

Sveučilište u Splitu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Odjel za kemiju

Ivana Pavlović

**BIOKEMIJA NIACINA I UČINAK KOD
DISLIPIDEMIJE**

Završni rad

Split, 2024.

Ovaj rad, izrađen na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Splitu, pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Viljemke Bučević Popović predan je na ocjenu Odjelu za kemiju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Splitu radi stjecanja zvanja prvostupnica biologije i kemije.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Splitu

Završni rad

Prirodoslovno-matematički fakultet

Odjel za kemiju

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Hrvatska

BIOKEMIJA NIACINA I UČINAK U DISLIPIDEMIJI

Ivana Pavlović

Niacin, poznat i kao vitamin B3, ključan je za ljudski metabolizam kao prekursor koenzima NAD(H) i NADP(H). Ovi koenzimi sudjeluju u preko 400 enzimskih reakcija, uključujući metabolizam glukoze, masnih kiselina i kolesterola. Niacin se može unositi prehranom ili sintetizirati iz triptofana. Biosinteza NAD⁺ odvija se kroz *de novo* sintezu, Preiss-Handlerov put i Salvage put, te recikliranje NAD⁺ kako bi se održale optimalne razine niacina u stanicama. Nedostatak niacina može uzrokovati pelagru i ostale bolesti s ozbiljnim posljedicama. Niacin se koristi za liječenje dislipidemije, jer snižava LDL-kolesterol i trigliceride te povećava HDL-kolesterol. Iako su moguće nuspojave poput crvenila kože i probavnih smetnji, moderni pripravci s produljenim oslobađanjem smanjuju te nuspojave. Niacin ostaje važan lijek u prevenciji i liječenju kardiovaskularnih bolesti te pokazuje potencijal za širu medicinsku primjenu.

Ključne riječi: niacin, nikotinamid, vitamin B3, dislipidemija

Rad je pohranjen u knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu

Rad sadrži: 29 stranica, 6 grafičkih prikaza i 26 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Mentor: izv. prof. dr. sc. Viljemka Bučević Popović

Ocjenjivači: izv. prof. dr.sc. Viljemka Bučević Popović

izv. prof. dr.sc. Stjepan Orhanović

izv. prof.dr.sc. Matilda Šprung

Rad prihvaćen: 17. rujna 2024.

Basic documentation card

University of Split

Bachelor thesis

Faculty of Science

Department of Chemistry

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Croatia

NIACIN BIOCHEMISTRY AND EFFECTS IN DYSLIPIDEMIA

Ivana Pavlović

Niacin, also known as vitamin B3, is essential for human metabolism as a precursor of the coenzymes NAD(H) and NADP(H). These coenzymes participate in over 400 enzymatic reactions, including the metabolism of glucose, fatty acids, and cholesterol. Niacin can be obtained from diet or synthesized from tryptophan. NAD⁺ biosynthesis occurs through *de novo* synthesis, the Preiss-Handler pathway, and the Salvage pathway, as well as NAD⁺ recycling to maintain optimal niacin levels in cells. Niacin deficiency can lead to pellagra and other serious diseases. Niacin is used to treat dyslipidemia by lowering LDL cholesterol and triglycerides and raising HDL cholesterol. Although side effects such as skin flushing and digestive issues are possible, modern extended-release formulations reduce these effects. Niacin remains an important drug in the prevention and treatment of cardiovascular diseases and shows potential for broader medical applications.

Keywords: niacin, nicotinamide, Vitamin B3, dyslipidemia

Thesis deposited in the library of Faculty of Science, University of Split

Thesis consists of: 29 pages, 6 figures and 26 references, original in: Croatian

Mentor: Viljemka Bučević Popović, Ph.D. Associate Professor

Reviewers: PhD Viljemka Bučević Popović, Associate professor

PhD Stjepan Orhanović, Associate professor

PhD Matilda Šprung Associate professor

Thesis accepted: September 17, 2024

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. STRUKTURA NIACINA	3
3. BIOSINTEZA NIACINA	5
3.1. De novo sinteza niacina iz triptofana.....	5
3.2. Biosinteza NAD	6
3.3. Recikliranje NAD+	8
4. ULOGA NIACINA U ORGANIZMU.....	10
4.1. Reakcije u kojima sudjeluju kofaktori NAD ⁺ /NADP ⁺	10
4.2. Bolesti povezane s nedostatkom niacina	11
4.3. Niacin kao lijek	12
5. NIACIN I DISLIPIDEMIJA.....	14
5.1. Dislipidemija	14
5.2. Niacin kao lijek za dislipidemiju	15
5.3. Utjecaj niacina na LDL- i HDL-kolesterol.....	15
6. POTENCIJALNA TOKSIČNOST NIACINA.....	17
7. ZAKLJUČAK	19
LITERATURA	20
PRILOZI	23
Kazalo kratica	23

1. UVOD

Niacin, poznat i kao vitamin B3, jedan je od ključnih nutrijenata koji obuhvaća dva vitamena, a to su: nikotinska kiselina i nikotinamid [1]. Ovi oblici niacina igraju važnu ulogu u tijelu kao prekursori koenzima NAD(H) (nikotinamid-adenin-dinukleotid) i NADP(H) (nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat), koji sudjeluju u preko 400 enzimskih reakcija, uključujući one povezane sa metaboliziranjem glukoze, masnih kiselina i kolesterola [8]. Ovi koenzimi služe kao prijenosnici elektrona, omogućuju tijelu efikasno iskorištenje energije iz hrane i održavaju redoks-ravnotežu što je ključno za normalno funkcioniranje organizma [4] [10].

