

Received: 2007.01.19
Accepted: 2007.04.05
Published: 2007.05.15

Zastosowanie niacyny w terapii

Niacin in therapy

Andrzej Nagalski, Jadwiga Bryła

Zakład Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski

Streszczenie

Niacyna (kwas nikotynowy oraz amid kwasu nikotynowego) jest znaną od dawna witaminą, której niedobory pokarmowe lub będące skutkiem zaburzeń metabolicznych powodują pelagrę. Jest substratem w procesie syntezy NAD^+ i NADP^+ , koenzymów niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania metabolizmu komórki. Niacyna znalazła zastosowanie głównie w terapii zaburzonego metabolizmu lipidów i lipoprotein, będącego główną przyczyną zmian miażdżycowych w chorobach sercowo-naczyniowych. Jest najbardziej skutecznym lekiem zwiększającym w osoczu zawartość HDL i jednocześnie obniżającym stężenie kwasów tłuszczowych oraz indukujących miażdżycę triglicerydów, VLDL, LDL i Lp(a). Niacyna stymuluje wytwarzanie adiponektyny, wywołując działanie przeciwmiażdżycowe. Przeprowadzono badania potwierdzające korzystny wpływ niacyny w leczeniu migreny, jak również w zapobieganiu hiperfosfatemii związanej z niewydolnością nerek, neurodegeneracji indukowanej przez etanol oraz utraty komórek beta w cukrzycy typu 1. Ponadto niacyna podnosi stężenie tryptofanu w osoczu u pacjentów zakażonych wirusem HIV oraz wrażliwość tarczycy na napromieniowanie ^{131}I . Udowodniono również hamowanie przez niacynę inwazyjnego działania komórek nowotworowych wątroby. Należy zwrócić jednak uwagę, że preparaty dotychczas stosowane w terapii mogą mieć działanie niepożądane, takie jak: *flushing* (zaczerwienienie), zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz hepatotoksyczność, zwłaszcza podczas leczenia preparatami charakteryzującymi się długotrwałym uwalnianiem niacyny (LA). Stosowanie preparatów o przedłużonym uwalnianiu (ER) powoduje mniej skutków ubocznych. Zidentyfikowanie sprzężonego z białkiem G receptora GPR109A, pośredniczącego w hamowaniu przez niacynę lipolizy w adipocytach, jak i rozszerzeniu skórnych naczyń krwionośnych, umożliwia rozwój badań nad nowymi pochodnymi oddziałującymi z tym receptorem. W świetle powyższych danych stosowaniu preparatów niacyny w terapii musi towarzyszyć precyzyjna kontrola zarówno doboru, jak i dawki preparatów oraz monitorowanie pacjentów w celu eliminowania lub przynajmniej zmniejszenia skutków ubocznych ich działania.

Słowa kluczowe:

niacyna • kwas nikotynowy • amid kwasu nikotynowego • pelagra • metabolizm lipidów i lipoprotein • receptor HM74A • migrena • hiperfosfatemia • neurodegeneracja • antyinwazyjność • wrażliwość na napromieniowanie • HIV • cukrzyca typu 1

Summary

Niacin (nicotinic acid and nicotinamide) is a vitamin used as a source of the NAD^+ and NADP^+ coenzymes required for many metabolic processes. Its low dietary levels induce the development of pellagra. Niacin has been used for decades in the treatment of patients with disturbed lipid and lipoprotein metabolism, this being the main cause of atherosclerotic changes in cardiovascular diseases. It is still the most efficacious drug in terms of its ability to increase HDL cholesterol content accompanied by a decrease in all atherogenic lipoproteins (VLDL, LDL, and L(a)) as well as fatty acids and triglycerides. Niacin also increases adiponectin level, which might result in additional atheroprotection. There are studies confirming the beneficial action of niacin against migraine and hyperphosphatemia associated with renal failure, ethanol-induced neurodegenera-

tion, and loss of beta-cell function in type 1 diabetes. Moreover, it augments plasma tryptophan concentrations in HIV-infected patients and thyroid radiosensitivity to ^{131}I . Inhibition of the invasion of hepatoma cells has also been proven. However, it is necessary to point out that the currently applied niacin preparations might exhibit such side effects as cutaneous flushing, gastrointestinal disturbances, and hepatotoxicity, particularly during treatment with sustained-release niacin preparations. The recent discovery of the G-protein-coupled receptor GPR109A, which mediates the antilipolytic effects induced by nicotinic acid in adipocytes as well as cutaneous vasodilation, allows the development of new agents interacting with this receptor. In view of these observations, niacin therapy must be accompanied by control of the choice of niacin preparation and its dose in order to eliminate or at least limit its side effects.

Key words: niacin • nicotinic acid • nicotinamide • pellagra • lipids and lipoprotein metabolism • HM74A receptor • migraine • hyperphosphatemia • neurodegeneration • anti-invasion • radiosensitivity • HIV • type 1 diabetes

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_61/10440.pdf

Word count: 7104

Tables: –

Figures: 6

References: 99

Adres autorki: prof. dr hab. Jadwiga Bryła, Zakład Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii, Uniwersytet Warszawski, ul. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa; e-mail: bryla@biol.uw.edu.pl

Niacyna – to łatwo rozpuszczalna w wodzie i alkoholu witamina, znana również jako B3 lub PP. Termin niacyna odnosi się do kwasu nikotynowego (kwas 3-pirydoksylokarboksylowy – NA), jak i wykazującego biologiczne działanie amidu kwasu nikotynowego (NAM) (ryc. 1). Zarówno kwas nikotynowy, jak i amid kwasu nikotynowego są substratami procesu syntezy koenzymu dinukleotydu nikotynoamidoadenylowego NAD^+ i jego ufosforylowanej postaci NADP^+ [37,73].

Kwas nikotynowy krystalizuje w postaci igieł w temperaturze 235,5–236,5°C, a NAM w 129°C. Niacyna należy do najbardziej trwałych witamin, mało wrażliwych na wysokie temperatury oraz na działanie tlenu atmosferycznego, ługów, kwasów i światła [73].

ŹRÓDŁA NIACYNY W POŻYWIENIU ORAZ JEJ WCHŁANIANIE, METABOLIZM I WYDALANIE

W krajach uprzemysłowionych głównym źródłem niacyny jest mięso, zboża, warzywa strączkowe, nasiona, mleko, warzywa o zielonych liściach, ryby, a także kawa i herbata. Zarówno NA, NAM, jak i tryptofan są prekursorami NAD^+ [37]. W produktach pochodzenia roślinnego NA jest dominującą postacią niacyny [30].

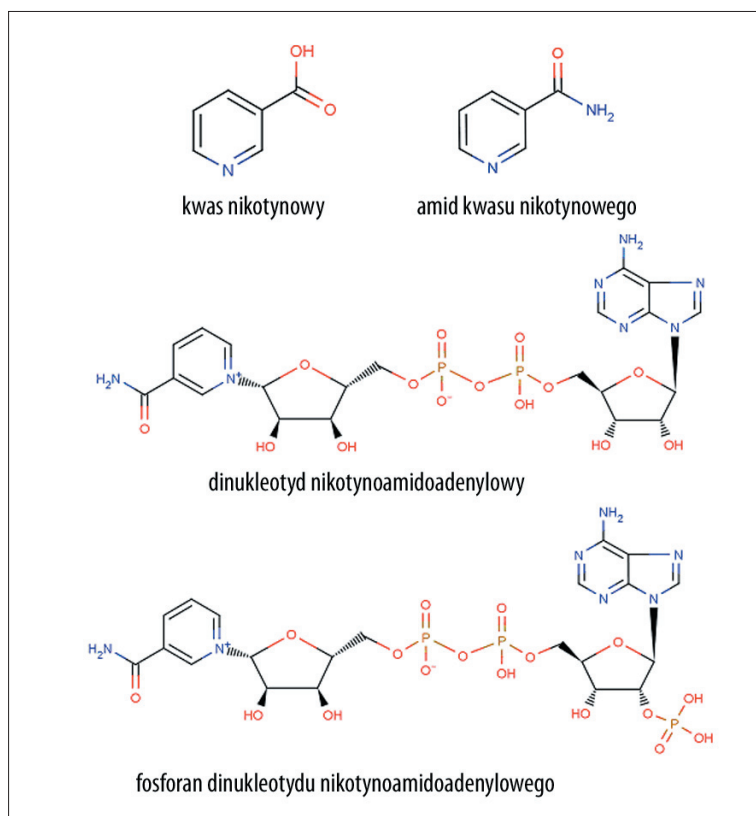
Oszacowano, że niezbędna dawka NA w pożywieniu wynosi około 15–20 mg [32]. NA i NAM są szybko wchłaniane z żołądka i jelit [37]. Większość spożywanego NA jest przekształcana w jelitach i wątrobie w NAD^+ , który może być hydrolizowany przez enzym glikohydrolazę NAD^+ (EC 3.2.2.5) z uwolnieniem NAM do krążenia, gdzie jest główną postacią niacyny krążącą we krwi. Substratami tego enzymu mogą być również NAD^+ i NADP^+ pochodzące z pokarmów zwierzęcych [30]. Większość tkanek do syntezy NAD^+ zużywa NAM, ale NA też może być wykorzystywany [36].

U ssaków nieznany jest enzym przekształcający bezpośrednio NA w NAM. Natomiast pochodzący z diety tryptofan (Trp) może zostać przekształcony w kwas chinolinowy i dalej za pośrednictwem szlaku kinurowego w rybonukleotyd kwasu nikotynowego (ryc. 2). U ludzi biosynteza niacyny z tryptofanu zapewnia odpowiedni jej poziom w organizmie [19]. W związku z tym, że większość białek zawiera około 1% tego aminokwasu, uważa się, że dzienne spożycie 100 g białka zapewnia utrzymanie odpowiedniego poziomu niacyny. Oszacowano, że średnio z 60 mg Trp może powstać 1 mg niacyny. Przekształcenie pochodzącego z diety Trp w niacynę podlega wpływom diety, hormonów, czynników genetycznych oraz indywidualnych różnic osobniczych. Niedobór witaminy B₂, B₆ i żelaza oraz zachwiana równowaga pomiędzy stężeniami aminokwasów (szczególnie nadmiar leucyny) spowalnia przekształcenie Trp w niacynę. U kobiet w trzecim trymestrze ciąży szybkość przekształcania Trp w niacynę jest zwiększona trzykrotnie [37].

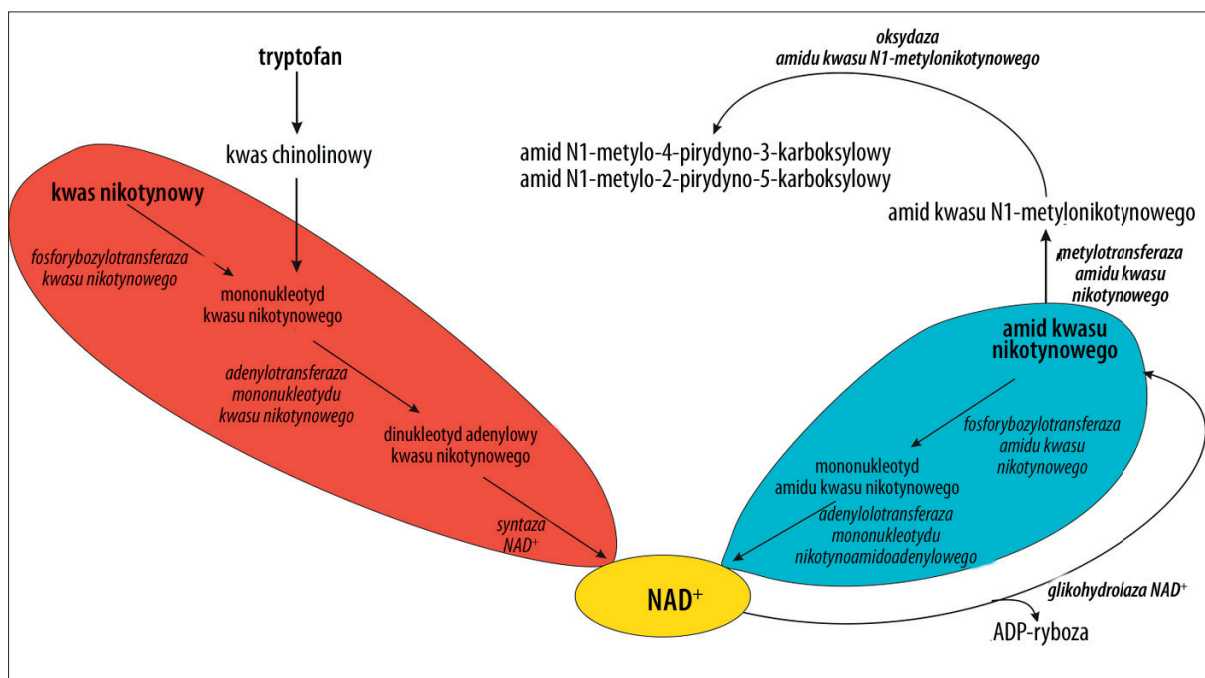
Metabolity niacyny są wydalone wyłącznie z moczem [19]. Należą do nich: amid N1-metylonikotynowy (NMN) i produkty jego utlenienia: amid N1-metylo-4-pirydyno-3-karboksylowy (4-pyr) oraz amid N1-metylo-2-pirydyno-5-karboksylowy (2-pyr) [38]. W dawkach stosowanych w leczeniu, przewyższających fizjologiczne stężenie (superphysiological doses), NAM jest w dużej mierze przekształcany w NA przez enzym deamidazę mikroflory jelitowej lub wątroby [36]. Duże dawki NA wpływają negatywnie na metabolizm jelit i wątroby [30].

