα τμήματα της κοινωνίας [39].

Ο πρώτος που περιέγραψε τα συμπτώματα της νόσου ήταν ο Gasper Casal το 1762 στο Oviedo της Ισπανίας, ο οποίος παρατήρησε τη νόσο σε φτωχούς χωρικούς που τρέφονταν κυρίως με καλαμπόκι και την οποία ονόμασε «mal de rose». Πριν από τον Casal ονομασίες που αναφερόταν πιθανώς στην ίδια νόσο υπήρξαν: νόσος του Ιώβ, στίγματα του Αγίου Φραγκίσκου της Ασίζης, σκορβούτο των Άλπεων στην Ιταλία. Ο Francesco Frapolli βάφτισε τη νόσο «vulgo pellagrino» δίνοντας πρώτος την ονομασία πελλάγρα το 1771, η οποία προέρχεται από τα συνθετικά «pelle» και «agra» τα οποία σημαίνουν «δέρμα» και «τραχύ» αντίστοιχα [40].

Στις Ηνωμένες πολιτείες, η νόσος ήταν γνωστή από το 1902 και για χρόνια θεωρούνταν ότι οφειλόταν σε κάποιο λοιμογόνο παράγοντα. Για χρόνια, η έλλειψη ιατρικής γνώσης και υποψίας ότι η πελλάγρα προκαλείται από κάποια τοξίνη στον αραβόσιτο, ή ως αποτέλεσμα μολυσματικών παραγόντων ή από κάποια γενετική κατάσταση, οδήγησε σε σημαντικές επιδημίες πελλάγρας στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες.

Ο γρίφος άρχισε να λύνεται όταν διαπιστώθηκε ότι η πελλάγρα ήταν σπάνια στο Μεξικό παρά τη διαδεδομένη κατανάλωση αραβοσίτου. Ο λόγος φάνηκε να είναι ο διαφορετικός τρόπος με τον οποίο επεξεργάζονταν αυτό το σιτηρό στο Μεξικό. Οι άνθρωποι των πολιτισμών των Αζτέκων και των Μάγιας μαλάκωναν τον αραβόσιτο για να τον καταστήσουν βρώσιμο με ένα αλκαλικό διάλυμα- limewater. Αυτή η διαδικασία απελευθέρωνε τη δεσμευμένη νιασίνη (επίσης γνωστή ως νικοτινικό οξύ) και το σημαντικό αμινοξύ τρυπτοφάνη, από το οποίο μπορεί να δημιουργηθεί νιασίνη, καθιστώντας και τα δύο «βιοδιαθέσιμα» για την πέψη.

Η αρχαία πρακτική της ενυδάτωσης του γεύματος που περιείχε αραβόσιτο κατά τη διάρκεια της νύχτας σε limewater πριν φτιάξουν tortillas, δεν μεταφέρθηκε ποτέ σε εκείνες τις χώρες του Παλαιού Κόσμου, στις οποίες ο αραβόσιτος ταξίδευε, ή στις κοινότητες που στηρίζονται κατά ένα μεγάλο μέρος στον αραβόσιτο ως βασικό τρόφιμο. Αυτό, σχεδόν χωρίς καμιά διαφοροποίηση, οδήγησε στην ασθένεια ανεπάρκειας της νιασίνης, την πελλάγρα.

Το 1922, ο Joseph Goldberger κατέρριψε αυτό το μύθο διαπιστώνοντας ότι η πελλάγρα είναι στερητική νόσος κι οφείλεται στη διατροφή των ασθενών. Το 1937, ο Conrad Elvehjem απέδειξε ότι το νικοτινικό οξύ θεράπευε τη μαύρη γλώσσα των σκύλων, ασθένεια όμοια με την πελλάγρα των ανθρώπων.

Σ' όλο το πρώτο μισό του εικοστού αιώνα η νόσος αποτέλεσε πραγματική μάστιγα σε πολλές περιοχές του κόσμου. Έκτοτε η άνοδος του βιοτικού επιπέδου και η πλούσια σε ζωικές πρωτεΐνες διατροφή οδήγησε στη σημαντική μείωση των ενδημικών μορφών της νόσου. Στην Ελλάδα παρέμεινε ενδημική σε ορισμένες ομάδες πληθυσμού μέχρι το δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο. Από τότε μόνο σποραδικές περιπτώσεις έχουν αναφερθεί [32,39,40].

6.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΝΙΑΣΙΝΗΣ

Η πελλάγρα είναι νόσος προοδευτικά εξελισσόμενη. Η διάγνωση της νόσου τίθεται με βάση την κλινική εικόνα και το ιστορικό, ενώ τα ιστοπαθολογικά ευρήματα είναι ανάλογα με το στάδιο και τα κλινικά της χαρακτηριστικά. Όταν συνυπάρχουν δερματίτιδα, διάρροια και άνοια είναι αρκετά διαγνωστικά κριτήρια. Αρχικά παρατηρούνται φλεγμονώδεις αλλοιώσεις και οίδημα του χορίου. Στη συνέχεια στη μεν επιδερμίδα εμφανίζεται υπερκεράτωση, κατά τόπους υπερκεράτωση, ακάνθωση και συσσώρευση μελανίνης, στο δε χόριο διόγκωση κολλαγόνων ινών και χρόνια φλεγμονώδης διήθηση. Στις χρόνιες μορφές παρατηρείται ίνωση στο χόριο, υπερκεράτωση, ατροφία μαλπιγγιανής στιβάδας και συσσώρευση μελανίνης [32,34].

6.5 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΝΙΑΣΙΝΗΣ

Η πελλάγρα έχει υποτροπιάζοντα χαρακτήρα κυρίως την άνοιξη ή το καλοκαίρι, ενώ η πρόγνωση αν αφεθεί χωρίς θεραπεία είναι δυσμενής. Η πλειοψηφία των ασθενών πεθαίνει σε 4 ή 5 έτη, εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία.

Η θεραπεία της νόσου περιλαμβάνει τη λήψη Tall Nicotinamide (Niacin) 500-1000mg/ημερησίως από του στόματος (per os). Χορηγείται και υποδορίως, όταν η διάρροια ή η μη συνεργασία του ασθενούς καθιστούν την από του στόματος λήψη αναποτελεσματική ή δύσκολη. Αν υπάρχει αμφιβολία για την ικανότητα του γαστρεντερικού συστήματος να απορροφά βιταμίνες, αυτές θα πρέπει να χορηγηθούν παρεντερικά. Συγχρόνως χορηγούνται και πολυβιταμίνες του συμπλέγματος Β (Mulkivitamius).

Η ανταπόκριση στη χορήγηση σκευασμάτων του συμπλέγματος της βιταμίνης Β είναι ταχεία και η παρατηρούμενη αποδρομή των δερματικών συμπτωμάτων επισυμβαίνει εντός λίγων εβδομάδων, υποβοηθούμενη από διατροφή πλούσια σε τρυπτοφάνη όπως κρέας, γάλα, αυγά [32,34].

7. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΝΙΑΣΙΝΗΣ ΩΣ ΣΥΓΧΡΟΝΟ ΦΑΡΜΑΚΟ

7.1 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΝΙΑΣΙΝΗΣ

Το νικοτιναμίδιο αποτελεί θεραπευτικό μέσο και η χρήση του έχει μελετηθεί σε πολλές κλινικές έρευνες. Περνάει γρήγορα, μετά την κατανάλωσή του, στην κυκλοφορία του αίματος και μεταφέρεται σε όλους τους ιστούς. Μετά την πρόσληψή του από το στόμα, το νικοτινικό οξύ, φτάνει στη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα σε 30-60 λεπτά. Ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα μετά την πρόσληψη 1 γραμμαρίου νικοτινικού οξέος είναι μία ώρα.

Αν και η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη είναι 0,3mg/kg σε κλινικές μελέτες έχουν ερευνηθεί προσλήψεις της τάξης των 25 έως 50 mg/kg (1,5-3 gr/ημέρα) [11,16]

Το αίμα και το ήπαρ ανταποκρίνονται σε αυξημένες δόσεις νικοτιναμιδίου και νικοτινικού οξέος και αυξάνουν κατά 40-60% την περιεκτικότητά τους σε NAD^+ . Μικρότερες αυξήσεις στη συγκέντρωση του NAD^+ που δεν ξεπερνούν το 15% παρατηρούνται στην καρδιά, τους πνεύμονες και τους νεφρούς μετά την πρόσληψη 1000 mg/kg νικοτινικού οξέος. Η καρδιά και οι νεφροί είναι πιο ευαίσθητοι στη χορήγηση νικοτινικού οξέος σε σχέση με το νικοτιναμίδιο, ενώ ο εγκέφαλος δείχνει μεγαλύτερη ανταπόκριση στην χορήγηση νικοτιναμιδίου. Ωστόσο έρευνες έχουν δείξει ότι η επίδραση φαρμακολογικών δόσεων νιασίνης στην αύξηση της συγκέντρωσης NAD^+ μειώνεται όταν η πρόσληψη γίνεται χρόνια, υποδεικνύοντας έτσι ότι ίσως οι φαρμακολογική δράση της νιασίνης μπορεί να μειώνεται όταν η πρόσληψη από οξεία (για μικρό χρονικό διάστημα) γίνεται χρόνια [5,16].

Η νιασίνη είναι απαραίτητη για εκατοντάδες ενζυματικές αντιδράσεις (μέσω NAD/NADPH) όπως προαναφέρθηκε. Έρευνες έχουν δείξει τα οφέλη από τη χορήγησή της στην αρθρίτιδα, το άσθμα, το σακχαρώδη διαβήτη, τη στεφανιαία νόσο, το στρες, το εγκεφαλικό επεισόδιο. Πιο συγκεκριμένα η νιασίνη:

- Έχει αναγνωριστεί πάνω από 50 χρόνια για τα οφέλη της στη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας.
- Σε διαβητικούς καθυστερεί την καταστροφή των β-παγκρεατικών κυττάρων που παράγουν ινσουλίνη και βελτιώνουν τις παραμέτρους της γλυκαιμίας. Επίσης βελτιώνει την κλινική εικόνα των αλκοολικών που πάσχουν από χρόνια παγκρεατίτιδα

- Έχει χρησιμοποιηθεί από το 1940 στη θεραπεία ψυχιατρικών παθήσεων
- Έχει χρησιμοποιηθεί σε φλεγμονώδεις παθήσεις του δέρματος
- Μειώνει τις ψυχολογικές επιδράσεις του στρες και του άγχους
- Βοηθά να σταθεροποιηθεί η αναλογία ATP/ADP στον εγκέφαλο και κατ' επέκταση τα ενεργειακά επίπεδα [41,42].

Η χρήση της νιασίνης σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις θα μελετηθεί εκτενώς στο επόμενο κεφάλαιο.

7.2 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΝΙΑΣΙΝΗΣ

Η νιασίνη από τα τρόφιμα δεν είναι γνωστό να προκαλεί δυσμενείς επιπτώσεις. Αν και μία μελέτη διαπίστωσε αρνητικές επιπτώσεις μετά την κατανάλωση δημητριακών με 60 φορές το κανονικό ποσό περιεκτικότητας νιασίνης, οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με φαρμακολογικά σκευάσματα νιασίνης [30].

7.2.1 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

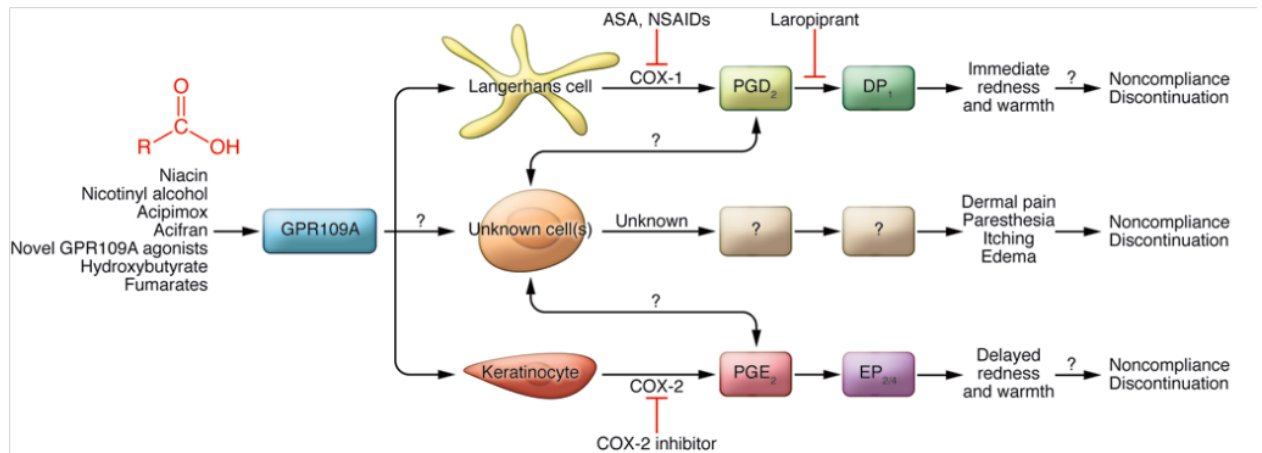
Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του νικοτινικού οξέος περιλαμβάνουν ερυθρότητα του δέρματος, φαγούρα και γαστρεντερολογικές διαταραχές όπως ναυτία και έμετο. Περίπου 20% των ασθενών που λαμβάνουν φαρμακολογικές δόσεις νιασίνης σε κλινικές έρευνες, αλλά και ως μέρος της θεραπευτικής τους αγωγής δεν συμμορφώνονται εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών [43].

Εκδηλώσεις τοξικότητας της νιασίνης στο δέρμα αποτελεί η ερυθρότητα, αίσθημα καύσου, πόνος, φαγούρα και οίδημα. Εξανθήματα του δέρματος, ξηροδερμία έχουν επίσης αναφερθεί. Οι παραπάνω κλινικές εκδηλώσεις συνιστούν το χαρακτηριστικό σύνδρομο της έξαψης του νικοτινικού οξέος. Η έξαψη ξεκινά πάντα από το πρόσωπο, συνοδεύεται από έντονη ερυθρότητα, αίσθημα κνησμού και θερμότητας, και μπορεί να επεκταθεί στα χέρια, στο στήθος ή ακόμα και στα κάτω άκρα. Διαρκεί περίπου μία ώρα και πολύ σπάνια μπορεί να συνοδεύεται από μεγάλη πτώση της αρτηριακής πίεσης. Συνήθως οι εξάψεις υποχωρούν μετά από διάστημα μίας εβδομάδας (ταχυφυλαξία), αλλά μπορεί να επανεμφανιστούν σε ασθενείς που διέκοψαν την αγωγή τους για διάστημα περίπου 48 ωρών. Ιστολογικές τομές έχουν δείξει διήθηση

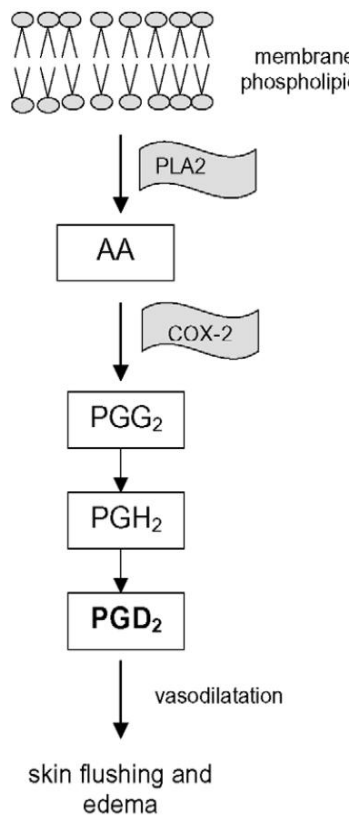
από μονοπύρρηνα κύτταρα, την οποία ακολουθεί διήθηση από ουδετερόφιλα κύτταρα, γεγονότα που διαρκούν έως και 24 ώρες από την υπερέκθεση στη νιασίνη [43].

Στην εμφάνιση της έξαψης από νιασίνη συμμετέχει ο υποδοχέας του νικοτινικού οξέος (εικόνα 7.2.1.1). Όπως προαναφέρθηκε ο υποδοχέας GPR109A έχει εντοπιστεί στα νησίδια του Langerhans της επιδερμίδας, στα μακροφάγα και στα κερατινοκύτταρα του δέρματος. Η πρόσδεση του νικοτινικού οξέος στον υποδοχέα GPR109A, οδηγεί σε αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ιόντων Ca^{+} . Η αύξηση αυτή οδηγεί στην ενεργοποίηση της Ca^{+} -εξαρτώμενης φωσφολιπάσης A_2 και στην παραγωγή αραχιδονικού οξέος. Το τελευταίο μεταβολίζεται, με τη δράση της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), περαιτέρω στην προσταγλαδίνη D_2 (PGD_2) και στην προσταγλαδίνη E_2 (PGE_2). Η συγκέντρωση των προσταγλαδινών στον ορό μετά από φαρμακολογική πρόσληψη νικοτινικού οξέος μπορεί να αυξηθεί κατά εκατοντάδες φορές. Οι προσταγλαδίνες D_2 και E_2 ενεργοποιούν τους αντίστοιχους υποδοχείς, οι οποίοι προκαλούν με τη σειρά τους τη χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων αγγειοδιαστολή και τελικά αυξημένη αιματική ροή και ερυθρότητα (εικόνα 7.2.1.2). [44,45]

Η μείωση της συχνότητας και της βαρύτητας της έξαψης μπορεί να επιτευχθεί με την ταυτόχρονη λήψης ασπιρίνης και ινδομεθακίνη ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDS), ουσίες που είναι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 και επομένως αποτρέπουν το σχηματισμό των προσταγλαδινών. Η λήψη ασπιρίνης συστήνεται 30 λεπτά πριν τη λήψη της νιασίνης. Η ουσία λαροπιπράντη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας του υποδοχέα-1 της προσταγλαδίνη PGD_2 και μειώνει σημαντικά τη συχνότητα και τη βαρύτητα των εξάψεων που προκαλεί το νικοτινικό οξύ. Η αναστολή του PGD_2 υποδοχέα-1 παρεμποδίζει την αγγειοδιαστολή του δέρματος, χωρίς να παρεμβαίνει στη σύνθεση των προσταγλαδινών ή στην αναστολή της λιπόλυσης. [45-46].



Εικόνα 7.2.1.1: Προτεινόμενο μοντέλο για την τοξικότητα του νικοτινικού οξέος στο δέρμα



Εικόνα 7.2.1.2: Μηχανισμός δημιουργίας της έξαψης

Το 10-20% των ασθενών που λαμβάνει νικοτινικό οξύ μπορεί να εμφανίσει συμπτώματα γαστρίτιδας, καθώς αυξάνει την έκκριση του γαστρικού οξέος. Σπάνια, υψηλές δόσεις νικοτινικού οξέος μπορεί να προκαλέσουν ναυτία ή έμετο.

Ηπατοτοξικότητα, με αυξημένα ηπατικά ένζυμα και ίκτερο, έχει παρατηρηθεί σε προσλήψεις τόσο χαμηλές όσο 750 mg/ημέρα για λιγότερο από 3 μήνες. Η ηπατίτιδα

έχει παρατηρηθεί με ελεγχόμενης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ σε δόσεις μόλις 500 mg/ημέρα για δύο μήνες, αν και σχεδόν όλες οι αναφορές σοβαρής ηπατίτιδας έχουν συσχετιστεί με δόσεις από 3 έως 9 γραμμάρια που χρησιμοποιείται για θεραπεία υψηλής χοληστερόλης για μήνες ή χρόνια [47].

Μία σημαντική εκδήλωση τοξικότητας από το νικοτινικό οξύ είναι η υπεργλυκαιμία. Ο μηχανισμός δεν είναι γνωστός. Η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης αποκτά κλινική σημασία σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, με επίπεδα γλυκόζης νηστείας 100-125 mg/dl, ή με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη. Στις περισσότερες, βέβαια, καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες η αύξηση στη γλυκόζη νηστείας του αίματος είναι συνήθως μέτρια και παροδική. Μελέτες που έγιναν σε διαβητικούς ασθενείς έδειξαν ότι η χορήγηση νικοτινικού οξέος προκαλεί πολύ μικρή αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 4-5% και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) ($\leq 0,3\%$). Η υπεργλυκαιμία προκαλούμενη από τη νιασίνη δεν παρατηρείται σε όλους τους ασθενείς, αλλά κυρίως στους διαβητικούς ασθενείς, από τους οποίους 10-35% θα χρειαστούν προσαρμογή της αντιδιαβητικής τους αγωγής. Επίσης λίγοι ασθενείς με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη (impaired fasting glucose) θα αναπτύξουν διαβήτη και θα ξεκινήσουν αντιδιαβητική φαρμακευτική αγωγή. [47-49].

Μία ακόμη ανεπιθύμητη ενέργεια του νικοτινικού οξέος είναι η αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο πλάσμα. Οφείλεται πιθανά στο γεγονός ότι το νικοτινικό οξύ ανταγωνίζεται το ουρικό οξύ όσον αφορά τη νεφρική σωληναριακή απέκκρισή του και έτσι αυξάνει τα επίπεδά του στο πλάσμα κατά 5-25%. Η αύξηση αυτή αποκτά σημασία σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και για αυτό το λόγο η χορήγηση του νικοτινικού οξέος πρέπει να αποφεύγεται σε αυτούς τους ασθενείς, ενώ κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα του ουρικού οξέος. Η υπερουριχαιμία αντιμετωπίζεται αποτελεσματική με τη χορήγηση αλλοπουρινόλης (100-300 mg/ημέρα).

Αρρυθμίες, επεισόδια υπότασης, κεφαλαλγία, αϋπνία ενεργοποίηση πεπτικού έλκους έχουν επίσης αναφερθεί. Το νικοτινικό οξύ σε δόσεις 1,5-5 gr/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα σε κάποιες περιπτώσεις θολή όραση και άλλα προβλήματα στα μάτια .

Τα άτομα με μη φυσιολογική λειτουργία του ήπατος ή με ιστορικό ηπατικής νόσου, διαβήτη, ενεργό πεπτικό έλκος, ουρική αρθρίτιδα, καρδιακές αρρυθμίες, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, ημικρανίες και οι αλκοολικοί μπορεί να είναι πιο ευαίσθητα στις αρνητικές συνέπειες της μεγάλης πρόσληψης νικοτινικού οξέος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό [47].

Τέλος έχει αναφερθεί μία σπάνια περίπτωση τοξικότητας της νιασίνης ενός ηλικιωμένου άνδρα 79 ετών που έκανε τους γιατρούς να υποψιάζονται ότι ο ασθενής έπασχε από καρκίνο του παγκρέατος. Πιο συγκεκριμένα ο ασθενής αυτός προσήλθε στο νοσοκομείο με σοβαρή απώλεια βάρους (το τελευταίο τρίμηνο) και οίδημα. Οι εργαστηριακές του εξετάσεις έδειξαν αυξημένες τιμές αλκαλικής φωσφατάσης, γ-GT, χολερυθρίνης και των καρκινικών δεικτών CEA και CA19-9. Ο ασθενής τελικά αποκάλυψε ότι έπαιρνε συμπλήρωμα νιασίνης και δύο μήνες μετά τη διακοπή του όλες οι τιμές επανήλθαν στο φυσιολογικό και το βάρος του επανήλθε στο φυσιολογικό [50].

7.2.2. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΝΙΚΟΤΙΝΑΜΙΔΙΟΥ

Το νικοτιναμίδιο είναι γενικότερα καλύτερα ανεκτό από το νικοτινικό οξύ και δεν προκαλεί έξαψη. Ωστόσο ναυτία, έμετος, κεφαλαλγία, ζαλάδα, κόπωση και τα σημάδια της τοξικότητας του ήπατος έχουν παρατηρηθεί σε δόσεις > 6 gr/ημέρα [2]. Το νικοτιναμίδιο οδηγεί σε μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη με δόσεις 2 gr/ημέρα σε ενήλικες με αυξημένο κίνδυνο για ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη [49].

7.3 ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΝΙΑΣΙΝΗΣ

Είναι διαθέσιμα ως νικοτιναμίδιο ή νικοτινικό οξύ. Το νικοτιναμίδιο είναι η μορφή που συνήθως χρησιμοποιείται σε συμπληρώματα διατροφής και σε εμπλουτισμό τροφίμων. Το νικοτινικό οξύ είναι διαθέσιμο κυρίως με ιατρική συνταγή.

Τα συμπληρώματα νιασίνης μπορούν να διαχωριστούν σύμφωνα με το ρυθμό αποδέσμευσης και μεταβολισμού της.

7.3.1 ΝΙΑΣΙΝΗ ΑΜΕΣΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

Η νιασίνη άμεσης αποδέσμευσης (κρυσταλλική μορφή) πωλείται χωρίς ιατρική συνταγή ως διαιτητικό συμπλήρωμα για την αντιμετώπιση της ανεπάρκειας της νιασίνης. Ένα σκεύασμα, το Niacor (Upsher-Smith, Mineapolis, Minn) έχει εγκριθεί από τον αμερικάνικο οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων (Food and Drugs Administration, FDA) ως φάρμακο για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας. Απορροφάται και απεκκρίνεται γρήγορα από τον οργανισμό. Τα μέγιστα επίπεδα νιασίνης στον ορό του αίματος εμφανίζονται 30-60 λεπτά από την πρόσληψη από το στόμα και ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου μία ώρα. Συνήθως συνταγογραφείται σε πολλαπλές ημερήσιες δόσεις. Απαιτεί εκτενή εκπαίδευση του ασθενούς και συμμετοχή ιατρικού προσωπικού για να διατηρηθεί η θεραπευτική αγωγή. Η χρήση της είναι περιορισμένη λόγω της έντονης έξαψης που επιφέρει και δεν μπορεί να γίνει εύκολα ανεκτή από τον ασθενή, ενώ δεν είναι ηπατοτοξικό [47,49]. Επιπλέον περίπου το 20% των ασθενών που λαμβάνουν νιασίνη άμεσης αποδέσμευσης εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό. Τα συμπτώματα αυτά μπορούν να μειωθούν όταν το συμπλήρωμα λαμβάνεται μαζί με το φαγητό.

7.3.2. ΝΙΑΣΙΝΗ ΒΡΑΔΕΙΑΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

Τα σκευάσματα αυτά λέγονται και αλλιώς ελεγχόμενης αποδέσμευσης και δημιουργήθηκαν με διάφορες τεχνικές καθυστέρησης απορρόφησης. Στα σκευάσματα αυτά η νιασίνη αποδεσμεύεται αργά, σε έως και περισσότερες από 12 ώρες. Η έξαψη νιασίνης δεν παρουσιάζεται σχεδόν ποτέ μετά τη λήψη αυτών των σκευασμάτων, ωστόσο έχουν αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης ηπατοτοξικότητας και μειωμένη δραστηριότητα όσον αφορά τη μείωση της HDL-C, όπως θα αναλυθεί παρακάτω. Τα σκευάσματα αυτά χορηγούνται σαν συμπληρώματα διατροφής, χωρίς ιατρική

συνταγογράφηση. Κανένα από αυτά δεν έχει εγκριθεί για τη χρήση του ως φαρμακευτικό σκεύασμα για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας [47,49,51].