U tijelu, niacin se sintetizira iz aminokiseline triptofana kroz kompleksni metabolički put poznat i kao kinureninski put [5] [7]. Unos niacina ostvaruje se i konzumiranjem namirnica bogatih proteinima kao što su: meso, riba, mahunarke i žitarice [8]. Kada je unos namirnica bogatih niacinom nizak, povećava se biosinteza niacina iz triptofana kako bi se održala zadovoljavajuća razina niacina u organizmu. Međutim, ovaj proces vremenom postaje nedovoljan ako se prehranom ne unosi dovoljno triptofana [7]. Nedovoljne količine niacina u organizmu mogu dovesti do ozbiljnih zdravstvenih problema, od kojih je najpoznatija pelagra - bolest karakterizirana dermatitisom, proljevom i demencijom [6] [8].

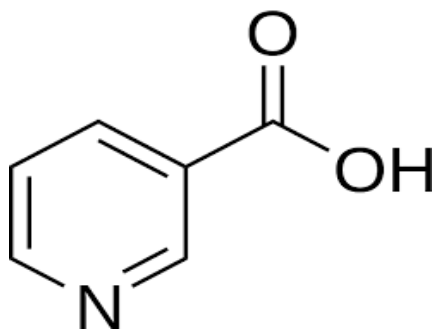
Jedno od najznačajnijih područja primjene niacina kao lijeka je u tretmanu dislipidemije. Dislipidemiju definiramo kao stanje abnormalnih razina lipida u krvi, što uključuje povišen LDL-kolesterol i trigliceride, a smanjen HDL-kolesterol [12] [13]. Dislipidemija predstavlja jedan od glavnih čimbenika za razvoj kardiovaskularnih bolesti [14]. Niacin je jedan od lijekova koji može značajno povisiti razine HDL-kolesterola, dok istovremeno smanjuje razine LDL-kolesterola i triglicerida čime doprinosi normalizaciji lipidnog profila i smanjenju aterosklerotskog plaka [12].

Iako se niacin već 50 godina koristi u liječenju dislipidemije, njegova primjena je do danas bila ograničena zbog nuspojava posebice ako se koristi u visokim dozama [12]. Nuspojave mogu uključivati crvenilo kože, probavne smetnje te potencijalna oštećenja jetre što naglašava važnost pravilnog doziranja i medicinskog nadzora pri njegovoj upotrebi kao suplementa ili lijeka [20]. Također, suvremeni pripravci niacina s produljenim oslobađanjem i poboljšanim sigurnosnim profilom imaju manje nuspojava te omogućavaju bolju podnošljivost i učinkovitost terapije [21].

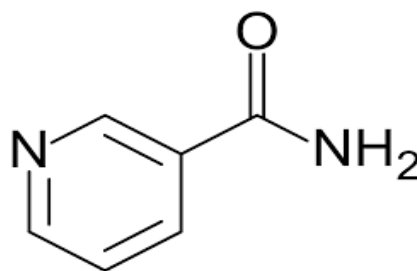
Cilj ovog rada je pružiti pregled kemijske strukture niacina, njegove biosinteze, fiziološke funkcije, terapijskih učinaka i potencijalnih rizika. Fokus će biti na detaljnom istraživanju uloge niacina u liječenju dislipidemije. Analizirat će se njegov mehanizam djelovanja i učinkovitost te potencijalne nuspojave i mjere za njihovo smanjenje. Ovakav sveobuhvatni pregled pružit će uvid u optimalno korištenje niacina kao terapijskog sredstva u dislipidemiji.

2. STRUKTURA NIACINA

Niacin, poznat i kao vitamin B3 obuhvaća dva vitamera: nikotinsku kiselinu (niacin) i nikotinamid. Oba se sastoje od piridinskog prstena vezanog za karboksilnu ili karboksamidnu skupinu [1].