KONSEKWENCJE NIEDOBORU NIACYNY

Odkrycie niacyny jako witaminy jest nierozdzielnie związane z chorobą powodowaną przez jej niedobór – pelagrą (rumień lombardzki). Na początku XVIII w. po imporcie kukurydzy z Nowego Świata do Europy w Hiszpanii wybu-



Ryc. 1. Wzory strukturalne niacyny i koenzymów zawierających amid kwasu nikotynowego



Ryc. 2. Główne szlaki metabolizmu niacyny, na podstawie [29], zmodyfikowano

chła epidemia tej choroby. Po raz pierwszy została opisana w 1735 r. przez Gaspara Casala. Zwrócił on uwagę na występowanie korelacji między spożywaniem kukurydzy pochodzącej z Ameryki i brakiem mięsa w diecie spowodowanym ubóstwem pacjentów. W Stanach Zjednoczonych pierwszy przypadek pojawił się w dopiero w 1902 r. i w przeciągu

kilku lat również choroba ta stała się epidemią. Zarobki były niskie, a ceny żywności wysokie. Hodowla zwierząt na mięso była niewielka i bez znaczenia w stosunku do ilości młynów. Kukurydza, która była wtedy podstawowym produktem żywnościowym, jest uboga w niacynę oraz w tryptofan. Dodatkowo zawarty w niej amid kwasu nikotynowe-

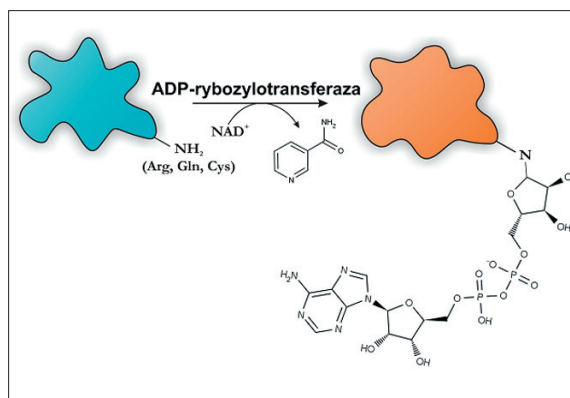
go jest niedostępny, poza metodą gotowania stosowaną przy tradycyjnym wyrobie tortilli w Meksyku (namoczenie ziaren i potem gotowanie w roztworze zawierającym związek wapnia). W obszarach miejskich kukurydza była dodatkowo mielona, co jeszcze bardziej pozbawiało ją witamin. Do 1920 r. w południowych Stanach liczba przypadków zachorowań była liczona już w setkach tysięcy. Pelagra uważana była wtedy głównie za chorobę infekcyjną. Joseph Goldberger jako pierwszy wskazał, że przyczyną jest sposób odżywiania. Wykluczył również możliwość jej dziedziczenia, mimo że w jednej trzeciej przypadków występowała w rodzinie. Pomimo braku współczesnych metod analitycznych (lub właśnie z tego powodu) Goldberger opracował całkowicie zadowalającą metodę leczenia. Dodanie mleka, jaj, mięsa, a potem także drożdży do tradycyjnej diety zapobiegało chorobie, a nawet leczyło objawy. Punktem wyjścia było dla niego opracowanie zwierzęcego modelu pelagry – psów, którym czerniał język. Objawy te ustępowały po podawaniu tryptofanu. W 1926 r. Goldberger sformułował hipotezę, że w pelagrze występuje niedobór witaminy, nazwanej przez niego G lub PP (prevention of pellagra). Zaraz po przedwczesnej śmierci Goldbergera witamina została zidentyfikowana jako kwas nikotynowy i od razu zaczęto stosować ją u chorych. Tak więc, pelagra została pokonana. Za pierwszą wyleczoną chorobę neurodegeneracyjną Goldberger był pięciokrotnie mianowany do Nagrody Nobla [94]. Pelagra była powszechna w Stanach Zjednoczonych i w niektórych krajach Europy na początku XX w. Obecnie problem pelagry prawie zniknął z krajów uprzemysłowionych, z wyjątkiem występowania w warunkach chronicznego alkoholizmu oraz zaburzeń przemian Trp. Choroba ta nadal występuje w Indiach, w części obszaru Chin i w Afryce [27].

Charakterystycznymi objawami pelagry są:

- pigmentowa wysypka rozwijająca się symetrycznie w miejscach nieosłoniętych przed promieniami słonecznymi,
- zmiany w układzie pokarmowym powodujące torsje,
- zaparcia lub biegunki,
- jasnoczerwone zabarwienie języka,
- objawy neurologiczne, takie jak: depresja, apatia, ból głowy, zmęczenie i zaniki pamięci.

Do rozwoju pelagry mogą się przyczynić także niedobory innych składników pokarmowych, o których wspomniano wcześniej oraz czynników metabolicznych spowalniających proces przekształcania Trp w niacynę. Zmniejszony dostęp Trp może mieć różne źródła. Jednym z nich jest zespół rakowiaka (carcinoid syndrome), nowotworu wydzielającego się z komórek wewnątrzwydzielniczych, które wydzielają aktywnie hormony. Komórki rakowiaka pobierają znaczną ilość Trp i przekształcają go w 5-hidroksytryptofan, a następnie w serotoninę – hormon odpowiedzialny za większość objawów tego zespołu. Powoduje to zmniejszoną dostępność Trp do syntezy niacyny [27].

Choroba Hartnapów (Hartnup's disease) jest autosomalnym recesywnym zaburzeniem transportu Trp i innych obojętnych α -aminokwasów w jelicie cienkim i w kanalikach nerkowych. Powoduje to niedobór niacyny, prowadzący do pelagry. Gen odpowiedzialny za tę chorobę koduje zależny od jonów Na^+ i niezależny od jonów Cl^- transporter aminokwasów obojętnych [79]. Również długotrwałe przyj-



Rys. 3. Reakcja katalizowana przez ADP-rybozylotransferazę

mowanie leku przeciwgruźliczego izoniazydu powoduje niedobory niacyny, ponieważ lek ten konkuruje z fosforem 5-pirydoksalu (koenzym wytwarzany z witaminy B_6) o miejsce wiązania enzymu występującego w szlaku przekształcania Trp w niacynę [27].

ROLA NIACINY W METABOLIZMIE KOMÓRKI

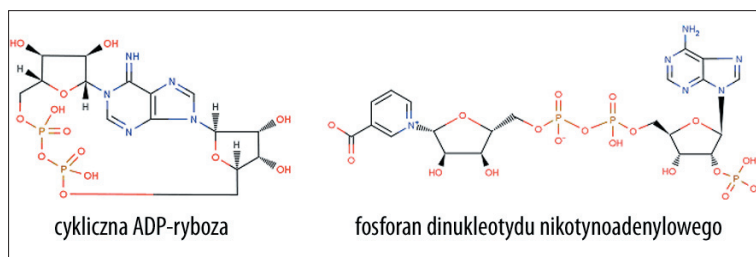
Niacyna jako źródło koenzymu w reakcjach utleniania i redukcji

Organizmy żywe dostarczają większość energii w procesie utleniania związków w reakcjach oksydo-redukcyjnych (redoks), przebiegających z udziałem NAD^+ , którego zredukowana postać jest utleniana w czasie transportu elektronów. W celu uzyskania energii NAD^+ funkcjonuje najczęściej w reakcjach degradacji (katabolizmu) węglowodanów, tłuszczu i białek. Natomiast NADP^+ bierze udział najczęściej w reakcjach biosyntezy (anabolizmu), takich jak: synteza kwasów tłuszczowych i cholesterolu [27].

NAD^+ jako substrat enzymów nieoksydoredukcyjnych

Koenzym NAD^+ jest również substratem dla trzech enzymów rozszczepiających wiązanie β -N-glikozydowe z uwolnieniem amidu kwasu nikotynamidowego. Mono ADP-rybozylotransferaza – ART (EC 2.4.2.31) oraz polimeraza poli(ADP-rybozy) – PARP (EC 2.4.2.30) katalizują przeniesienie ADP-rybozy na białka, podczas gdy cyklaza ADP-rybozy – cyklaza ADPR (EC 3.2.2.5) jest odpowiedzialna za tworzenie cyklicznej postaci ADP-rybozy, kontrolującej wewnątrzkomórkowe stężenie jonów wapnia.

Mono-ADP-rybozylacja reprezentuje potranslacyjną modyfikację białek, w której ADP-ryboza z NAD^+ jest przenoszona na Arg, Cys lub Gln (ryc. 3). Do najlepiej scharakteryzowanych ART należą bakteryjne toksyny. Toksyny cholery i krztuśca zakłócają transdukcję sygnału w komórkach ludzkich przez ADP-rybozylację reszty Arg regulatorowego białka G. Natomiast toksyna błonicy indukuje ADP-rybozylację czynnika elongacyjnego 2 u ssaków, hamując syntezę białek. Na podstawie podobieństwa składu aminokwasowego i konserwowanej struktury genów, sklonowano i scharakteryzowano dotychczas 5 różnych ART (ART1-ART5). Zgodnie z przewidzianą sekwencją aminokwasów wszystkie enzymy poza ART5 są błonowymi białkami zakotwiczonymi z udziałem reszt glikozylo-

Ryc. 4. Produkty reakcji katalizowanej przez cyklazę ADP-ryboza/glikohydrolazę NAD⁺

sfatydyloinozytolu. ART5 wykazuje zewnątrzkomórkowe umiejscowienie [28].

Mimo dobrze scharakteryzowanych właściwości molekularnych, niewiele wiadomo o roli ART w procesach biologicznych. Ekspresja ART została odkryta w wielu typach komórek i tkanek. Zidentyfikowano również wiele białek zawierających reszty ADP-rybozy. Jednak nie wiadomo z udziałem jakich enzymów zostały dołączone. U człowieka najlepiej zbadany jest ART1, natomiast biologiczne funkcje ART3, 4 i 5 są słabo scharakteryzowane. Stwierdzono ADP-rybozylację przez ART1 płytkowego czynnika wzrostu BB (PDGF-BB), neutrofilowego peptydu 1 oraz integryny $\alpha 7$. We wszystkich wymienionych przypadkach ADP-rybozylacja powoduje inaktywację białek. ART4 jest prezentowana na erytrocytach i została zidentyfikowana jako glikoproteina warunkująca określoną grupę krwi w systemie Dombrocka. Enzym ten w przeważającej mierze jest ekspresjonowany w limfatycznych i hematopoetycznych tkankach. Znalaziono go m.in. w aktywowanych ludzkich monocytach [28].

Kolejnym enzymem wykorzystującym NAD⁺ jako substrat jest polimeraza poli(ADP-rybozy). Wykryto kilka izoenzymów rodziny PARP: PARP-1, PARP-2, PARP-3 i VPARP [80]. Najlepiej zbadana jest PARP-1. Enzym ten jest związany z naprawą DNA, ekspresją genów, różnicowaniem i śmiercią komórki [7,68]. Jest aktywowany podczas uszkodzenia DNA i katalizuje powstawanie długich liniowych lub rozgałęzionych polimerów poli(ADP-rybozy) dołączanych do białka akceptorowego. Polimery te są następnie w ciągu kilku minut degradowane przez enzym glikohydrolazę poli(ADP-rybozy) (EC 3.2.1.143) [29]. Nadmierna aktywność enzymu pod wpływem stresu powodującego powstawanie uszkodzeń w DNA, prowadzi do szybkiego obniżenia zawartości NAD⁺ i ATP, co ostatecznie powoduje śmierć komórki [7]. W komórkach myszy z uszkodzonym genem PARP-1 zaobserwowano zwiększony poziom spontanicznych rearanżacji genomu i nieprawidłową, podwyższoną odpowiedź na czynniki uszkadzające DNA. Uważa się, że na funkcję PARP-1 i stabilność genomu wpływa wielkość wewnątrzkomórkowej puli NAD⁺ oraz odpowiednia ilość niacyny dostarczanej w pożywieniu [29].