7.3.3.ΝΙΑΣΙΝΗ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

Αποτελεί μία νέα κατηγορία σκευασμάτων που δημιουργήθηκε για να αντιμετωπίσει τα μειονεκτήματα εμφάνισης έξαψης και ηπατοτοξικότητας που παρουσιάζεται με τη νιασίνη άμεσης και βραδείας αποδέσμευσης αντίστοιχα. Στα σκευάσματα αυτά η νιασίνη παρουσιάζει παρατεταμένη αποδέσμευση, απορροφάται σε 8-12 ώρες από τον οργανισμό, και συνήθως δίδεται μία φορά ημερησίως πριν τον ύπνο. Μειώνει το σύμπτωμα της έξαψης, αλλά και τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας χωρίς να μειώνεται η δραστηριότητα της νιασίνης σε δόσεις ≤ 2 gr ημερησίως. Το εγκεκριμένο από τον FDA συμπλήρωμα αυτής της κατηγορίας είναι το Niaspan (Kos Pharmaceuticals, Miami, Fla) [47,49].

Η έρευνα ADVENT (The Assessment of Diabetes Control and Evaluation of the Efficacy of Niaspan Trial) πραγματοποιήθηκε για να μελετήσει την ασφάλεια χορήγησης αυτού του σκευάσματος για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Τα αποτελέσματα αυτής υποδεικνύουν ότι δόσεις νιασίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης 1000 και 1500 mg ημερησίως μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα στους διαβητικούς ασθενείς [49].

7.3.4 ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Στην αγορά επίσης υπάρχουν συνδυασμοί φαρμάκων με νιασίνη και άλλες δραστικές ουσίες όπως τα παρακάτω.

Μελέτες έδειξαν ότι η συγχορήγηση λαροπιπράντης με νικοτινικό οξύ βελτιώνει σημαντικά τη συμμόρφωση ασθενών στη θεραπεία. Πρόσφατα κυκλοφόρησε ένας σταθερός συνδυασμός νικοτινικού οξέος/λαροπιπράντης σε ένα φαρμακευτικό σκεύασμα, το Tredaptive™. Περιέχει ελεγχόμενης αποδέσμευσης νιασίνη (Niaspan-R™) και λαροπιπράντη, 1000 και 20 mg αντίστοιχα. Το σκεύασμα αυτό έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση και άλλες χώρες, αλλά όχι στις Η.Π.Α. όπου η χρήση της λαροπιπράντης δημιουργεί ακόμη ανησυχία [46].

Το σκεύασμα Advicor (Abbott Laboratories) είναι συνδυασμός λοβαστατίνης και νιασίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης και κυκλοφορεί σε διαφορετικές δοσολογίες νιασίνης (σε mg) και λοβαστατίνης (σε mg) αντίστοιχα όπως ADVICOR 500/20, ADVICOR 750/20, ADVICOR 1000/20 και ADVICOR 1000/40. Χορηγείται με ασφάλεια, αφού μόνο το 9% περίπου των ασθενών παρουσιάζει έξαψη, ενώ δεν παρουσιάζονται περιπτώσεις ραβδομυόλυσης (επιπλοκή από την αλληλεπίδραση της νιασίνης και στατινών) [51,52].

7.3.5 ΤΟΠΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΝΙΑΣΙΝΗΣ

Μία άλλη μορφή με την οποία μπορεί να προσληφθεί η νιασίνη είναι η γέλη (gel) νικοτιναμίδιου κυκλοφορεί με διάφορες ονομασίες όπως Nicam gel (Dermal Laboratories) ή Freederm, το οποίο χρησιμοποιείται τοπικά στο δέρμα για την αντιμετώπιση της φλεγμονώδους ακμής και έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με την κλινδαμυκίνη (αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ακμής) [53]. Επίσης κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η τοπική εφαρμογή νικοτινικού οξέος έχει θετικά οφέλη στην ακεραιότητα του δέρματος, αυξάνοντας το πάχος της επιδερμίδας και εμποδίζοντας έτσι την απώλεια νερού. Τέλος υποστηρίζεται ότι το νικοτινικό οξύ προάγει την επούλωση πληγών [29]. Ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από την εφαρμογή της γέλης είναι ξηροδερμία, ερυθρότητα, φαγούρα, οίδημα.

7.4 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΝΙΑΣΙΝΗΣ ΜΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η συγχορήγηση του νικοτινικού οξέος με λοβαστατίνη (φάρμακο για τη μείωση της χοληστερίνης) ενδέχεται να οδηγήσει σε ραβδομυόλυση. Η ραβδομυόλυση είναι μία σχετικά σπάνια πάθηση στην οποία τα κύτταρα των μυών διαλύονται, απελευθερώνοντας τα μυϊκά ένζυμα και τους ηλεκτρολύτες στο αίμα, με τελικό κίνδυνο την εγκαθίδρυση νεφρικής ανεπάρκειας (χαρακτηρίζεται ως κρεατινική κίνηση >10 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό επίπεδο μαζί με συμπτώματα όπως μυϊκή αδυναμία και μυϊκό πόνο) [47].

Η σουλφινπυραζόνη είναι ένα φάρμακο για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας που προωθεί την απέκκριση του ουρικού οξέος στα ούρα. Το νικοτινικό οξύ μπορεί να εμποδίσει αυτή την αποβολή.

Η μακροχρόνια χορήγηση του παράγοντα χημειοθεραπείας του καρκίνου, 5-φθοριοουρακλικής (5-FU), έχει αναφερθεί ότι προκαλεί συμπτώματα πελλάγρας και έτσι μπορεί να κριθεί αναγκαία η λήψη συμπληρώματος νιασίνης. Το ίδιο συμβαίνει κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας της φυματίωσης με ισονιαζίδη [29,38].

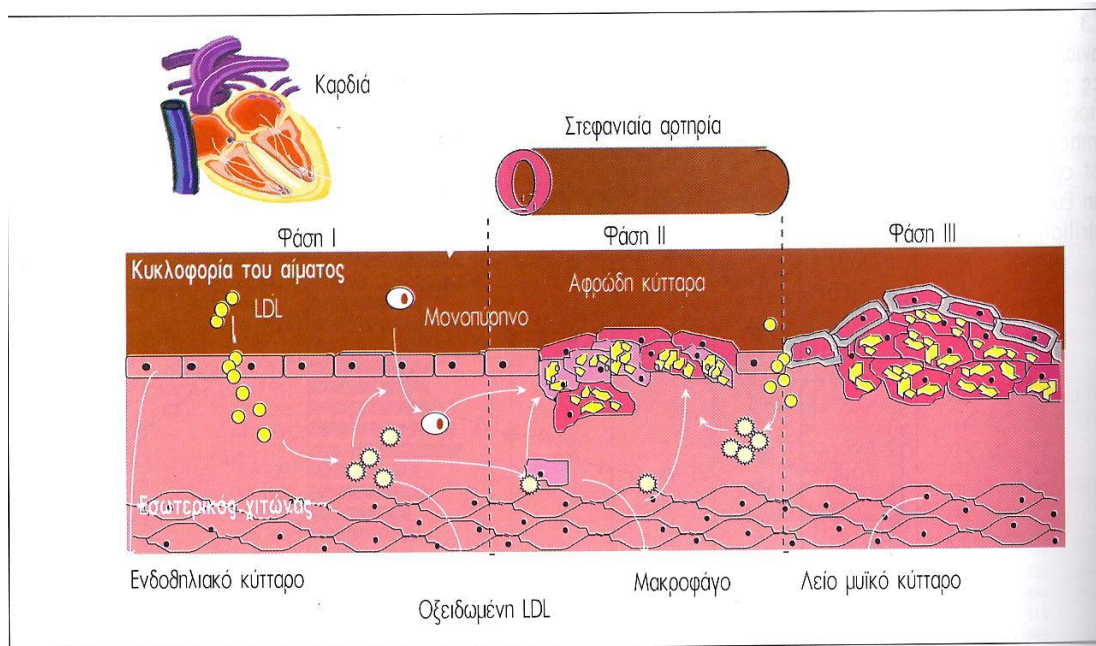
8. ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ- ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

8.1 ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ

8.1.1 ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ ΚΑΙ ΚΡΑΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η αθηροσκλήρωση είναι η σημαντικότερη ασθένεια των αρτηριών. Ως αθηροσκλήρωση χαρακτηρίζεται η εναπόθεση πλάκας ανομοιογενούς σύστασης στην επιφάνεια του αρτηριακού τοιχώματος. Η αθηροσκληρωτική πλάκα αποτελείται από ένα εξωτερικό ινώδες περίβλημα το οποίο συνίσταται από λεία μυϊκά κύτταρα, κολλαγόνο και λιπίδια και από ένα νεκρωτικό πυρήνα αποτελούμενο από κυτταρικά αποθέματα, χοληστερόλη και ασβέστιο. Η χρόνια εναπόθεση των προαναφερθέντων συστατικών έχει ως αποτέλεσμα την αγγειακή στένωση η οποία, όταν συμβαίνει σε καρδιακές αρτηρίες, οδηγεί σε θάνατο του καρδιακού μυ και σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, λόγω παρεμποδίσεως της ροής του αίματος στον καρδιακό μυ από θρόμβους οι οποίοι αποφράσσουν τις στεφανιαίες αρτηρίες.

Η αθηροσκλήρωση αρχίζει συνήθως από τη δεύτερη δεκαετία της ζωής υπό τη μορφή λιπαρών γραμμώσεων. Οι λιπαρές γραμμώσεις είναι μικρές ελαφρώς υπερυψωμένες γραμμώσεις κατά μήκος της εσωτερικής επιφάνειας των αρτηριών και δημιουργούνται από ενδοκυτταρική εναπόθεση λιπιδίων μέσα στον εσωτερικό χιτώνα. Τα κύτταρα στα οποία λαμβάνει χώρα αυτή η εναπόθεση είναι τα λεία μυϊκά κύτταρα. Χρόνια εναπόθεση λιπιδίων έχει ως αποτέλεσμα τη διάρρηξη των λείων μυϊκών κυττάρων, την έναρξη εναπόθεσης, και εξωκυτταρικός, λιπιδίων και ινώδους ιστού και τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας. Καθώς οι αθηρωματικές πλάκες αυξάνουν σε μέγεθος, έχουν την τάση να συγχωνεύονται και να προκαλούν την καταστροφή των κυτταρικών τοιχωμάτων. Ο οργανισμός αντιδρώντας σε αυτόν τον τραυματισμό εναποθέτει στο σημείο του τραύματος ινώδογόνο και ασβέστιο με αποτέλεσμα τη δημιουργία θρόμβου (εικόνα 8.1.1) [54,55].



Εικόνα: 8.1.1: Στάδια αθηρογένεσης.

8.1.2 ΤΑ ΛΙΠΙΔΙΑ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Όπως είναι γνωστό, υπάρχει μια ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ολικής και της LDL χοληστερόλης και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων (κύρια ισχαιμικής καρδιακής νόσου). Η συσχέτιση αυτή παρατηρείται τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες, ανεξάρτητα από τη ύπαρξη ή όχι εγκατεστημένης στεφανιαίας νόσου. Η LDL έχει καθοριστική σημασία στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης. Οι LDL διεισδύουν στο αγγειακό τοίχωμα και υφίστανται χημική τροποποίηση του μορίου τους και συγκεκριμένα οξείδωση από ενεργές ρίζες οξυγόνου που παράγονται τοπικά. Η μερικώς οξειδωμένη LDL επάγει την παραγωγή (από τα παρακείμενα κύτταρα του τοιχώματος των αγγείων) χημειοτακτικών καθώς και αυξητικών παραγόντων, που προάγουν την είσοδο των κυκλοφορούντων μονοπύρηνων στο αγγειακό τοίχωμα και την περαιτέρω διαφοροποίησή τους σε μακροφάγα. Τα μακροφάγα επάγουν την οξείδωση της LDL. Η πλήρως οξειδωμένη LDL, εξαιτίας του αυξημένου αρνητικού φορτίου της, αναγνωρίζεται από ειδικούς υποδοχείς εκκαθαριστές των μακροφάγων. Μεγάλες ποσότητες LDL εισέρχονται στα μακροφάγα, που γεμίζουν με λίπος και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα ο σχηματισμός των οποίων αποτελεί το πρώτο βήμα για τη δημιουργία και την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης (εικόνα 8.1.1) [28,46,55]. Η παρουσία μικρών και πυκνών LDL αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης

πρώιμης αθηρωματικής νόσου. Η μεγαλύτερη αθηρογόνος δυνατότητα των μικρών πυκνών LDL οφείλεται: 1) στην ευκολότερη διείσδυσή τους στο αγγειακό τοίχωμα, 2) στην αυξημένη ευαισθησία τους στην οξειδωση, 3) στο μειωμένο καταβολισμό τους, που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής τους και την παραμονή τους στο αγγειακό τοίχωμα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα [55].

Επιπρόσθετα, υπάρχει ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της HDL χοληστερόλης και του κινδύνου εμφάνισης πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου. Όσο χαμηλότερα είναι τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Η συσχέτιση αυτή παρατηρείται ανεξάρτητα από το φύλο και την ύπαρξη ή όχι εγκατεστημένης στεφανιαίας νόσου. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η ευεργετική επίδραση των HDL οφείλεται στο γεγονός ότι παίζουν καθοριστικό ρόλο στο μηχανισμό της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς στο ήπαρ.

Ο ρόλος που διαδραματίζει η υπερτριγλυκεριδαμία στην παθογένεια της αθηρωματικής νόσου δεν είναι ξεκαθαρισμένος. Πρόσφατα δεδομένα έδειξαν ότι η υπερτριγλυκεριδαμία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου.

Αυξημένα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης α [Lp(a)], ίσως να αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου επειδή ενισχύουν την αθηρογόνο δράση της υπερχοληστερολαιμίας, λόγω της ικανότητας της να δρα ως μέσο για την αποθήκευση χοληστερόλης στα αγγειακά τοιχώματα. Έχει βρεθεί ότι σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς με αυξημένα επίπεδα Lp(a), η επιθετική μείωση της LDL χοληστερόλης μπορεί να εξουδετερώσει την αθηρογόνο δράση της Lp(a) [55].

Οι μη φυσιολογικές τιμές των λιπιδίων του πλάσματος (LDL-χοληστερόλη, HDL-χοληστερόλη, τριγλυκερίδια) είναι ο κύριος τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και η αναγνώριση των φαρμάκων που βελτιώνουν το λιπιδαιμικό προφίλ παραμένουν στο επίκεντρο της επιστήμης της φαρμακολογίας. Το λεγόμενο αθηρογόνο προφίλ λιπιδίων ή μικτή δυσλιπιδαιμία ή συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία συνδυάζει: χαμηλή HDL-χοληστερόλη (HDL-C), αυξημένα τριγλυκερίδια, και αυξημένα επίπεδα μικρών και πυκνών LDL-C σωματιδίων. Το προφίλ αυτό συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, μεταβολικού συνδρόμου και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (ΣΔ2). Μείωση της LDL-C μόνο μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών

συμβαμάτων κατά 25-40%, είτε σε ασθενείς με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο είτε σε υγιείς ενήλικες. Ωστόσο τα τελευταία χρόνια χαμηλή τιμή HDL-C έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου [28]. Επιδημιολογικές αναλύσεις και μετα-αναλύσεις κλινικών μελετών υποδεικνύουν ότι 40% μείωση στην LDL-C και 30% αύξηση στην HDL-C μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου κατά 70% [56].

8.1.3 ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

8.1.3.1 ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΜΕΙΩΣΗ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

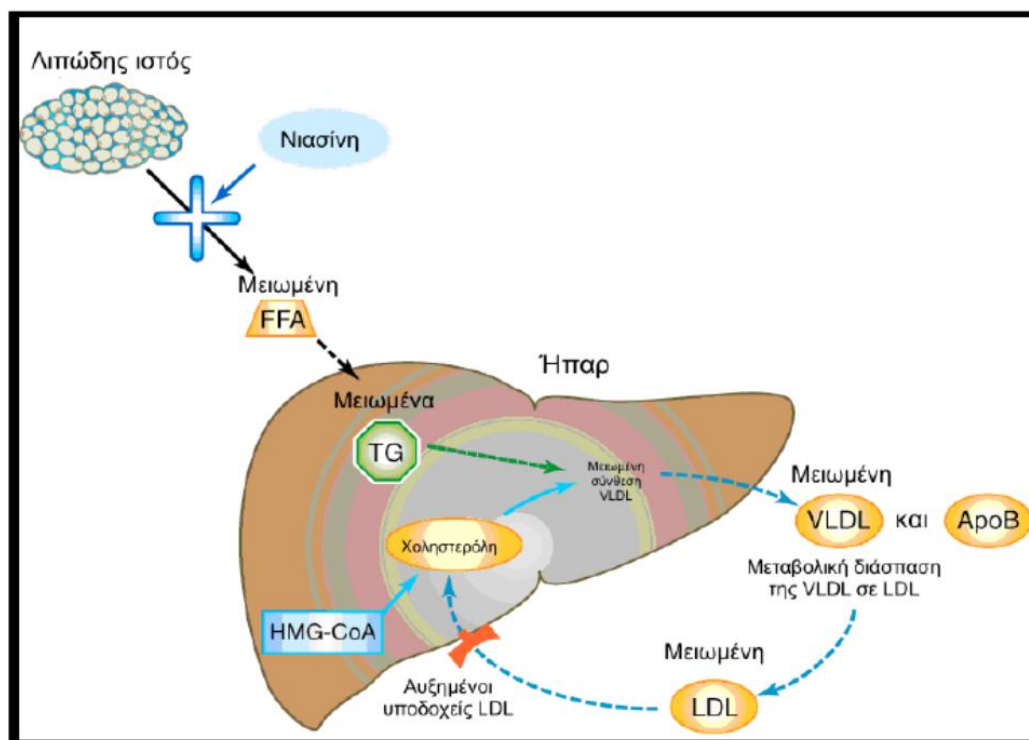
Το νικοτινικό οξύ (όχι όμως και το νικοτιναμίδιο) είναι το πρώτο υπολιπιδαιμικό φάρμακο που αναπτύχθηκε και χρησιμοποιείται από το 1955. Χρησιμοποιείται είτε ως μονοθεραπεία είτε συνδυαστικά με άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας και καρδιαγγειακής νόσου [54,57]. Αποτελεί το μόνο διαθέσιμο υπολιπιδαιμικό φάρμακο μέχρι σήμερα που αυξάνει σημαντικά την HDL-χοληστερόλη και παράλληλα της λιποπρωτεΐνης (α) [58,59]. Αποτελεί την καλύτερη επιλογή για την αντιμετώπιση της συνδυασμένης δυσλιπιδαιμίας. Έχει χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ρητίνες δέσμευσης χολικών αλάτων(δεσμεύουν τα χολικά άλατα στο γαστρεντερικό σωλήνα με αποτέλεσμα την αύξηση της μετατροπής της χοληστερόλης σε χολικά οξέα και τη μείωση της ενδοκυττάρια συγκέντρωσης χοληστερόλης), στατίνες (αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ενζύμου HMG-CoA αναγωγή και μειώνουν την ενδοκυττάρια σύνθεση χοληστερόλης), φιβράτες (μειώνουν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και αυξάνουν την HDL χοληστερόλης) για τη μείωση της θνητότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο και μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης [58,60,61]. Η νιασίνη έχει θετική επίδραση και στην αγγειακή βιολογία, συμπεριλαμβανομένου της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και της προφλεγμονώδους φάσης της αθηροσκλήρωσης [62].

Το νικοτινικό οξύ επηρεάζει το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών διαμέσου της αναστολής της σύνθεσης των τριγλυκεριδίων (εικόνα 8.1.2). Η πρόσδεση του νικοτινικού οξέος στον υποδοχέα GPR109A, όπως προαναφέρθηκε μειώνει τη συγκέντρωση του cAMP. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της ορμονοευαίσθητης λιπάσης (HSL) και επομένως τη λιπόλυση των τριγλυκεριδίων στο λιπώδη ιστό, προκαλώντας μία δοσοεξαρτώμενη μείωση των ελεύθερων λιπαρών

οξέων στο πλάσμα. Το ήπαρ προσλαμβάνει τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και τα χρησιμοποιεί ως υπόστρωμα για τη σύνθεση των τριγλυκεριδίων. Επομένως, η μείωση των διαθέσιμων ελεύθερων λιπαρών οξέων έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ηπατικής σύνθεσης τριγλυκεριδίων και επομένως και της σύνθεσης VLDL. Αφού οι LDL προέρχονται από τη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης στις VLDL, η μείωση της σύνθεσης της VLDL έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της LDL χοληστερόλης.

Επιπλέον το νικοτινικό οξύ αναστέλλει το ένζυμο ακυλοτρανσφεράση της διακυλογλυκερόλης 2 (DGAT2) στο ήπαρ, που είναι απαραίτητο για τη σύνθεση των τριγλυκεριδίων, οδηγώντας σε αύξηση του καταβολισμού της απολιποπρωτεΐνης Β (apoB) και μειωμένη έκκριση apoB και τελικά σε μείωση των VLDL και LDL (εικόνα 8.1.2) [62].

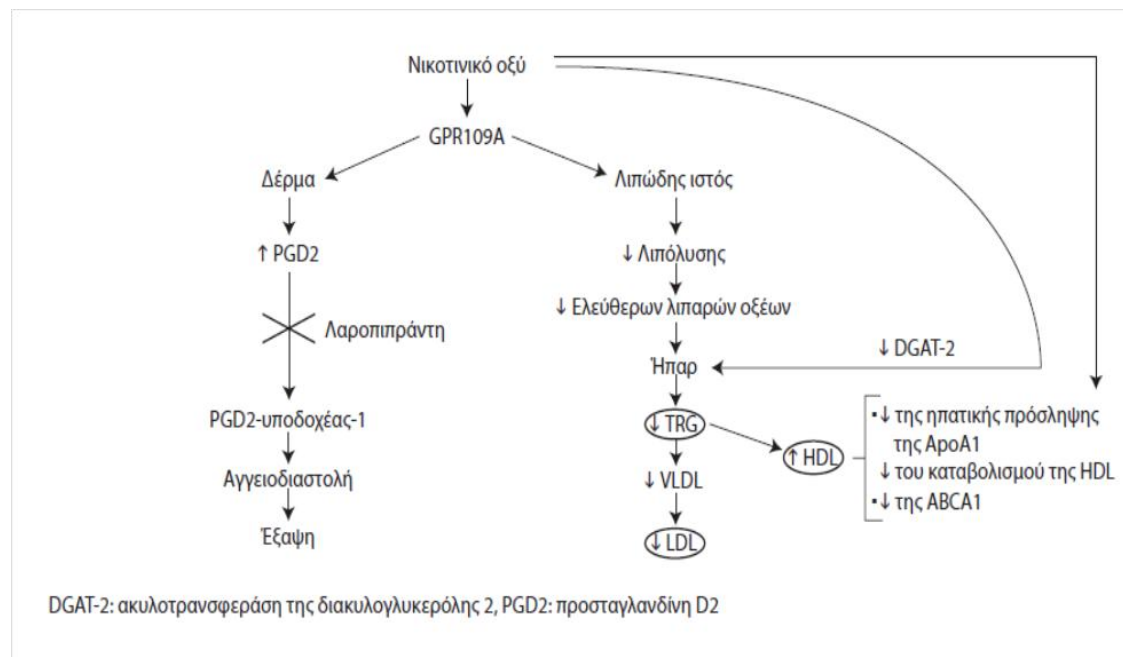
Επιπρόσθετα, το νικοτινικό οξύ αυξάνει τη διάμετρο των LDL, μειώνει τη συγκέντρωση των αθηρογόνων μικρών LDL και είναι το μόνο υπολιπιδαιμικό φάρμακο που μειώνει τη συγκέντρωση της Lp(a) κατά 20-38% (χωρίς όμως να είναι γνωστός ο μηχανισμός με τον οποία επιτυγχάνεται αυτή η μείωση) [46,47,57,63].



Εικόνα 8.1.2: Μηχανισμός μείωσης λιπιδίων από το νικοτινικό οξύ

8.1.3.2 ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΑΥΞΗΣΗ HDL ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο το νικοτινικό οξύ αυξάνει τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης δεν είναι γνωστός. Ωστόσο, μελέτες έδειξαν ότι το νικοτινικό οξύ δεν αυξάνει την ηπατική σύνθεση της HDL ή της απολιποπρωτεΐνης A1, η οποία είναι το κύριο συστατικό των HDL σωματιδίων. Αντίθετα το νικοτινικό οξύ φαίνεται ότι αναστέλλει τον καταβολισμό της HDL με πολλαπλούς μηχανισμούς. Μελέτες δείχνουν ότι τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης καθορίζονται από το ρυθμό του καταβολισμού της απολιποπρωτεΐνης A1 και σύμφωνα με μελέτες σε κύτταρα (in vitro) το νικοτινικό οξύ μειώνει το ρυθμό καταβολισμού της apoA-I, μειώνοντας τη μεταφορά της στο ήπαρ. Επίσης, η αύξηση της apoA-I ενισχύει το μηχανισμό της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης, και επομένως αυξάνει τα επίπεδα HDL στο πλάσμα [64]. Επιπλέον, το νικοτινικό οξύ αυξάνει την έκφραση της πρωτεΐνης μεταφορέα ABCA1, η οποία εκφράζεται στην επιφάνεια των κυττάρων και διαμέσου της οποίας γίνεται η απαραίτητη για τη σύσταση και τη λειτουργία των HDL σωματιδίων μεταφορά της χοληστερόλης (εικόνα 8.1.3) [57,63].