Slika 1. Kemijska struktura
nikotinske kiseline [22]

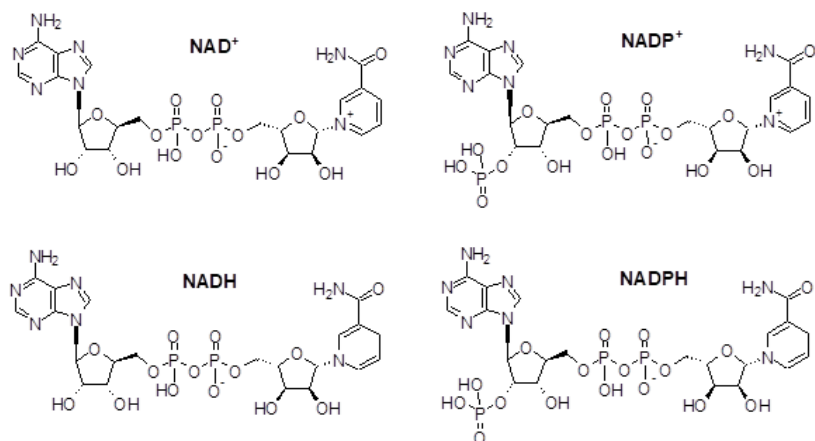


Slika 2. Kemijska struktura
nikotinamida [23]

Obje strukture dolaze u obliku bezbojne kristalne tvari. Nikotinska kiselina je slabo topljiva u vodi i etanolu dok je nikotinamid dobro topljiv u vodi i umjereno u etanolu. Oba oblika su vrlo stabilna u suhim uvjetima, a nikotinamid u otopini, u prisustvu kiselina ili baza, može hidrolizirati i davati nikotinsku kiselinu [1].

Nikotinska kiselina zbog svoje amfoternosti postoji u obliku zwitter iona. Pri visokom pH karboksilni kisik će biti negativno nabijen, a pri niskom pH dušik piridinskog prstena imat će pozitivan naboj. Prema tome, u ovisnosti o pH tvorit će soli s kiselinama ili bazama [1].

Glavni metabolički aktivni oblici vitamina B3 u tijelu su koenzimi NAD(H) i NADP(H). Iako su strukturno vrlo slični njihove uloge u organizmu se znatno razlikuju. NADH, nastao iz NAD⁺, prenosi elektrone do elektron-transportnog lanca u procesu oksidativne fosforilacije kojim se proizvodi ATP. S druge strane, NADPH ima ulogu reducensa i sudjeluje u brojnim biosintezama u organizmu kao što su: sinteza masnih kiselina, kolesterola, steroidnih hormona i brojne druge [2].



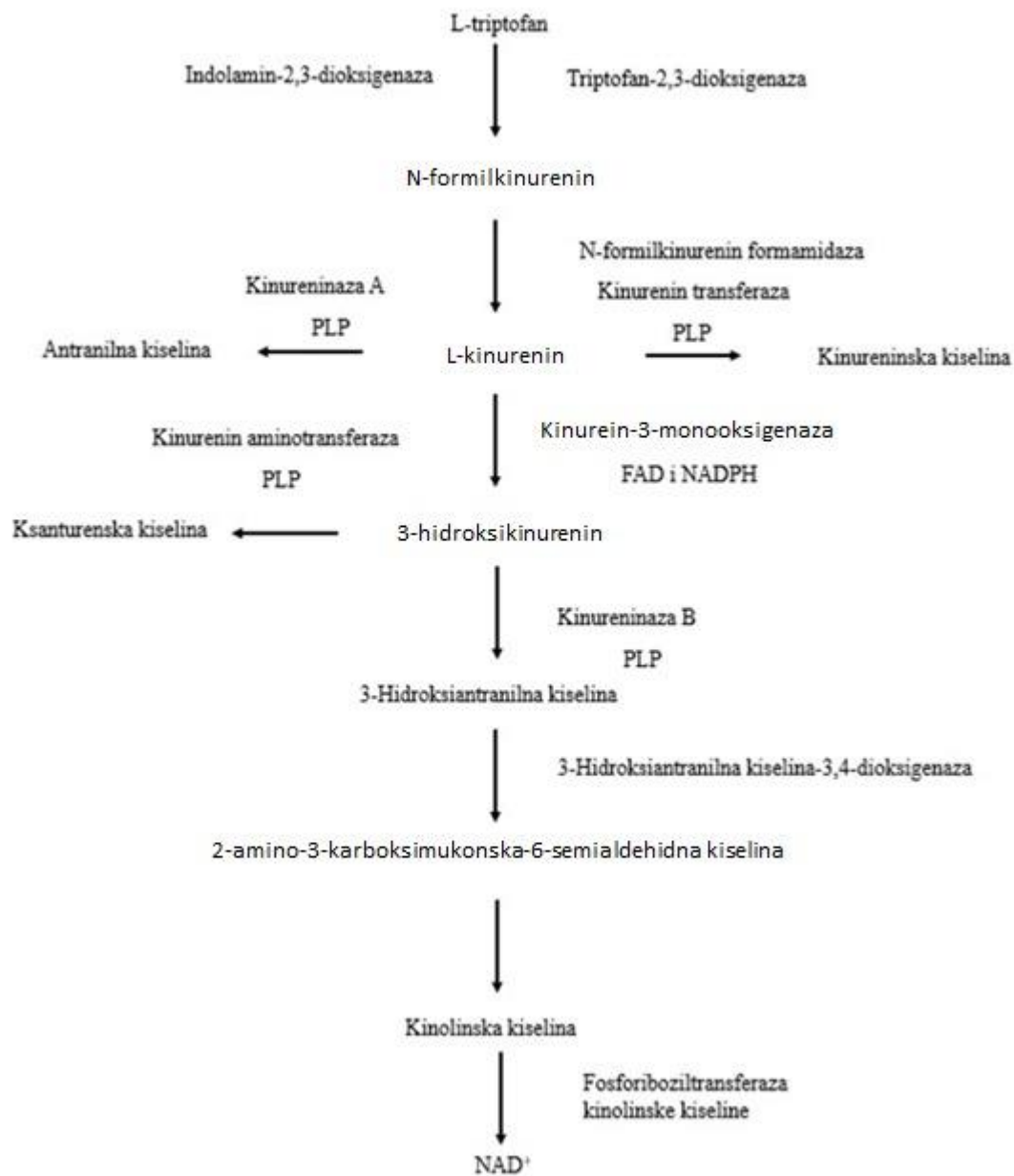
Slika 3. Kemijska struktura nikotinamid-adenin-dinukleotida (NAD⁺), njegovog reduciranog oblika NADH, nikotinamid adenin dinukleotid-fosfata (NADP⁺) i njegovog reduciranog oblika NADPH. [24]