Cyklaza ADP-rybozy/glikohydrolaza NAD⁺ (nukleozydaza NAD⁺) jest enzymem bifunkcyjnym, który przekształca NAD⁺ w cykliczną ADP-rybozę (cADPR) (ryc. 4) oraz hydrolizuje ten związek. Bierze również udział w katabolizmie NA. Enzym ten może również syntetyzować fosforan dinukleotydu nikotynoadenylnowego (nicotinic acid dinucleotide phosphate – NAADP) z NADP⁺ (ryc. 4). Ta liniowa cząsteczka jest wytwarzana w wyniku wymiany amidu kwasu nikotynamidowego na kwas nikotynowy. To, czy

katalizowane będzie powstawanie cADPR czy NAADP zależy od odczynu środowiska, w jakim przebiega reakcja. W kwaśnym pH, w obecności kwasu nikotynowego dominującym produktem będzie NAADP, a w obojętnym i zasadowym – cADPR [48].

Wiele doniesień wskazuje, że synteza cADPR jest regulowana przez ligandy różnych receptorów oddziałujących z białkiem G (GPCR), takich jak.: muskarynowy receptor acetylocholinowy, receptor angiotensyny II i receptor β -adrenergiczny. Wykazano, że cADPR i NAADP bardzo skutecznie uwalniają jony wapnia magazynowane wewnątrzkomórkowo w wielu rodzajach komórek zarówno pierwotniaków, roślin jak i zwierząt. Uwalnianie Ca²⁺ przez te cząsteczki uczestniczy w bardzo wielu różnych procesach, takich jak: zapłodnienie komórek, regulacja cyklu komórkowego, migracja komórek, sekrecja insuliny przez komórki B wysp Langerhansa, skurcz mięśnia, uwalnianie neuroprzekaźnika, przekazywanie sygnału przez tlenek azotu, aktywacja ekspresji genów oraz ich długotrwałego wyciszenia [97]. Mechanizm uwalniania Ca²⁺ indukowany przez te cząsteczki jest różny oraz niezależny od 1,4,5-trisfosforanu inozytolu (IP3). Kanały wapniowe wrażliwe na cADPR są podobne do receptora ryanodolinowego i uwalniają Ca²⁺ z retikulum endoplazmatycznego. Niezwykła zależność wytwarzania NAADP od pH doprowadziła do powstania hipotezy, że wrażliwe na NAADP przekazywanie sygnału przez Ca²⁺ może występować w czasie endocytozy w endosomach charakteryzujących się niską wartością pH [48,97].

Cyklaza ADPR została wyizolowana z *Aplysia californica*. Enzym ten występuje także w ssaczach homologach CD38 i CD157, które są antygenami tkankowymi. Oba są zdolne do syntezy cADPR, a CD38 także do hydrolizy cADPR z uwolnieniem ADP-rybozy [48,97]. Mimo że CD38 został zidentyfikowany jako antygen powierzchniowy limfocytów, odnaleziono go również w wielu innych tkankach zarówno pochodzenia limfatycznego jak i w mięśniach, komórkach nabłonkowych, gruczołach śliniankowych, hepatocytach, mózgu oraz w oku [24,48]. Został wykryty również na wewnętrznej stronie otoczki jądrowej hepatocytów [48]. Zidentyfikowano także homologiczną cyklazę ADPR wrażliwą na jony Zn²⁺, różniącą się od CD38. Występuje ona w płynie nasiennym, mózgu, komórkach mięśni gładkich oraz szpiku [97]. Zn²⁺ stymuluje aktywność cyklazy, natomiast hamuje aktywność glikohydrolazy NAD⁺ [99].

ZNACZENIE NIACYNY W REGULACJI METABOLIZMU LIPIDÓW I LIPOPROTEIN

Poza rolą jako witaminy w dawkach miligramowych, kwas nikotynowy ma również drugie oblicze. W dawkach gramo-

wych jest lekiem wpływającym na zawartość lipidów we krwi. W połowie XX w. kanadyjski patolog Rudolf Altschul odkrył, że kwas nikotynowy obniża stężenie cholesterolu w surowicy królików oraz hamuje odkładanie się lipidów w ścianie naczyń krwionośnych i rozwój miażdżycy u królików karmionych cholesterollem. Co więcej, po podaniu niacyny stężenie cholesterolu we krwi może być obniżane również u ludzi charakteryzujących się zarówno prawidłową jak i podwyższoną zawartością tego związku [4].

Kwas nikotynowy przyjmowany w dawkach farmakologicznych normalizuje wszystkie frakcje lipidów i lipoprotein we krwi. Wyraźnie redukuje stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) od 5 do 25%, triglicerydów o 20–50%, podczas gdy zwiększa zawartość cholesterolu HDL (HDL-C) o 15–35%. [53]. Jako jedyny spośród leków modyfikujących poziom lipidów NA obniża również stężenie lipoproteiny (a) (Lp (a)) o 20–38% [11]. Lipoproteina (a) jest wyspecjalizowaną postacią LDL zawierającą łańcuch apolipoproteiny (a) dołączony do apolipoproteiny B mostkiem disiarczkowym. Apolipoproteina (a) jest strukturalnie podobna do plazminogenu i współzawodniczo hamuje jego działanie, przyczyniając się do powstawania zakrzepu miażdżycowego. Dodatkowo, przez osłabianie rozszerzania naczyń krwionośnych i zwiększanie utleniania LDL, Lp (a) zwiększa depozycję cholesterolu w ścianie naczynia krwionośnego [92]. Powoduje to, że kwas nikotynowy jest idealny w leczeniu różnorodnych dyslipidemii, wliczając cukrzycę typu 2, niską zawartość HDL-C i hipertriglicerydemię [53].

W warunkach aterogennej dyslipidemii obserwuje się podwyższone stężenie triglicerydów, LDL i lipoprotein reszkowych (tzw. remnantów), wytwarzanych w wyniku lipolizy chylomikronów i VLDL oraz zmniejszoną zawartość HDL-C. Dyslipidemia ta bardzo często występuje jako składowa syndromu metabolicznego i jest czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz ma silny związek z patogenezą miażdżycy. Leczenie pacjentów wymaga obniżenia stężenia LDL-C, a następnie cholesterolu VLDL, IDL i LDL (ogólnie nazywanymi nie-HDL) oraz triglicerydów [53].

U pacjentów z cukrzycą typu 2 i opornością na insulinę zazwyczaj obserwuje się zmniejszoną zawartość HDL-C, przewagę małych cząstek LDL i podniesione stężenie triglicerydów. Te nieprawidłowości występują u wielu pacjentów charakteryzujących się prawidłową wartością LDL-C. Oporność na insulinę wydaje się podstawową przyczyną dyslipidemii w wyniku zwiększenia uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych z adipocytów, zmniejszonego ich transportu do mięśni szkieletowych i zwiększonego pobierania przez komórki wątroby. Oporność na insulinę wpływa również na zwiększenie aktywności wątrobowej lipazy, która jest odpowiedzialna za hydrolizę fosfolipidów występujących w LDL i HDL, prowadząc do tworzenia się tzw. małych LDL o dużej gęstości (small, dense LDL – sdLDL) i spadku frakcji HDL₂ [45]. Niacyna może jednak wpływać na stężenie glukozy i wymagać nasilenia kontroli hiperglikemii. Mimo tych niepożądanych działań stosowanie niacyny wyraźnie zmniejsza ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów u pacjentów z cukrzycą typu 2 [53].

Podawanie niacyny jest szczególnie polecane w dość rzadko występujących dyslipidemiach. Jest idealnym rozwią-

niem w leczeniu niskiego stężenia cholesterolu HDL [53], charakteryzującego się występowaniem obniżonego stężenia lipoproteiny A (hipoalfalipoproteinemii) lub cząstek HDL, czemu nie towarzyszą zaburzenia w zawartości innych frakcji lipoprotein [81]. Kolejnym przykładem jest szczególnie duża triglicerydemia ($\geq 500 \text{ mg/dL}$) [53], spowodowana przez nieprawidłowości zwiększające syntezę chylomikronów i/ lub VLDL (lipoprotein transportujących triglicerydy) albo zmniejszające ich metabolizowanie. Może to być wywołane dietą bogatą w tłuszcze lub mutacją genetyczną enzymu metabolizmu lipidów. Zmianom tym może towarzyszyć zwiększone stężenie cholesterolu w surowicy [16].

Indukowane przez NA zmiany składu lipidów w surowicy korzystnie wpływają na zmniejszanie objawów choroby wieńcowej. W badaniach klinicznych wykazano spadek postępu i przyczynianie się do ustępowania zmian miażdżycowych w sercu. Powoduje to zmniejszenie występowania stanów chorobowych oraz śmiertelności u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi [53].

Dodatkowe działanie przeciwmiażdżycowe wynika z wpływu niacyny na podwyższenie stężenia adiponektyny we krwi. Obniżone stężenie tego hormonu obserwuje się u pacjentów z otyłością, opornością na insulinę, cukrzycą typu 2 oraz z chorobami sercowo-naczyniowymi [93]. U pacjentów przyjmujących niacynę o przedłużonym działaniu (ER) zaobserwowano wzrost adiponektyny o 94%, doprowadzając niemalże do wartości obserwowanych u ludzi szczupłych. Synteza adiponektyny w adipocytach jest regulowana przez znajdujący się w promotorze element odpowiadający na receptor aktywowany proliferatorami peroksyosomów (PPAR) [93]. Wykazano, że za pośrednictwem receptorów HM74 i HM74a niacyna indukuje powstawanie prostaglandyny D₂, która następnie podlega nieenzymatycznej dehydratacji do 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandyny J₂, będącej endogennym ligandem PPAR- γ [43].

Rola niacyny w metabolizmie HDL

Niacyna jest najbardziej efektywnym związkiem farmakologicznym, zwiększającym zawartość HDL, czyli klasy lipoprotein zawierających hydrofobowy rdzeń złożony z estrów cholesterolu i triglicerydów oraz hydrofilową warstwą zewnętrzną lipoprotein, fosfolipidów i nieestryfikowanego cholesterolu [25]. Cząstki HDL działają przeciwmiażdżycowo dzięki zwrotnemu transportowi cholesterolu ze ścian naczyń do wątroby oraz właściwościom przeciwnadciśnieniowym, przeciwzapalnym, antyapoptotycznym i rozszerzającym naczynia [44]. Apo AI i apo AII są głównymi białkami HDL, stanowiącymi w przybliżeniu odpowiednio 70 i 20% całkowitej masy białek. Wątroba i jelito są głównymi organami syntetyzującymi i wydzielającymi HDL: HDL₂ (o gęstości 1,063–1,125 g/ml) oraz HDL₃ (o gęstości 1,125–1,21 g/ml). Wykorzystując metody immunochemiczne, HDL rozdzielono na dwie subfrakcje: cząstki zawierające apo AI bez apo AII (LP-AI) i cząstki zawierające zarówno apo AI jak i apo AII (LP-AI+AII). Subfrakcje te są swoiście regulowane metabolicznie, wykazują różne funkcje fizjologiczne oraz odmienne działanie w rozwoju miażdżycy [25].

Cząstki LP-AI biorą udział w uwalnianiu komórkowego cholesterolu i są efektywniejszymi donorami estrów cho-

lesterolu (CE) niż LP-AI+AII przeznaczone do zwrotnego transportu cholesterolu [74]. Pierwszym krokiem w zwrotnym transporcie cholesterolu jest wytwarzanie przez jelita i wątrobę prekursora HDL – pre- β HDL, dyskoidalnego agregatu bogatego w fosfolipidy i apolipoproteiny (apo AI i AII), który może również powstawać w wyniku działania lipazy lipoproteinowej LPL na chylomikrony i VLDL. Cholesterol wypływający z komórek tkanek obwodowych w wyniku dyfuzji lub z udziałem zależnego od ATP transportera międzybłonowego (ABCA1) zostaje zestryfikowany przez enzym acylotransferazę lecytyna: cholesterol (LCAT) do estrów cholesterolu (CE), w wyniku czego powstają sferyczne cząsteczki HDL₂, powiększające się w miarę pobierania cholesterolu i przekształcające się w HDL₃. Estryfikacja ta zapobiega ucieczce cholesterolu z HDL [78].