Εικόνα 8.1.3 Μηχανισμός δράσης του νικοτινικού οξέος

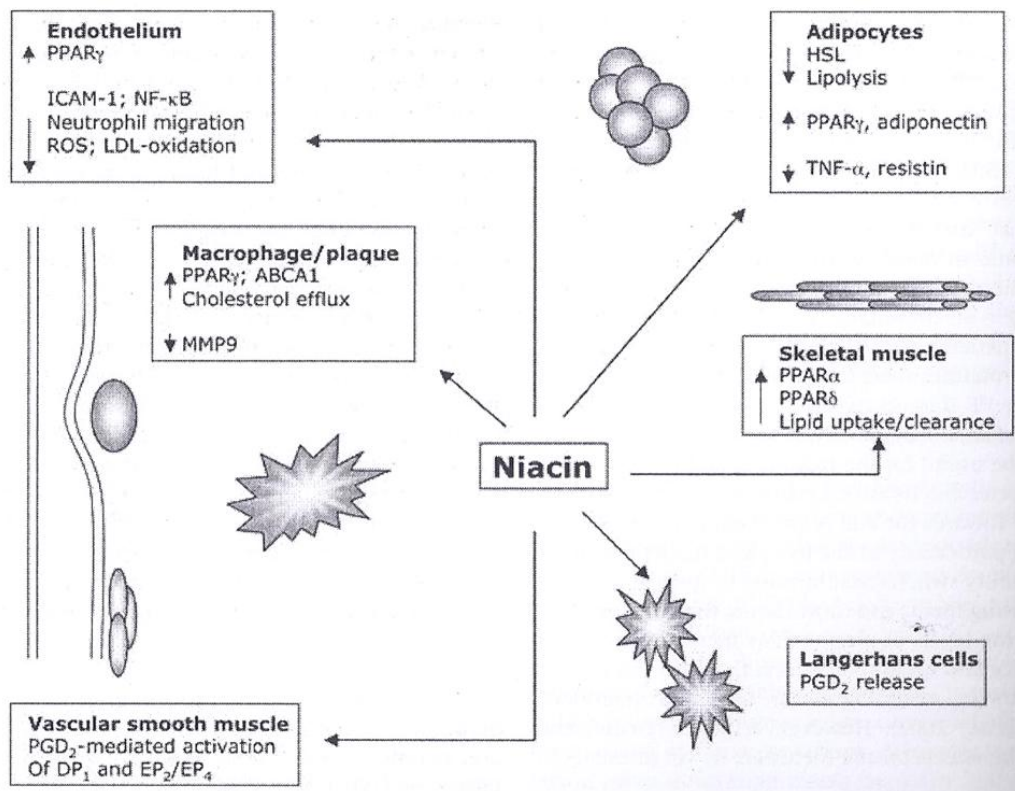
Τέλος, μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι το νικοτινικό οξύ αναστέλλει την πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (μεταφέρει εστέρες χοληστερόλης από τις HDL στις VLDL και LDL και αντίστροφα μεταφέρονται τριγλυκερίδια και

μειώνει το μέγεθος των HDL). Το τελικό αποτέλεσμα είναι η μείωση του καταβολισμού των HDL και η αύξηση της συγκέντρωσης HDL[46,65].

8.1.3.3 ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΑΛΛΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ

Επιπρόσθετα, η νιασίνη, μέσω του σχηματισμού NAD⁺, μπορεί να έχει έμμεσα οφέλη στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Πιο συγκεκριμένα η αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης NAD⁺ μπορεί να αναστείλει την παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στην αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα νέκρωσης κΒ (NF-κΒ) με τελικό αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή κυτταροκινών και μορίων προσκόλλησης που εμπλέκονται στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας, όπως προαναφέρθηκε, καθώς και τη μείωση της οξειδωσης των LDL [28,46]. Τέλος το 1-μεθυλνικοτιναμίδιο, προϊόν μεταβολισμού του νικοτιναμίδιου, σύμφωνα με μελέτες σε ζωντανούς οργανισμούς (in vivo), έχει αντιθρομβωτικές ιδιότητες μέσω της παραγωγής προστακυκλινών [28].

Ένας ακόμη μηχανισμός δράσης της νιασίνης, υποδεικνύεται μέσω της ενεργοποίησης ειδικών μεταγραφικών παραγόντων που ανήκουν στην ομάδα των ορμονικών πυρηνικών υποδοχέων, οι οποίοι ονομάζονται PPARs (peroxisomal proliferative-activated receptors) και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ομοιοστασίας των λιπιδίων. Πιο αναλυτικά οι PPARs αποτελούν ισχυρούς μεταγραφικούς ρυθμιστές της έκφρασης πολλών γονιδίων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα του νικοτινικού οξέος GPR109A έχει συσχετιστεί με αύξηση της έκφρασης και ενεργοποίησης του PPAR γ στα ανθρώπινα μακροφάγα. Ο PPAR γ έχει αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές ιδιότητες και υπολιπιδαιμικές ιδιότητες και αναστέλλει την παραγωγή κυτταροκινών, αλλά και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών, οδηγώντας έτσι σε μείωση της αθηρογένεσης. Επιπλέον η ενεργοποίηση του PPAR γ αυξάνει την έκφραση της πρωτεΐνης μεταφορέα ABCA1, η οποία όπως προαναφέρθηκε προάγει το μηχανισμό ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης. Επιπρόσθετα η νιασίνη φαίνεται ότι αυξάνει την έκφραση των PPAR α και PPAR δ στα μυϊκά κύτταρα. Ο PPAR α εκτός από την αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική του δράση, μειώνει τη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια, αυξάνει την έκφραση ApoI και ApoII και αυξάνει την HDL [28,66].



Εικόνα 8.1.4: Νιασίνη και επίδραση μέσω ενεργοποίησης των PPARs

8.1.3.4 ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

Σύμφωνα με μελέτες, υποστηρίζεται ότι η νιασίνη μπορεί να μειώσει τη διαστολική, αλλά και τη συστολική πίεση. Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός και χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Ο Bayes και οι συνεργάτες του υποδεικνύουν ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης από το νικοτινικό οξύ οφείλεται στην επίδρασή του στα λιπίδια του πλάσματος. Συγκεκριμένα, υποστηρίζουν ότι η αναλογία ApoB:ApoA1 συσχετίζεται αρνητικά με την αγγειοδιαστολή και ότι η HDL χοληστερόλη αυξάνει την έκφραση και τη δραστηριότητα του ενζύμου συνθάση του νιτρικού οξειδίου του ενδοθηλίου (eNOS), το οποίο συμβάλλει στη μείωση αρτηριακής πίεσης. Συμπερασματικά, αφού, όπως προαναφέρθηκε, το νικοτινικό οξύ αυξάνει την HDL και τα επίπεδα της ApoA-I (ενώ παράλληλα μειώνει τα επίπεδα της ApoB) αναμένεται ότι θα ενεργοποιεί το ένζυμο eNOS και τελικά θα μειώνει την αρτηριακή πίεση [46,67].

8.1.3.4 ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Η επίδραση του νικοτινικού οξέος στα λιπίδια του πλάσματος εξαρτάται από τη δόση του φαρμάκου, καθώς και από την υποκείμενη δυσλιπιδαιμία. Κλινικά σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδίων παρατηρούνται με τη χορήγηση μίας ημερήσιας δόσης 1500-2000 mg ημερησίως, ενώ για την επίτευξη της μέγιστης επίδρασης του νικοτινικού οξέος στο λιπιδαιμικό προφίλ του ασθενούς είναι απαραίτητη η χορήγηση 4000 με 4500 mg ημερησίως.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του νικοτινικού οξέος που αναλύθηκαν σε προγενέστερο κεφάλαιο καθιστούν τη χορήγησή του προβληματική στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Η έξαψη, η πιο συχνή παρενέργεια, μειώνεται σημαντικά με τη χορήγηση 325 mg ασπιρίνης 30-60 λεπτά πριν από κάθε δόση του φαρμάκου. Σε πολλές περιπτώσεις η χορήγηση ασπιρίνης μπορεί να διακοπεί μετά από λίγες ημέρες, καθώς εμφανίζεται η ταχυφυλαξία. Η έξαψη επίσης μειώνεται σημαντικά με τη χορήγηση του φαρμάκου στο τέλος των γευμάτων και την αποφυγή χορήγησης ζεστών ροφημάτων. Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται με μικρές δόσεις 250 – 500 mg δύο φορές την ημέρα. Η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί ανά μήνα κατά 500-1000 mg και η μέγιστη δόση του φαρμάκου είναι 3000 mg [55,57].

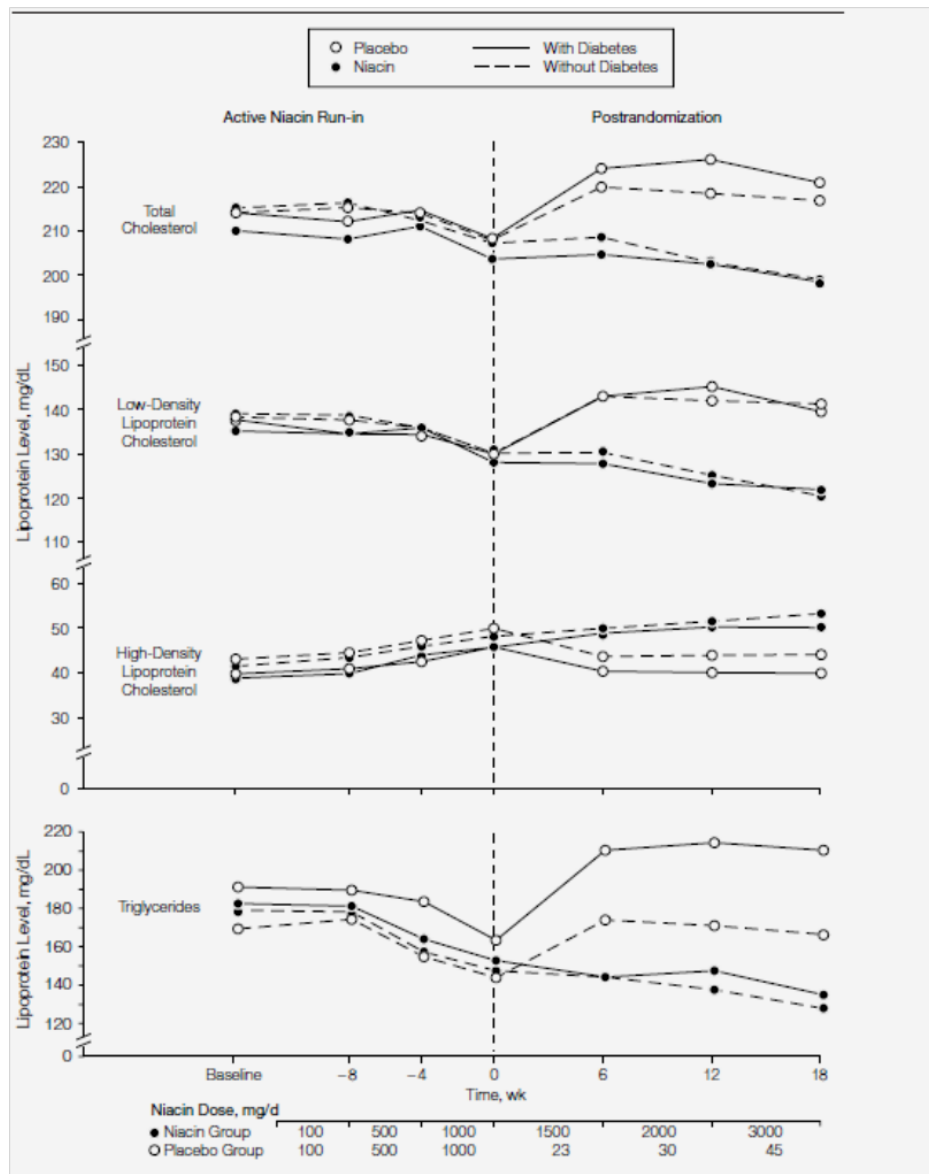
8.1.4 Η ΝΙΑΣΙΝΗ ΩΣ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΤΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Στην μεγαλύτερη κλινική μελέτη (όσον αφορά το νικοτινικό οξύ) Coronary Drug Project, 1119 άντρες με ιστορικό οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου έλαβαν νικοτινικό οξύ (3 γραμμάρια ημερησίως) και 2789 εικονικό φάρμακο για 6 χρόνια. Το νικοτινικό οξύ αύξησε τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας, αλλά παράλληλα μείωσε τόσο τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη θνητότητα κατά τη διάρκεια της αγωγής όσο και τη συνολική θνητότητα (μείωση κατά 11%) για τα επόμενα 9 χρόνια παρακολούθησης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αναλυτικά, όσοι άντρες έλαβαν νικοτινικό οξύ εμφάνισαν 10% μείωση της ολικής χοληστερόλης του αίματος, 26% μείωση των τριγλυκεριδίων, 27% μείωση των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και 26% μείωση στα αγγειακά και ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια. Έτσι φάνηκε ότι το νικοτινικό οξύ προσέφερε κλινικό όφελος παρά τη διαταραχή στην ομοιοστασία της γλυκόζης. Επίσης έδειξε ότι το νικοτινικό οξύ επιβραδύνει την πάχυνση του έσω τοιχώματος της καρωτίδας και την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης [68-70].

Η AIM-HIGH, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) εξέτασε την αποτελεσματικότητα της λήψης νιασίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης στον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε συνδυασμό με τη λήψη σιμβαστατίνης. 3.414 ασθενείς, με στεφανιαία νόσο, αυξημένα τριγλυκερίδια και LDL-C και χαμηλή HDL-C, που λάμβαναν σιμβαστατίνη, τυχαιοποιήθηκαν σε νικοτινικό οξύ (έως 2 gr ημερησίως) ή εικονικό φάρμακο (περιείχε 50 mg νιασίνη άμεσης αποδέσμευσης). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή της στένωσης των στεφανιαίων αγγείων με τη χρήση αρτηριογραφίας και η εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (θάνατος, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή επαναγγείωση). Η διάρκεια της μελέτης θα ήταν 4,6 χρόνια, όμως το εθνικό ίδρυμα καρδιάς, πνευμόνων και αίματος (National Heart, Lung and Blood Institute) που χρηματοδοτούσε και τη μελέτη τη διέκοψε μετά από τρία χρόνια λόγω της αύξησης των επεισοδίων των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, ειδικά στην ομάδα που λάμβανε νιασίνη. Η μελέτη αυτή, όχι μόνο δεν απέδειξε τη θετική επίδραση της νιασίνης στην

εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (η αύξηση στην HDL-C και η μείωση στην LDL-C δεν διέφερε στις δύο ομάδες), αλλά έδειξε μία τάση συσχέτισης της με την επίπτωση ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (χωρίς όμως αυτή η συσχέτιση να είναι στατιστικά σημαντική, $p=0,11$) [62, 68].

Η μελέτη ADMIT (Arterial Disease Multiple Intervention Trial) ήταν μία προοπτική ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο που μελέτησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της χορήγησης νιασίνης στην τροποποίηση παραγόντων κινδύνου για αθηροσκλήρωση σε 468 άτομα με περιφερική αγγειακή νόσο για 48 εβδομάδες. Όσοι ασθενείς έλαβαν 3 gr ημερησίως νικοτινικό οξύ άμεσης αποδέσμευσης μείωσαν στατιστικά σημαντικά την LDL-C κατά 8%, την ολική χοληστερόλη κατά 7%, τα τριγλυκερίδια κατά 28%, ενώ αύξησαν την HDL—C κατά 29% (εικόνα 8.1.4.1). Το νικοτινικό οξύ οδήγησε σε μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση της γλυκόζης του αίματος, κυρίως στους ασθενείς με ΣΔ2 , αλλά και σε μικρή αύξηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}) κατά 0.3% στους διαβητικούς μόνο ασθενείς της μελέτης. Εν κατακλείδι, η μελέτη έδειξε ότι η λήψη νικοτινικού οξέος άμεσης αποδέσμευσης είναι αποτελεσματική στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ και ασφαλής, με συστηματικό έλεγχο, ακόμα και σε διαβητικούς ασθενείς [71].



Εικόνα 8.1.4.1: Επίδραση της νιασίνης στις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος στους συμμετέχοντες με ή χωρίς διαβήτη.

Στη μελέτη Oxford Niaspan 71 ασθενείς υπό αγωγή με στατίνη που είχαν επίπεδα HDL χοληστερόλης < 40 mg/dl και (α) αθηροσκληρωτική νόσο των καρωτίδων ή β) αθηροσκληρωτική νόσο των περιφερικών αγγείων ή γ) ΣΔ και στεφανιαία νόσο, τυχαιοποιήθηκαν σε νικοτινικό οξύ (2 gr/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η μεταβολή του πάχους του τοιχώματος της καρωτίδας 12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας (MRI) διαπιστώθηκε μεγαλύτερη αποστρόφη των αθηρωματικών βλαβών του τοιχώματος της καρωτίδας στην ομάδα των ασθενών που έλαβε νικοτινικό οξύ σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (-1,64

mm²). Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση του όγκου των αθηρωματικών βλαβών στο τοίχωμα της καρωτίδας κατά $1,1 \pm 2,6$ mm² στους ασθενείς που έλαβαν νικοτινικό οξύ, ενώ στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε αύξηση του πάχους του τοιχώματος της καρωτίδας κατά $1,2 \pm 3$ mm². Επιπλέον, το νικοτινικό οξύ αύξησε τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης κατά 23% και μείωσε τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης κατά 19%. Σημαντική μείωση παρατηρήθηκε και στα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) μετά από 6 μήνες θεραπείας με νικοτινικό οξύ, ενώ το νικοτινικό οξύ αύξησε τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης ($p=0,03$ και $p<0,01$, αντίστοιχα, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο). Μελέτες έδειξαν ότι τόσο η μείωση των επιπέδων της CRP όσο και η αύξηση των επιπέδων αντιπονεκτίνης, βελτιώνουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου [72].

Στη μελέτη CLAS (Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study) 162 ασθενείς ακολούθησαν θεραπεία με νιασίνη για 2 χρόνια. Παρατηρήθηκε μείωση στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και του σχηματισμού νέων αθηρωματικών πλακών ($p<0,03$) και αύξηση της HDL χοληστερόλης κατά 37% [47,73].

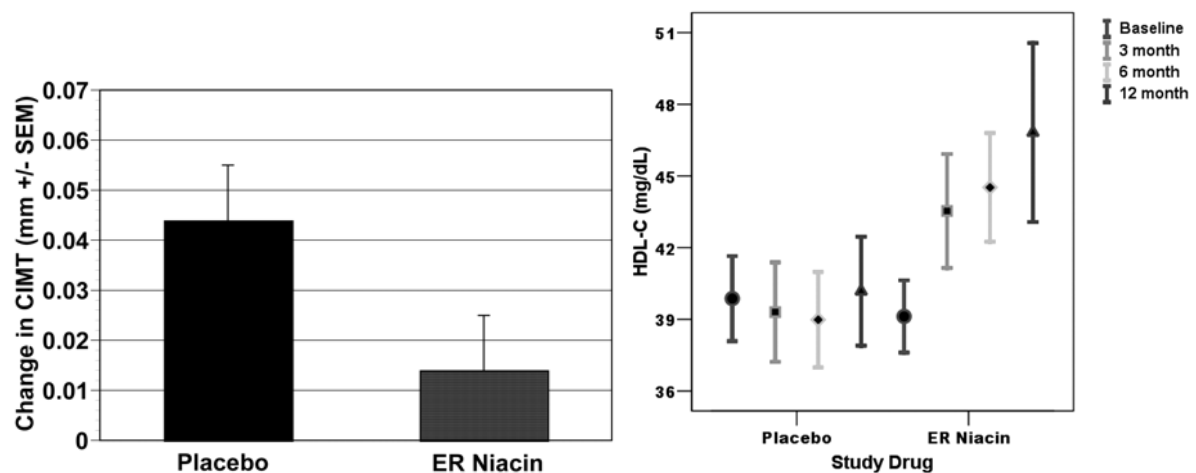
Η μελέτη OCEANS (Open-label evaluation of the safety of a Combination of niacin ER and simvastatin in patients with dyslipidemia) μελέτησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια συγχορήγησης νιασίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης και σιμβαστατίνης σε 520 ασθενείς με αθηρογόνο δυσλιπιδαιμίας για πάνω από 52 εβδομάδες. Οι ασθενείς που προηγουμένως έλαβαν μόνο σιμβαστατίνη 40 mg ημερησίως για ≥ 4 εβδομάδες ακολούθησαν αγωγή με νικοτινικό οξύ (2000 mg ημερησίως- η δόση αυξανόταν σταδιακά) και σιμβαστατίνη 40 mg ημερησίως. Το 71% των ασθενών ανέφεραν ότι είχαν έξαψη αν και το 92% των περιπτώσεων ήταν ήπιας έντασης και ανεκτό και η ένταση μειωνόταν με την πάροδο του χρόνου. Το 20% των ασθενών εγκατέλειψαν την έρευνα λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (από τους οποίους το 7% λόγω μη ανεκτής έξαψης). Η θεραπεία με νικοτινικό οξύ και σιμβαστατίνη μείωσε την LDL-C κατά 25%, τα τριγλυκερίδια κατά 35,9% και αύξησε την HDL-C κατά 25% στις πρώτες 24 εβδομάδες συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη. Συμπερασματικά η συνδυασμένη θεραπεία νικοτινικού οξέος και στατίνης είναι ασφαλής και έχει καλύτερη επίδραση στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ σε σχέση με τη μονοθεραπεία με στατίνη [74].

Στη μελέτη HATS (HDL-Atherosclerosis Treatment Study) 160 ασθενείς με στεφανιαία νόσο, χαμηλά επίπεδα HDL (≤ 35 mg/dl για τους άντρες και ≤ 40 mg/dl

για τις γυναίκες) και επίπεδα LDL χοληστερόλης ≤ 145 mg/dl, τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με α) συνδυασμό σιμβαστατίνης (10-20 mg/ ημέρα) με νικοτινικό οξύ (2-4 gr/ημέρα), β) αντιοξειδωτικές βιταμίνες, γ) συνδυασμό σιμβαστατίνης με νικοτινικό οξύ και αντιοξειδωτικές βιταμίνες ή δ) εικονικό φάρμακο για 3 χρόνια. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή της στένωσης των στεφανιαίων αγγείων με τη χρήση αρτηριογραφίας και η εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (θάνατος, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή επαναγγείωση). Στην ομάδα των ασθενών που έλαβε εικονικό φάρμακο, η στένωση των στεφανιαίων αγγείων επιδεινώθηκε κατά 3,9%, στους ασθενείς που έλαβαν μόνο αντιοξειδωτικές βιταμίνες επιδεινώθηκε κατά 1,8% ($p=0,16$ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο), στους ασθενείς που έλαβαν τον τριπλό συνδυασμό νικοτινικού οξέος-σιμβαστατίνης και αντιοξειδωτικών βιταμινών επιδεινώθηκε μόνο κατά 0,7% ($p=0,004$ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο), ενώ αντίθετα στους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό νικοτινικού οξέος-σιμβαστατίνης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της στένωσης των στεφανιαίων αγγείων κατά 0,4% ($p= 0,004$). Καρδιαγγειακά συμβαματα παρατηρήθηκαν στο 24% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, στο 3% των ασθενών που έλαβαν σιμβαστατίνη-νικοτινικό οξύ, στο 21% των ασθενών που έλαβαν αντιοξειδωτικές βιταμίνες και στο 14% των ασθενών που έλαβαν τον τριπλό συνδυασμό σιμβαστατίνης, νικοτινικού οξέος και αντιοξειδωτικών βιταμινών ($p=0,04$ για όλες τις ομάδες των ασθενών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο). Επομένως, παρατηρήθηκε μείωση κατά 90% του σχετικού κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τον συνδυασμό σιμβαστατίνης-νικοτινικού οξέος σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο ($p=0,03$). Συμπερασματικά, η μελέτη HATS έδειξε ότι ο συνδυασμός σιμβαστατίνης-νικοτινικού οξέος βελτιώνει σημαντικά τόσο την εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου των στεφανιαίων αγγείων όσο και την κλινική εικόνα των ασθενών με στεφανιαία νόσο και χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης, ενώ η προσθήκη αντιοξειδωτικών βιταμινών φαίνεται ότι μειώνει τις ευεργετικές επιδράσεις του νικοτινικού οξέος [73,75].

Στη μελέτη ARBITER 2 (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 2) 167 ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης (≤ 45 mg/dl) που βρίσκονταν σε αγωγή με στατίνη τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με νικοτινικό οξύ (1 gr/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο για

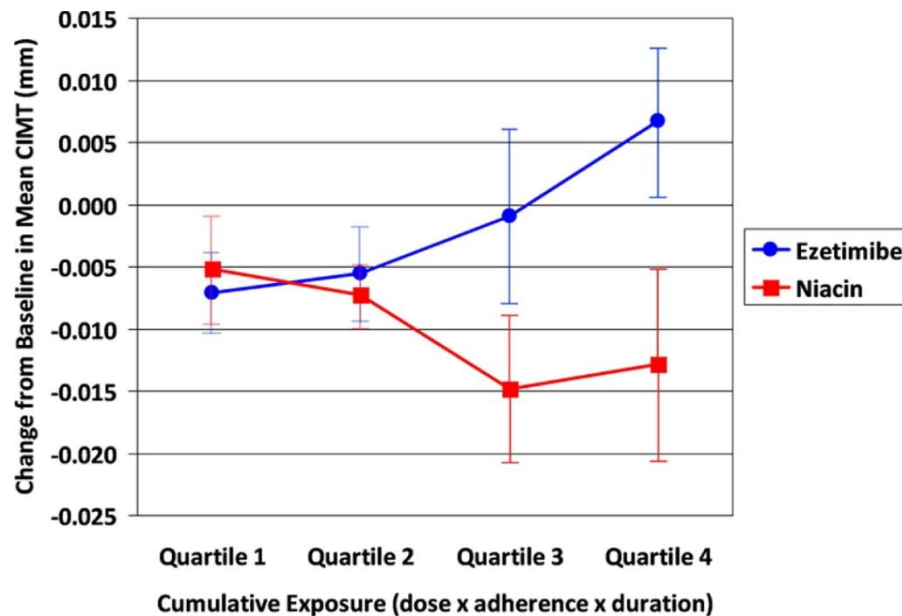
ένα χρόνο. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή του πάχους του έσω μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας ένα χρόνο μετά την έναρξη της θεραπείας. Παρατηρήθηκε ότι το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αυξήθηκε σημαντικά στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά $0,044 \pm 0,100$ mm ($p < 0,01$), ενώ παρέμεινε σταθερό στους ασθενείς που έλαβαν νικοτινικό οξύ (αύξηση κατά $0,014 \pm 0,104$ mm, $p = 0,23$). Η HDL χοληστερόλη αυξήθηκε κατά 21% στους ασθενείς που έλαβαν νικοτινικό οξύ ($p < 0,001$ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο) (εικόνα 8.1.4.2) [76,77].



Εικόνα 8.1.4.2: Επίδραση του νικοτινικού οξέος στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων και στην HDL χοληστερόλη

Πρόσφατα, στη μελέτη ARBITER 6-HALTS (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6- HDL And LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis) 315 ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου με επίπεδα LDL < 100 mg/dl και HDL < 50 mg/dl για τους άντρες και < 55 mg/dl για τις γυναίκες που λάμβαναν στατίνη, τυχαιοποιήθηκαν σε εξετιμίμπη (10 mg/ημέρα) ή σε νικοτινικό οξύ (2 g/ημέρα) για 14 μήνες. Το νικοτινικό οξύ συσχετίστηκε με μείωση τόσο της μέσης τιμής του πάχους του τοιχώματος της καρωτίδας ($-0,0102 \pm 0,0026$ mm², $p < 0,001$) όσο και του μέγιστου πάχους του τοιχώματος της καρωτίδας ($-0,0124 \pm 0,0036$ mm², $p = 0,001$) (εικόνα 8.1.4.3). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή του πάχους του τοιχώματος της καρωτίδας στους ασθενείς που έλαβαν εξετιμίμπη. Συνολικά, φαίνεται ότι η χορήγηση νικοτινικού οξέος σε συνδυασμό με μία στατίνη μειώνει τόσο τον κίνδυνο

εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων όσο και την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης [78].