3. BIOSINTEZA NIACINA

3.1. De novo sinteza niacina iz triptofana

Čovjek i gotovo sve životinjske vrste imaju mogućnost za *de novo* sintezu metabolički aktivnih oblika niacina NAD(H) i NADP(H) iz aminokiseline triptofana [3]. Sinteza niacina iz triptofana unesenog hranom odvija se najčešće u jetri, a manjim dijelom u ekstrahepatičnim tkivima. Ovaj sintetski put još se naziva i kinureninski put [4].

Sinteza se odvija u nekoliko koraka. U prvom koraku dolazi do cijepanja pirolnog prstena triptofana triptofan-2,3-dioksigenazom (TDO). Ovisno o mjestu biosinteze, cijepanje katalizira jedan od dva metaloproteina koji oksidiraju pirolnu skupinu triptofana (Slika 4.). U jetri će djelovati triptofan-2,3-dioksigenaza (TDO) dok će u ekstrahepatičnim tkivima djelovati indolamin-2,3-dioksigenaza (IDO), a u oba slučaja dolazi do otvaranja indolnog prstena, ugradnje dva atoma kisika i nastanka N-formilkinurenina. [1]. U drugom koraku dolazi do hidrolitičkog uklanjanja formilne skupine N-formilkinurenin formamidazom kako bih nastao kinurenin. U trećem koraku dolazi do hidroksilacije prstena kinurenina, nastaje 3-hidroksikinurenin uz pomoć kinurenin-3-monooksigenaze (KMO). Ovo je korak koji određuje brzinu biosinteze niacina iz triptofana. KMO je flavo-enzim kojem je za funkcioniranje neophodan molekularni kisik kao supstrat i NADPH kao kofaktor. U idućem koraku dolazi do reakcije deaminacije 3-hidroksikinurenina [1]. Reakciju katalizira kinureninaza B (KYNU) čija je aktivnost ovisna o vitaminu B6 te je uslijed njegovog nedostatka sinteza niacina smanjena [5]. Kinureninaza katalizira hidrolitičko cijepanje 3-hidroksi-L-kinurenina za proizvodnju 3-hidroksiantranilne kiseline i L-alanina [7]. Enzim 3-hidroksiantranilna dioksigenaza (HAAO) nehemska je dioksigenaza ovisna o željezu koja katalizira otvaranje prstena na 3-hidroksiantranilnoj kiselini te tako dovodi do proizvodnje 2-amino-3-karboksimumukonske-6-semialdehidne kiseline kao nestabilnog produkta koji se spontano pregrađuje u kinolinsku kiselinu [5]. U posljednjem koraku dolazi do dekarboksilacije kinolinske kiseline i te nastaje mononukleotid-nikotinska kiselina u reakciji koju katalizira fosforiboziltransferaza kinolinske kiseline (QPRT).



Slika 4. De novo put sinteze nikotinamid-adenin-dinukleotida iz triptofana [25]