Mimo że niacyna była od dawna stosowana w celu zwiększenia zawartości HDL, dopiero ostatnie badania zaczynają kierować komórki mechanizm działania niacyny na metabolizm HDL. Wiadomo, że związek ten obniża szybkość katabolizmu apolipoproteiny AI, nie wpływając na szybkość jej syntezy [25]. Badania na ludzkich hepatocytach (linia Hep G2) wykazały, że niacyna zwiększa akumulację białka apo AI w medium hodowlanym rosnących komórek Hep G2, natomiast nie wpływa na syntezę *de novo* tych lipoprotein oraz ekspresję mRNA stanowiącego matrycę dla apo AI [40]. Wydaje się, że niacyna zmniejsza szybkość usuwania apo AI związanego z HDL na poziomie jeszcze niezidentyfikowanego, domniemanego, katabolicznego receptora cząstek HDL. Nie jest to jednak receptor SR-B1, selektywny w stosunku do estrów HDL-C [1]. Leczenie niacyną pacjentów charakteryzujących się niskim HDL przez 19-tygodni powoduje wzrost lipoproteiny AI o 24%, podczas gdy gemfibrozil (pochodna kwasu fibrowego stosowana w dyslipidemiach) nie wpływa znacząco na stężenie LP-AI [76]. Nie zauważono wyraźnego wpływu niacyny na wychwyt LP-AI+AII przez komórki Hep G2. Zawartość estrów cholesterolu była prawie o 78% większa w LP-AI w porównaniu z LP-AII, jednak ani niacyna ani gemfibrozil nie zmieniały wychwyty CE z LP-AI. Wyniki te sugerują, że na skutek selektywnej inhibicji, usuwania lub wychwyty LP-AI z wątroby, niacyna może wpływać na zwiększoną zawartość LP-AI we krwi [25].

Rola niacyny w metabolizmie triglicerydów i apolipoproteiny B

Wątroba jest głównym organem wydzielającym apolipoproteiny i związane z nimi lipidy [18]. Apolipoproteina B (apo B) istnieje w 2 postaciach: apo B-48 i apo B-100. Pierwsza z nich jest syntetyzowana w jelitach, gdzie uczestniczy w powstawaniu chylomikronów (CH) zawierających triglicerydy i wolny cholesterol pochodzący ze składników pożywienia. Apo B-100 jest syntetyzowana w wątrobie i wchodzi w skład lipoprotein: VLDL, IDL i LDL [92]. Cząstki VLDL pochodzące z hydrolizy lipidów, z udziałem lipoprotein tanki tłuszczowej i mięśni, są przekształcane w IDL, a potem w LDL [18]. Tylko jedna apolipoproteina jest dołączona do wymienionych cząstek. Apo B jest niezbędna do wiązania LDL do receptora (LDLR), umożliwiającą ich internalizację i pobieranie cholesterolu [92].

Wyróżniamy dwa główne mechanizmy działania niacyny na lipidy osocza i sekrecję lipoprotein zawierających apo

B. Pierwszy polega na modulacji szybkości lipolizy triglicerydów w adipocytach, a drugi na modyfikacji syntezy triglicerydów, prowadząc do zwiększonej wewnątrzkomórkowej degradacji apo B [25].

Hamowanie lipolizy triglicerydów w adipocytach

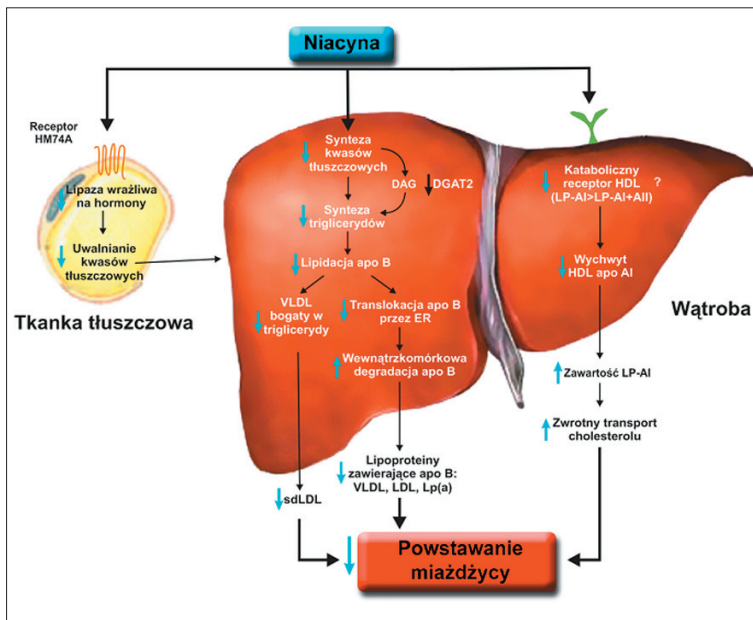
Adipocyty są wyspecjalizowane w syntezie i magazynowaniu triglicerydów oraz ich degradacji do wolnych kwasów tłuszczowych. Hydroliza triacyloglicerydów w adipocytach (lipoliza) jest katalizowana przez lipazę kontrolowaną przez hormony (HSL, EC 3.1.1.3). Enzym ten jest aktywowany przez odwracalną fosforylację w reakcji katalizowanej przez kinazę białkową A (PKA). Jest ona aktywowana przez cAMP, wytwarzany przez cyklazę adenylanową (AC), regulowaną przez stymulujące bądź hamujące białka G (G_s, G_i) dołączone do receptora oddziałującego z tym białkiem. Uwolnione w wyniku lipolizy kwasy tłuszczowe są następnie utleniane do acetyloCoA. Proces ten dostarcza energii w mięśniach szkieletowych [42,47]. Natomiast w wątrobie acetyloCoA jest prekursorem ciał ketonowych (acetonu, acetylooctanu i 3-hydroksymaślanu). Acetylooctan i 3-hydroksymaślan są małymi, rozpuszczalnymi w wodzie kwasami karboksylowymi, które stanowią źródło energii podczas długotrwałego głodzenia [87].

Miejscem działania kwasu nikotynowego w adipocytach jest receptor oddziałujący z białkiem G_i. U ludzi istnieją dwa homologiczne receptory tego typu:

- HM74 (GBR109B, GeneBank accession no. NM_006018) oraz
- HM74A (GBR109A, GeneBank accession no. NM_177551) (mysi homolog PUMA-G) [83,90,95].

HM74 charakteryzuje się podobną w 96% sekwencją nukleotydową i w 89% sekwencją aminokwasową w porównaniu z występującą w HM74A [95]. Różnica ta jest wystarczająca, żeby spowodować zmniejszone powinowactwo do niacyny HM74 [83,95]. Jednak mimo istotnie większego powinowactwa do HM74A, niacyna nie jest endogennym ligandem żadnego z receptorów [71]. Jej stężenie w organizmie jest zbyt małe, żeby istotnie wpływać na aktywność receptora HM74A, sugerowanego jako potencjalne miejsce działania nowych leków [61]. Pierwszym odkrytym endogennym ligandem receptora jest 3-hydroksymaślan. Aktywuje on receptor HM74A w stężeniach obserwowanych w surowicy podczas głodzenia oraz podobnie do NA hamuje lipolizę w adipocytach. Odkrycie to wskazuje, że 3-hydroksymaślan ma istotne znaczenie dla przetrwania głodzenia, w trakcie którego związek ten reguluje własną syntezę, zapobiegając tworzeniu się ciał ketonowych i przyczyniając się do wydajnego zużycia zapasów tłuszczu [87].

Doświadczenia z zastosowaniem linii komórkowej preadipocytów 3T3L1, zawierających retrowirusowy konstrukt eksprymujący HM74A lub HM74, wykazały prawie 100% inhibicję przez niacynę lipolizy w komórkach wyrażających białko receptora HM74A. Niacyna nie miała wpływu na kontrolne i eksprymujące HM74 komórki linii 3T3L1, wskazując na jego oddziaływanie z białkiem G_i, które pośredniczy w obniżeniu wewnątrzkomórkowego poziomu cAMP i inhibicji lipolizy [98].



Ryc. 5. Mechanizm działania niacyny na metabolizm lipidów i lipoprotein, na podstawie [25], zmodyfikowano; DAG – diacylglicerol, DGAT2 – acylotransferaza acyloCoA: diacylglicerol, apo B – apolipoproteina B, LP-AI – cząstki HDL zawierające apo AI, LP-AI+AI – cząstki HDL zawierające apo AI i apo AI, sdLDL – małe LDL o dużej gęstości, VLDL – lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości, LDL – lipoproteiny o małej gęstości; Lp (a) – lipoproteina (a), HDL – lipoproteiny o dużej gęstości

Regulacja syntezy triglicerydów i sekrecji VLDL przez wątrobę

Wewnątrzkomórkowe przemiany białka apo B odgrywają główną rolę w sekrecji lipoprotein zawierających to białko. Podlegają one określonej lokalizacji podczas translokacji przez retikulum endoplazmatyczne (ER), potranslacyjnej degradacji oraz włączania lipidów rdzeniowych do wytwarzanych cząstek VLDL [18]. Duża ilość syntetyzowanej *de novo* apo B nie jest wydzielana, lecz raczej potranslacyjnie degradowana w hepatocytach sugerując, że przedłużające się połączenie apo B z błoną ER indukuje degradację tego białka, podczas gdy szybka translokacja przez ER ułatwia sekrecję w formie cząstek VLDL. Te wewnątrzkomórkowe przemiany i proteolityczna degradacja apo B są głównie regulowane przez syntezę i dostępność lipidów oraz transfer lipidów z udziałem białka przenoszącego mikrosomalne triglicerydy (MTP).

Główną rolę w translokacji apo B pełni szybkość syntezy lipidów i dostępność apo B, warunkując sekrecję lub degradację apo B. Kwas oleinowy (który zwiększa syntezę i uwalnianie triglicerydów) stymuluje sekrecję apo B z hepatocytów poprzez ułatwienie odłączenia nowo syntetyzowanej Apo B od proteaz znajdujących się w ER i tym samym ochrania apo B przed wewnątrzkomórkową degradacją [20]. Wykazano również, że inhibicja syntezy kwasów tłuszczowych i triglicerydów hamuje sekrecję apo B [96].

W ludzkiej linii hepatocytów Hep G2 niacyna zwiększa wewnątrzkomórkową degradację apo B i tym samym obniża sekrecję tego białka do pożywki hodowlanej. Związek ten nie wpływa ani na ekspresję apo B ani pobieranie LDL przez Hep G2. W komórkach traktowanych niacyną nie obserwowano zmian aktywności białka MTP, sugerując niezakłócony transport triglicerydów do komórki. Również ocena degradacji apo B przez proteazy z zastosowaniem inhibitora ALLN (N-acetylo-leucylo-leucylo-nor-leucinalu) dowodzi, że wpływ niacyny nie zależy od działania proteaz [39].

Niacyna obniża zarówno syntezę kwasów tłuszczowych z octanu, jak i estyfikację glicerolu z udziałem kwasów tłuszczowych, podczas gdy nie wpływa na syntezę cholesterolu [39]. Główną rolę w procesie estyfikacji odgrywa mikrosomalna acylotransferaza acyloCoA: diacylglicerol (DGAT; EC 2.3.1.20) [12]. Enzym wykazujący aktywność po stronie cytosolowej retikulum endoplazmatycznego syntetyzuje triglicerydy cytoplazmatycznych lipidów odkładanych w kroplach tłuszczu, podczas gdy enzym występujący od strony światła ER jest odpowiedzialny za syntezę triglicerydów przeznaczonych do gromadzenia się w wytwarzanych VLDL [67]. W komórkach ssaczych zidentyfikowano dwa różne geny (DGAT1 i DGAT2), należące do dwóch różnych rodzin. Produkty obu genów mają podobną swoistość względem substratów [12,13,60]. DGAT1 jest ekspresjonowany głównie w jelicie cienkim, gdzie wykazuje około 90% całkowitej aktywności DGAT [8,13]. Jelitowa absorpcja triglicerydów przebiega w kilku etapach, w których pochodzące z diety TG są najpierw hydrolizowane w świetle jelita, a następnie resyntetyzowane przez enterocyty w reakcji katalizowanej przez DGAT przed włączeniem w powstające chylomikrony, transportowane do układu limfatycznego [8]. Największy poziom ekspresji DGAT2 u człowieka występuje w wątrobie i adipocytach [13]. Sugeruje się, że wysoka ekspresja DGAT2 w wątrobie odgrywa istotną rolę w syntezie triglicerydów przeznaczonych do tworzenia VLDL [54].

Bezpośredni wpływ DGAT na wewnątrzkomórkową obróbkę i sekrecję lipoprotein apo B został wykazany z użyciem szczurzej linii hepatocytów (McA-RH777), wykazujących nadekspresję ludzkiego enzymu DGAT. Zaobserwowano stymulację syntezy triglicerydów, połączoną ze zwiększoną sekrecją lipoprotein zawierających lipoproteinę apo B [49]. Analizowano również parametry kinetyczne reakcji po dodaniu niacyny i określano wartość K_m , szybkość reakcji oraz typ inhibicji enzymu [26]. Ponieważ aktywność DGAT2 jest swoście hamowana przez duże stężenie $MgCl_2$ (100 mM) [13], dodatek niacyny (3 mM) obniżał wyłącznie aktywność DGAT2, natomiast nie wpływał na aktyw-

ność DGAT1 oraz syntezę mRNA zarówno DGAT1 jak i DGAT2. Niacyna hamuje enzym DGAT2 w sposób nie-współzawodniczy i w wątrobie może prowadzić do zmniejszonej syntezy i dostępności TG dla wewnątrzkomórkowej lipidacji białek apo B oraz ich translokacji przez błonę, co w rezultacie powoduje przedwczesną degradację lipoprotein apo B [26].