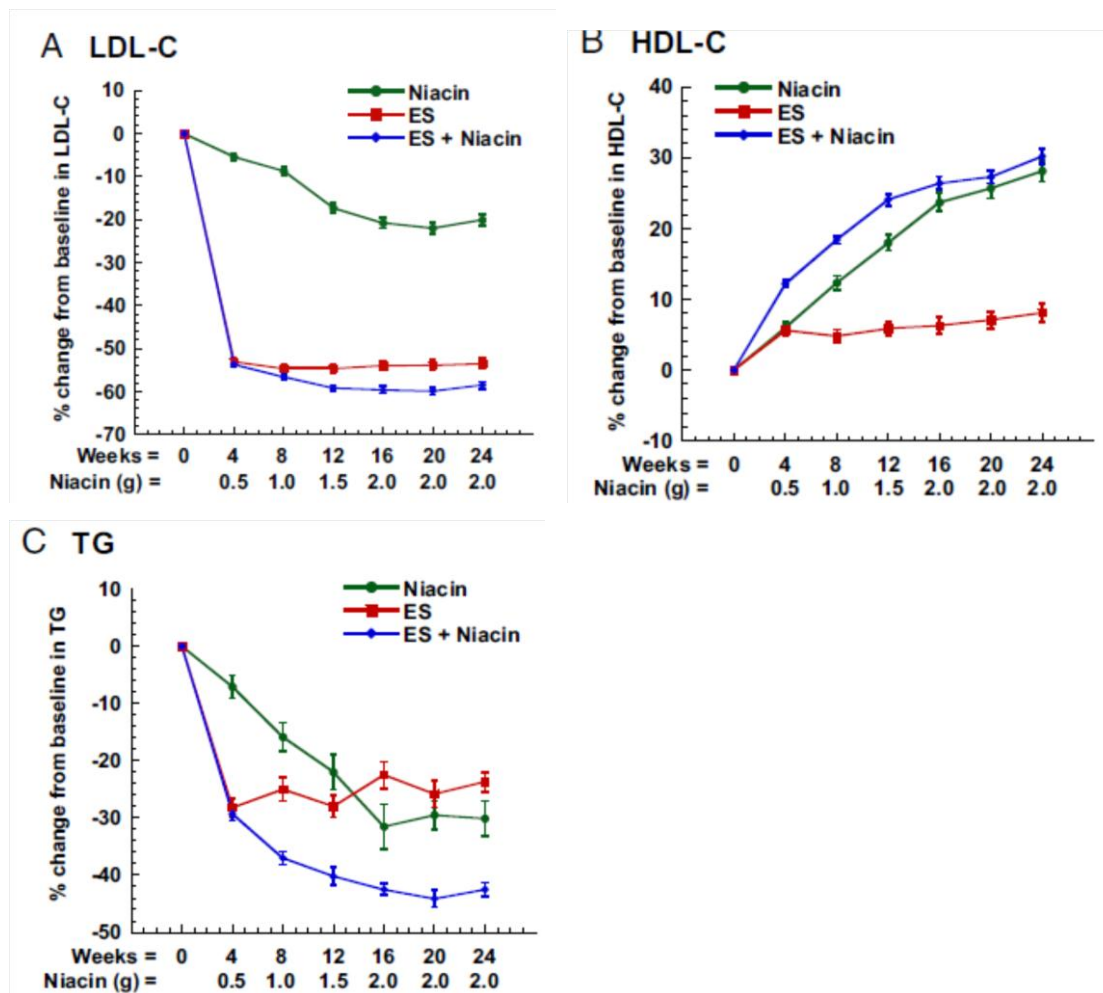


Εικόνα 8.1.4.3: Επίδραση νιασίνης και εξετιμίμπης στο πάχος του τοιχώματος της καρωτίδας

Σύμφωνα με μία κλινική έρευνα των Toth et al, η συγχορήγηση νιασίνης και σιμβαστατίνης αυξάνει περισσότερο την HDL-C σε σχέση με τη χορήγηση μόνο ατορβαστατίνης. Το δείγμα της μελέτης αποτελούσαν 137 ασθενείς που είτε λάμβαναν νιασίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης και σιμβαστατίνη, είτε μόνο ατορβαστατίνη για 12 εβδομάδες. Συγκεκριμένα, η χορήγηση νιασίνης (2 γραμμάρια ημερησίως) και σιμβαστατίνης οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση του αριθμού και του μεγέθους των HDL σωματιδίων και μείωση του αριθμού των μικρών HDL σωματιδίων, σε σχέση με τη λήψη μόνο της στατίνης. Επίσης η μελέτη αυτή έδειξε ότι η ταυτόχρονη λήψη νικοτινικού οξέος με στατίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη μείωση των σωματιδίων LDL, VLDL και των χυλομικρών, σε μεγαλύτερη αύξηση του μεγέθους των LDL και VLDL και αύξηση των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης A-I κατά 7,2 φορές σε σχέση με τη λήψη μόνο στατίνης [59].

Κλινική τυχαιοποιημένη έρευνα, των Guyton et al, σε 942 άνδρες και γυναίκες με υπερλιπιδαιμία τύπου Ια ή Ιβ που διήρκεσε 24 εβδομάδες έδειξε ότι η σύγχρονη χορήγηση εξετιμίμπης (αναστολέας απορρόφησης της χοληστερόλης) και σιμβαστατίνης (αναστολέας σύνθεσης χοληστερόλης), αλλά και νιασίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε μέγιστη δοσολογία 2 γραμμάρια ημερησίως μείωσε την LDL-C κατά 58,5%, και αύξησε την HDL-C κατά 30,2% σε σχέση με τις αρχικές

τιμές. Η αύξηση στην HDL-C ήταν μεγαλύτερη και παρόμοια στις ομάδες που λάμβαναν είτε μόνο νιασίνη είτε το συνδυασμό νιασίνης, και εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης. Οι διαφορές αυτές ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικές στη θεραπεία είτε με νιασίνη μόνο είτε με τη συγχορήγηση μόνο εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης (εικόνα 8.1.4.4). 3,1% των ασθενών εμφάνισε σακχαρώδη διαβήτη στην ομάδα που λάμβανε εξετιμίμπη/σιμβαστατίνης, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα που λάμβανε και νιασίνη ήταν 4,9%. Συμπερασματικά η ταυτόχρονη λήψη νιασίνης και εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης ήταν καλά ανεκτή (εκτός από την έξαψη που εμφάνισαν η ασθενείς που λάμβαναν νιασίνη) και ασφαλής και σημαντικά πιο αποτελεσματική από ότι η θεραπεία μόνο με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη [58,79].



Εικόνα 8.1.4.4: % μεταβολή στις τιμές της LDL χοληστερόλης (A), της HDL χοληστερόλης (B) και των τριγλυκεριδίων (C) στις 24 εβδομάδες.

Η μελέτη HPS2-THRIVE στρατολόγησε 25.673 ασθενείς (σε Ευρώπη και Κίνα) με καρδιαγγειακή νόσο στους οποίους χορηγούνταν σιμβαστατίνη (40 mg) με ή χωρίς εζετιμίμη (10 mg) για την επίτευξη επιπέδων LDL χοληστερόλης <100 mg/dl. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε νικοτινικό οξύ/ λαροπιπράντη (2 gr/ημέρα και 40 mg/ημέρα αντίστοιχα) ή εικονικό φάρμακο για 4 χρόνια (από τον Ιανουάριο 2007 μέχρι τον Οκτώβριο του 2012). Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογήσει το όφελος από την αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης, όσον αφορά στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (θάνατος, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή επαναγγείωση). Το ένα τέταρτο των ασθενών έχει εγκαταλείψει την έρευνα λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών του νικοτινικού οξέος και της εμφάνισης ραβδομύλωσης και τα τρία τέταρτα του δείγματος αναμένεται να ολοκληρώσουν τη μελέτη και να δώσουν τα πρώτα αποτελέσματα [80,81].

Στη μελέτη Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study 555 ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και δυσλιπιδαιμία (LDL χοληστερόλη 161 mg/dl και HDL χοληστερόλη 48 mg/dl) τυχαιοποιήθηκαν σε νικοτινικό οξύ και κλοφιβράτη ή εικονικό φάρμακο για 5 χρόνια. Οι ασθενείς που έλαβαν κλοφιβράτη/νικοτινικό οξύ η ολική χοληστερόλη και τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα μειώθηκαν κατά 14% και 19% αντίστοιχα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επίσης, στους ασθενείς αυτούς παρατηρήθηκε μείωση της ολικής θνητότητας κατά 26% και της θνητότητας από ισχαιμικό καρδιακό επεισόδιο κατά 36% ($p < 0,001$ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο) [47,73].

Επίσης, αξίζει να σημειωθεί πως πρόσφατα παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση 1000 mg νικοτινικού οξέος ημερησίως σε 30 ασθενείς με διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη για 6 μήνες αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Παράλληλα, η έρευνα έδειξε ότι η χορήγηση νικοτινικού οξέως μειώνει το μέγεθος των λιποκυττάρων και αυξάνει τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης κατά 35%, ενώ βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ αυτών των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα η HDL χοληστερόλη αυξήθηκε κατά 24%, τα τριγλυκερίδια μειώθηκαν κατά 12% και η Lp(a) μειώθηκε κατά 36% [82].

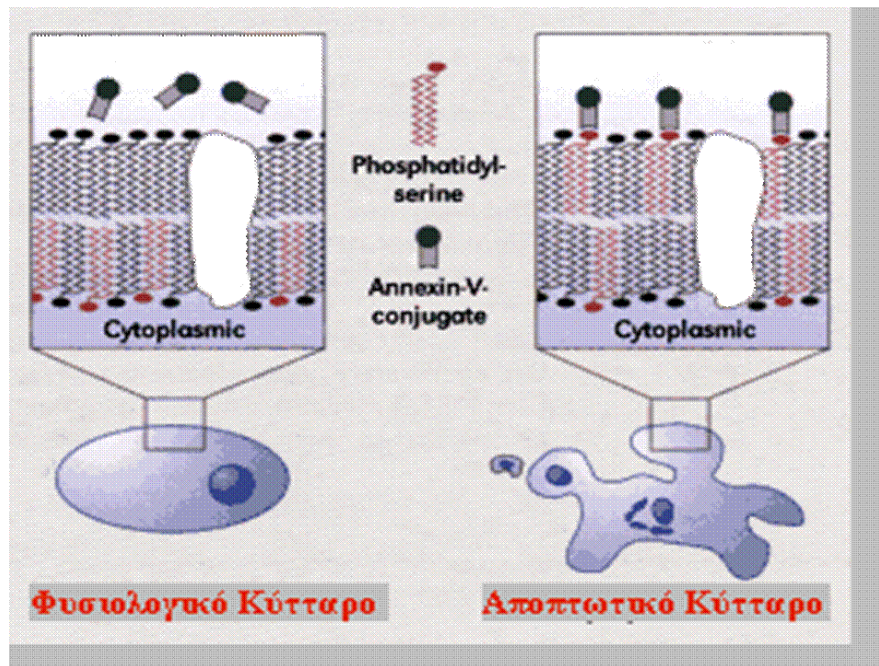
8.2 ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ

8.2.1 ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΠΟΠΤΩΣΗ

Η απόπτωση (ή προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος) αποτελεί ένα ενδογενές πρόγραμμα κυτταρικής αυτοκτονίας απαραίτητο για την εξάλειψη ανεπιθύμητων κυττάρων για τη διατήρηση της ομοιόστασης των ιστών. Η απόπτωση εμπλέκεται σε διάφορες καταστάσεις, όπως φυσιολογική ανανέωση κυττάρων, μορφογένεση των εμβρυικών ιστών, ανοσολογική ρύθμιση, αποστέρωση ορμονών και άλλων τροφικών παραγόντων, περιβαλλοντικούς παράγοντες (έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, τοξική κυτταρική βλάβη, ιογενείς λιμώξεις) ή κακοήθη νεοπλάσματα κα

Η απόπτωση είναι εξαιρετικά σημαντική διαδικασία και λαμβάνει μέρος τόσο σε ενήλικα όσο και εμβρυικά κύτταρα. Στα έμβρυα τα κύτταρα πεθαίνουν όταν η δομή που σχηματίζουν δεν είναι πλέον απαραίτητη, όπως στην ουρά του γυρίνου ή στα δάκτυλα των άκρων. Άλλοτε, ο κυτταρικός θάνατος είναι απαραίτητος για τη ρύθμιση του κυτταρικού αριθμού. Τα καρκινικά κύτταρα ανθίστανται στην απόπτωση με αποτέλεσμα ο αριθμός τους να μεγαλώνει. Όμως και η αυξημένη απόπτωση είναι επιβλαβής επειδή οδηγεί σε εκφυλιστικές ασθένειες, όπως ο διαβήτης, η ιστική ισχαιμία, η νόσος Alzheimer, νευροεκφυλιστικές διαταραχές, η γήρανση και τοξικές διαδικασίες κατά την ανάπτυξη [17,83].

Σε κυτταρικό επίπεδο, η απόπτωση συνίσταται από την μεταβολή στην πλασματική μεμβράνη, πιο συγκεκριμένα, από την έκθεση των μονάδων φωσφατιδυλοσερίνης στην εξωτερική στιβάδα των πλασματικών μεμβρανών των αποπτωτικών κυττάρων η έκθεση της φωσφατιδυλοσερίνης ενεργοποιεί τα φαγοκύτταρα για την απομάκρυνση των αποπτωτικών κυττάρων (εικόνα 8.2.1). Η απώλεια της ασυμμετρίας των φωσφολιπιδίων και η έκθεση της αρνητικά φορτισμένης φωσφατιδυλοσερίνης στο εξωτερικό πέταλο έχει ως αποτέλεσμα την αναγνώριση των αποπτωτικών κυττάρων και την απομάκρυνσή τους από τα φαγοκύτταρα. Κατά τη διάρκεια της απόπτωσης το κύτταρο συρρικνώνεται, το ίδιο και η χρωματίνη, η μιτοχονδριακή μεμβράνη διαρρηγνύεται και το κύτταρο αποδομείται και σχηματίζει αποπτωτικά σώματα, τα οποία φαγοκυτταρώνονται, χωρίς φλεγμονή [83,84].



Εικόνα 8.2.1: Μεταβολή της κυτταρικής μεμβράνης στο αποπτωτικό κύτταρο

Στο μιτοχόνδριο κατά την απόπτωση παρατηρείται κατάρρευση του μηχανισμού μεταφοράς e^- (πτώση επιπέδων ATP), απελευθέρωση ενεργοποιητών πρωτεϊνικής φύσεως (CYTO-C / AIF) και απελευθέρωση ενεργών ριζών οξυγόνου -ROS (reactive oxygen species). Η απελευθέρωση των ROS οδηγεί σε οξειδωτικό στρες.

Ο Παράγοντας AIF (Apoptosis Inducing Factor), μία NADH οξειδάση, προκαλεί συμπύκνωση της χρωματίνης και μεγάλης κλίμακας κερματισμό του DNA.

Σημαντικό ρόλο στην απόπτωση κατέχει το γονίδιο p53, που βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 17 και το πρωτεϊνικό του προϊόν είναι παρόν σχεδόν σε όλους τους φυσιολογικούς ιστούς. Στα φυσιολογικά κύτταρα η πρωτεΐνη p53 ρυθμίζει την κυτταρική διαίρεση, όπως προαναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο. Συγκεκριμένα, σε αντίδραση στη βλάβη του DNA, τα επίπεδά της αυξάνουν και εμποδίζουν το κύτταρο να εισέλθει στη φάση S του κυτταρικού κύκλου, παρέχοντας έτσι αρκετό χρόνο ώστε να πραγματοποιηθεί η επιδιόρθωση του DNA. Με αυτό τον τρόπο, η p53 δρα περιορίζοντας τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Η απώλεια της p53, οδηγεί σε αναστολή της απόπτωσης, με έναν μηχανισμό που δεν είναι πλήρως αντιληπτός. Το γονίδιο p53 έχει ογκοκατασταλτική δράση, κατέχοντας ιδιαίτερο ρόλο στην αναστολή του κυτταρικού κύκλου [17,83].

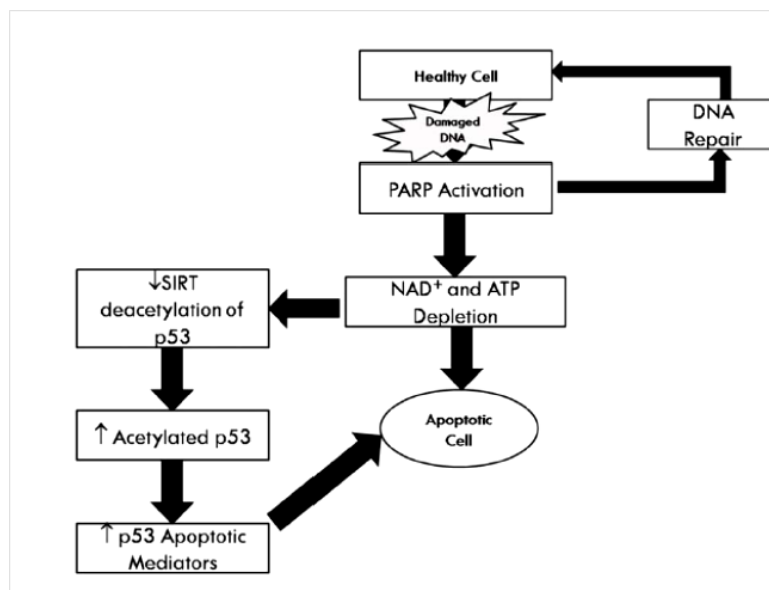
8.2.2. ΝΙΚΟΤΙΝΑΜΙΔΙΟ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΑΠΟΠΤΩΣΗ

Το νικοτιναμίδιο αποτελεί ένα ισχυρό προστατευτικό των κυττάρων αποτρέποντας είτε την έκθεση της φωσφατιδυλοσερίνης στην εξωτερική στιβάδα των μεμβρανών είτε την αποικοδόμηση του DNA. Σε μερικές περιπτώσεις, μάλιστα, η χορήγηση νικοτιναμιδίου μπορεί να αναστρέψει την έναρξη της απόπτωσης και συγκεκριμένα να αναστρέψει την πρόιμη έκθεση της φωσφατιδυλοσερίνης των πλασματικών μεμβρανών [17].

Το νικοτιναμίδιο έχει την ικανότητα να «εκκαθαρίζει» τις ενεργές ρίζες οξυγόνου και να προσφέρει προστασία στα κύτταρα του οργανισμού. Ακόμη, η εξάντληση των αποθεμάτων NADH/NADPH, που προκαλείται από την χρησιμοποίηση τους από την PARP, οδηγεί σε αυξημένη συγκέντρωση ελευθέρων ριζών, μειωμένη δραστηριότητα SIRT και κυτταρική απόπτωση (εικόνα 8.2.2) [85].

Στους νευρώνες, παρέχει προστασία έναντι στη βλάβη που προκαλείται από ελεύθερες ρίζες, την ανοξία και την τοξικότητα από ομοκυστεΐνη.

Επίσης, όπως προαναφέρθηκε το NAD^+ μπορεί να αναστείλει την κυτταρική απόπτωση αναστέλλοντας την υπέρμετρη ενεργοποίηση της PARP-1, η οποία οδηγεί σε αυξημένο κυτταρικό θάνατο, αλλά και ενισχύοντας τη δραστηριότητα της SIRT-1. Επιπρόσθετα, η εξάντληση του NAD^+ που ακλουθεί την υπέρμετρη ενεργοποίηση του PARP, μειώνει τα επίπεδα ενδοκυτταρικού ATP και οδηγεί στην απελευθέρωση του παράγοντα AIF, ο οποίος επιδρά στην κυτταρική απόπτωση όπως προαναφέρθηκε παραπάνω [13,20,85].



Εικόνα 8.2.2 Εξάντληση των αποθεμάτων NAD⁺ από την υπέρμετρη ενεργοποίηση του PARP και απόπτωση.

8.3 ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΓΗΡΑΝΣΗ

Η οξειδωτική καταστροφή από τις ελεύθερες ρίζες ή το λεγόμενο «οξειδωτικό στρες» αυξάνεται παράλληλα με την αύξηση της ηλικίας και θεωρείται ότι αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες της διαδικασίας της γήρανσης καθώς και πλήθος εκφυλιστικών παθήσεων. Το οξειδωτικό στρες δεν αποτελεί ασθένεια, αλλά μια αρνητική κατάσταση που μπορεί να οδηγήσει ή να επιταχύνει μια ασθένεια. Τα επιστημονικά δεδομένα δείχνουν ότι η διατήρηση της ισορροπίας ανάμεσα στις ελεύθερες ρίζες και τα αντιοξειδωτικά παίζει σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της υγείας, της ευεξίας και της μακροβιότητας και μια διατάραξη της μπορεί να προκαλέσει διαταραχές και ασθένειες. Με τις οξειδώσεις που δημιουργούν οι παραπάνω παράγοντες προκαλούνται αλλοιώσεις στα κύτταρα μας, με αποτέλεσμα να επιταχύνεται η γήρανση του οργανισμού και η εκδήλωση χρόνιων νοσημάτων.

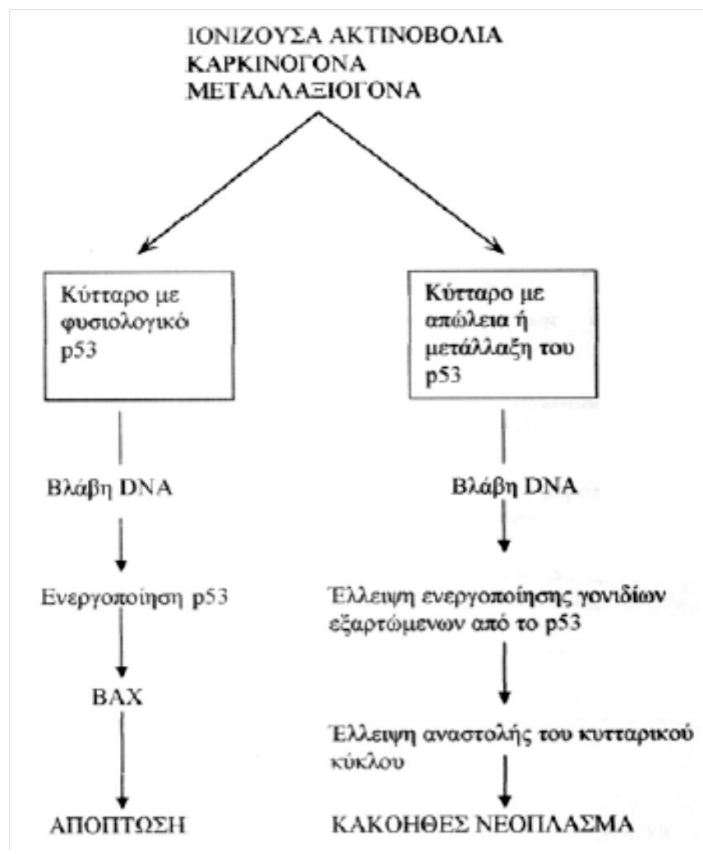
Η βλάβη στο DNA, που προκαλείται από το οξειδωτικό στρες ενεργοποιεί τις PARP οι οποίες όμως χρησιμοποιούν το NAD⁺ ως υπόστρωμα με αποτέλεσμα να εξαντλούνται τα ενδοκυττάρια επίπεδα NAD⁺ και την επακόλουθη μείωση της δραστηριότητας των SIRT-1 και τελικά να αυξάνεται η κυτταρική απόπτωση. Η μείωση των επιπέδων NAD⁺ μπορεί επομένως να μειώσει την επιβίωση των κυττάρων και η διατήρηση επαρκούς συγκέντρωσής τους θεωρείται απαραίτητη για να εξουδετερώσει τις εκφυλιστικές διαδικασίες που συνοδεύουν τη γήρανση [20].

Η νιασίνη, μπορεί να επιβραδύνει το μηχανισμό της γήρανσης μέσω του ρόλου των NAD/NADP στην εξουδετέρωση των ενεργών ριζών οξυγόνου και την αποτροπή της κυτταρικής απόπτωσης. Έρευνα σε θηλυκούς ποντικούς συσχέτισε την ηλικία και το μεταβολισμό του NAD⁺ και είναι η πρώτη που διερεύνησε αυτή τη σχέση. Πιο συγκεκριμένα, οι ερευνητές παρατήρησαν τη μείωση των ενδοκυττάρων επιπέδων NAD⁺, και της αναλογίας NAD:NADH, αλλά και αυξημένη βλάβη του DNA και μειωμένη δραστηριότητα της SIRT-1 σε όλους τους ιστούς των ηλικιωμένων ποντικών σε σχέση με τους νέους ποντικούς. Η ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στα χαμηλά επίπεδα NAD⁺ και βλάβης του DNA, υποδεικνύει ότι επαρκείς συγκεντρώσεις NAD⁺ και κατ' επέκταση κάθε παράγοντας που μπορεί να τις εξασφαλίσει, όπως η νιασίνη, μπορεί να αποτελέσει παράγοντα μακροζωίας [20,21].

Ενδιαφέρον εύρημα αποτελεί και το γεγονός ότι άτομα που ζουν περισσότερα χρόνια έχουν μεγαλύτερη PARP δραστηριότητα, υποδεικνύοντας ότι τα επίπεδα της PARP δραστηριότητας μπορεί να έχουν και αντιγηραντική επίδραση [86].

8.4 ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Στη βιβλιογραφία, πολλαπλές έρευνες υποθέτουν ότι η ανεπάρκεια νιασίνης, η οποία όπως προαναφέρθηκε, οδηγεί σε μειωμένα ενδοκυτταρικά επίπεδα NAD^+ μπορεί να συμβάλει στην καρκινογένεση. Η υπόθεση αυτή έχει οδηγήσει πολλούς ερευνητές στη διερεύνηση της επίδρασης της νιασίνης στην πρόληψη του καρκίνου στους ανθρώπους. Εξάλλου, έχει ήδη αναφερθεί ότι η διαιτητική κατάσταση νιασίνης μπορεί να επηρεάσει την επιδιόρθωση του DNA, τη γονιδιακή σταθερότητα και το ανοσοποιητικό σύστημα, επιδρώντας τελικά και στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Πιο συγκεκριμένα το NAD, αποτελεί υπόστρωμα για την PARP-1, η οποία σε φυσιολογικές συνθήκες επηρεάζει την επιδιόρθωση του DNA, τη γονιδιακή έκφραση, τον κυτταρικό κύκλο και τον κυτταρικό θάνατο. Ακόμη, αναφέρθηκε ότι το NAD λειτουργεί ως δότης μονάδας ADP-ριβόζης για τη σύνθεση της κυκλικής ADP-ριβόζης που προκαλεί την απελευθέρωση ιόντων Ca από τα σημεία αποθήκευσης παίζοντας ρόλο στην κυτταρική σηματοδότηση. Επιπλέον, η συγκέντρωση NAD ρυθμίζει τα επίπεδα της πρωτεΐνης p53 που είναι καταστολέας όγκων (εικόνα 8.4.1) [87].