3.2. Biosinteza NAD

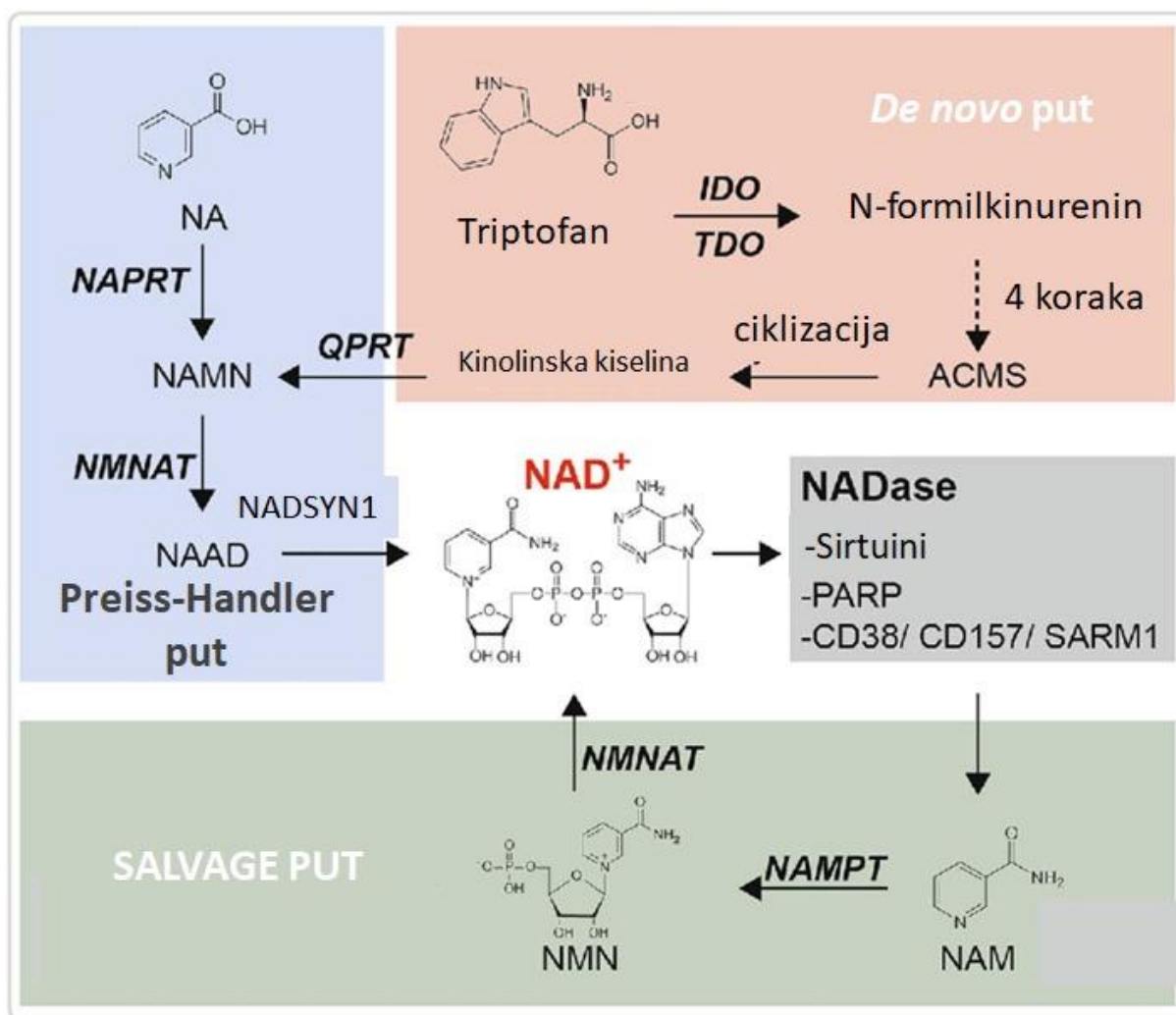
Biosinteza NAD⁺-a može se ostvariti kroz više putova u ljudskom organizmu što omogućuje jednostavno održavanje optimalnih razina NAD⁺-a u stanici. Tri su glavna puta biosinteze, a

oni uključuju *de novo* sintezu NAD^+ iz triptofana, Preiss-Handler-ov put iz nikotinske kiseline i *Salvage* put iz nikotinamida [1].

De novo sinteza iz triptofana uključuje pretvorbu triptofana kao esencijalne aminokiseline do NAD^+ kroz osam koraka. Ključni koraci uključuju pretvorbu triptofana u N-formilkurenin i dalje u kinurenin. Kinurenin služi kao supstrat i stvara 3-hidroksikinurenin. Kinureninaza B (KYNU) stvara 3-hidroksiantranilnu kiselinu koja pomoću 3-hidroksiantranilat diokigenaze (HAAO) prelazi u 2-amino-3-karboksimukon aldehyd. Spoj spontano formira kinolinat, koji se pretvara u mononukleotid nikotinske kiseline pomoću kinolinat fosforiboziltransferaze (QPRT). Nikotinat mononukleotid zatim adeniliraju NMNAT1-3 kako bi se formirao nikotinat adeninskog dinukleotida (Slika 5.). Na samom kraju dolazi do stvaranja NAD^+ pomoću NAD sintetaze-1 (NADSYN1.) [1].

U Preiss-Handler-ovom putu biosinteza NAD^+ iz nikotinske kiseline odvija se u tri koraka.. U prvom koraku nikotin-fosforiboziltransferaza (NAPRT) stvara mononukleotid nikotinske kiseline (NAMN). Mononukleotid nikotinske kiseline se adenilira pomoću nikotinamid/nikotinmononukleotid-adeniltransferaze (NMNAT), prelazi u dinukleotid nikotinske kiseline (NAAD) i konačno se prevodi u NAD^+ pomoću NADSYN1 [1].