NIACINA W TERAPII INNYCH ZABURZEŃ

Działanie niacyny na migreny i napięciowy ból głowy

Migrena jest schorzeniem powszechnie występującym, odmiennym w różnych krajach, wahającym się od 1,5 do 18% w populacji. W Polsce szacuje się, że na dolegliwości tego typu cierpi 10% populacji z czego 75% stanowią kobiety [85]. Mimo że poczyniono ogromne postępy w terapii ostrych bólów głowy, wielu pacjentów często przerywa leczenie z powodów nikłych efektów [21]. Jedną z nowatorskich możliwości leczenia jest doustne lub dożylnie podawanie niacyny [72]. Jednakże przyczyny skuteczności niacyny mogą być tylko rozpatrywane hipotetycznie i wymagają dalszych badań.

Niektóre z symptomów ostrych migren powstają w kompleksie naczyniowym rejonu nerwu trójdzielnego. Aktywacja tego kompleksu prowadzi do wewnątrzczaszkowego zwężenia naczyń, powodując aurę migrenową (zaburzenia widzenia) poprzedzającą ból głowy spowodowany zwężeniem zewnątrzczaszkowych naczyń i aktywacją okołonaczyniowych nerwów bólowych [75]. Niacyna przyjmowana doustnie lub dooustnie powoduje rozszerzenie naczyń podskórnych, które mogą usuwać ostre symptomy migreny w wyniku rozszerzania naczyń wewnątrzczaszkowych i zapobiegania późniejszym zwężeniom naczyń zewnątrzczaszkowych. Działanie niacyny polegające na rozszerzaniu naczyń jest wywoływane pobudzeniem do wytwarzania prostaglandyny D_2 (PGD_2) w skórze, prowadząc do wyraźnego wzrostu zawartości jej metabolitu $9\alpha,11\beta$ -PGF₂ w surowicy [56]. PGD_2 prawdopodobnie powoduje rozszerzenie tętnic wewnątrzczaszkowych, co przerywa ostry ból głowy po podaniu niacyny. Dożylnie podanie niacyny może również łagodzić ostrą fazę najbardziej powszechnego napięciowego bólu głowy [72].

Istnieją również doniesienia dotyczące profilaktycznego działania niacyny przyjmowanej doustnie każdego dnia. Ustalono, że w warunkach deficytu energii (np. zmniejszonego potencjału fosforylacyjnego) [89], niacyna powoduje utrzymanie odpowiedniego metabolizmu energetycznego w mitochondriach, na skutek zwiększania dostępu substratów kompleksu I [52]. Niacyna może także zapobiegać napięciowemu bólowi głowy przez zwiększanie mitochondrialnego metabolizmu energetycznego w mięśniach szkieletowych, co w konsekwencji powoduje zwiększanie przepływu krwi oraz dostępu tlenu. Dlatego następuje redukcja stężenia mleczanu, prowadząc do zmniejszenia epizodów napięcia mięśniowego i bólu [72]. Amid kwasu nikotynowego również obniża stężenie mleczanu i pirogronianu u więcej niż 50% u pacjentów z syndromem MELAS (mitochondrialna encefalopatia, miopatia, kwasica mleczanowa, udary) już po 3 dniach terapii [51]. Jednak ten mechanizm może się odnosić tylko do pacjentów z migreną, ponieważ zawartość mleczanu i pirogronianu są znacząco wyższe

u tych pacjentów w porównaniu z pacjentami zdrowymi oraz wykazującymi napięciowy ból głowy [62].

Kontrola przez niacynę stężenia fosforanu u hemodializowanych pacjentów

Zatrzymanie fosforanu w organizmie wywołuje chroniczne choroby nerek, gdy współczynnik filtracji kłębuszkowej GFR spada poniżej 25 ml/min [82]. Hiperfosfatemia jest obserwowana u około 50% pacjentów podtrzymywanych hemodializą [77]. Zjawisko to jest również istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju zwapnienia i zmian sercowo-naczyniowych u pacjentów poddawanych hemodializom. Ograniczenie spożycia fosforanów zapobiega pogorszeniu wydolności nerek. Działanie ochraniające ma również użycie czynników wiążących fosforan (wapnia lub aluminium), które wychwytyują go z jelita. Jednak użycie ich jest ograniczone przez niekorzystny efekt hiperkalcemii oraz toksyczności aluminium w warunkach długoterminowych hemodializ [88].

W 1988 r. Debiec i Lorenc zidentyfikowali kotransportery sodowo-fosforanowe w kanalikach nerkowych (Na/P_i2a) oraz w błonie śluzowej jelita (Na/P_i2b). Wykazano, że jelitowa absorpcja fosforanu jest skutkiem jego pasywnej dyfuzji między komórkami, przebiegającej zgodnie z gradientem stężeń oraz zależnego od jonów Na^+ transportu wbrew gradientowi stężeń w błonie śluzowej jelita. Kotransporter Na/P_i2b wiąże jony Na^+ i przenosi zarówno jedno- jak i dwuwartościowe jony fosforanowe [77]. Szczury z indukowaną przez adeninę niewydolnością nerek zostały użyte jako model do badania wpływu amidu kwasu nikotynowego na wchłanianie fosforanu przez komórkę jelit. Podawanie NAM zmniejsza ekspresję transportera Na/P_i2b w jelitach. Nie zaobserwowano wpływu NAM na inne transportery błony rąbka szczoteczkowego, takie jak np. SGLT-1 (transporter glukozy zależny od jonów sodu), a także zmian działania innych kotransporterów fosforanów zależnych od jonów sodu Na/P_i (P_iT-1 , P_iT-2). Podawanie NAM zapobiega również niewydolności nerek, charakteryzującej się zwiększonym stężeniem mocznika we krwi oraz kreatyniny w surowicy. Obniżenie przez NAM wchłaniania fosforanu przez jelita działa ochronnie na rozwijającą się niewydolność nerek [23].

Wykazano wyraźne obniżenie stężenia fosforanów w surowicy już po 2 tygodniach podawania NAM hemodializowanym pacjentom bez zmian poziomu jonów wapnia w surowicy. Również podawanie preparatów o przedłużonym uwalnianiu niacyny (ER) wykazuje działanie obniżające stężenie fosforanów [77]. A zatem NAM i NA zmniejszają również ryzyko zwapnienia naczyń u hemodializowanych pacjentów, u których stężenie fosforanów w surowicy jest podobne do występującego po podaniu czynników wiążących fosforan. Podczas dwutygodniowej przerwy w przyjmowaniu tego leku stężenie fosforanów wzrastało do wyjściowego [88].

Zapobieganie przez niacynę neurodegeneracji indukowanej przez etanol

Działanie etanolu w czasie rozwoju płodu może wywołać defekty neurodegeneracyjne określane jako: Efekt Alkoholowy Płodu (fetal alcohol effect – FAE) lub Zespół Alkoholowy

Płodu (fetal alcohol syndrome – FAS) w zależności od ostrości objawów [34] oraz rodzaju zaburzeń neurologicznych, m.in. nadpobudliwość, deficyty pamięci i uczenia, opóźnienie umysłowe, depresja i schizofrenia [22,84]. Badania epidemiologiczne wskazują, że FAS jest główną niegenetyczną przyczyną opóźnienia umysłowego [9]. Nie ma obecnie skutecznego środka leczniczego zapobiegającego lub odwracającego ten syndrom [34]. Neurony są szczególnie podatne na apoptozę indukowaną przez etanol podczas synaptogenezy [35,64], która u ludzi przebiega od 3 trymestru ciąży i trwa do kilku lat po urodzeniu [33].

W badaniach nad możliwym mechanizmem i ewentualnymi sposobami zapobiegania lub osłabienia działania etanolu na rozwijający się mózg wykorzystuje się modele zwierzęce. Przykładem tego są 7-dniowe myszy, u których rozwój mózgu jest porównywalny z mózgiem człowieka w 3. trymestrze ciąży. W mózgu myszy etanol wywołuje utratę milionów neuronów [66]. Ich apoptotyczna śmierć wydaje się skutkiem aktywacji kaspazy 3 [10,65]. NAM może wykazywać działanie neuroprotektoryjne w wyniku inhibicji kaspazy 3 i blokowania uwalniania cytochromu c z mitochondriów [15]. NAM jest także wymagany do aktywności hamowanej przez etanol Δ -6-desaturazy. Enzym ten katalizuje pierwszą reakcję związaną z metabolizowaniem egzogennych nienasyconych kwasów tłuszczowych. Wytwarzane z nich pochodne również wykazują działanie neuroprotektoryjne [17]. Po ekspozycji zwierząt na etanol skrawki mózgu wybarwione z użyciem Fluoro-Jade B pozwoliły na identyfikację rejonów mózgu szczególnie wrażliwych na etanol. Były to: przednia kora (decydująca o funkcjach poznawczych), hipokamp (zaangażowany w procesy uczenia się i pamięci) oraz wzgórze (przekazujące sygnały z receptorów do innych rejonów mózgu). Natomiast kilka dni po podaniu myszom etanolu wybarwienie NeuN, znakującym dojrzałe neurony, pozwoliło na stwierdzenie zmniejszonej liczby neuronów w porównaniu z kontrolą w podobnych rejonach mózgu. NAM w obu przypadkach zmniejszał te zmiany. Amid kwasu nikotynowego wpływał również na zniesienie wywołanych przez etanol zmian behawioralnych, takich jak: zwiększona aktywność, zmniejszone poczucie strachu oraz obniżona zdolność uczenia się i pamięci. Dane te przyczyniają się do możliwości zastosowania NAM w zapobieganiu niektórym przypadkom FAS i FAE u ludzi [34].

Wpływ niacyny przeciwko inwazyjnemu działaniu komórek nowotworowych wątroby

Komórki nowotworowe charakteryzują się nieustanną proliferacją i zdolnością do migracji. Badania dotyczące wpływu niacyny na inwazyjność komórek nowotworowych przeprowadzono na szczurzej linii komórek nowotworowych wątroby AH109A z zastosowaniem układu generującego reaktywne formy tlenu (ROS): hipoksantyny (HX) i oksydazy hipoksantynowej (XO). Zarówno kwas nikotynowy, jak i amid kwasu nikotynowego nie wpływały na proliferację komórek w stężeniu do 40 μ M. Natomiast oba związki hamowały inwazyjność powyżej stężenia 2,5 μ M, zachowując charakter liniowy do stężenia 20 μ M. Efekt ten utrzymywał się do stężenia 40 μ M.

Jest interesujące, że niacyna nie wpływała na zmianę zawartości wewnątrzkomórkowej peroksydazy, której ilość

zwiększała się po traktowaniu HX-XO. Można więc wnioskować, że działanie niacyny nie jest odpowiedzialne za hamowanie inwazyjności wywołanej przez wolne rodniki [31], w której może pośredniczyć czynnik wzrostu hepatocytów (HGF), znany jako czynnik ruchliwości komórek (motility factor). ROS zwiększają ekspresję HGF i stymulują jego autokrynowe działanie na inwazyjne komórki AH109A za pośrednictwem receptora c-Met. Wiele komórek nowotworowych ekspresuje HGF, c-Met lub oba białka jednocześnie [55]. Istnieje zatem możliwość, że niacyna hamuje wzrost inwazyjności indukowanej przez reaktywne formy tlenu w wyniku np. hamowania fosforylacji receptora wiążącego HGF [31].

Zwiększanie przez niacynę wrażliwości tarczycy na działanie 131 I

W leczeniu nadczynności i nowotworów tarczycy od dawna pomyślnie wykorzystywany jest radioaktywny jod 131 I. Jednakże, gdy dawki terapeutyczne 131 I przekroczą pewną granicę, pacjent musi zostać odizolowany, aby zapobiec naświetleniu innych osób. Wymóg ten znacznie zwiększa koszty leczenia. Dlatego wskazane jest uzyskanie tego samego lub lepszego efektu terapeutycznego przy niższych dawkach 131 I. Jednym ze sposobów osiągnięcia tego celu może być zwiększenie promieniowrażliwości tarczycy. Taka łączona terapia mogłaby zwiększyć skuteczność 131 I w leczeniu nadczynności i nowotworów nawet u pacjentów z przerzutami, którzy nie reagują na traktowanie tym izotopem [2]. Stwierdzono, że NA zwiększa wrażliwość na terapeutyczne dawki jodu radioaktywnego zarówno prawidłowej jak i powiększonej tarczycy u szczurów. Wynik działania był zależny od dawki i powiązany ze zwiększeniem przepływu krwi w tarczycy [3].