Εικόνα 8.4.1: p53 και καρκίνος

Έρευνες σε κύτταρα, αλλά και σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η χαμηλή συγκέντρωση NAD⁺, και επομένως η χαμηλή δραστηριότητα της PARP-1, αυξάνει τη γονιδιακή αστάθεια σε συνδυασμό με το οξειδωτικό και γονοτοξικό στρες [88]

Η χημειοθεραπεία, ως μέρος της θεραπευτικής αγωγής κατά του καρκίνου, συχνά προκαλεί βλάβες στον αιμοποιητικό ιστό, οδηγώντας σε καταστολή του μυελού των οστών και μακροπρόθεσμα στην εμφάνιση λευχαιμίας. Ο κίνδυνος εμφάνισης δευτερογενούς λευχαιμίας στους ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία είναι 10 έως 100 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό και 3 με 10 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τους καρκινοπαθείς που ακολουθούν ακτινοθεραπεία [89].

Έρευνα στο μυελό των οστών σε ποντικούς που έλαβαν χημειοθεραπεία έδειξε ότι έλλειψη νιασίνης συσχετίστηκε με μειωμένο κυτταρικό κύκλο, μείωση της γονιδιακής σταθερότητας και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λευχαιμίας [18]. Πιο συγκεκριμένα, ποντικοί τυχαιοποιήθηκαν σε διατροφή ελλιπής σε νιασίνη ή διατροφή επαρκής σε νιασίνη (30 mg/kg) –ομάδα ελέγχου- για 4 εβδομάδες και ακολούθησαν θεραπεία με αιθυλνιτροζουρία, ουσία που χρησιμοποιείται στη χημειοθεραπεία, για 32 ημέρες. Στο τέλος της διατροφικής παρέμβασης και οι δύο ομάδες ποντικών ακολούθησαν

υψηλής ποιότητας επαρκή διατροφή μέχρι το θάνατό τους. Οι ποντικοί που σιτίστηκαν με διατροφή χωρίς νιασίνη εμφάνισαν ανεπάρκεια νιασίνης και το 20% αυτών παρουσίασε θνησιμότητα 10 εβδομάδες νωρίτερα από τους ποντικούς της ομάδας ελέγχου. Στους ποντικούς με ανεπάρκεια νιασίνης παρουσιάστηκαν 17 περιπτώσεις νεοπλασίας (11 περιπτώσεις λευχαιμίας), ενώ στην άλλη ομάδα ποντικών παρουσιάστηκαν 3 περιπτώσεις νεοπλασίας (2 περιπτώσεις λευχαιμίας). Η ανεπάρκεια νιασίνης μείωσε τα επίπεδα NAD^+ στα ερυθροκύτταρα κατά 65% σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και κατά 80% στα κύτταρα του μυελού των οστών, αλλά και τα επίπεδα πολύ-ADP-ριβόζης στα κύτταρα του μυελού των οστών. Παράλληλα, η ανεπάρκεια νιασίνης σε συνδυασμό με τη θεραπεία με αιθυλνιτροζουρία, οδήγησε σε σημαντική μείωση του αιματοκρίτη και αύξηση της σοβαρότητας της λεμφοπενίας, προκαλούμενη από την έκθεση σε αιθυλνιτροζουρία, οδηγώντας σε μεγαλύτερη καταστολή του μυελού των οστών. Συμπερασματικά, η ανεπάρκεια νιασίνης αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης δευτερογενούς λευχαιμίας και μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο και σε καρκινοπαθείς ανθρώπους που λαμβάνουν χημειοθεραπεία [89,90].

Οι ίδιοι ερευνητές τυχαιοποίησαν υγιείς ποντικούς σε σίτιση με διατροφή επαρκή σε νικοτιναμίδιο (30 mg/kg)-ομάδα ελέγχου- ή σίτιση με διατροφή με φαρμακολογική δόση 4 gr/kg νικοτινικού οξέος ή νικοτιναμιδίου για 4 εβδομάδες ακολούθησαν θεραπεία με αιθυλνιτροζουρία, ουσία που χρησιμοποιείται στη χημειοθεραπεία, για 32 ημέρες. Στο τέλος της διατροφικής παρέμβασης και οι δύο ομάδες ποντικών ακολούθησαν υψηλής ποιότητας επαρκή διατροφή μέχρι το θάνατό τους. Η χορήγηση είτε νικοτινικού οξέος είτε νικοτιναμιδίου αύξησε τα επίπεδα NAD^+ κατά 2,5 φορές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αλλά και αύξησε τα επίπεδα πολύ-ADP-ριβόζης στα κύτταρα του μυελού των οστών κατά 1,5 φορά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Τελικά, η χορήγηση νιασίνης σε φαρμακολογική δόση μείωσε την επιρρέπεια εμφάνισης λευχαιμίας και αύξησε τη διάρκεια ζωής, υποδεικνύοντας ότι η νιασίνη μπορεί να δρα προστατευτικά και στη βλάβη του DNA και στους ανθρώπους [91].

Μια μελέτη σε δύο υγιή άτομα οδήγησε σε αύξηση των επιπέδων NAD στα λεμφοκύτταρα του αίματος έως και 5 φορές πάνω από τα βασικά με 100 mg / ημέρα νικοτινικού οξέος για οκτώ εβδομάδες. Σε σύγκριση με μη-συμπληρωμένα, τα άτομα αυτά είχαν μείωση ρηγμάτων της έλικας του DNA σε λεμφοκύτταρα που εκτίθεντο σε ελεύθερες ρίζες για 24 ώρες (in vitro) αποδεικνύοντας την προστατευτική δράση του NAD στο DNA [92].

Ωστόσο, υπάρχουν στη βιβλιογραφία και έρευνες που δεν έχουν καταφέρει να αποδείξουν την προστατευτική επίδραση της νιασίνης στα κύτταρα και στη βλάβη του DNA. 21 υγιείς καπνιστές τυχαιοποιήθηκαν σε συμπλήρωμα νικοτινικού οξέος 100 mg ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 14 εβδομάδες. Ενώ τα επίπεδα NAD⁺ αυξήθηκαν δεν φάνηκε το νικοτινικό οξύ να παρέχει κανένα αποδεικτικό στοιχείο μείωσης σε γενετικές βλάβες στα λεμφοκύτταρα του αίματος σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο [93]

Το νικοτιναμίδιο μπορεί να ενισχύσει την επίδραση της ακτινοβολίας ή της χημειοθεραπείας σε συμπαγείς όγκους, ενισχύοντας τη μικροαγγειακή ροή στο εσωτερικό του όγκου. Το κλινικό πρωτόκολλο περιλαμβάνει τη λήψη από το στόμα 3-6 γρ. νικοτιναμιδίου [5].

Μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων μελέτησε την επίδραση της διατροφικής πρόσληψης μικροθρεπτικών συστατικών, συμπεριλαμβανομένου και της νιασίνης, στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης στην Αμερική. Η έρευνα συμπεριέλαβε 322 ασθενείς και 239 μάρτυρες και έδειξε μία τάση αρνητικής συσχέτισης της υψηλής πρόσληψης νιασίνης και της εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης ($p=0,23$) [94].

Μία άλλη μεγάλη έρευνα ασθενών-μαρτύρων διερεύνησε τη συσχέτιση διαιτητικής πρόσληψης νιασίνης και άλλων αντιοξειδωτικών στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του στόματος, του φάρυγγα και του οισοφάγου. Τα στοιχεία συλλέχθηκαν από τον Ιανουάριο του 1992 έως το Νοέμβριο του 1997 στην Βόρεια Ιταλία και την Ελβετία και αφορούσαν τη διατροφική πρόσληψη 754 ασθενών με καρκίνο του στόματος, του φάρυγγα και του οισοφάγου και 1775 υγιών ανθρώπων. Η έρευνα βρήκε ότι η αυξημένη κατανάλωση νιασίνης, μαζί με αντιοξειδωτικές θρεπτικές ουσίες, σχετίζεται με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του στόματος, του φάρυγγα και του οισοφάγου. Μια αύξηση στην πρόσληψη νιασίνης κατά 6,2 mg/ημέρα σχετίστηκε με μείωση περίπου 40% των περιπτώσεων καρκίνου του στόματος και του φάρυγγα, ενώ αύξηση κατά 5,2 mg, συνδέθηκε με μια παρόμοια μείωση στις περιπτώσεις καρκίνου του οισοφάγου [95,96].

Ακόμη μία έρευνα ασθενών-μαρτύρων μελέτησε τη συσχέτιση πρόσληψης νιασίνης και εμφάνισης καρκίνου του οισοφάγου. 41 ασθενείς και 145 υγιείς ενήλικες στα παραθαλάσσια του Ιράν αξιολογήθηκαν ως προς την πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών. Η μέση πρόσληψη όλων των θρεπτικών συστατικών, εκτός της ριβοφλαβίνης, ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες ($P < .05$). Η έλλειψη νιασίνης συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του οισοφάγου, υποδεικνύοντας ότι η νιασίνη μπορεί να επιτελεί ρόλο στη παθογένεια του καρκίνου του οισοφάγου στη συγκεκριμένη αλλά πιθανόν και σε άλλες περιοχές [97].

Η υπεριώδης ακτινοβολία του ηλιακού φωτός είναι ο πρωταρχικός εκκινητής του δερματικού καρκίνου, προκαλώντας βλάβη στο DNA των δερματικών κυττάρων αλλά και καταστέλλοντας τη δερματική ανοσία. Έρευνες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία σε συνθήκες έλλειψης νιασίνης οδηγεί σε πιο ευαισθητοποιημένο δέρμα και αυξάνει την συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του δέρματος, ενώ τα συμπληρώματα νιασίνης προστατεύουν το δέρμα τους από την υπεριώδη ακτινοβολία. Σε ανθρώπους, στοιχεία από πιλοτικές έρευνες δείχνουν ότι η περιεκτικότητα των κερατινοκυττάρων σε NAD συσχετίζεται αρνητικά με κακοήγη φαινότυπο. Ορισμένες έρευνες δείχνουν ότι η τοπική εφαρμογή νικοτινικού οξέος ή νικοτιναμιδίου ή η από του στόματός χορήγησή τους μπορεί να αναστείλει την ανοσοκαταστολή και την εμφάνιση δερματικών όγκων που προκαλούνται από την έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία. Το νικοτινικό οξύ αποτελεί την προτιμώμενη μορφή νιασίνης, λόγω της δέσμευσής του στους υποδοχείς του νικοτινικού οξέος που εντοπίζονται στα μακροφάγα και στα κύτταρα Langerhans του δέρματος [2, 29, 98].

8.5 ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ Ι

Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι ή ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη, αυτοάνοσες διαδικασίες εμπλέκονται στην καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος με αποτέλεσμα την πλήρη έλλειψη ή την ελάχιστη έκκριση ινσουλίνης. Υπολογίζεται ότι όταν εκδηλωθεί η νόσος έχει ήδη απολεσθεί περίπου το 90% των β-κυττάρων. Η απώλεια αυτή συνεχίζεται και μετά την εκδήλωση της νόσου, με ρυθμό που ποικίλει από άτομο σε άτομο, μέχρι την πλήρη καταστροφή των β-κυττάρων.

Η αιτία της αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων σήμερα θεωρείται ότι είναι η αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Μετά την αυτοάνοση επίθεση στα β-κύτταρα, τα νησίδια διηθούνται από φλεγμονώδη κύτταρα, τα οποία τελικά τα καταστρέφουν και με τη συμμετοχή των κυτταροκινών. Τα γνωστά αυτοαντιγόνα των β-κυττάρων τα οποία γίνονται στόχος του ανοσοποιητικού συστήματος είναι τα αντισώματα των νησιδίων του παγκρέατος (islet cell antibodies ,ICA), το ένζυμο αποκαρβοξυλάση του γλουταμινικού οξέος (GAD), η ινσουλίνη και το ένζυμο φωσφατάση της τυροσίνης. Τα αυτοαντισώματα αυτά εμφανίζονται στην κυκλοφορία του αίματος χρόνια πριν την εμφάνιση της νόσου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψή της και ανιχνεύονται σε ένα ποσοστό 85-90% των ασθενών με ΣΔ Ι [99,100]

Η παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου, η διάσπαση των αλυσίδων του DNA (DNA strand breaks), η ενεργοποίηση του ενζύμου PARP, και η εξάντληση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης NAD⁺, η οποία εξουθενώνει ενεργειακά το κύτταρο και το καθιστά ευάλωτο σε κυτταρικές βλάβες, είναι συνηθισμένοι παράγοντες που εμπλέκονται στην καταστροφή των β-κυττάρων.

Το νικοτιναμίδιο, υποστηρίζεται ότι καθυστερεί την καταστροφή των β-κυττάρων, αποτρέπει την κυτταρική βλάβη, μειώνει τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και βελτιώνει τις παραμέτρους της γλυκαιμίας. Το νικοτιναμίδιο προστατεύει τα β-κύτταρα του παγκρέατος από τοξικά χημικά, φλεγμονώδη λευκά αιμοσφαίρια και ενεργές ρίζες οξυγόνου. Φαρμακολογικές δόσεις νικοτιναμιδίου (μέχρι 3 gr ημερησίως), χρησιμοποιούνται για την προστασία των β-κυττάρων σε ασθενείς λίγο μετά τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι. Το νικοτιναμίδιο προκαλεί σημαντική αναστολή του ενζύμου PARP και αποτρέπει την εξάντληση των επιπέδων ενδοκυττάριας NAD⁺ [101,102].

Κλινικές μελέτες σε μη-παχύσαρκους ποντικούς (nonobese diabetic – NOD mouse) έδειξαν ότι η χορήγηση νιασίνης σε μεγάλες δόσεις μπορεί να προστατέψει τα β-

κύτταρα από φλεγμονή και να αποτρέψει την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη. Επιπρόσθετα, κλινική μελέτη σε NOD ποντικούς που σιτίστηκαν με διατροφή ελεύθερη καζεΐνης (που έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση ΣΔ I) και νικοτιναμιδίου 1% στο πόσιμο νερό έδειξε ότι ο συνδυασμός διατροφής ελεύθερης καζεΐνης και χορήγησης νικοτιναμιδίου αποτρέπει την εμφάνιση ΣΔ I [101,103]

Αρκετά εκτεταμένες μελέτες έχουν γίνει για πρόληψη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου ένα, άλλα τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα, αφού υπάρχουν και κλινικές μελέτες που δεν κατόρθωσαν να συσχετίσουν τη χορήγηση νικοτιναμιδίου με την πρόληψη της νόσου [102, 104].

Ο Elliott και οι συνεργάτες του μελέτησαν την επίδραση του νικοτιναμιδίου στην πρόληψη ΣΔ I σε 22 παιδιά, < 16 ετών, υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ (ICA \geq 80 JDF U). 14 παιδιά έλαβαν νικοτιναμίδιο και 8 παιδιά έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μόνο ένα παιδί από την ομάδα που έλαβε νικοτιναμίδιο εμφάνισε διαβήτη, ενώ και τα 8 παιδιά που έλαβαν εικονικό φάρμακο εμφάνισαν ΣΔ, υποδεικνύοντας ότι το νικοτιναμίδιο μπορεί να έχει θετική επίδραση στην πρόληψη εμφάνισης της νόσου σε άτομα με υψηλό κίνδυνο [105].

Σε μεταγενέστερη μεγαλύτερη κλινική έρευνα ο Elliott και οι συνεργάτες του διερεύνησαν την επίδραση της χορήγησης νικοτιναμιδίου στην πρόληψη εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη σε 33.658 παιδιά 5-7.9 ετών. Από αυτά, τα 20.195 δέχτηκαν να εξεταστούν για αντιγόνα νησιδίων του παγκρέατος και από τα 185 παιδιά που είχαν θετικό αποτέλεσμα, τα 173 έλαβαν θεραπεία με νικοτιναμίδιο και παρακολουθήθηκαν μετά από 7,1 έτη. Τα παιδιά με αντισώματα των β-κυττάρων που έλαβαν νιασίνη είχαν μικρότερη εμφάνιση ΣΔ I, συγκριτικά με τα παιδιά που είχαν θετικό αποτέλεσμα και δεν έλαβαν νικοτιναμίδιο ($p=0,12$) υποδεικνύοντας ότι το νικοτιναμίδιο έχει την τάση να προστατεύει τα β-κύτταρα [106].

Στην κλινική μελέτη DENIS (Deutsche Nicotinamide Intervention Study) 55 αδέρφια παιδιών με ΣΔ I και αυτοαντισώματα β-κυττάρων (ICA > 20 JDF –Juvenile Diabetes Foundation units), ηλικίας 3-12 ετών, τυχαιοποιήθηκαν σε νικοτινικό οξύ 1,2 gr/m² σωματικής επιφάνειας ή σε εικονικό φάρμακο για 3 χρόνια. Η εμφάνιση ΣΔ I και στις δύο ομάδες ήταν συγκρίσιμη, υπονοώντας ότι το νικοτιναμίδιο δεν καθυστέρησε ή δεν απέτρεψε την εμφάνιση της νόσου σε άτομα υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔ I [102].

Η κλινική μελέτη ENDIT (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial) διερεύνησε την επίδραση του νικοτιναμιδίου στην εμφάνιση ΣΔ Ι σε συγγενείς πρώτου βαθμού (5-40 ετών) ινσουλινοεξαρτώμενων διαβητικών από 18 χώρες της Ευρώπης, του Καναδά και των Η.Π.Α. 552 άτομα με αυτοαντισώματα νησιδίων στο πλάσμα (ICA titers ≥ 20 JDF U) τυχαιοποιήθηκαν σε νικοτιναμίδιο (1,2 gr/m²) ή εικονικό φάρμακο για 5 χρόνια. Το καταληκτικό σημείο ήταν η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη. Η μελέτη αυτή δεν κατόρθωσε να αποδείξει τη θετική επίδραση του νικοτιναμιδίου στην πρόληψη ή της καθυστέρηση έναρξης της νόσου, τουλάχιστον στη συγκεκριμένη δοσολογία [107-109].

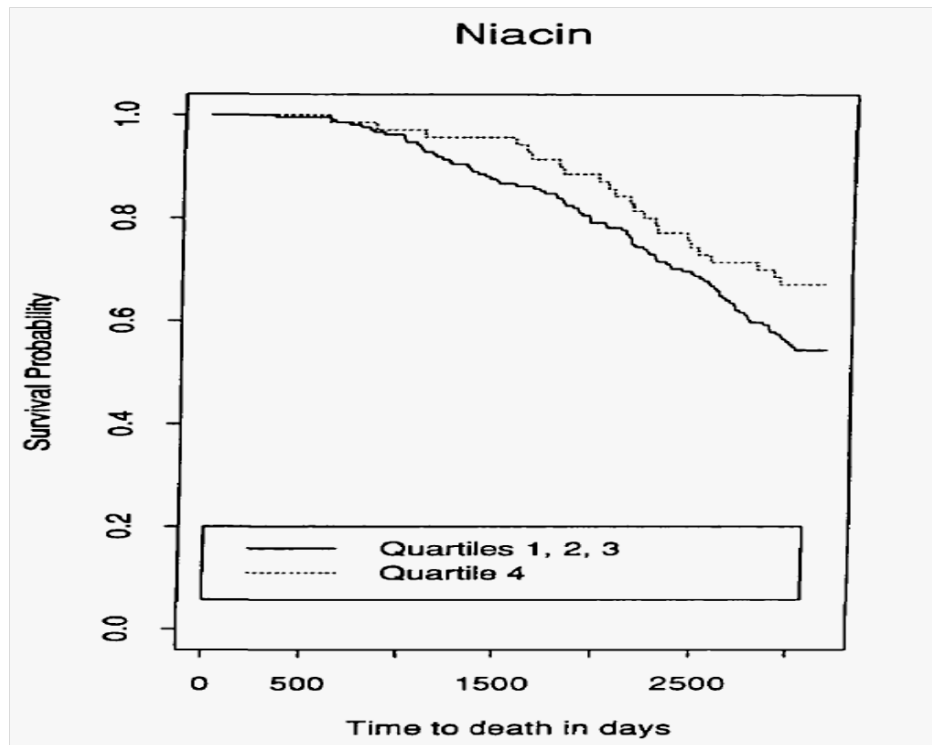
8.6 ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ HIV

8.6.1 ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΣΕ AIDS

Έχει υποτεθεί ότι η υποκλινική δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλείται από την ανεπάρκεια ενός ή περισσότερων θρεπτικών συστατικών μπορεί να επηρεάσει το ρυθμό εξέλιξης των ασθενών με HIV σε AIDS. Επιπλέον πολλές έρευνες υποδεικνύουν ότι η κατάσταση θρέψης των ασθενών παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου [110].

Τα ευρήματα πολλών ερευνών συνηγορούν στο γεγονός ότι στους ασθενείς με AIDS παρατηρείται ανεπάρκεια νιασίνης. Το συμπέρασμα αυτό ενισχύει το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς με AIDS εμφανίζουν συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της πελλάγρας, όπως δερματίτιδα, διάρροια και άνοια. Επιπλέον, στοιχεία από κλινικές και παρατηρητικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η υψηλή πρόσληψη νιασίνης έχει θετική επίδραση στους οροθετικούς ασθενείς, θεωρώντας ότι η νιασίνη μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στην καθυστέρηση εξέλιξης της νόσου σε AIDS και σε βελτιωμένη επιβίωση των ασθενών αυτών [111,112]

Ο Tang και οι συνεργάτες του εξέτασαν τη συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης συγκεκριμένων μικροθρεπτικών συστατικών, από την αρχή της λοίμωξης με τον HIV-1 ιό, και την επιβίωση οροθετικών ασθενών σε διάρκεια 8 ετών. Από τους ασθενείς αυτούς οι 281 συμμετείχαν στην έρευνα για 6 μήνες και διαπιστώθηκε ότι τα υψηλότερα επίπεδα πρόσληψης νιασίνης συσχετίστηκαν με μειωμένο ρυθμό εξέλιξης σε AIDS και βελτιωμένη επιβίωση (εικόνα 8.6.1) [110].



Εικόνα 8.6.1: Καμπύλες επιβίωσης σχετικά με πρόσληψη νιασίνης. Quartile 1 <25 mg νιασίνη/ημέρα, Quartile 2: 25-37 mg νιασίνης/ημέρα, Quartile 3 >37-64 mg νιασίνης/ημέρα, Quartile 4 >64 mg νιασίνης/ημέρα.

Στους ασθενείς με HIV λοίμωξη πολύ συχνά παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα τρυπτοφάνης (πρόδρομο ουσία της νιασίνης όπως προαναφέρθηκε), παρά την επαρκή διαιτητική πρόσληψη του συγκεκριμένου αμινοξέος. Ένας προτεινόμενος μηχανισμός που μπορεί να οδηγήσει σε εξάντληση της τρυπτοφάνης και τελικά σε ανοσοκαταστολή είναι η «εξάντληση νιασίνης επαγόμενη από το οξειδωτικό στρες σχετιζόμενο με τον HIV» (“oxidative stress-induced niacin sink” – OSINS). Πιο συγκεκριμένα, λόγω του οξειδωτικού στρες που συχνά παρατηρείται στη λοίμωξη με HIV, εξαντλούνται τα ενδοκυττάρια αποθέματα νιασίνης/NAD⁺, μέσω της υπέρμετρης ενεργοποίησης των PARPs, και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την οξείδωση της τρυπτοφάνης για την σύνθεση νιασίνης οδηγώντας τελικά σε ανεπάρκεια τρυπτοφάνης και κυτταρικό θάνατο (επαγόμενο από την PARP όπως προαναφέρθηκε σε προηγούμενα κεφάλαια). Σε μία μικρή, μη ελεγχόμενη μελέτη, η θεραπεία σε τέσσερα οροθετικά άτομα με 1.000 έως 1.500 mg νικοτιναμίδιου / ημέρα για δύο μήνες είχε ως αποτέλεσμα 40% αύξηση των επιπέδων τρυπτοφάνης στο πλάσμα [113-115].

Πρόσφατα, έγινε γνωστό ότι συμπληρώματα με μεγάλες δόσεις νιασίνης (1000-1500 mg/ημέρα) επιβραδύνουν την πρόοδο και εμφάνιση του AIDS σε HIV θετικά άτομα.

8.6.2 ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΛΙΠΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑΣ

Στους ασθενείς με HIV, παρατηρείται η μη ομοιόμορφη κατανομή του λίπους στο σώμα και διάφορες μεταβολικές ανωμαλίες. Το λεγόμενο σύνδρομο λιποδυστροφίας εμφανίζεται ειδικά στους ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής αγωγής.

Τα περισσότερα περιστατικά λιποδυστροφίας, σχετιζόμενα με την HIV λοίμωξη χαρακτηρίζονται με αλλαγές της σύνθεσης του σωματικού λίπους (εξάντληση λίπους, συσσώρευση ή/και αυξημένη εναπόθεση στα σπλάγχνα) και μεταβολικές, ορμονικές ή διατροφικές μεταβολές (ανωμαλίες της HDL χοληστερόλης, αύξηση των τριγλυκεριδίων, της ολικής και LDL χοληστερόλης, αύξηση του κινδύνου αθηροσκλήρωσης και εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, διαταραχές στο μεταβολισμό στην γλυκόζη) [65,116].

Μικρή κλινική έρευνα έδειξε ότι η χορήγηση νιασίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης (500-1500 mg) για 12 εβδομάδες σε 4 οροθετικούς ασθενείς με σύνδρομο λιποδυστροφίας, μείωσε την ολική χοληστερόλη κατά 34 mg/dl και τα επίπεδα τριγλυκεριδίων κατά 385 mg/dl. Παράλληλα, μείωσε την έκφραση της ορμονοευαίσθητης λιπάσης (HSL) και αύξησε την έκφραση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL). Όλα τα παραπάνω πιθανόν, σύμφωνα με τους ερευνητές, να μειώνουν το σπλαγχνικό λίπος και να αυξάνουν την εναπόθεση λίπους στην περιφέρεια, υποδεικνύοντας ότι η χορήγηση νιασίνης μπορεί να αναστείλει την ανακατανομή του λίπους από την περιφέρεια στο σπλαγχνικό ιστό στους ασθενείς αυτούς [65].