Salvage put odnosi se na direktnu sintezu NAD^+ iz nikotinamida koji u organizam možemo dobiti prehranom ili metaboličkim procesima.. Nikotinamid se pretvara u nikotinamid mononukleotid pomoću NAMPT, zatim NMNAT enzim pretvara ovaj mononukleotid (NMN) u NAD^+ (Slika 5.). Različiti putovi biosinteze omogućuju organizmu da prilagodi stvaranje ovog esencijalnog koenzima prehranbenim uvjetima i metaboličkim potrebama organizma [1].



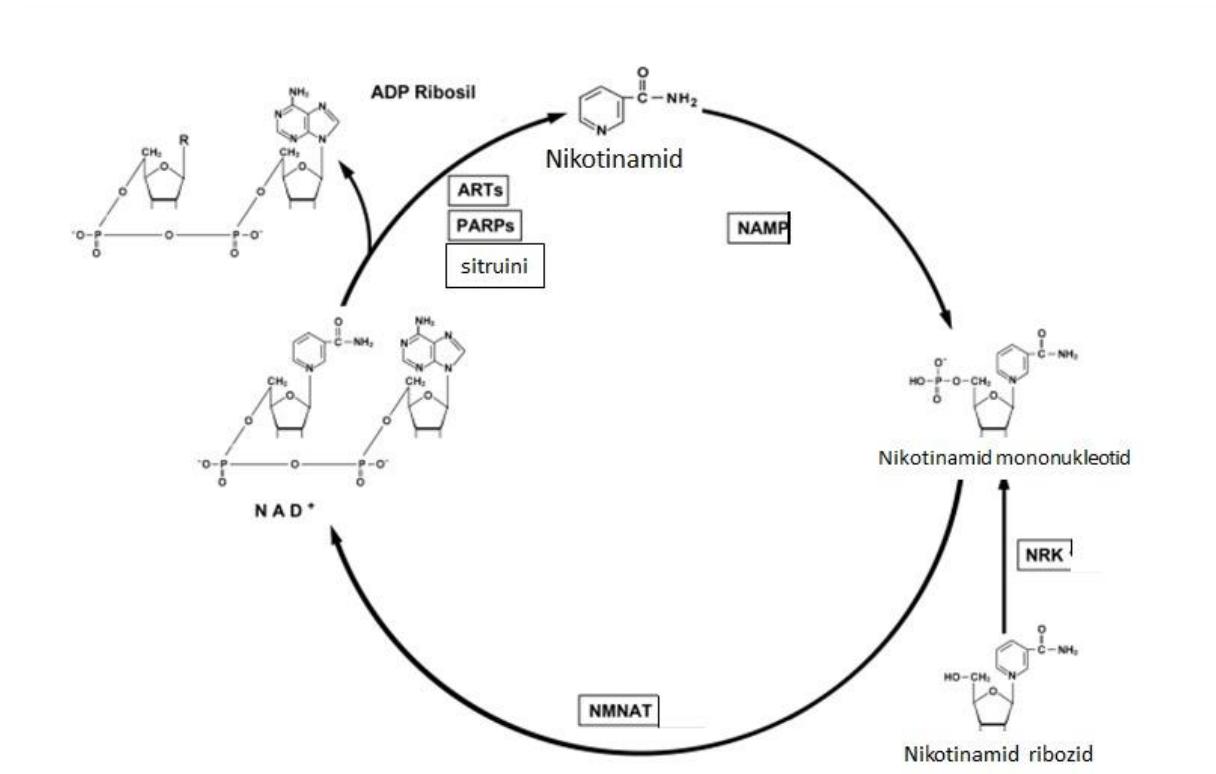
Slika 5. Tri načina biosinteze NAD⁺: De novo put iz triptofana, Preiss-Handler-ov put iz nikotinske kiseline i Salvage put iz nikotinamida [26]

3.3. Recikliranje NAD⁺

Čovjek može razgraditi NAD⁺ različitim metaboličkim putevima te ga potom reciklirati ili izlučiti putem urina [4]. Glavni put za recikliranje NAD⁺ katalizira ADP-riboziltransferaza pri čemu se isti razlaže na ADP-ribozil i nikotinamid. Nikotinamid se naknadno ponovno prevodi u NAD⁺ djelovanjem različitih enzima. NADP⁺ nastaje iz NAD⁺ djelovanjem NAD-kinaze [8].