Przeanalizowano ekspresję trzech izomerycznych form syntazy tlenu azotu (NOS, EC 1.14.13.39) u szczurów traktowanych NA i 131 I. Zaobserwowano zmiany tylko izoenzymu eNOS (śródbłonkowej NOS). Wykazano, że podawanie oddzielnie NA jak i 131 I powodowało wzrost zawartości eNOS odpowiednio o 79 i 269%, natomiast po podaniu obu związków razem NA wyraźnie potęgowało działanie jodu radioaktywnego, powodując wzrost poziomu tego enzymu o 464%. Wpływ promieniowania na indukcję NOS został już potwierdzony w wielu tkankach (płuca, jelito kręte i okrężnica, mózg, jajnik oraz nerki) [2]. NOS katalizuje powstawanie NO, czynnika rozszerzającego naczynia krwionośne [41]. Co więcej, zwiększony przepływ krwi i natlenowanie [3] może pobudzać wytwarzanie reaktywnych form tlenu, co prowadzi do peroksydacji białek i lipidów u szczurów traktowanych NA i 131 I. Nie zaobserwowano jednak zmian aktywności enzymów degradujących wolne rodniki. Wytwarzanie reaktywnych form tlenu może zatem tłumaczyć zwiększone uszkodzenie tkanek, czego dowodem jest akumulacja nadtlenu [2].

Wzrost stężenia tryptofanu u pacjentów zakażonych wirusem HIV indukowany przez niacynę

Po infekcji wirusem HIV przez kilka lat rozwija się zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). Chorobie tej towarzyszy wiele słabo rozumianych zjawisk, które nie dają się bezpośrednio wyjaśnić infekcją wirusową [57]. U niektórych pacjentów pojawia się jeden lub więcej z 3 głów-

nych objawów charakterystycznych dla pelagry (zapalenie skóry, biegunka, otępienie) [59], indukowanych nadmierną utratą NAD^+ z limfocytów, postępującą wraz z rozwojem choroby. Co więcej, u osób zarażonych limfocyty po stymulacji mają osłabioną zdolność wytwarzania NAD^+ , a obniżone stężenie Trp w surowicy oraz zwiększoną ilość utlenionych metabolitów Trp szlaku biosyntezy niacyny [57]. Spadek stężenia Trp pogłębia się w miarę rozwoju choroby. Utlenianie indolowego pierścienia Trp może być katalizowane przez wątrobowy enzym 2,3-dioksygenazę L-tryptofanową (TDO). Innym indukowanym enzymem utleniającym Trp jest 2,3-dioksygenaza indolaminowa (IDO), występująca w kilku rodzajach komórek (m.in. makrofagach, komórkach dendrytycznych, ale nie w hepatocytach). Enzym ten jest odpowiedzialny za zwiększony katabolizm Trp u osób zainfekowanych HIV. Jego ekspresja jest stymulowana przez cytokiny. Najsilniejszym stymulatorem wydaje się IFN- γ , którego stężenie wzrasta po infekcji wirusem HIV. IDO charakteryzuje się niższą wartością K_m dla Trp niż TDO, co powoduje, że po indukcji enzymu utlenianie Trp zachodzi nawet w małych jego stężeniach [58]. Aminokwas ten jest niezbędny do syntezy białek, serotoniny, niacyny i NAD^+ [59].

Podawanie niacyny w postaci NAM w ilości 150-krotnie większej niż rekomendowana dzienna dawka zwiększa o około 40% zawartość Trp we krwi u pacjentów zarażonych wirusem HIV. Sugeruje to, że utrzymanie określonego poziomu NAM jest bardzo istotne u osób zakażonych tym wirusem [59].

Zapobieganie rozwojowi choroby w rodzinach z cukrzycą typu 1

Cukrzyca typu 1 jest przewlekłą chorobą metaboliczną, w której wystąpienie objawów klinicznych jest poprzedzone subklinicznym okresem rozwoju procesu autoimmunologicznego i destrukcji komórek B wysp Langerhansa [46]. Proces ten rozwija się od miesięcy po lata jako rezultat działania określonych czynników środowiskowych na genetycznie predysponowanego osobnika. Kiedy ponad 80% komórek B zostanie zniszczonych, rozwija się kliniczna postać cukrzycy. Poprzedza to nacieczenie (*insulitis*) wysp Langerhansa limfocytami T-pomocniczymi (CD4+) i cytotoksycznymi (CD8+). Pierwszym markerem immunologicznym i obecnie najbardziej czułym wskaźnikiem przyszłego rozwoju choroby są przeciwciała przeciwwyspowe (Islet-Cell Antibody, ICA). Zawartość ICA w surowicy u krewnych w linii prostej osób chorych wskazuje z 40% prawdopodobieństwem na rozwój choroby w ciągu 5 lat [63]. Przeciwciała skierowane przeciwko antygenom wysp trzustkowych, w tym ICA, nie odgrywają istotnej roli w niszczeniu komórek B. Są jedynie wskaźnikiem toczącego się procesu autoimmunologicznego [46]. Fazę przedkliniczną można wykryć również za pomocą testu oceniającego pierwszą fazę wydzielania insuliny (first phase insulin response – FPIR) [63].

Oprócz cyklosporyny i insuliny NAM był kilkakrotnie testowany jako czynnik zapobiegający rozwojowi cukrzycy typu 1. Mimo że u pacjentów nie obserwowano znaczących różnic w zmniejszaniu się stężenia ICA w surowicy w porównaniu z kontrolą, to przy podawaniu NAM następował spadek w teście FPIR. Sugerowanym mechanizmem

działania NAM w dużych dawkach (1200 mg/dzień) jest raczej ochrona komórek B przed agresją ze strony układu odpornościowego niż bezpośredni wpływ na wytwarzanie przeciwciał [63].

Wydaje się, że NAM działa ochronnie na komórki B za pośrednictwem trzech mechanizmów:

- „zmiatania” wolnych rodników tlenowych wytwarzanych przez makrofagi,
- obniżania aktywności iNOS aktywowanej przez cytokiny, co redukuje uszkodzenia powodowane przez NO [63],
- hamowania polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP), co powoduje indukcję apoptozy w leukocytach naciekających komórki B i obniżania ekspresji IFN- γ , stymulującego makrofagi do atakowania komórek B przez wolne rodniki [86].

Mimo pozytywnych wyników badań, korzystne działanie NAM w prewencji cukrzycy typu 1 nie zostało jeszcze do końca rozstrzygnięte. Potrzebne są dalsze badania z większą liczbą pacjentów [63].

STOSOWANE PREPARATY NIACYNY ORAZ DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Dostępne obecnie preparaty niacyny można podzielić na 3 rodzaje:

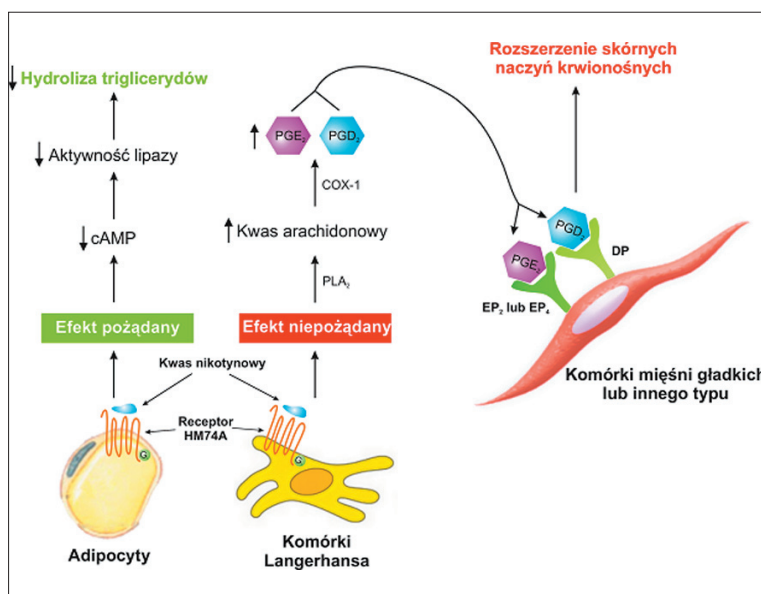
- preparaty krystaliczne charakteryzujące się natychmiastowym uwalnianiem niacyny (IR),
- preparaty o długotrwałym, kontrolowanym uwalnianiu niacyny (long acting – LA/sustained release/time release),
- preparaty o przedłużonym uwalnianiu niacyny (ER lub PR).

Niacyna IR jest sprzedawana jako suplement diety przy jej niedoborach. Produkt Niacor™ (Upsher-Smith, Minneapolis) został dopuszczony w Stanach Zjednoczonych przez US Food and Drug Administration (FDA) celem stosowania w terapii dyslipidemii. Postać IR jest szybko absorbowana i wydalana. Szczytowe stężenie w surowicy jest osiągane w czasie 30–60 min po przyjęciu doustnym. Okres metabolicznego półtrwania wynosi poniżej 1 godziny. Preparat ten jest najczęściej przyjmowany w kilku dawkach dziennie.

Postać LA charakteryzuje się opóźnioną absorpcją, co prowadzi do wzrostu czasu uwalniania zazwyczaj do ponad 12 godz. Postać LA jest bardzo wolno absorbowana i metabolizowana za pośrednictwem NAM. Z tego też powodu LA wyraźnie zwiększa ryzyko poważnej, zależnej od dawki hepatotoksyczności. Wszystkie preparaty LA są wykorzystywane w leczeniu niedoborów niacyny. Żaden z nich nie został dopuszczony przez FDA do leczenia zaburzeń metabolizmu lipidów.

Niacyna z preparatu ER jest absorbowana przez 8–12 godz. Jest to czas pośredni między działaniem postaci IR i LA i dlatego dobrze nadaje się do przyjmowania jeden raz dziennie na noc. Jeden produkt ER Niaspan™ (Kos Pharmaceuticals, Miami) jest dopuszczony przez FDA do leczenia dyslipidemii [69].

W dawkach farmakologicznych NA jest metabolizowany przez 2 szlaki. Ulega biotransformacji na skutek sprzęga-



Ryc. 6. Zróżnicowana odpowiedź na niacynę poprzez oddziaływanie z receptorem HM74A w różnych komórkach, na podstawie [70], zmodyfikowano; PLA₂ – fosfolipaza A₂, COX-1 – cyklooksygenaza typu 1, PGD₂ – prostaglandyna D₂, PGE₂ – prostaglandyna E₂, DP – receptor PGD₂, EP₂ EP₄ – receptory PGE₂

nia z glicyną w kwas nikotynurowy lub za pośrednictwem wielu reakcji oksydo-redukcyjnych prowadzi do wytworzenia NAM, który jest następnie przekształcany w NMN i ostatecznie w różne metabolity pirymidynowe [30,69]. Ze względu na małą wydajność tego szlaku preparaty IR są głównie wydane w wyniku sprzęgania z glicyną, odznaczającego się wysoką wydajnością. Niacyna ER ze średnim współczynnikiem wchłaniania, jest metabolizowana przez oba szlaki. W rezultacie obserwuje się mniejszą hepatotoksyczność przynajmniej przy dawkach 2 g dziennie lub mniejszych niż w przypadku stosowania postaci LA [69].

Mimo dowiedzionej skuteczności, używanie preparatów zawierających NA jest jednak ograniczone ze względu na występowanie działań niepożądanych, niestanowiących zagrożenia życia a jedynie dyskomfort. Stosunkowo rzadko występują poważne skutki [69].

Najczęstszym niepożądanym działaniem występującym przy stosowaniu preparatów niacyny jest nagłe zaczerwienienie, uczucie gorąca, mrowienie i swędzenie pojawiające się głównie na twarzy, ramionach i klatce piersiowej, których przyczyną jest rozszerzenie skórnych naczyń krwionośnych. Objawy tego typu są określane w literaturze angielskiej terminem *flushing*. Pojawiają się już przy stosunkowo małej dawce NA (50–100 mg) podawanego doustnie. Objawy takie rozwijają się u prawie każdego pacjenta i trwają przez około 1 godz. Przy wielokrotnym podawaniu dość szybko pojawia się tolerancja na lek (tachyfilaksja). Za działanie NA odpowiedzialny jest wspomniany już wcześniej receptor GPR109A, który ulega silnej ekspresji w adipocytach, makrofagach i innych komórkach układu odpornościowego (ryc. 6). U myszy pozbawionych receptora GPR109A (PUMA-G) nie obserwuje się tego typu działań po podaniu NA. Co więcej, transplantacja szpiku z myszy dzikich przywraca zjawisko *flushing*. Efekt hamujący te objawy ma również brak enzymu cyklooksygenazy typu 1 (COX-1), który jest konieczny do wytworzenia prostanoidów powodujących rozszerzenie naczyń krwionośnych: prostaglandyny D₂ (PGD₂) oraz prostaglandyny E₂ (PGE₂) działających za pośrednictwem receptorów związanych z białkami G:

odpowiednio DP i EP₂/EP₄. U ludzi leczonych NA obserwuje się zwiększenie stężenia tych prostanoidów i ich metabolitów w surowicy i w moczu. Spośród nich zawartość metabolitu PGD₂ – 9α,11β-PGF₂ ulega zwiększeniu w surowicy 400–800 razy. Myszy pozbawione wyżej wymienionych receptorów mają wyraźnie zmniejszony *flushing* po podaniu NA. Nie obserwuje się jednak całkowitego zniesienia tego działania, jak to się dzieje w przypadku zwierząt charakteryzujących się brakiem COX-1. Wykazano, że za zjawisko *flushing* są odpowiedzialne komórki Langerhansa naskórka [5,50]. Pod wpływem NA obserwuje się w nich zwiększenie stężenia Ca²⁺, które aktywują fosfolipazę A₂, powodując uwolnienie kwasu arachidonowego z glicerofosfolipidów błony komórkowej. Pod wpływem enzymu COX-1 powstaje z niego prostaglandyna G₂, a następnie H₂, która jest substratem syntazy prostanoidów, wytwarzającej różne biologicznie aktywne prostaglandyny, m.in. PGD₂ i PGE₂ [5,91].