Κλινική μελέτη σε 32 οροθετικούς ασθενείς με δυσλιπιδαιμία μελέτησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια χορήγησης νιασίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική τους αγωγή για 48 εβδομάδες. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς αυτοί έλαβαν νιασίνη σε εφάπαξ δοσολογία από 500-2000 mg (σταδιακά αυξανόμενη) πριν τον ύπνο σε συνδυασμό με τη λήψη 325 mg ασπιρίνης, 30 λεπτά πριν τη λήψη νιασίνης, ή 200 mg ιβουπροφαίνης ή 225 mg ναπροξένης. Η χορήγηση νιασίνης οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές μεταβολές στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών (ολικής χοληστερόλη, HDL –χοληστερόλη, απολιποπρωτεΐνη A1, απολιποπρωτεΐνη B, Lp(a) και μέγεθος μορίων λιποπρωτεϊνών) (πίνακας 8.6.2). Παράλληλα η αύξηση στα επίπεδα γλυκόζης ήταν μέτρια και

παροδική, αν και παρουσιάστηκε αντίσταση στην ινσουλίνη. Συνοπτικά, οι ερευνητές έκριναν τη χορήγηση νιασίνης έως και 2000 mg ημερησίως αποτελεσματική, ασφαλής και καλά ανεκτή από τους ασθενείς με HIV λοίμωξη [117]

	Week 4	Week 12	Week 24	Week 48
Total cholesterol, mmol/L	6.55 [#] (5.78, 7.07)	-0.34 [#] (-1.0, +0.31) p=0.11	-0.62 (-1.6, +0.16) p<0.001	-0.21 (-1.45, -0.6) p<0.001
HDL cholesterol, mmol/L	0.89 (0.80, 1.05)	+0.09 (-0.3, +0.21) p<0.001	+0.08 [#] (-0.3, +0.21) p=0.01	+0.13 [#] (-0.5, +0.28) p=0.002
Apolipoprotein A1, g/L	1.21 (1.11, 1.32) [*]	+0.01 [*] (-0.05, +0.08) p=0.5	+0.04 [*] (-0.03, +0.14) p=0.04	+0.08 (+0.02, +0.17) p=0.001
Non-HDL cholesterol, mmol/L	5.62 (4.87, 6.01)	-0.52 (-1.14, +0.23) p=0.01	-0.78 [*] (-1.68, -0.05) p<0.001	-0.49 [*] (-1.37, +0.08) p<0.001
Apolipoprotein B-100, g/L	1.32 [§] (1.2, 1.5)	-0.08 [¶] (-0.22, -0.01) p=0.07	-0.16 [¶] (-0.03, +0.01) p=0.003	-0.13 (-0.36, -0.01) p=0.002
Triglycerides, mmol/L	5.40 (3.57, 7.85)	-1.74 (-2.49, +0.11) p=0.004	-1.99 (-3.25, +0.16) p=0.002	-1.73 (-3.68, -0.72) p<0.001
Lipoprotein (a), nmol/L	17.2 (7.8, 53.6)	ND	-2.6 (-15.8, +0) p=0.002	-2.0 (-10.1, +0.7) p=0.01
<i>NMR</i>				
Total LDL particles, nmol/L	1780 (1254, 1964)	ND	-66 (-493, +221) p=0.2	-23 (-313, +240) p=0.7
Small LDL particles, nmol/L	1510 (1102, 1833)	ND	-80 (-501, +230) p=0.3	-17 (-327, +224) p=0.5
LDL particle size, nm	19.7 (19.5, 20)	ND	-0.1 (-0.5, +0.7) p=0.9	+0.1 (-0.4, +0.7) p=0.3
Large HDL particles, μmol/L	0.9 (0.6, 1.8)	ND	+1.3 (-0.1, +3.7) p=0.001	+0.9 (-0.2, +2.4) p=0.003
Large VLDL particles, nmol/L	24.6 (12.3, 32.5)	ND	-8.2 (-16.6, +0.3) p=0.02	-9.9 (-20.3, -2.4) p<0.001

Results are given as median (interquartile range). p-values are Wilcoxon signed rank test, for comparison with week 4. ND - not done. N=32 for each value, except as noted:

Πίνακας 8.6.2: Μεταβολή των λιπιδίων στις εβδομάδες 4,12,24 και 48.

Παρομοίως, πιλοτική μελέτη σε 10 οροθετικούς ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαμία (TG>200 mg/dl) που λάμβαναν θεραπεία με τριπλή αντιρετροϊκή αγωγή HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) έδειξε ότι η χορήγηση νιασίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης (500-1500 mg) για 24 εβδομάδες μείωσε τα επίπεδα τριγλυκεριδίων κατά 27% (p<0,05) χωρίς να μεταβάλει τα επίπεδα γλυκόζης ή ινσουλίνης και χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες [118].

Τέλος, σε κλινική έρευνα, 19 ασθενείς με HIV λοίμωξη και χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης (< 40 mg/dl), οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία HAART, τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με 1500 mg νιασίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ημερησίως ή καθόλου νιασίνη (χωρίς εικονικό φάρμακο) για 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς που έλαβαν νιασίνη παρουσίασαν αύξηση της HDL-χοληστερόλης κατά 3 mg/dl (p=0,04), ενώ αυξήθηκε η αγγειοδιαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας (p=0,048) και κατ' επέκταση βελτιώθηκε η ενδοθηλιακή λειτουργία μειώνοντας τον κίνδυνο αθηρογένεσης και εμφάνισης στεφανιαίας νόσου στους ασθενείς αυτού [119].

8.7 ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ

8.7.1 ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Το εγκεφαλικό επεισόδιο είναι η βλάβη που προκαλείται όταν η παροχή του αίματος σε μία περιοχή του εγκεφάλου σταματήσει, οπότε τα κύτταρα που δεν παίρνουν οξυγόνο πεθαίνουν. Η επανοξυγόνωση του εγκεφαλικού ιστού, παρ' όλη την αναγκαιότητά της για την επιβίωση του ιστού, μπορεί να έχει αρνητικές συνέπειες και προκαλεί την παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου, όπως ανιόντα υπεροξειδίου, υπεροξειδία και Επιπλέον παράγεται το νιτρικό οξείδιο που παράγεται στον εγκέφαλο μετατρέπεται σε peroxynitrite, το οποίο έχει έντονη οξειδωτική δράση. Ο μεταβολισμός του NAD⁺ έχει βασικό ρόλο στη βλάβη που ακολουθεί ένα εγκεφαλικό επεισόδιο [11]. Έρευνες έχουν δείξει ότι η ισχαιμία/επανοξυγόνωση μπορεί να προκαλέσει μείωση στα επίπεδα NAD⁺ των εγκεφαλικών κυττάρων και ότι η χορήγηση NAD⁺ μπορεί να μειώσει τον εγκεφαλικό τραυματισμό σε μελέτες σε ζώα με εγκεφαλική ισχαιμία, αλλά και ότι το NADH διαπερνά τις μεμβράνες των αστροκυττάρων (εγκεφαλικά κύτταρα) και μπορεί να μειώσει τον τραυματισμό του εγκεφαλικού ιστού [120].

Έρευνες σε κύτταρα (in vitro) δείχνουν ότι υπέρμετρη ενεργοποίηση του ενζύμου PARP-1, που προκαλείται από την αύξηση της παραγωγής ελευθέρων ριζών, οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο και εξάντληση των επιπέδων NAD⁺, ενώ έρευνες σε πειραματόζωα με εγκεφαλική ισχαιμία δείχνουν αυξημένη δραστηριότητα PARP-1 [26]. Το NAD⁺, αναστέλλοντας την υπέρμετρη ενεργοποίηση των PARP-1 αναστέλλει την κυτταρική απόπτωση και προάγει την επιδιόρθωση του DNA.

Επιπρόσθετα, το NAD⁺, μέσω της ενεργοποίησης του SIRT1, έχει προστατευτική δράση έναντι της εγκεφαλικής ισχαιμίας. Πιο συγκεκριμένα η SIRT1 αναστέλλει την PARP-1 και τον παράγοντα AIF και τελικά αποτρέπει τον κυτταρικό θάνατο [26].

Η ενδορινική χορήγηση 10 mg/kg NAD⁺ σε ποντικούς 2 ώρες μετά από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, όχι όμως και η χορήγηση 10 mg/kg νικοτιναμιδίου, οδήγησε σε αύξηση του NAD⁺ των εγκεφαλικών κυττάρων, μείωση της δημιουργίας έμφρακτου 24 ή 72 ώρες μετά το ισχαιμικό επεισόδιο. Επίσης η χορήγηση NAD⁺ εξασθένησε τις νευρολογικές βλάβες που προκαλούνται από τα ισχαιμικά επεισόδια [121].

Σε άλλη μελέτη σε ποντικούς, η χορήγηση 150 mg/kg νικοτιναμιδίου 30 λεπτά ύστερα από πρόκληση εγκεφαλικής βλάβης και για 7 μέρες μετά, οδήγησε σε

στατιστικά σημαντική μείωση της εγκεφαλικής βλάβης σε σχέση με τους ποντικούς που έλαβαν ορό [122].

Ακόμη, έρευνα σε αρσενικούς ενήλικες ποντικούς, στους οποίους προκλήθηκε εγκεφαλική ισχαιμία για 90 λεπτά, έδειξε ότι η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση 50 mg/kg NAD⁺, αμέσως μετά την επανοξυγόνωση, οδήγησε σε σημαντική μείωση του μεγέθους του έμφρακτου, του σχηματισμού οιδήματος και των νευρολογικών βλαβών 48 ώρες μετά [123].

Σε πειραματόζωα η χορήγηση νικοτιναμίδιου μπορεί να βελτιώσει τη χρησιμοποίηση γλυκόζης, να αποτρέψει την υπερπαραγωγή γαλακτικού οξέος και να βελτιώσει την ηλεκτροφυσιολογική ικανότητα των ισχαιμικών ιστών [19].

Το νικοτιναμίδιο επιπλέον συμβάλλει στη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

8.7.2 ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΙΚΟ ΑΛΚΟΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Ο εμβρυϊκός εγκέφαλος είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στη γονοτοξικότητα, το αλκοόλ και το οξειδωτικό στρες. Στα πρώτα δύο τρίμηνα της εγκυμοσύνης ωστόσο η ανάπτυξη του εμβρυϊκού εγκεφάλου περιορίζει τη δράση της στην τοποθέτηση των βασικών δομικών στοιχείων: φροντίζει δηλαδή να σχηματίσει νευρώνες και συνδέσμους και να εξασφαλίσει ότι κάθε τμήμα του εγκεφάλου αναπτύσσεται όπως πρέπει και στις σωστές περιοχές. Αυτό απαιτεί ενέργεια και μια ποικιλία θρεπτικών συστατικών στις κατάλληλες χρονικές στιγμές.

Εμβρυϊκό αλκοολικό σύνδρομο (Fetal Alcohol Syndrome, FAS) είναι μια διαταραχή που μπορεί να συμβεί στο έμβρυο όταν μια έγκυος γυναίκα προσλαμβάνει αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η κατανάλωση αλκοόλ δεν έχει πάντοτε ως αποτέλεσμα FAS. Το αλκοόλ διαπερνά τον πλακούντα και μπορεί να ανακόψει την ανάπτυξη του εμβρύου, να δημιουργήσει βλάβες στους νευρώνες και τις δομές του εγκεφάλου, και να προκαλέσει σωματικά, πνευματικά, ή προβλήματα συμπεριφοράς. Η κυριότερη επίπτωση του FAS είναι μόνιμη βλάβη του κεντρικού νευρικού συστήματος, και ειδικότερα προς τον εγκέφαλο. Η ανάπτυξη των κυττάρων του εγκεφάλου και οι δομές έχουν αναπτυχθεί επαρκώς ή ακατάλληλο από προγεννητική έκθεση στο αλκοόλ, δημιουργώντας συχνά μια σειρά από πρωτοβάθμια γνωστικές και λειτουργικές αναπηρίες (όπως η κακή μνήμη, τα ελλείμματα προσοχής, παρορμητική συμπεριφορά και κακή αιτίας-αποτελέσματος αιτιολογία), καθώς και

δευτερεύοντα ειδικές ανάγκες (για παράδειγμα , προβλήματα ψυχικής υγείας, και της τοξικομανίας). Ο κίνδυνος βλάβης του εγκεφάλου υπάρχει κατά τη διάρκεια κάθε τριμήνου, δεδομένου ότι ο εμβρυϊκός εγκέφαλος αναπτύσσεται σε όλη την εγκυμοσύνη .

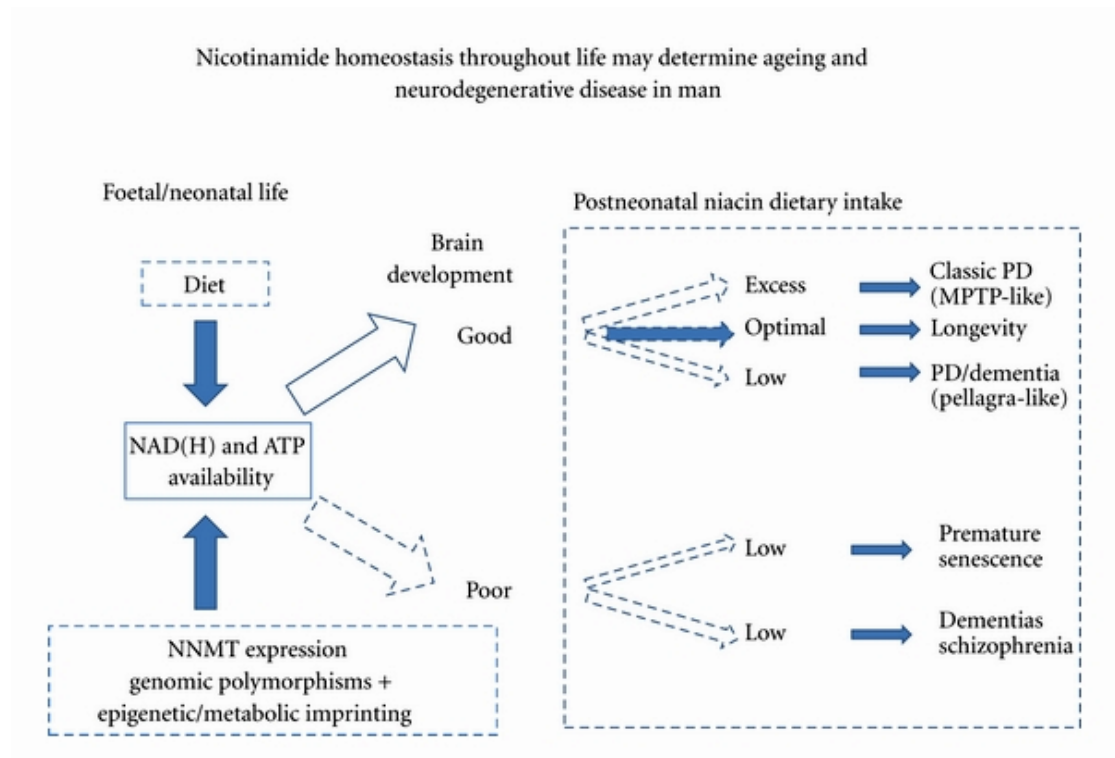
Πρόσφατες μελέτες, έχουν ερευνήσει το νικοτιναμίδιο ως μία πιθανή παρέμβαση για την προστασία των εμβρυικών εγκεφαλικών κυττάρων σε αυτό το στάδιο ανάπτυξης. Έρευνα σε ποντικούς, έδειξε ότι η θεραπεία με νικοτιναμίδιο σε έγκυα ποντίκια που λάμβαναν αλκοόλ παρείχε προστασία έναντι των ελευθέρων ριζών και του οξειδωτικού στρες στον εμβρυικό εγκέφαλο και απέτρεψε την κυτταρική απόπτωση. Όσον αφορά τη συμπεριφορά, οι απόγονοι των ποντικών που έλαβαν νικοτιναμίδιο είχαν καλύτερη επίδοση σε τεστ συμπεριφοράς, σε σχέση με τους απογόνους των ποντικών που δεν έλαβαν νικοτιναμίδιο [124].

Επίσης, σε περιπτώσεις εμβρυικής ισχαιμίας, η θεραπεία με νικοτιναμίδιο έχει φανεί ότι προλαμβάνει τη βλάβη των νευρώνων, σε σχέση με ομάδα ασθενών-ελέγχου που δεν έλαβαν νικοτιναμίδιο, υποδεικνύοντας ότι το νικοτιναμίδιο μπορεί να αποτελέσει παρέμβαση για την πρόληψη της νευρωνικής βλάβης κατά την ανάπτυξη του εμβρυικού εγκεφάλου [11, 125].

8.8 ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Πολλαπλές έρευνες έχουν υποδείξει τέσσερις παράγοντες που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, όπως το οξειδωτικό στρες, αλλαγές των μιτοχονδρίων, διαταραχή της ομοιόστασης του ασβεστίου και η κυτταρική φλεγμονή θεωρείται ως τους κυριότερους παράγοντες της παθογένειας νευροεκφυλιστικών παθήσεων, η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson, η σκλήρυνση κατά πλάκας κ.α.

Το γεγονός ότι η διατήρηση των επιπέδων NAD^+ προστατεύει τους νευρώνες από γονοτοξικότητα ή βλάβη καθώς και η προστατευτική δράση του NAD^+ έναντι του οξειδωτικού στρες οδήγησε σε αυξανόμενο ενδιαφέρον για την εμπλοκή του μεταβολισμού του NAD^+ στις νευροεκφυλιστικές διαδικασίες [126].



Εικόνα 8.8.1 : Η ομοιόσταση του νικοτιναμιδίου κατά τη διάρκεια της ζωής και η επίπτωση της διαταραχής του.

Χρόνιες παθήσεις, όπως η νόσος Parkinson και το Alzheimer επιδρούν δυσμενώς στο μεταβολισμό NAD^+ και μπορεί να ανταποκριθούν θετικά σε παρεμβάσεις που αυξάνουν τη συγκέντρωση NAD^+ , όπως η πρόσληψη νικοτιναμιδίου [11].

8.8.1 ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Η σχιζοφρένεια είναι μία χρόνια διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας που επηρεάζει την αντίληψη, τη γνωστική λειτουργία, την κίνηση και τη συμπεριφορά. Οι παράγοντες προδιάθεσης ή εκείνοι που επιταχύνουν την εγκατάσταση της νόσου και η παθοφυσιολογία της νόσου δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά όπως σε όλες τις χρόνιες νόσους επηρεάζεται από ψυχολογικούς παράγοντες [127].

Από τη δεκαετία του 1950 ψυχιατρική έρευνα στο Saskatchewan έδειξε σημαντικό όφελος από την ημερήσια χορήγηση 3 γρ. νιασίνης και 3 γρ. ασκορβικού οξέος σε ασθενείς με οξεία σχιζοφρένεια. Τα πιο σημαντικά οφέλη ήταν η εξάλειψη ψυχωτικών συμπτωμάτων και η πρόληψη υποτροπών. Οι παραπάνω ερευνητές έδειξαν ότι, σε αντίθεση με την οξεία σχιζοφρένεια, οι ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια δεν ανταποκρίθηκαν στη συγκεκριμένη θεραπεία και ότι κάποιοι ασθενείς μπορεί να χρειάστηκαν ακόμη και 6 γρ. νιασίνης ημερησίως για τον έλεγχο των ψυχωτικών συμπτωμάτων. Κατέληξαν λοιπόν στο συμπέρασμα, ότι η θεραπεία

με νιασίνη μπορεί να ωφελήσει ασθενείς με σχιζοφρένεια στα αρχικά στάδια τα νόσου και ότι η επίδρασή της μειώνεται όσο η νόσος γίνεται χρόνια [127].

Αξιοσημείωτο είναι ότι το 24-90% των ασθενών με σχιζοφρένεια δεν παρουσιάζουν το σύνδρομο της έξαψης ή εμφανίζουν εξασθενημένη αντίδραση είτε μετά τη λήψη νιασίνης από το στόμα είτε μετά τη έκθεση του δέρματος σε νιασίνη. Μειωμένη δερματική αντίδραση στη νιασίνη έχει παρατηρηθεί και σε μη-ψυχωτικούς συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με σχιζοφρένεια., στους οποίους η κληρονομικότητα κυμαίνεται στο 47-54%. Έρευνα του Lien και των συνεργατών του, σε 115 οικογένειες, οι οποίες περιείχαν τουλάχιστον 2 άτομα με σχιζοφρένεια, ανέδειξε την ύπαρξη μιας χρωμοσωμικής περιοχής στο 14q32.12 που επηρεάζει την ανταπόκριση των ασθενών αυτών στην έκθεση σε νιασίνη [128]. Αρκετοί ερευνητές έχουν προτείνει τη χρήση της νιασίνης ως διαγνωστικό εργαλείο για τη διερεύνηση της σχιζοφρένειας, αλλά και άλλων ψυχιατρικών και νευρολογικών διαταραχών [44,127].

8.8.2 ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER

Η Νόσος Alzheimer είναι μια χρόνια νευροεκφυλιστική ασθένεια του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, που χαρακτηρίζεται στην ήπια μορφή της από σταδιακή απώλεια της μνήμης και περιορισμό των υπόλοιπων νοητικών λειτουργιών του εγκεφάλου. Είναι μια νόσος της «τρίτης ηλικίας», παρόλο που σποραδικά συναντώνται περιστατικά και σε μικρότερες των 65 ετών ηλικίες. Βαθμιαία, οι σωματικές λειτουργίες μειώνονται, οδηγώντας τελικά στο θάνατο. Η πρόγνωση είναι δύσκολο να αξιολογηθεί, καθώς η διάρκεια της ασθένειας ποικίλλει. Το Alzheimer αναπτύσσεται για μια απροσδιόριστη χρονική περίοδο, και μπορεί να αναπτυχθεί για χρόνια. Η μέση υπολογιζόμενη διάρκεια ζωής μετά από τη διάγνωση είναι περίπου επτά έτη. Λιγότεροι από 3% των ατόμων ζουν περισσότερο από δεκατέσσερα έτη μετά από τη διάγνωση.

Η μειωμένη πρόσληψη νιασίνης μπορεί να αποτελέσει παράγοντα προδιάθεσης εμφάνισης της νόσου Alzheimer σύμφωνα με πόρισμα από το 55^ο συνέδριο αμερικάνικης γεροντολογικής κοινότητας το 2002. Ερευνητές αξιολόγησαν τη διατροφική πρόσληψη νιασίνης 815 υγιών ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω, μέσω της λήψης διατροφικού ερωτηματολογίου, και τη συσχέτισαν με την εμφάνιση της νόσου Alzheimer για τα επόμενα 4 χρόνια. Τα ευρήματα δείχνουν ότι τα άτομα που λάμβαναν περισσότερη νιασίνη (≥ 22 mg ημερησίως) με τη διατροφή τους είχαν 79%

μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν νόσο Alzheimer σε σχέση με εκείνους που είχαν χαμηλή πρόσληψη νιασίνης (< 13 mg ημερησίως) και ότι ακόμη και μία μικρή αύξηση της πρόσληψης νιασίνης μπορούσε να προστατέψει έναντι της εμφάνισης της νόσου [129]. Σε ποντικούς με Alzheimer, η χορήγηση νικοτιναμιδίου 200 mg/kg/ημέρα για 4 μήνες έδειξε βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών τους, σε σχέση με ποντικούς, οι οποίοι δεν έλαβαν νικοτιναμίδιο [130].

8.8.3 ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ PARKINSON

Η νόσος του Πάρκινσον είναι μια χρόνια προοδευτικά εξελισσόμενη εκφυλιστική νόσος του εγκεφάλου που επηρεάζει κυρίως την κίνηση. Η μέλαινα ουσία αποτελεί μία περιοχή του εγκεφάλου και περιέχει εξειδικευμένα νευρικά κύτταρα που παράγουν το νευροδιαβιβαστή ντοπαμίνη, ουσία που βοηθά την δημιουργία και τον έλεγχο της κίνησης του σώματος. Τα κύτταρα της μέλαινας ουσίας εκφυλίζονται και η επακόλουθη έλλειψη της ντοπαμίνης, είναι η αιτία των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, τα οποία μπορεί είναι τρόμος (τρεμούλα), δυσκαμψία ή ακαμψία, βραδυκίνησια ή ακίνησια και αστάθεια.

Η ανεπάρκεια νιασίνης αυξάνει τον κίνδυνο εκφύλισης των νευρικών κυττάρων, άρα και των ντοπαμινεργικών νευρώνων, μέσω της εξάντλησης των αποθεμάτων NAD^+ . Επιπλέον, η ενεργοποίηση της PARP-1 που ακολουθεί τον εκφυλισμό των κυττάρων της μέλαινας ουσίας οδηγεί τελικά σε εξάντληση των αποθεμάτων NAD^+ . Η χορήγηση νιασίνης έχει φανεί ότι έχει προστατευτική δράση έναντι της καταστροφής των νευρώνων. Επομένως η χρήση της νιασίνης ως μέρος της θεραπευτικής αγωγής χρειάζεται να διερευνηθεί, δεδομένου και της δράσης της ως εκκαθαριστής των ελευθέρων ριζών, οι οποίες όπως προαναφέρθηκε αποτελούν μηχανισμό παθογένειας της νόσου [131].

Πρέπει να αναφερθεί ότι, όσον αφορά τη νιασίνη, υπάρχει αντιπαράθεση σε σχέση με τη νόσο Parkinson. Ορισμένοι ερευνητές βρήκαν θετική συσχέτιση ανάμεσα στην διαιτητική πρόσληψη νιασίνης και την πρόληψη εμφάνισης της νόσου Parkinson, ενώ άλλοι ερευνητές δεν βρήκαν ότι η πρόσληψη νιασίνης μπορεί να επηρεάσει την επίπτωση της νόσου. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία υπάρχουν έρευνες που υποστηρίζουν ότι η νιασίνη μπορεί να έχει και κάποιο ρόλο στην παθογένεια της νόσου Parkinson. Πιο συγκεκριμένα, οι συγκεκριμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η νιασίνη, μεταβολίζεται στον εγκέφαλο, μέσω του ενζύμου νικοτιναμιδο N-

μεθυλοτρανσφεράση (Nicotinamide *N*-methyltransferase -NNMT), σε 1-μεθυλονικοτιναμίδιο (1-methylnicotinamide ,MNA) και έχει τοξική δράση στα νευρικά κύτταρα συμβάλλοντας έτσι στην παθογένεια της νόσου [132].

8.8.4 ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Η πολλαπλή σκλήρυνση ή σκλήρυνση κατά πλάκας (multiple sclerosis, MS), είναι μια χρόνια νευρολογική, αυτοάνοση ασθένεια στην οποία το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα προκαλώντας απομυελίνωση, δηλαδή καταστροφή του περιβλήματος μυελίνης των νευρών. Η πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να προκαλέσει μια ποικιλία συμπτωμάτων όπως, αλλαγές στην αφή, προβλήματα στην όραση, μυϊκή ατροφία, κατάθλιψη, προβλήματα στον προσανατολισμό και την ομιλία, εξάντληση, νοητική βλάβη, προβλήματα με την ισορροπία και πόνο. Η πολλαπλή σκλήρυνση θα προκαλέσει και αναπηρία σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις. Δεν έχει σε όλους την ίδια βαρύτητα ή κατανομή στο χρόνο – άλλοι ασθενείς εμφανίζουν παροδικά και αναστρέψιμα συμπτώματα και σε άλλους εγκαθίσταται και παραμένει πχ η αδυναμία στα χέρια ή ένα μούδιασμα.