Piridinski nukleotidi se kataboliziraju hidrolizom β-glikozidnih veza čime nastaje nikotinamid. Oslobođeni nikotinamid se može deaminirati i prevesti u nikotinsku kiselinu te dalje u NAD⁺ što ovisi o potrebama organizma. Postoji mogućnost metiliranja nikotinamida N-metiltransferazom što se događa uglavnom u jetri te tako dobivamo N-metilnikotinamid koji se potom oksidira u različite produkte koji se uklanjaju iz organizma urinom [3]. Ovaj put nam je

izrazito važan jer nam omogućuje izbacivanje viška niacina iz organizma, te će u slučaju da se nikotinamid ne reciklira doći će do njegova metiliranja. Promjenjena aktivnost enzima ovog puta dovodi se u vezu s nekoliko patoloških stanja uključujući neurodegenerativne bolesti, dijabetes tipa II, pretilost i rak [4].



Slika 6. Recikliranje NAD⁺ [1]

4. ULOGA NIACINA U ORGANIZMU

Niacin se u tijelu najčešće nalazi u obliku koenzima NAD(H) i NADP(H). Ovi koenzimi imaju središnju ulogu u brojnim metaboličkim reakcijama. NAD⁺ sudjeluje u oko 400 reakcija katabolizma, dok NADPH sudjeluje u oko 30 anaboličkih reakcija[8].

4.1. Reakcije u kojima sudjeluju kofaktori NAD⁺/NADP⁺

Većina oksidacijsko-redukcijskih reakcija kao kofaktore koristi nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD) ili nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat (NADP) za prijenos i skladištenje elektrona u obliku hidrida. Ova dva kofaktora razlikuju se jedino po fosfatnoj skupini koja je kovalentno vezana na mjestu koje je udaljeno od kemijski aktivne nikotinamidne jedinice i kao takva ne sudjeluje u kemijskim reakcijama. Iako nije uključena u kemijske reakcije, može utjecati na enzimsku aktivnost i specifičnost supstrata. Fosfatna skupina mijenja način vezanja kofaktora na enzim i time utječe na kinetiku reakcije, kao i na afinitet enzima prema supstratu [9]. Piridinski prsten (šesteročlani aromatski prsten s atomom dušika u strukturi) osnova je strukture vitamina B3. Niacin na položaju C4 piridinskog prstena ima vezanu karboksilnu skupinu (-COOH) dok nikotinamid ima karboksamidnu skupinu (-CONH₂) vezanu na istom položaju. U oksidacijsko-redukcijskoj reakciji, jedan atom vodika reaktanta postaje ion vodika dok se drugi prenosi kao hidridni ion na nikotinamidni dio oksidiranog oblika ovih koenzima pri čemu se oni reduciraju i postaju NADH odnosno NADPH. Većina dehidrogenaza u organizmu koje koriste ove kofaktore vežu ih u svoju poprilično labavu proteinsku domenu koja se naziva Rossmannov preklop te je upravo zbog te labavosti strukture omogućena jednostavna difuzija koenzima od jednog enzima do drugog [1].

Kofaktori NAD⁺ i NADP⁺ sudjeluju u brojnim reakcijama unutar organizma uključujući metabolizam energije gdje NAD⁺ sudjeluje u redoks-reakcijama prihvaćajući ili donirajući. Ključne reakcije uključuju glikolizu, ciklus limunske kiseline (Krebsov ciklus) i prijenos elektrona u mitohondrije. U glikolizi sudjeluje u reakciji oksidacije gliceraldehid-3-fosfata u 1,3-bisfosfoglicerat gdje se NAD⁺ reducira u NADH. U ciklusu limunske kiseline NAD⁺ prima elektrone i reducira se u NADH tijekom reakcija u kojima dolazi do oksidacije α -ketoglutarata, malata i izocitrata. U oksidacijskoj fosforilaciji, NADH stvoren u prethodnim reakcijama bitan je za prijenos elektrona u transportni lanac elektrona, pokreće izbacivanje protona iz matriksa mitohondrija što stvara proton-motornu silu koja uzrokuje ponovno vraćanje protona u matriks i stvaranje ATP-a u β -podjedinici ATP-sintaze. Također, NAD⁺ sudjeluje i u reakcijama

popravka oštećene DNA i signalizaciji [9]. NADPH ima ulogu reducensa i sudjeluje u brojnim biosintezama u organizmu kao što su: sinteza masnih kiselina, kolesterola, steroidnih hormona, sintezi deoksiribonukleotida koji je prekursor DNA te sudjeluje u oksidaciji glutamata, obnavljanju glutaciona, vitamina C i tioredoksina [2]. Bitan je u obrani od oksidansa te ima ključnu ulogu u funkciji citokroma P450 koji je važan enzim uključen u meabolizam ksenobiotika i detoksikaciju [8].

4.2. Bolesti povezane s nedostatkom niacina

Nedostatak niacina u organizmu dovodi do različitih promjena u neurološkom i probavnom sustavu te dovodi do promjena na koži. Što se tiče neuroloških promjena, javljaju se glavobolje, osjetljivost te se javljaju psihijatrijski simptomi: osjećaj anksioznosti, depresija, paranoična ponašanja, suicidalne i agresivne sklonosti. Promjene vezane na probavni sustav javljaju se u obliku stomatitisa, heilitisa (upale usana) i glositisa [3] [11].