Podsumowując, za *flushing* jak i za działanie antylipolityczne w adipocytach odpowiedzialny jest ten sam receptor GPR109A. Dlatego też trudno będzie znaleźć taki związek wiążący się do receptora, który rozgraniczałby działanie pożądane od niepożądanego. Potencjalnym miejscem ograniczenia działania niepożądanego mogą być enzymy syntezy prostanoidów oraz receptory DP i EP₂/EP₄ [6,70]. Związkiem redukującym objawy typu *flushing* zarówno u ludzi jak i myszy jest antagonist receptoru DP1 – MK-0524 [14]. Częściowe zmniejszenie tego zjawiska można uzyskać także po podaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych [6].

Ze względu na występowanie zjawiska *flushing* u 10–50% pacjentów stosujących niacynę IR przerywa terapię. Preparaty LA zmniejszają ten problem, ale powodują wcześniej wspomnianą hepatotoksyczność. Najlepszym rozwiązaniem jest podawanie niacyny ER, która ogranicza zarówno *flushing* (tylko 5% pacjentów przerywało terapię), jak i hepatotoksyczność [53], która w najbardziej poważnej postaci może doprowadzić do rozwoju zaburzenia czynności wątroby i może przekształcić się w encefalopatię wątrobową wymagającą transplantacji. Żółtaczka

i podwyższona zawartość transaminaz w surowicy są najczęściej spotykanymi oznakami uszkodzenia wątroby powodowanymi przez niacynę [27]. Niacyna ER eliminuje także występowanie małopłytkowości (trombocytopenii), towarzyszącej leczeniu z użyciem NAM [77].

Pośród innych działań niepożądanych częste są objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak: nudności, niestrawność, wzdęcia, torsje, biegunka i nasilenie choroby wrzodowej, zwłaszcza przy stosowaniu preparatów typu LA [27].

Kwas nikotynowy zmniejsza wrażliwość na insulinę, a w większych dawkach (>3 g/dzień) często nasila hiperglikemię u chorych na cukrzycę typu 2 [27], wymagając u 10–35% pacjentów zmian terapii hipoglikemicznej. Procent przypadków nasilonej hiperglikemii jest zwykle większy w przypadku stosowania preparatów IR niż ER. Natomiast niewiele wiadomo o działaniu preparatu LA na ten proces [53].

Wśród innych działań opisane są przypadki hiperurykemii i dny moczanowej, arytmii, tachykardii, palpacji, obniżonego ciśnienia krwi, zawrotów głowy, obrzęków, migren, bezsenności i rogowacenia ciemnego (*acantosis nigricans*) [53]. W niewielu przypadkach terapia niacyną powoduje również zaburzenia widzenia, takie jak: nieostre widzenie, obrzęk siatkówki (niedowidzenie toksyczne) i zapalenie spojówek. Jednak objawy te są odwracalne [27]. Odnotowano również występowanie miopatii w przypadku monoterapii niacyną oraz miopatii z rozpadem mięśni (rabdomyoliza) w terapii skojarzonej ze statynami [53].

W świetle powyższych danych jest oczywiste, że stosowaniu preparatów niacyny musi towarzyszyć precyzyjna kontrola zarówno doboru, jak i dawki preparatów oraz monitorowanie pacjentów celem eliminowania lub przynajmniej zmniejszenia działań niepożądanych.

PIŚMIENICTWO

- [1] Acton S., Rigotti A., Landschulz K.T., Xu S., Hobbs H.H., Krieger M.: Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science*, 1996; 271: 518–520
- [2] Agote-Robertson M., Finochietto P., Gamba C.A., Dagrosa M.A., Viaggi M.E., Franco M.C., Poderoso J.J., Juvenal G.J., Pisarev M.A.: Nicotinamide increases thyroid radiosensitivity by stimulating nitric oxide synthase expression and the generation of organic peroxides. *Horm. Metab. Res.*, 2006; 38: 12–15
- [3] Agote M., Viaggi M., Kreimann E., Krawiec L., Dagrosa M.A., Juvenal G.J., Pisarev M.A.: Influence of nicotinamide on the radiosensitivity of normal and goitrous thyroid in the rat. *Thyroid*, 2001; 11: 1003–1007
- [4] Altschul R., Hoffer A., Stephen J.D.: Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. *Arch. Biochem.*, 1955; 54: 558–559
- [5] Benyó Z., Gille A., Bennett C.L., Clausen B.E., Offermanns S.: Nicotinic acid-induced flushing is mediated by activation of epidermal langerhans cells. *Mol. Pharmacol.*, 2006; 70: 1844–1849
- [6] Benyó Z., Gille A., Kero J., Csiky M., Suchánková M.C., Nüsing R.M., Moers A., Pfeffer K., Offermanns S.: GPR109A (PUMA-G/HM74A) mediates nicotinic acid-induced flushing. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 3634–3640
- [7] Berger N.A.: Poly(ADP-ribose) in the cellular response to DNA damage. *Radiat. Res.*, 1985; 101: 4–15
- [8] Buhman K.K., Smith S.J., Stone S.J., Repa J.J., Wong J.S., Knapp F.F. Jr., Burri B.J., Hamilton R.L., Abumrad N.A., Farese R.V. Jr.: DGAT1 is not essential for intestinal triacylglycerol absorption or chylomicron synthesis. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 25474–25479
- [9] Burd L., Klug M.G., Martsof J.T., Kerbeshian J.: Fetal alcohol syndrome: Neuropsychiatric phenomics. *Neurotoxicol. Teratol.*, 2003; 25: 697–705
- [10] Carloni S., Mazzoni E., Balduini W.: Caspase-3 and calpain activities after acute and repeated ethanol administration during the rat brain growth spurt. *J. Neurochem.*, 2004; 89: 197–203
- [11] Carlson L.A.: Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *J. Intern. Med.*, 2005; 258: 94–114
- [12] Cases S., Smith S.J., Zheng Y.W., Myers H.M., Lear S.R., Sande E., Novak S., Collins C., Welch C.B., Lusis A.J., Erickson S.K., Farese R.V. Jr.: Identification of a gene encoding an acyl CoA:diacylglycerol acyltransferase, a key enzyme in triacylglycerol synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 13018–13023
- [13] Cases S., Stone S.J., Zhou P., Yen E., Tow B., Lardizabal K.D., Voelker T., Farese R.V. Jr.: Cloning of DGAT2, a second mammalian diacylglycerol acyltransferase, and related family members. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 38870–38876
- [14] Cheng K., Wu T.J., Wu K.K., Sturino C., Metters K., Gottesdiener K., Wright S.D., Wang Z., O'Neill G., Lai E., Waters M.G.: Antagonism of the prostaglandin D2 receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 6682–6687
- [15] Chong Z.Z., Lin S.H., Maiese K.: The NAD precursor nicotinamide governs neuronal survival during oxidative stress through protein kinase B coupled to FOXO3a and mitochondrial membrane potential. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2004; 24: 728–743
- [16] Citkowitz E.: Hypertriglyceridemia. <http://www.emedicine.com/med/topic2921.htm> (18.04.2007)
- [17] Das U.N.: Fetal alcohol syndrome and essential fatty acids. *PLoS Med.*, 2006; 3(5): e247; author reply e248
- [18] Davis R.A.: Cell and molecular biology of the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins by the liver. *Biochim. Biophys. Acta*, 1999; 1440: 1–31
- [19] DiPalma J.R., Thayer W.S.: Use of niacin as a drug. *Ann. Rev. Nutr.*, 1991; 11: 169–187
- [20] Dixon J.L., Furukawa S., Ginsberg H.N.: Oleate stimulates secretion of apolipoprotein B containing lipoproteins from Hep G2 cells by inhibiting early intracellular degradation of apolipoprotein B. *J. Biol. Chem.*, 1994; 269: 5080–5086
- [21] Dodick D.W.: Patient-focused migraine management: establishing needs. *Drugs Today (Barc.)* 2003; 39(Suppl.D): 3–9
- [22] Eckardt M.J., File S.E., Gessa G.L., Grant K.A., Guerri C., Hoffman P.L., Kalant H., Koob G.F., Li T.K., Tabakoff B.: Effects of moderate alcohol consumption on the central nervous system. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 1998; 22: 998–1040
- [23] Eto N., Miyata Y., Ohno H., Yamashita T.: Nicotinamide prevents the development of hyperphosphatemia by suppressing intestinal sodium dependent phosphate transporter in rats with adenine induced renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005; 20: 1378–1384
- [24] Fernandez J.E., Deaglio S., Donati D., Beusan I.S., Corno F., Aranega A., Forni M., Falini B., Malavasi F.: Analysis of the distribution of human CD38 and of its ligand CD31 in normal tissues. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 1998; 12: 81–91
- [25] Ganji S.H., Kamanna V.S., Kashyap M.L.: Niacin and cholesterol: role in cardiovascular disease. *J. Nutr. Biochem.*, 2003; 14: 298–305
- [26] Ganji S.H., Tavintharan S., Zhu D., Xing Y., Kamanna V.S., Kashyap M.L.: Niacin noncompetitively inhibits DGAT2 but not DGAT1 activity in HepG2 cells. *J. Lipid Res.*, 2004; 45: 1835–1845
- [27] Garza C.: Niacin. W: Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B-6, Vitamin B-12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline., red.: Pitkin R.M., National Academy Press; Washington, DC 1998, 123–149
- [28] Grahnert A., Friedrich M., Engeland K., Hauschildt S.: Analysis of mono-ADP-ribosyltransferase 4 gene expression in human monocytes: splicing pattern and potential regulatory elements. *Biochim. Biophys. Acta*, 2005; 1730: 173–186
- [29] Hageman G.J., Stierum R.H.: Niacin, poly(ADP-ribose) polymerase-1 and genomic stability. *Mutat. Res.*, 2001; 475: 45–56
- [30] Henderson L.M.: Niacin. *Annu. Rev. Nutr.*, 1983; 3: 289–307