Το νικοτιναμίδιο επιδρά στον παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF-tumor necrosis factor) στα κύτταρα και με αυτό τον τρόπο μπορεί να επιδρά στην ικανότητά του να αποτρέπει την απομυελίνωση στις περιπτώσεις πολλαπλής σκλήρυνσης [17]. Επιπλέον, το NAD⁺ αυξάνει τη δραστηριότητα της SIRT-1, η οποία συμβάλλει στη διατήρηση της πυκνότητας των νευρώνων και αποτρέπει την καταστροφή τους [133]. Ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση παρουσιάζουν μειωμένα επίπεδα τρυπτοφάνης στο πλάσμα (γεγονός που αποτελεί και δείκτη κακής πρόγνωσης), οδηγώντας σε μείωση της βιοσύνθεσης NAD και εξάντληση των επιπέδων στα νευρικά κύτταρα.

Το νικοτιναμίδιο και το νικοτινικό οξύ διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ενώ το νικοτινικό οξύ μετατρέπεται σε NAD στον εγκέφαλο σε 20 λεπτά. Η χορήγηση νικοτινικού οξέος προτιμάται αφού αυξάνει τα επίπεδα NAD στα νευρικά κύτταρα κατά 200 φορές περισσότερο σε σχέση με το νικοτιναμίδιο. Αντίθετα η αύξηση της χορήγησης τρυπτοφάνης σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να επιδεινώσει την απομυελίνωση των νευρικών κυττάρων, μέσω της υπερενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος [134,135].

Σε κλινική έρευνα ποντικοί με πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (experimental autoimmune encephalomyelitis EAE), που αποτελεί το αντίστοιχο μοντέλο της πολλαπλής σκλήρυνσης στα πειραματόζωα, τυχαιοποιήθηκαν σε

υποδόρια έγχυση 125 mg/kg νικοτιναμιδίου ή υποδόρια έγχυση 125 mg/kg νικοτιναμιδίου ή υποδόρια έγχυση ρυθμιστικού διαλύματος PBS για 4 εβδομάδες. Η έγχυση νικοτιναμιδίου αύξησε δραματικά τη συγκέντρωση NAD με δοσοεξαρτώμενο τρόπο μέσα σε 2 εβδομάδες και έδρασε προστατευτικά στη φλεγμονή και απομυελίνωση των νευρικών κυττάρων, πιθανότατα λόγω της ικανότητας του νικοτιναμιδίου να προστατεύει τα ενδοθηλιακά κύτταρα [136]. Το παραπάνω πόρισμα υποδεικνύει ότι πιθανότατα το νικοτιναμίδιο μπορεί να αποτελέσει μέρος του φαρμακευτικού σχήματος για τη βελτίωση των συμπτωμάτων και την παράταση της επιβίωσης και ανθρώπων με πολλαπλή σκλήρυνση.

8.8.5 ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ HUNTINGTON

Η νόσος του Huntington ή χορεία του Huntington (HD) είναι μία νευροεκφυλιστική γενετική διαταραχή που επηρεάζει τον συντονισμό των μυών και οδηγεί σε γνωστική εξασθένιση, άνοια και ψυχολογικές διαταραχές. Είναι μια αυτοσωμική επικρατής κληρονομούμενη προοδευτικά εκφυλιστική νευροπάθεια που προσβάλλει 1/10.000 Ευρωπαίους. Η νόσος αρχίζει κατά μέσο όρο στην 4η με 5η δεκαετία της ζωής. Τα συμπτώματα επιδεινώνονται σταδιακά μέσα σε 10-20 χρόνια και οδηγούν στο θάνατο. Η διάγνωση βασίζεται στην εκδήλωση των κλινικών συμπτωμάτων του H.D, όπως οι ακούσιες επαναληπτικές κινήσεις, σταδιακή απώλεια μνήμης καθώς και ψυχιατρικές διαταραχές [137].

Έρευνα σε ποντικούς με HD διερεύνησε την προστατευτική δράση του νικοτιναμιδίου στα συμπτώματα της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, ποντικοί έλαβαν από το στόμα νικοτιναμίδιο 250 mg/kg/ημέρα για 12 εβδομάδες. Οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι η θεραπεία με νικοτιναμίδιο αύξησε τα επίπεδα mRNA του brain-derived neurotrophic factor (BDNF) και του Peroxisome proliferator-activated receptor gamma co activator 1-alpha (PGC-1α), τους κύριους ρυθμιστές της βιογένεσης των μιτοχονδρίων. Ακόμη, η έρευνα έδειξε ότι η χορήγηση νικοτιναμιδίου βελτίωσε τις κινητικές διαταραχές που συσχετίζονται με τη νόσο και υποδεικνύει ότι το νικοτιναμίδιο μπορεί να αποτελέσει μέρος της θεραπευτικής αγωγής για την αντιμετώπισή τους και στους ανθρώπους [138].

8.9 ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑ

Όπως προαναφέρθηκε η νιασίνη, όταν εφαρμόζεται τοπικά, βοηθά στην αντιμετώπιση της φλεγμονώδους ακμής (acne vulgaris) που εμφανίζεται συχνότερα στο πρόσωπο και το πάνω μέρος του λαιμού, αλλά και στην πλάτη, το θώρακα και τους ώμους. Πιο συγκεκριμένα ασκεί ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση, χωρίς να προκαλεί αντοχή στα βακτήρια, και βελτιώνει την ακεραιότητα του δερματικού βλεννογόνου. Σε κλινική μελέτη 76 ασθενείς με κοινή ακμή τυχαιοποιήθηκαν σε γέλη 4% νικοτιναμιδίου ή γέλη 1% κλινδαμυκίνης δύο φορές ημερησίως για 8 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν συγκρίσιμη επίδραση στη φλεγμονώδεις αλλοιώσεις ($p=0,0168$) και στη βαρύτητα της ακμής ($p=0,161$) και οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η τοπική εφαρμογή γέλης νικοτιναμιδίου μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική θεραπεία της κοινής ακμής [53].

Ακόμη, η νιασίνη έχει φανεί αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της δερματικής μελάγχρωσης που συμβαίνει για διάφορους λόγους. Κλινική έρευνα τυχαιοποίησε 18 άτομα με μελάγχρωση σε θεραπεία με γέλη 2% σε νικοτιναμίδιο και εικονικό φάρμακο και 120 άτομα με μαύρισμα στο πρόσωπο σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο, αντηλιακό ή γέλη 2% νικοτιναμιδίου και αντηλιακό για 4 εβδομάδες. Η θεραπεία με τη γέλη νικοτιναμιδίου είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντική μείωση της μελάγχρωσης σε σχέση με τα άτομα που έλαβαν το εικονικό φάρμακο, αλλά και στατιστικά σημαντική λεύκανση του δέρματος του προσώπου στα άτομα που χρησιμοποίησαν το νικοτιναμίδιο σε σχέση με εκείνους που χρησιμοποίησαν την εικονική θεραπεία [139].

Ακόμη, η χρήση του νικοτιναμιδίου σε συνδυασμό με τετρακυκλίνες έχει δείξει ότι έχει καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς (bullous pemphigoid) που είναι μια οξεία ή χρόνια αυτοάνοση ασθένεια του δέρματος, που συνεπάγονται το σχηματισμό φυσαλίδων, πιο σωστά γνωστά ως bullae, στο χώρο μεταξύ των στρωμάτων της επιδερμίδα και του χόριο του δέρματος. Ο συνδυασμός τετρακυκλίνης και νικοτιναμιδίου έχει χρησιμοποιηθεί και για την αντιμετώπιση των φλυκταινών που εμφανίζονται σε δερματικές παθήσεις [140].

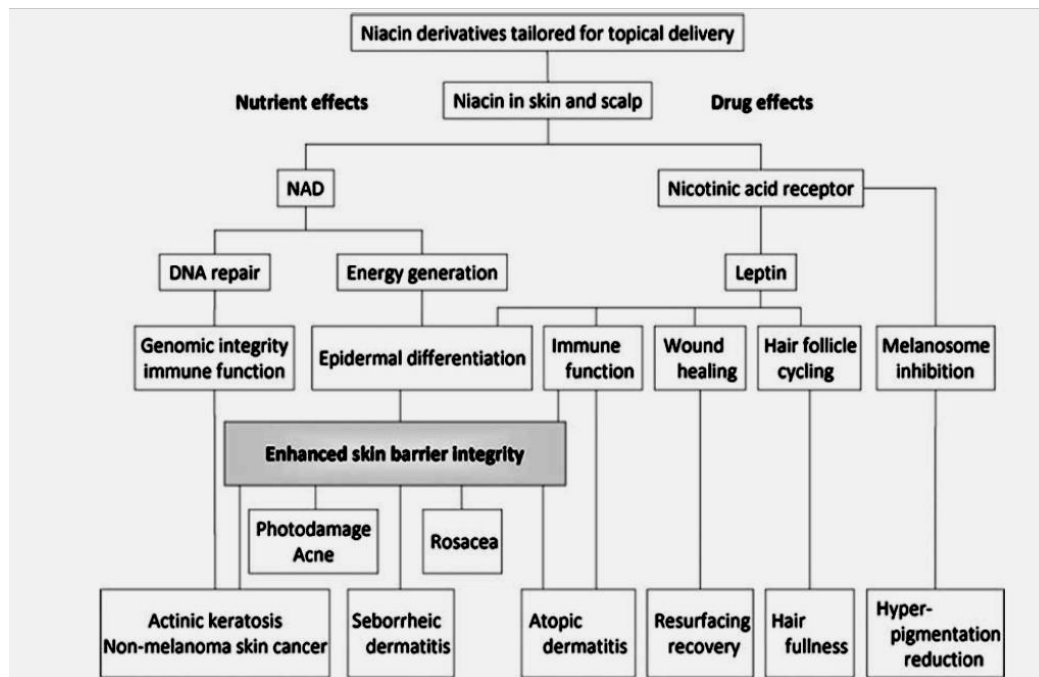
Επιπλέον, κλινικές μελέτες δείχνουν ότι έλλειψη νιασίνης κάνει το δέρμα πιο ευαίσθητο στην υπεριώδη ακτινοβολία. Αυτό συμβαίνει γιατί έλλειψη νιασίνης οδηγεί σε εξάντληση της συγκέντρωσης NAD⁺ στους ιστούς, μειωμένη δραστηριότητα των SIRT και των PARPs και τελικά σε μη επιδιόρθωση της βλάβης του DNA που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία και αυξημένο κυτταρικό

θάνατο. Αυτό κάνει τη νιασίνη πιθανό θεραπευτικό παράγοντα για τη σωστή διαφοροποίηση των δερματικών κυττάρων και τελικά για τη σωστή λειτουργία του δερματικού φραγμού και την πρόληψη του καρκίνου του δέρματος [29].

Σε κλινική έρευνα σε καλλιέργεια ανθρώπινων δερματικών κερατινοκυττάρων η νιασίνη κατέστειλε τον κυτταρικό θάνατο που επάγεται την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, υποδεικνύοντας ότι η νιασίνη μπορεί να προσφέρει φωτοπροστασία στο ανθρώπινο δέρμα [141].

Επιπρόσθετα, κλινικές έρευνες έχουν χρησιμοποιήσει το myristyl nicotinate (MN), ένα παράγωγο του νικοτινικού οξέος με σκοπό να απελευθερώσει το νικοτινικό οξύ στο δέρμα που έχει υποστεί βλάβη από την υπεριώδη ακτινοβολία, χωρίς να προκαλέσει αγγειοδιαστολή. Πιο συγκεκριμένα το MN αύξησε τη συγκέντρωση NAD κατά 25% ($P = 0.001$) αποδεικνύοντας την επιτυχημένη απελευθέρωση του νικοτινικού οξέος στο δέρμα. Σε σχέση με εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με MN σε ασθενείς με φωτοδερματίτιδα αύξησε το πάχος της κεράτινης στιβάδας κατά 70% ($P = 0.0001$) περίπου και το πάχος της επιδερμίδας κατά 20% ($P = 0.001$). Σε δύο ξεχωριστές μελέτες, η θεραπεία με MN αύξησε το ρυθμό επιδερμικής ανανέωσης κατά 6% ($P = 0.003$) σε σχέση με εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα των ερευνών δείχνουν ότι το νικοτινικό οξύ, μέσω του MN, μπορεί να ενισχύσει τη επιδερμική διαφοροποίηση και να ενισχύσει το δερματικό φραγμό και πιθανόν να περιορίσει την εξέλιξη της ακτινικής δερματικής βλάβης [142].

Η επίδραση της νιασίνης στο δέρμα φαίνεται συνοπτικά στην εικόνα (8.9.1)



Εικόνα 8.9.1: Επίδραση της νιασίνης στο δέρμα

8.10 ΝΙΑΣΙΝΗ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η οστεοαρθρίτιδα (OA), επίσης γνωστή ως εκφυλιστική αρθρίτιδα ή εκφυλιστική νόσος των αρθρώσεων είναι μια ομάδα μηχανικών ανωμαλιών που συνεπάγονται υποβάθμιση της αρθρώσεως, συμπεριλαμβανομένων του αρθρικού χόνδρου και υποχόνδριου οστού. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στις αρθρώσεις, ευαισθησία, δυσκαμψία, κλείδωμα, και μερικές φορές μία διάχυση υγρού στην περιοχή της άρθρωσης. Μια ποικιλία αιτιών (κληρονομικά, αναπτυξιακά, μεταβολικά και μηχανικά) μπορεί να κινήσουν τις διαδικασίες που οδηγούν σε απώλεια του χόνδρου. Όταν οι επιφάνειες των οστών είναι λιγότερο καλά προστατευμένες από χόνδρους, τα οστά είναι δυνατόν να εκτεθούν και να καταστραφούν. Ως αποτέλεσμα της μειωμένης κίνησης λόγω πόνου, οι περιφερειακοί μύες μπορεί να ατροφήσουν και οι σύνδεσμοι μπορεί να γίνουν πιο χαλαροί.

Πρώτος ο Kaufman χρησιμοποίησε το νικοτιναμίδιο για την αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδας από το 1941. Παρατήρησε ότι όταν χορήγησε νικοτιναμίδιο σε δοσολογία από 400 έως 1000 mg ημερησίως (σε δόσεις) σε 30 ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα, οι ασθενείς ανέφεραν βελτιωμένη λειτουργία των αρθρώσεων

(αύξηση της κινητικότητας και μείωση της ακαμψία, πρηξίματος, της παραμόρφωσης και του πόνου). Η διακοπή της θεραπείας με νικοτιναμίδιο οδήγησε σε επαναφορά των συμπτωμάτων της οστεοαρθρίτιδας [143]. Επιπρόσθετα, χορήγησε σε 455 ασθενείς νικοτιναμίδιο σε δοσολογία από 1.500-4000 mg ημερησίως (διαιρεμένα σε δόσεις) και σύγκρινε την επίδραση στη νόσο σε σχέση με ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία της ίδιας ηλικίας. Ενώ, η χορήγηση νικοτιναμιδίου δεν φάνηκε να έχει αναλγητική επίδραση, ο πόνος μειώθηκε στους ασθενείς που έλαβαν νικοτιναμίδιο ως αποτέλεσμα της αύξησης του εύρους κινητικότητας στις αρθρώσεις μετά από 1-2 μήνες θεραπείας [143].

Σε άλλη κλινική έρευνα, 72 ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με νικοτιναμίδιο 3000 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, οι ασθενείς που έλαβαν νικοτιναμίδιο παρουσίασαν αύξηση της κινητικότητας των αρθρώσεων κατά 4,5 βαθμούς σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p=0,04$). Επίσης η συνολική κλινική της οστεοαρθρίτιδας βελτιώθηκε κατά 29% στους ασθενείς που έλαβαν νικοτιναμίδιο, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο είχαν επιδείνωση της νόσου κατά 10% ($p=0,04$). Τέλος, οι ασθενείς που έλαβαν νικοτιναμίδιο μείωσαν την αντιφλεγμονώδη φαρμακευτική αγωγή τους κατά 13% σε σχέση με εκείνους που έλαβαν το εικονικό φάρμακο ($p=0,01$) [144].

Πρόσφατη κλινική έρευνα συσχέτισε την διαιτητική πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών, συμπεριλαμβανομένου και της νιασίνης με την παρουσία οστεοφύτων ή τη στένωση στις αρθρώσεις σε 827 συμμετέχοντες. 305 άνδρες και 522 γυναίκες συμπλήρωσαν διατροφικό ερωτηματολόγιο και βρέθηκε ότι μόνο στις γυναίκες η χαμηλή διαιτητική πρόσληψη νιασίνης συσχετίστηκε με την παρουσία οστεοφύτων ($p < 0,005$) [145].

Το νικοτιναμίδιο πιθανόν να ελέγχει φλεγμονώδεις μηχανισμούς που οδηγούν σε οστεοαρθρίτιδα, όπως την αναστολή της έκφρασης του κολλαγόνου τύπου II [17].

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η νιασίνη είναι μία υδατοδιαλυτή βιταμίνη του συμπλέγματος των βιταμινών Β, η οποία στην τροφή συνίσταται ως νικοτιναμίδιο και νικοτινικό οξύ. Εκτός από τις διαιτητικές πηγές νιασίνης, το νικοτιναμίδιο και κατ' επέκταση το NAD μπορεί να συντεθεί στο ήπαρ από το αμινοξύ τρυπτοφάνη (Trp).

Το νικοτινικό οξύ και το νικοτιναμίδιο αποτελούν πρόδρομες ενώσεις των συνενζύμων NAD/NADP και επιτελούν, όπως προαναφέρθηκε, σημαντικό ρόλο στον ενεργειακό μεταβολισμό και στην κυτταρική λειτουργία. Ωστόσο, οι συνεχώς αυξανόμενες νέες πληροφορίες υποδεικνύουν ότι τα NAD/NADP έχουν σημαντικό ρόλο σε διάφορες βιολογικές διαδικασίες, όπως η ομοιόσταση ασβεστίου, η γονιδιακή έκφραση, ανοσολογικές διαδικασίες η γήρανση κ.α. Αποτελεί έναν παράγοντα με ευρεία κυτταροπροστατευτική δράση που μπορεί να εφαρμοστεί σε πολλαπλές διαταραχές όπως καρδιαγγειακές, νευρολογικές, ανοσολογικές και μεταβολικές.

Το νικοτινικό οξύ, όχι όμως και το νικοτιναμίδιο, είναι το παλαιότερο υπολιπιδαιμικό φάρμακο που αναπτύχθηκε και χρησιμοποιείται από το 1955. Μέχρι σήμερα είναι το μόνο υπολιπιδαιμικό φάρμακο που σε φαρμακολογικές δόσεις (1-6 γρ ημερησίως) αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και παράλληλα μειώνει τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης (α). Επιπρόσθετα, το νικοτινικό οξύ μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, αλλά και μεταβάλλει τα μικρά, πυκνά LDL σωματίδια σε μεγάλα ογκώδη σωματίδια LDL. Η νιασίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε κλινικές έρευνες για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας είτε ως μονοθεραπεία, είτε με το συνδυασμό με δεσμευτές χολικών αλάτων ή στατίνες και έχουν αποδείξει ότι η νιασίνη μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τη συνακόλουθη θνητότητα και θνησιμότητα και ότι μπορεί να καθυστερήσει την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης.

Ωστόσο, η χρήση του νικοτινικού οξέος είναι πολύ περιορισμένη εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών και κυρίως λόγω των εξάψεων που περιορίζουν σημαντικά τη συμμόρφωση των ασθενών. Η πρόσφατη κυκλοφορία ενός φαρμακευτικού σκευάσματος που περιέχει το συνδυασμό νικοτινικού οξέος με λαροπιπράντη αναμένεται να βελτιώσει τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία και να διευρύνει τη χορήγηση του νικοτινικού οξέος. Επίσης, η λήψη νιασίνης

παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι καλά ανεκτή όταν χορηγείται πριν τον ύπνο με ταυτόχρονη λήψη 325 mg ασπιρίνης.

Το οξειδωτικό στρες έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός παράγοντας πρόκλησης χρόνιων νοσημάτων. Η νιασίνη έχει φανεί ότι δρα και ως εκκαθαριστής ελευθέρων ριζών. Έρευνες έχουν εστιάσει στο ρόλο της νιασίνης στην πρόληψη νοσημάτων όπως η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αθηροσκλήρωση, ο σακχαρώδης διαβήτης, αλλά και στην αντιγηραντική της δράση. Σε γερασμένα πειραματόζωα βρέθηκε χαμηλή συγκέντρωση NAD⁺ στα κύτταρα, υποδεικνύοντας ότι η νιασίνη θα έχει θετική δράση έναντι της γήρανσης. Περαιτέρω έρευνες χρειάζονται για να διευκρινίσουν την επίδραση της νιασίνης στη διαδικασία της απόπτωσης των κυττάρων και της γήρανσης.

Φαρμακολογικές δόσεις νιασίνης (3 γρ ημερησίως) έχουν χρησιμοποιηθεί σε ορισμένες μεγάλες κλινικές μελέτες για τη μελέτη της προστατευτικής επίδρασης της νιασίνης στην εμφάνιση ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη σε παιδιά, αλλά και την προστασία των β-κυττάρων του παγκρέατος σε ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Μέχρι στιγμής, υπάρχουν λίγες επιδημιολογικές μελέτες που να συσχετίζουν τη διατροφική πρόσληψη νιασίνης και την επίπτωση καρκίνου σε ανθρώπους, αν και αυτές υπαινίσσονται μια θετική συσχέτιση της χαμηλής ημερήσιας πρόσληψης νιασίνης και του κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου. Πιο συγκεκριμένα, οι παραπάνω έχουν συσχετίσει τη χαμηλή πρόσληψη νιασίνης, αλλά και άλλων μικροθρεπτικών συστατικών με την εμφάνιση καρκίνου το στόματος, του φάρυγγα, του οισοφάγου και της χοληδόχου κύστης. Επιπλέον, πιλοτικές μελέτες σε ανθρώπους υποδεικνύουν ότι η χορήγηση νιασίνης μπορεί να έχει προστατευτική επίδραση έναντι παραγόντων που προκαλούν βλάβη στο DNA. Ακόμη, πιλοτικές έρευνες σε ανθρώπους υποδεικνύουν την αρνητική συσχέτιση της συμπληρωματικής χορήγησης νιασίνης και της εμφάνισης καρκίνου του δέρματος, αλλά και η έλλειψη νιασίνης στους ανθρώπους προκαλεί υπερευαισθησία του δέρματος, ενδεικτική της επιρρέπειας σε διαταραχές του DNA.

Ωστόσο, εκτενείς έρευνες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η νιασίνη δρα ως χημειοπροστατευτικός παράγοντας και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του καρκίνου του δέρματος σε αρχικά στάδια, αλλά και στην μείωση της επίπτωσης λευχαιμίας μετά από χημειοθεραπεία. Επιπλέον, έρευνες σε πειραματόζωα και καλλιέργειες κυττάρων έδειξαν ότι η κυτταρική συγκέντρωση

NAD⁺ δρα κυτταροπροστατευτικά στους ιστούς. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται για να αποδειχτεί η μακροπρόθεσμη επίδραση της νιασίνης στην εμφάνιση καρκίνου και στις επιπλοκές άλλων νεοπλασματικών νόσων, αλλά και για τον προσδιορισμό της ιδανικής δοσολογίας νιασίνης για την πρόληψη του καρκίνου, η οποία μέχρι στιγμής δεν έχει καθοριστεί. Απαιτείται μελλοντική έρευνα σχετικά με το μεταβολισμό και τις βιολογικές δράσεις της νιασίνης που μπορεί να επηρεάσει θεμελιώδεις ιδιότητες της ζωής και να προτείνει νέες στρατηγικές για την αντιμετώπιση νοσημάτων και την καθυστέρηση της γήρανσης.

Άλλο ένα νόσημα, στο οποίο έχει θετική επίδραση σύμφωνα με την πλειοψηφία των κλινικών μελετών έως σήμερα η θεραπεία με νιασίνη είναι το σύνδρομο επίκτητης ανοσοποιητικής ανεπάρκειας. Πιο συγκεκριμένα, κλινικές μελέτες έδειξαν ότι 1000-2000 mg νιασίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης ημερησίως, βελτίωσαν τη δυσλιπιδαιμία που εμφανίζεται συχνά στους οροθετικούς ασθενείς που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία. Επιπλέον, στους οροθετικούς ασθενείς βελτιώθηκε η εικόνα λιποδυστροφίας, αλλά και τα υψηλότερα επίπεδα πρόσληψης νιασίνης συσχετίστηκαν με μειωμένο ρυθμό εξέλιξης της νόσου σε AIDS και βελτιωμένη επιβίωση.

Επίσης, η νιασίνη, μέσω της διατήρησης των επιπέδων NAD⁺, έχει προστατευτική δράση έναντι των τραυματισμένων και των ισχαιμικών ιστών. Σε πειραματόζωα η χορήγηση νικοτιναμίδιου μειώνει τη χρησιμοποίηση γλυκόζης, αποτρέπει την υπέρμετρη παραγωγή γαλακτικού οξέος και βελτιώνει την ηλεκτροφυσιολογική ικανότητα των τραυματισμένων ιστών.

Συνοψίζοντας, η νιασίνη είναι μια βιταμίνη που η συμβατική ιατρική θεωρεί ότι είναι φάρμακο, μια και ήδη χρησιμοποιείται με ιατρική συνταγή για της αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας. Ωστόσο, η περαιτέρω κατανόηση των μηχανισμών δράσης της νιασίνης έναντι των χρόνιων νοσημάτων (όπως αυτά που αναφέρθηκαν εκτενώς σε προηγούμενη ενότητα), ο προσδιορισμός της απαραίτητης πρόσληψης για την πρόληψη ή και αντιμετώπιση αυτών των νοσημάτων είναι αναγκαία. Γι' αυτό το λόγο απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες που να αποδείξουν και να τεκμηριώσουν την επίδραση της νιασίνης σε κάθε ένα από τα νοσήματα που προαναφέρθηκαν και τα πορίσματα να αξιοποιηθούν από τις φαρμακοβιομηχανίες για τη δημιουργία του κατάλληλου σκευάσματος (με την κατάλληλη δοσολογία) και ταυτόχρονα να εξαλειφθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνοδεύουν τη λήψη της έως σήμερα.