- [31] Hirakawa N., Okauchi R., Miura Y., Yagasaki K.: Anti-invasive activity of niacin and trigonelline against cancer cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2005; 69: 653–658
- [32] Holman W.I., De Lange D.J.: The determination of N-methyl-2-pyridone-5-carboxylic acid in human urine. *Biochem. J.* 1950; 46: 47–49
- [33] Holmes G.L.: Morphological and physiological maturation of the brain in the neonate and young child. *J. Clin. Neurophysiol.*, 1986; 3: 209–238
- [34] Ieraci A., Herrera D.G.: Nicotinamide protects against ethanol-induced apoptotic neurodegeneration in the developing mouse brain. *PLoS Med.*, 2006; 3: e101
- [35] Ikonomidou C., Bittigau P., Ishimaru M.J., Wozniak D.F., Koch C., Genz K., Price M.T., Stefovská V., Horster F., Tenkova T., Dikranian K., Olney J.W.: Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science*, 2000; 287: 1056–1060
- [36] Jackson T.M., Rawling J.M., Roebuck B.D., Kirkland J.B.: Large supplements of nicotinic acid and nicotinamide increase tissue NAD⁺ and poly(ADP-ribose) levels but do not affect diethylnitrosamine-induced altered hepatic foci in Fischer-344 rats. *J. Nutr.*, 1995; 125: 1455–1461
- [37] Jacob R.A., Swendseid M.E.: Niacin. W: *Present Knowledge in Nutrition*, 7th Edition, red.: E.E. Ziegler, L.J. Filer, ILSI Press, Washington DC 1996, 184–190
- [38] Jacob R.A., Swendseid M.E., McKee R.W., Fu C.S., Clemens R.A.: Biochemical markers for assessment of niacin status in young men: urinary and blood levels of niacin metabolites. *J. Nutr.*, 1989; 119: 591–598
- [39] Jin F.Y., Kamanna V.S., Kashyap M.L.: Niacin accelerates intracellular apo B degradation by inhibiting triacylglycerol synthesis in human hepatoblastoma (Hep G2) cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1999; 19: 1051–1059
- [40] Jin F.Y., Kamanna V.S., Kashyap M.L.: Niacin decreases removal of high density lipoprotein apolipoprotein A-I but not cholesterol ester by Hep G2 cells. Implications for reverse cholesterol transport. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997; 17: 2020–2028
- [41] Jordan B.F., Sonveaux P., Feron O., Gregoire V., Beghein N., Gallez B.: Nitric oxide-mediated increase in tumor blood flow and oxygenation of tumors implanted in muscles stimulated by electric pulses. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2003; 55: 1066–1073
- [42] Karpe F., Frayn K.N.: The nicotinic acid receptor – a new mechanism for an old drug. *Lancet*, 2004; 363: 1892–1894
- [43] Knowles H.J., te Poole R.H., Workman P., Harris A.L.: Niacin induces PPARgamma expression and transcriptional activation in macrophages via HM74 and HM74a-mediated induction of prostaglandin synthesis pathways. *Biochem. Pharmacol.*, 2006; 71: 646–656
- [44] Kontush A., Chapman M.J.: Antiatherogenic small, dense HDL – guardian angel of the arterial wall? *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, 2006; 3: 144–153
- [45] Krauss R.M.: Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27: 1496–1504
- [46] Krętkowski A.: Współczesne poglądy na etiopatogenezę cukrzycy typu 1. *Diabetologia Dośw. Klin.*, 2003; 3: 395–406
- [47] Lafontan M., Berlan M.: Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights? *Trends Pharmacol. Sci.*, 2003; 24: 276–283
- [48] Lee H.C.: Physiological functions of cyclic ADP-ribose and NAADP as calcium messengers. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2001; 41: 317–345
- [49] Liang J.J., Oelkers P., Guo C., Chu P.C., Dixon J.L., Ginsberg H.N., Sturley S.L.: Overexpression of human diacylglycerol acyltransferase 1, acyl-CoA:cholesterol acyltransferase 1, or acyl-CoA:cholesterol acyltransferase 2 stimulates secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins in McA-RH7777 cells. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 44938–44944
- [50] Maciejewski-Lenoir D., Richman J.G., Hakak Y., Gaidarov I., Behan D.P., Connolly D.T.: Langerhans cells release prostaglandin D2 in response to nicotinic acid. *J. Invest. Dermatol.*, 2006; 126: 2637–2646
- [51] Majamaa K., Rusanen H., Remes A.M., Pyhtinen J., Hassinen I.E.: Increase of blood NAD⁺ and attenuation of lactacidemia during nicotinamide treatment of a patient with MELAS syndrome. *Life Sci.*, 1996; 58: 691–699
- [52] Marriage B., Clandinin M.T., Glerum D.M.: Nutritional cofactor treatment in mitochondrial disorders. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2003; 103: 1029–1038
- [53] McKenney J.: New perspectives on the use of niacin. *Arch. Intern. Med.*, 2004; 164: 697–705
- [54] Meegalla R.L., Billheimer J.T., Cheng D.: Concerted elevation of acyl-coenzyme A:diacylglycerol acyltransferase (DGAT) activity through independent stimulation of mRNA expression of DGAT1 and DGAT2 by carbohydrate and insulin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002; 298: 317–323
- [55] Miura Y., Kozuki Y., Yagasaki K.: Potentiation of invasive activity of hepatoma cells by reactive oxygen species is mediated by autocrine/paracrine loop of hepatocyte growth factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 305: 160–165
- [56] Morrow J.D., Parsons W.G. III, Roberts L.J. II: Release of markedly increased quantities of prostaglandin D2 *in vivo* in humans following the administration of nicotinic acid. *Prostaglandins*, 1989; 38: 263–274
- [57] Murray M.F.: Niacin as a potential AIDS preventive factor. *Med. Hypotheses*, 1999; 53: 375–379
- [58] Murray M.F.: Tryptophan depletion and HIV infection: a metabolic link to pathogenesis. *Lancet. Infect. Dis.*, 2003; 3: 644–652
- [59] Murray M.F., Langan M., MacGregor R.R.: Increased plasma tryptophan in HIV-infected patients treated with pharmacologic doses of nicotinamide. *Nutrition*, 2001; 17: 654–656
- [60] Oelkers P., Behari A., Cromley D., Billheimer J.T., Sturley S.L.: Characterization of two human genes encoding acyl coenzyme A:cholesterol acyltransferase-related enzymes. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 26765–26771
- [61] Offermanns S. The nicotinic acid receptor GPR109A (HM74A or PUMA-G) as a new therapeutic target. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2006; 27: 384–390
- [62] Okada H., Araga S., Takeshima T., Nakashima K.: Plasma lactic acid and pyruvic acid levels in migraine and tension-type headache. *Headache*, 1998; 38: 39–42
- [63] Olmos P.R., Hodgson M.I., Maiz A., Manrique M., De Valdes M.D., Foncea R., Acosta A.M., Emmerich M.V., Velasco S., Muniz O.P., Oyarzun C.A., Claro J.C., Bastias M.J., Toro L.A.: Nicotinamide protected first-phase insulin response (FPIR) and prevented clinical disease in first-degree relatives of type-1 diabetics. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2006; 71: 320–333
- [64] Olney J.W., Ishimaru M.J., Bittigau P., Ikonomidou C.: Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Apoptosis*, 2000; 5: 515–521
- [65] Olney J.W., Tenkova T., Dikranian K., Muglia L.J., Jermakowicz W.J., D'Sa C., Roth K.A.: Ethanol-induced caspase-3 activation in the *in vivo* developing mouse brain. *Neurobiol. Dis.*, 2002; 9: 205–219
- [66] Olney J.W., Tenkova T., Dikranian K., Qin Y.Q., Labruyere J., Ikonomidou C.: Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration in the developing C57BL/6 mouse brain. *Brain Res. Dev. Brain. Res.*, 2002; 133: 115–126
- [67] Owen M.R., Corstorphine C.C., Zammit V.A.: Overt and latent activities of diacylglycerol acyltransferase in rat liver microsomes: possible roles in very-low-density lipoprotein triacylglycerol secretion. *Biochem. J.*, 1997; 323: 17–21
- [68] Pieper A.A., Verma A., Zhang J., Snyder S.H.: Poly (ADP-ribose) polymerase, nitric oxide and cell death. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1999; 20: 171–181
- [69] Piepho R.W.: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of agents proven to raise high-density lipoprotein cholesterol. *Am. J. Cardiol.*, 2000; 86: 35L–40L
- [70] Pike N.B.: Flushing out the role of GPR109A (HM74A) in the clinical efficacy of nicotinic acid. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 3400–3403
- [71] Pike N.B., Wise A.: Identification of a nicotinic acid receptor: is this the molecular target for the oldest lipid-lowering drug? *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2004; 5: 271–275
- [72] Prousky J., Seely D.: The treatment of migraines and tension-type headaches with intravenous and oral niacin (nicotinic acid): systematic review of the literature. *Nutr. J.*, 2005; 4: 3
- [73] Radziwon K.B.: Witamina PP http://www.zdrowie.med.pl/witaminy/witpp_1.html (18.04.2007)
- [74] Rinninger F., Kaiser T., Windler E., Greten H., Fruchart J.C., Castro G.: Selective uptake of cholesterol esters from high-density lipoprotein-derived LpA-I and LpA-I:A-II particles by hepatic cells in culture. *Biochim. Biophys. Acta*, 1998; 1393: 277–291
- [75] Sahai-Srivastava S., Cowan R., Ko D.Y.: Pathophysiology and treatment of migraine and related headache. <http://www.emedicine.com/neuro/topic517.htm> (18.04.2007)

- [76] Sakai T., Kamanna V.S., Kashyap M.L.: Niacin but not gemfibrozil, selectively increases LP-AI, a cardioprotective subfraction of HDL, in patients with low HDL cholesterol. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001; 21: 1783–1789
- [77] Sampathkumar K., Selvam M., Sooraj Y.S., Gowthaman S., Ajeshkumar R.N.: Extended release nicotinic Acid – a novel oral agent for phosphate control. *Int. Urol. Nephrol.*, 2006; 38: 171–174
- [78] Sampietro T., Bigazzi F., Dal Pino B., Puntoni M., Bionda A.: HDL: the 'new' target of cardiovascular medicine. *Int. J. Cardiol.*, 2006; 108: 143–154
- [79] Sekulovic L.K., Karadaglic D., Stojanov L.: Hartnup disease. <http://www.emedicine.com/derm/topic713.htm> (18.04.2007)
- [80] Shall S., de Murcia G.: Poly(ADP-ribose) polymerase-1: what have we learned from the deficient mouse model? *Mutat. Res.*, 2000; 460: 1–15
- [81] Singh V.N., Citkowitz E.: Low HDL cholesterol (hypoalphalipoproteinemia). <http://www.emedicine.com/med/topic3368.htm> (18.04.2007)
- [82] Slatopolsky E., Robson A.M., Elkan I., Bricker N.S.: Control of phosphate excretion in uremic man. *J. Clin. Invest.*, 1968; 47: 1865–1874
- [83] Soga T., Kamohara M., Takasaki J., Matsumoto S., Saito T., Ohishi T., Hiyama H., Matsuo A., Matsushime H., Furuichi K.: Molecular identification of nicotinic acid receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 303: 364–369
- [84] Sokol R.J., Delaney-Black V., Nordstrom B.: Fetal alcohol spectrum disorder. *JAMA* 2003; 290: 2996–2999
- [85] Stepień A., Prusiński A., Suwała A.: Wybrane dane epidemiologiczne występowania migreny w Polsce. *Ból*, 2003, tom 4, nr 3 (Abstract)
- [86] Suarez-Pinzon W.L., Mabley J.G., Power R., Szabo C., Rabinovitch A.: Poly (ADP-ribose) polymerase inhibition prevents spontaneous and recurrent autoimmune diabetes in NOD mice by inducing apoptosis of islet-infiltrating leukocytes. *Diabetes.*, 2003; 52:1683–1688
- [87] Taggart A.K., Kero J., Gan X., Cai T.Q., Cheng K., Ippolito M., Ren N., Kaplan R., Wu K., Wu T.J., Jin L., Liaw C., Chen R., Richman J., Connolly D., Offermanns S., Wright S.D., Waters M.G.: (D)-beta-Hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor PUMA-G. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 26649–26652
- [88] Takahashi Y., Tanaka A., Nakamura T., Fukuwatari T., Shibata K., Shimada N., Ebihara I., Koide H.: Nicotinamide suppresses hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 2004; 65: 1099–1104
- [89] Tepper S.J., Rapoport A., Sheftell F.: The pathophysiology of migraine. *Neurologist*, 2001; 7: 279–286
- [90] Tunaru S., Kero J., Schaub A., Wufka C., Blaukat A., Pfeffer K., Offermanns S.: PUMA-G and HM74 are receptors for nicotinic acid and mediate its anti-lipolytic effect. *Nat. Med.*, 2003; 9: 352–355
- [91] Ueno N., Murakami M., Tanioka T., Fujimori K., Tanabe T., Urade Y., Kudo I.: Coupling between cyclooxygenase, terminal prostanoid synthase, and phospholipase A2. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276:34918–34927
- [92] Walldius G., Jungner I.: Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J. Intern. Med.*, 2004; 255: 188–205
- [93] Westphal S., Borucki K., Taneva E., Makarova R., Luley C.: Adipokines and treatment with niacin. *Metabolism*, 2006; 55: 1283–1285
- [94] Williams A., Ramsden D.: Nicotinamide: a double edged sword. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2005; 11: 413–420
- [95] Wise A., Foord S.M., Fraser N.J., Barnes A.A., Elshourbagy N., Eilert M., Ignar D.M., Murdock P.R., Stepkowski K., Green A., Brown A.J., Dowell S.J., Szekeres P.G., Hassall D.G., Marshall F.H., Wilson S., Pike N.B.: Molecular identification of high and low affinity receptors for nicotinic acid. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 9869–9874
- [96] Wu X., Sakata N., Lui E., Ginsberg H.N.: Evidence for a lack of regulation of the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoprotein from HepG₂ cells by cholesteryl ester. *J. Biol. Chem.*, 1994; 269: 12375–12382
- [97] Xie G.H., Rah S.Y., Kim S.J., Nam T.S., Ha K.C., Chae S.W., Im M.J., Kim U.H.: ADP-ribosyl cyclase couples to cyclic AMP signaling in the cardiomyocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 330: 1290–1298
- [98] Zhang Y., Schmidt R.J., Foxworthy P., Emkey R., Oler J.K., Large T.H., Wang H., Su E.W., Mosior M.K., Eacho P.L., Cao G.: Niacin mediates lipolysis in adipose tissue through its G-protein coupled receptor HM74A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 334: 729–732
- [99] Zielinska W., Barata H., Chini E.N.: Metabolism of cyclic ADP-ribose: Zinc is an endogenous modulator of the cyclase/NAD glycohydrolase ratio of a CD38-like enzyme from human seminal fluid. *Life. Sci.*, 2004; 74: 1781–1790