10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Groff JL, Gropper SG, *Advanced Nutrition and Human Metabolism*, Wadsworth Thomson Learning, 1999.
2. Surjana D, Halliday GM, Damian DL, Review Article: Role of Nicotinamide in DNA Damage, Mutagenesis, and DNA Repair, *J of Nucleic Acids* 2010:1-13.
3. Brody T, *Nutritional Biochemistry*, Academic Press, 1998.
4. Bogan KL, Brenner C, Nicotinic acid, nicotinamide, and nicotinamide riboside: a molecular evaluation of NAD⁺ precursor vitamins in human nutrition, *Annu Rev Nutr.* 2008;28:115-30.
5. Kirkland JB, Niacin Status, NAD Distribution and ADP-Ribose Metabolism, *Cur. Pharm. Design* 2009;15:3-11.
6. Denu JM, Vitamins and Aging: Pathways to NAD⁺ Synthesis, *Cell* 207;129:453-454.
7. Bechgaard H, Jespersen S, GI absorption of niacin in humans, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2006;66 (6):871–872.
8. Ζερφυρίδης Γ.Κ, *Διατροφή του Ανθρώπου*, εκδόσεις Παχούδη; 1998
9. Lehninger A.L, *Principles of Biochemistry*, Worth Publishers; 1998.
10. Catz P, Shinn W, Kapetanovic IM, Kim H, Kim M, Jacobson EL, Simultaneous determination of myristyl nicotinate, nicotinic acid, and nicotinate in rabbit plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry using methyl ethyl ketone as a deproteinization solvent, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2005;829:123-35.
11. Sauve AA, NAD⁺ and Vitamin B3: From metabolism to therapies, *J of Pharm and Exper Therapeutics* 2008;323(3):883-93.
12. Bodor ET, Offermanns S, Review: Nicotinic acid: an old drug with a promising future, *British Journal of Pharmacology* 2008;153:S68-S75.
13. Xia W, Wang Z, Wang Q, Han J, Zhao C, Hong Y, Zeng L, Tang L, Ying W, Roles of NAD⁺/NADH and NADP⁺/NADPH in cell death, *Current Pharmaceutical Design*, 2009;15:12-19.
14. Belenky P, Bogan KL, Brenner C, NAD⁺ metabolism in health and disease, *Trends Biochem Sci.* 2007;32(1):12-19.
15. Μαρμάρας Β, Λαμπροπούλου-Μαρμαρά Μ, *Βιολογία Κυττάρου: μοριακή προσέγγιση*, εκδόσεις tyrorama, 2000.

16. Ziegler M, Review Article: New functions of a long-known molecule- Emerging roles of NAD in cellular signaling, *Eur. J. Biochem* 2000;267:1550-1564.
17. Maiese K, Zhong Chong Z, Hou J, Shang YC, The vitamin nicotinamide: Translating Nutrition into Clinical Care, *Molecules* 2009;14(9):3446-3485.
18. Kirkland JB, Niacin status impacts chromatin structure, *J Nutr* 2009;139:2397-2401.
19. Li F, Zhong Chong Z, Maiese K, Cell life versus cell longevity: The mysteries surrounding the NAD⁺ precursor nivotinamide, *Curr Med Chem* 2006;13(8):883-895.
20. Braidy N, Guillemin GJ, Mansour H, Chan-Ling T, Poljak A, Grant R, Age related changes in NAD⁺ metabolism oxidative stress and Sirt1 activity in wistar rats, *plos one* 2011;6(4):e19194.
21. Xu P, Sauve AA, Vitamin B3, the nicotinamide adenine dinucleotides and aging, *Mech Ageing Dec* 2010;131(4):287-98.
22. Ying W, NAD⁺ and NADH in cellular functions and cell death, *Front Biosci* 2006;1(11):3129-48.
23. Demu JM, Vitamin B3 and sirtuin function, *Trends in Biochem Sci* 2005;30(9):479-483.
24. Trapp J, Jung M, The role of NAD⁺ dependent histone deacetylases (sirtuins) in ageing, *Curr Drug Targets* 2006;7(11):1553-60.
25. Benavente CA, Schnell SA, Jacobson EL, Effects of Niacin Restriction on Sirtuin and PARP Responses to Photodamage in Human Skin, *Plos one* 2012;7(7):e42276.
26. Ying W, Xiong Z, Oxidative stress and NAD⁺ in ischemic brain injury: Current advances and future perspectives, *Curr Med Chem* 2010;17(20):2152-2158.
27. Lukasova M, Hanson J, Tunaru S, Offermanns S, Nicotinic acid (niacin): new lipid-independent mechanisms of action and therapeutic potentials, *Trend Pharmacol Sci* 2011;32(12):700-7.
28. Vosper H, Niacin: a re-emerging pharmaceutical for the treatment of dyslipidaemia, *Br. J Pharmacology* 2009;158:429-441.
29. Benavente CA, Jacobson MK, Jacobson EL, NAD in skin: Therapeutic approaches for niacin, *Cur Pharm Design* 2009;15:29-38.

30. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Niacin. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, D.C.: National Academy Press; 1998:123-149.
31. Chernoff R, Geriatric Nutrition: The health professionals handbook, Jones and Bartlett publishers 2006.
32. Σταυρόπουλος ΠΓ, Κορφίτης Χ, Μπούμπουκα Χ, Τάγκα Α, Κωστάκης ΓΠ, Χασάπη Β, Πετρίδης Α, Ξαναθυμίζοντας την πελλάγρα με την ευκαιρία δύο περιστατικών, Ελλ. Επιθ Δερμ Αφρ 2006;17:31-33.
33. Hampl, J. S. and Hampl, W. S, Pellagra and the origin of a myth: evidence from European literature and folklore. J. Roy. Soc. Med.1997; 90:636-639.
34. http://www.iatrikionline.gr/Derma_45/05%20pelagra/pelagra.htm
35. Miyazaki A, Sano M, Fukuwatari T, Shibata K, Effects of ethanol consumption on the B-group vitamin contents of liver, blood and urine in rats. Br J Nutr. 2012;108(6):1034-41.
36. Shah GM, Shah RG, Veillette H, Kirkland JB, Pasiaka JL, Warner RR., Biochemical assessment of niacin deficiency among carcinoid cancer patients. Am J Gastroenterol. 2005 ;100(10):2307-14.
37. Patel AB, Rrabhu AS, Hartnup Disease, Indian J Dermatol. 2008; 53(1): 31–32.
38. Prousky JE, Pellagra may be a rare secondary complication of anorexia nervosa: a systematic review of the literature, Altern Med Rev. 2003;8(2):180-5.
39. <http://www.eufic.org/article/el/nutrition/understanding-food/artid/origins-maize-pellagra/>
40. Lanska DJ, Chapter 30: historical aspects of the major neurological vitamin deficiency disorders: the water-soluble B vitamins, Hanbook of Clinical Neurology 2010;95:445-76.
41. Nagalski A, Bryta J, Niacin in therapy, Postepy Hig Med Dosw 2007;61:288-302.
42. Gille A, Bodor ET, Ahmed K, Offermanns S, Nicotinic acid: pharmacological effects and mechanisms of action, Annual Reviews Of Pharmacology and Toxicology 2008;48:79-106.

43. Dunbar RL, Gelfand JM, Seeing red: flushing out instigators of niacin-associated skin toxicity, *The J of Clin Investigation* 2010;120(8):2651-55.
44. Nadalin S, Buretic-Tomljanovic A, Rubesa G, Tomljanovic D, Gudelj L, Niacin skin flush test: a research tool for studying schizophrenia, *Psychiatria Danubina* 2010;22(1):14-27.
45. Messamore E, Hoggman WF, Yao JK, Niacin sensitivity and the arachidonic acid pathway in schizophrenia, *Schizophr Res* 2010;122(1-3):248-256.
46. Vosper H, Review: Extended release niacin-laropiprant in patients with hypercholesterolemia or mixed dyslipidemias improves clinical parameters, *Clinical medicine insights:cardiology* 2011;5:85-101.
47. McKenney J, Pharm D, New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders, *Arch Intern Med* 2004;164:697-705.
48. Zhou S, Li D, Zhou Y, Sun W, Liu Q, B-vitamin consumption and the prevalence of diabetes and obesity among the US adults: population based ecological study, *BMC Public Health* 2010;10:746.
49. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BR, Efficacy, safety and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type-2 diabetes, *Arch Intern Med* 2002;162:1568-76.
50. Joseph A, Kothari T, Venkatesh S, Niacin toxicity: a rare presentation mimicking malignancy, *Age and Ageing* 2006;35:448.
51. Gupta EK, Ito MK, Lovastatin and extended-release niacin combination product: the first drug combination for the management of hyperlipidemia, *Heart Disease* 2002;4(2):124-37.
52. Bays HE, Extended-release niacin/lovastatin: the first combination product for dyslipidemia, *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2004;4:485-501.
53. Shalita AR, Smith JG, Parish LC, Sofman MS, Chalker DK, Topical nicotinamide compared with clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne vulgaris, *International Journal of Dermatology* 1995;34(6):434-437.
54. Kamanna VS, Ganji SH, Kashyap ML, Niacin: an old drug rejuvenated, *Curr Atheroscler Rep* 2009;11(1):45-51.
55. Ζαμπέλας Α, Κλινική διαιτολογία & διατροφή με στοιχεία παθολογίας, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 2007.

56. Brown BG, Zhao XQ, Cheung MC. Should both HDL-C and LDL-C be targets for lipid therapy? A review of current evidence, *J Clin Lipidol* 2007;1:88-94.
57. Κεή Α, Λυμπερόπουλος Ε, Ελισάφ Μ. Νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη: Η αναβίωση του παλαιότερου υπολιπιδαιμικού φαρμάκου, *Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης* 2011;2(2):87-94.
58. Guyton JR, Brown GB, Fazio S, Polis A, Tomassini JE, Teshakovec AM, Lipid paltering efficacy and safety of exetimbe/simvastatin co administered with extended-release niacin in patients with type IIa or type IIb hyperlipidemia, *J of Am Coll. Of Cardiology* 2008;51:1564-72.
59. Toth PP, Thakker KM, Jiang P, Padley RJ, Niacin extenden-release/simvastatin combination therapy produces larger favorable changes in high-density lipoprotein particles than atorvastatin monotherapy, *Vascular Health and Risk Management* 2012;8:39-44.
60. Carlson LA, Nicotinic acid and other therapies for raising high-density lipoprotein, *Current Opinions in Cardiology* 2006;21(4):336-344.
61. Sharma M, Sharma DR, Singh V, Panwar RB, Hira HS, Mohan B, Kumar N, Sharma SK, Gupta R, Evaluation of efficacy and safety of fixed dose lovastatin and niacin ER combination in Asian Indian dyslipidemic patients: a multicentric study, *Vascular Health and Risk Management* 2006;2(1):87-93.
62. The AIM-HIGH investigators, The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol: Baseline characteristics of study participants. The Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: impact on global Health outcomes (AIM-HIGH) trial, *Am Heart J* 2011;161(3):538-543.
63. Kamanna VS, Kashyap ML, Mechanism of action of niacin, *Am J of Cardiol* 2008;101(8A):20B-26B.
64. Kamanna VS, Kashyap ML, Nicotinic acid (niacin) receptor agonists: will they be useful therapeutic agents?, *Am J Cardiol* 2007;100(11A):S53-61.
65. Chow DC, Tasaki A, Ono J, Shiramizu B, Souza SA, Effect of extended-release niacin on hormone-sensitive lipase in patients with HIV-associated lipodystrophy syndrome, *Biologics: Targets &Therapy* 2008;2(4):917-921.

66. Χαρσούλης Φ. Ανασκόπηση: Ενεργοποιημένοι υποδοχείς των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων. Ο ρόλος τους στην παθογένεση μεταβολικών παθήσεων και στη δράση των θειαζολινεδιονών, *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2001;14(1):36-46.
67. Bays HE, and Rader DJ, Does nicotinic acid (niacin) lower blood pressure?, *Int J Clin Pract.* 2009;63(1): 151–159.
68. Nicholls SJ, Is niacin ineffective? Or did AIM-HIGH miss its target?, *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2012;79(1): 38-43.
69. Canner PL, Furberg CD, Terrin ML, McGovern ME, Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project), *Am J Cardiol.* 2005;95(2):254-7.
70. Sazonov V, Maccubin D, McCrary Sisk C, Canner PL, Effects of niacin on the incidence of new onset of diabetes and cardiovascular events in patients with normoglycemia and and impaired fasting glucose, *Int J Clin Practice* 2013;67:294-296.
71. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, Garg R, Johnson C, Egan D, Kostis JB, Sheps DS, Brinton EA, Effect of Niacin on Lipid and Lipoprotein Levels and Glycemic Control in Patients With Diabetes and Peripheral Arterial Disease: The ADMIT Study: a randomized trial, *JAMA* 2000;284(10):1263-1270.
72. Lee JM, Robson MD, Yu LM, Shirodaria CC, Cunnington C, Kyllintireas I, Digby JE, Bannister T, Handa A, Wiesmann F, Durrington PN, Channon KM, Neubauer S, Choudhury RP, Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study, *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19):1787-94.
73. Chrysant SG, Ibrahim M, Niacin-ER/statin combination for the treatment of dyslipidemia: Focus on low High-Density Lipoprotein cholesterol, review paper, *The Journal of Clinical Hypertension* 2006;8(7):493-499.
74. Karas SH, Kashyap ML, Knopp RH, Keller LH, Bajorunas DR, Davidson MH, Long-term safety and efficacy of a combination of niacin extended-release and simvastatin in patients with dyslipidemia: the OCEANS study, *American Journal of Cardiovascular Drugs* 2008;8(2):69-81.

75. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ, Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease, *N Engl J Med*. 2001 Nov 29;345(22):1583-92.
76. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HL, Lee JK, Grace KA, Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Extended-Release Niacin on Atherosclerosis Progression in Secondary Prevention Patients Treated With Statins, *Circulation*. 2004; 110: 3512-3517
77. Taylor AJ, Zhu D, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA, Relationship between glycemic status and progression of carotid intima-media thickness during treatment with combined statin and extended-release niacin in ARBITER 2, *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(1):159-64.
78. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Turco M, Miller M, Weissman NJ, Griffen L, Taylor AJ, The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration, *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 15;55(24):2721-6.
79. Fazio S, Guyton JR, Polis AB, Adewale AJ, Tomassini JE, Ryan NW, Tershakovec AM, Long-term safety and efficacy of triple combination ezetimibe/simvastatin plus extended-release niacin in patients with hyperlipidemia, *Am J Cardiol* 2010;105(4):487-94.
80. HPS2-THRIVE Collaborative Group, HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment, *Eur Heart J*. 2013 Feb 26. [Epub ahead of print]
81. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00461630?term=HPS2+THRIVE&rank>
82. Linke A, Sonnabend M, Fasshauer M, Höllriegel R, Schuler G, Niebauer J, Stumvoll M, Blüher M, Effects of extended-release niacin on lipid profile and adipocyte biology in patients with impaired glucose tolerance, *Atherosclerosis*. 2009;205(1):207-13.

83. Νομικός Α, Μυλωνά Ε, Νακοπούλου Λ, Απόπτωση, καρκίνος και νέες στοχευμένες θεραπείες, Αρχεία Παθολογικής Ανατομικής 2006;20(1-3):4-13.
84. Σούφρας Χ, Κούνης Ν, Απόπτωση, Αχαϊκή Ιατρική 2011;30(1):16-17
85. Ying W, NAD⁺/NADH and NADP⁺/NADPH in cellular functions and cell death: regulation and biological consequences, Antioxid Redox Signal 2008;10(2):179-206.
86. Decker P, Muller S, Modulating poly (ADP-ribose) polymerase activity: potential for the prevention and therapy of pathogenic situations involving DNA damage and oxidative stress, Curr Pharm Biotechnology 2002;3:275-283.
87. Kirkland JB, Niacin and carcinogenesis, Nutr Cancer. 2003;46(2):110-8.
88. Hageman GJ, Stierum RH. Niacin, poly(ADP-ribose) polymerase-1 and genomic stability. Mutat Res. 2001;475(1-2):45-56.
89. Boyonoski AC, Spronck JC, Gallacher LM, Jacobs MR, Shah MG, Poirier GG, Kirkland BJ, Niacin deficiency decreases bone marrow poly(ADP-ribose) and the latency of ethylnitrosourea-induced carcinogenesis in rats. J Nutr. 2002;132(1):108-114.
90. Boyonoski CA, Gallacher ML, ApsSimon MM, Jacobs MR, Shah MG, Poirier GG, Kirkland BJ, Niacin deficiency in rats increases the severity of ethylnitrosourea-induced anemia and leukopenia, J Nutr 2000;130:1102-1107.
91. Boyonoski AC, Spronck, Jacobs MR, Shah MG, Poirier GG, Kirkland BJ, Pharmacological intakes of niacin increase bone marrow poly(ADP-ribose) and the latency of ethylnitrosourea-induced carcinogenesis in rats, J Nutr. 2002;132(1):115-120.
92. Weitberg AB. Effect of nicotinic acid supplementation in vivo on oxygen radical-induced genetic damage in human lymphocytes. Mutat Res. 1989;216(4):197-201.
93. Hageman GJ, Stierum RH, van Herwijnen MH, van der Veer MS, Kleinjans JC. Nicotinic acid supplementation: effects on niacin status, cytogenetic damage, and poly(ADP-ribosylation) in lymphocytes of smokers. Nutr Cancer. 1998;32(2):113-120.
94. Brinkman TM, Karagas RM, Scott Zens M, Schned a, Reulen CR, Zeegers PM, Minerals and vitamins and the risk of bladder cancer: results from the New Hampshire study, Cancer Causes Control 2010;21:609-619.

95. Negri E, Franceschi S, Bosetti C, et al. Selected micronutrients and oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer*. 2000; 86(1):122-127.
96. Franceschi S, Bidoli E, Negri E, et al. Role of macronutrients, vitamins and minerals in the aetiology of squamous-cell carcinoma of the oesophagus. *Int J Cancer*. 2000;86(5):626-631.
97. Siassi F, Pouransari Z, Ghadirian P, Nutrient intake and esophageal cancer in the Caspian littoral of Iran: a case-control study, *Cancer Detect Prev*. 2000;24(3):295-303.
98. Gensler HL, Williams T, Huang AC, Jacobson EL. Oral niacin prevents photocarcinogenesis and photoimmunosuppression in mice. *Nutr Cancer*. 1999;34(1):36-41.
99. Gale EA, Molecular mechanisms of beta-cell destruction in IDDM: the role of nicotinamide, *Horm Res*. 1996;45 Suppl 1:39-43.
100. Gale EA, Theory and practice of nicotinamide trials in pre-type 1 diabetes, *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1996;9(3):375-9.
101. Elliott RB, Pilcher CC, Stewart A, Fergusson D, McGregor MA., The use of nicotinamide in the prevention of type 1 diabetes, *Ann N Y Acad Sci*. 1993;696:333-41.
102. Lampeter EF, Klinghammer A, Scherbaum WA, et al. The Deutsche Nicotinamide Intervention Study: an attempt to prevent type 1 diabetes. DENIS Group. *Diabetes*. 1998;47(6):980-984.
103. Reddy S, Bibby NJ, Wu D, Swinney C, Barrow G, Elliott RB, A combined casein-free-nicotinamide diet prevents diabetes in the NOD mouse with minimum insulinitis, *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;29(2):83-92.
104. Greenbaum CJ, Kahn SE, Palmer JP. Nicotinamide's effects on glucose metabolism in subjects at risk for IDDM. *Diabetes*. 1996;45(11):1631-1634.
105. Elliott RB, Chase HP, Prevention or delay of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in children using Nicotinamide, *Diabetologia*. 1991;34(5):362-5.
106. Elliott RB, Pilcher CC, Fergusson DM, Stewart AW, A population based strategy to prevent insulin-dependent diabetes using nicotinamide., *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1996;9(5):501-9.
107. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T; European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group, European Nicotinamide Diabetes

- Intervention Trial (ENDIT): a randomized controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes, *Lancet*. 2004;363(9413):925-31.
108. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial Group, Intervening before the onset of Type 1 diabetes: baseline data from the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT), *Diabetologia*. 2003;46(3):339-46.
 109. Schatz DA, Bingley PJ, Update on major trials for the prevention of type 1 diabetes mellitus: the American Diabetes Prevention Trial (DPT-1) and the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT), *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14 Suppl 1:619-22.
 110. Tang AM, Graham NH, Saah AJ, Effects of micronutrient intake on survival in Human Immunodeficiency Virus type infection 1, *Am. J of Epidemiol*. 1996;143:1244-56.
 111. Murray MF, Niacin as a potential AIDS preventive factor, *Med Hypotheses*. 1999;53(5):375-9.
 112. [No authors listed], Some vitamins associated with decreased risk of AIDS and death, *AIDS Treat News*. 1995;6:(214):3-6.
 113. Taylor EW, The oxidative stress-induced niacin sink (OSINS) model for HIV pathogenesis, *Toxicology* 2010;278(1):124-130.
 114. Murray MF, Tryptophan depletion and HIV infection: a metabolic link to pathogenesis, *Lancet Infect Dis*. 2003;3(10):644-52.
 115. Murray MF, Langan M, MacGregor RR. Increased plasma tryptophan in HIV-infected patients treated with pharmacologic doses of nicotinamide. *Nutrition*. 2001;17(7-8):654-656.
 116. Tsuda LC, da Silva MM, Machado AA, Fernandes AP, Body changes: antiretroviral therapy and lipodystrophy syndrome in people living with HIV/AIDS. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2012 Sep-Oct;20(5):847-53.
 117. Dubé PM, Wu WJ, Aberg AJ, Deeg AM, Alston-Smith LB, McGovern EM, Lee D, Shriver LS, Martinez IA, Greenwald M, Stein HJ, AIDS Clinical Trials Group A5148 study team, *Antivir Ther* 2006;11(8):1081-1089.
 118. Souza AS, Chow CD, Walsh JE, Shippey F, Pilot Study on the safety and tolerability of extended release niacin for HIV-infected patients with hypertriglyceridemia, *Hawai Medical Journal* 2010;69:122-125.
 119. Chow CD, Stein HJ, Seto BT, Mitchell C, Sriratanavitiyakul N, Grandinetti A, Gerschenson M, Shiramizu B, Souza S, Shukuma C, Short-term effects of

- extended-release niacin on endothelial function in HIV-infected patients on stable antiretroviral therapy, *AIDS* 2010;24(7):1019-1023.
120. Ying W, NAD⁺ and NADH in brain functions, brain diseases and brain aging, *Front Biosci* 2007;12:1863-1888.
121. Ying W, Wei G, Wang D, Wang Q, Tang X, Shi J, Zhang P, Lu H, Intranasal administration with NAD⁺ profoundly decreases brain injury in a rat model of transient focal ischemia, *Front Biosci* 2007;1(12):2728-2734.
122. Haar DC, Anderson DG, Hoane RM, Continuous Nicotinamide administration improves behavioral recovery and reduces lesion size following bilateral frontal controlled cortical impact injury, *Behavioural Brain Research* 2011;224(2):311-317.
123. Zheng C, Han J, Xia W, Shi S, Liu J, Ying W, NAD⁺ administration decreases ischemic brain damage partially by blocking autophagy in a mouse model of brain ischemia, *Neuroscience Letters* 2012;512(2):67-71.
124. Ieraci A, Herrera DG, Nicotinamide protects against ethanol-induced apoptotic neurodegeneration in the developing mouse brain, *PLoS Med* 2006;3:e101.
125. Feng Y, Paul IA, and LeBlanc MH, Nicotinamide reduces hypoxic ischemic brain injury in the newborn rat. *Brain Res Bull* 2006;69: 117–122.
126. Ma Y, Chen H, He X, Nie H, Hong Y, Sheng C, Wang Q, Xia W, Ying W, NAD⁺ metabolism and NAD⁺-dependent enzymes: promising therapeutic targets for neurological diseases, *Curr Drug Targets* 2012;13(2):222-229.
127. Hoffer LJ, Vitamin Therapy in Schizophrenia, *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2008;45(1):3-10.
128. Lien Y, Huang S, Liu C, Hwu H, Faraone S, Tsuang M, Chen W, A genome quantitative linkage scan of niacin skin flush response in families with schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin* 2011;39(1):68-76.
129. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Scherr PA, Tangney CC, Hebert LE, Bennett DA, Wilson RS, Aggarwal N, Dietary niacin and the risk of incident Alzheimer's disease and of cognitive decline, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(8):1093-1099.
130. Kim N, Green, Joan S, Steffan, Hilda Martinez-Coria, Xuemin Sun, Steven S. Schreiber, Leslie Michels Thompson, Frank M. LaFerla, Nicotinamide restores cognition in AD transgenic mice via a mechanism involving sirtuin

- inhibition and selective reduction of Thr231-phosphotau, *J Neurosci.* 2008; 28(45): 11500–11510.
131. Elizabeth A. Mazzio, Fran Close, and Karam F.A. Soliman' The Biochemical and Cellular Basis for Nutraceutical Strategies to Attenuate Neurodegeneration in Parkinson's Disease, *Int J Mol Sci.* 2011; 12(1): 506–569.
 132. Fukushima T. Niacin metabolism and Parkinson's disease, *Environ Health Prev Med.* 2005 Jan;10(1):3-8.
 133. Feng Zhang, Suping Wang, Li Gan, Peter S. Vosler, Yanqin Gao, Jun Chen, Protective effects and mechanisms of sirtuins in the nervous system, *Prog Neurobiol.* 2011; 95(3): 373–395.
 134. Penberthy WT, Tsunoda I. The importance of NAD in multiple sclerosis, *Curr Pharm Des.* 2009;15(1):64-99.
 135. Penberthy WT, Nicotinic acid-mediated activation of both membrane and nuclear receptors towards therapeutic glucocorticoid mimetics for treating multiple sclerosis, *PPAR Res.* 2009;2009:853707
 136. Kaneko S, Wang J, Kaneko M, Yiu G, Hurrell JM, Chitnis T, Khoury SJ, He Z, Protecting axonal degeneration by increasing nicotinamide adenine dinucleotide levels in experimental autoimmune encephalomyelitis models, *J Neurosci.* 2006;26(38):9794-804.
 137. http://el.wikipedia.org/wiki/Νόσος_του_Χάντινγκτον
 138. Tyisha Hathorn, Abigail Snyder-Keller, Anne Messer, Nicotinamide improves motor deficits and upregulates PGC-1 α and BDNF gene expression in a mouse model of Huntington's disease, *Neurobiol Dis.* 2011; 41(1): 43–50.
 139. Hakozaiki T, Minwalla L, Zhuang J, Chhoa M, Matsubara A, Miyamoto K, Greatens A, Hillebrand GG, Bissett DL, Boissy RE, The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer, *Br J Dermatol.* 2002;147(1):20-31.
 140. [No authors listed], Niacinamide. Monograph, *Altern Med Rev.* 2002;7(6):525-529.
 141. Lin F, Xu W, Guan C, Zhou M, Hong W, Fu L, Liu D, Xu A, Niacin protects against UVB radiation-induced apoptosis in cultured human skin keratinocytes, *Int J Mol Med.* 2012;29(4):593-600

142. Jacobson EL, Kim H, Kim M, Williams JD, Coyle DL, Coyle WR, Grove G, Rizer RL, Stratton MS, Jacobson MK, A topical lipophilic niacin derivative increases NAD, epidermal differentiation and barrier function in photodamaged skin, *Exp Dermatol*. 2007 Jun;16(6):490-9.
143. Hoffer A, Treatment of arthritis by nicotinic acid and Nicotinamide, *Canad M. A.J.* 1959;81: 235-238.
144. Jonas WB, Rapoza CP, Blair WF, The effect of niacinamide on osteoarthritis: a pilot study, *Inflamm Res*. 1996;45(7):330-334.
145. Muraki S, Akune T, En-Yo Y, Yoshida M, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N, Association of dietary intake with joint space narrowing and osteophytosis at the knee in Japanese men and women: the ROAD study, *Mod Rheumatol*. 2013 Mar 16. [Epub ahead of print]