Dermatološke promjene poznate su kao pelagra i najizraženije su u dijelovima kože koji su izloženi suncu. Ozbiljni nedostaci niacina i/ili aminokiseline triptofana dovest će do niza kliničkih simptoma, uključujući dijareju, dermatitis i demenciju, koji se zajedno nazivaju "pelagra" ili "bolest tri D". Ova bolest je danas vrlo rijetka u razvijenim zemljama, a u slabije razvijenim zemljama i dalje se javlja često i teško je izlječiva. Uglavnom se javlja kod podhranjenih alkoholičara i osoba kod kojih glavninu prehrane čini kukuruz. Rane u ovom slučaju mogu izgledati kao opekline, a u kroničnim stanjima dolazi do pucanja, ljuštenja, hiperkeratoze i hiperpigmentacije kože. Niacin kao lijek prvobitno je i korišten kod ove bolesti. Druge bolesti kod kojih se nedostatak vitamina B3 pojavljuje kao jedan od čimbenika su AIDS, rak i Crohnova bolest [1]. Kliničku sliku nedostatka niacina uzrokuje najčešće neuravnotežena prehrana s obzirom na to da je niacin esencijalni nutrijent u organizmu. Smatra se da unos aminokiseline leucina ima značajnu ulogu u korištenju niacina u organizmu te može ometati njegovu sintezu. Također, cink ima važnu ulogu u pretvorbi triptofana u niacin. Dvije bolesti kod ljudi povezane su s nasljednim poremećajem metabolizma niacina, a to su shizofrenija i Hartnupova bolest. Shizofrenija je povezana sa nedostatkom NAD⁺ u mozgu, a Hartnupova bolest kao rijedak nasljedni poremećaj povezana je sa nedovoljnom apsorpcijom triptofana. Liječenje obe bolesti može se postići uzimanjem visokih doza nikotinske kiseline. Niacin je povezan i sa nekoliko oboljenja koja nisu direktno povezana sa uobičajenim nedostatkom ovog vitamina. Prvo od oboljenja vezano je za kožu i njenu fotosenzitivnost, što je znak pelagre. Suplementacija niacinom može značajno zaštititi kožu i DNK od djelovanja štetnih agensa.

Drugo oboljenje vezano je za oštećenje pluća oksidacijom. Naime, hiperoksija može potaknuti sintezu poli(ADP-riboze) u plućima no dokazano je da dodatak niacina neće pospješiti ovu sintezu kod zdravih osoba. Poli(ADP-riboza) je polimer koji dobivamo pomoću enzima poli(ADP-riboza) polimeraze (PARP). PARP koristi NAD^+ kako bi dodao poli(ADP) ribozu na ciljane proteine, a oni imaju važnu ulogu u zaštiti organizma od oksidativnog stresa i oštećenja DNA. Nedostatak niacina utječe na količinu NAD^+ u organizmu, što direktno smanjuje funkciju PARP-a, dodavanje poli(ADP-riboze) na ciljane proteine i zaštitu organizma. Kod hiperoksije, niacin može pomoći povećanjem sinteze NAD^+ , koji je potreban za popravljavanje oštećenja DNK i smanjenje upalnih procesa putem smanjenja aktivacije poli(ADP-riboze) polimeraze (PARP). Tako se niacin može koristiti za smanjenje oksidativnog oštećenja kod osoba s bolestima povezanim s oksidativnim stresom, poput upalnih bolesti pluća. Kod zdravih osoba, dodatak niacina nema značajan učinak jer njihov antioksidativni sustav već učinkovito regulira sintezu poli(ADP-riboze) i ne dolazi do istog stupnja oksidativnog stresa koji zahtijeva dodatnu NAD^+ podršku. Nedokazana stajališta epidemioloških studija nam govore da je nizak unos niacina povezan sa rakom jednjaka [3].

4.3. Niacin kao lijek

U normalnim fiziološkim količinama, nikotinska kiselina (15-20 mg/dan) i nikotinamid (300 mg/dan) učinkoviti su u liječenju pelagre. Ipak, ovaj vitamin u višim koncentracijama pokazuje dodatne farmakološke aktivnosti te sudjeluje u protuupalnim procesima i ima značajne učinke na lipide [4].

Niacin ima tri formulacije te može imati efekt trenutnog oslobađanja, produljenog oslobađanja i dugotrajnog oslobađanja koje se razlikuju po sigurnosti i učinkovitosti. Terapija niacinom sa produljenim oslobađanjem ne preporučuju se osobama sa bolestima jetre i gihtom [3].

Visoke doze nikotinske kiseline mogu izazvati nekoliko farmaceutskih učinaka, a neki od njih su: vazodilatacija, odnosno nikotinska kiselina koristi se kao sredstvo koje potiče proizvodnju želučane kiseline i pospješuje razgradnju hrane u želucu i motilitet crijeva. Visoke doze nikotinske kiseline utječu na smanjenje svih glavnih lipida i lipoproteina uz prateće povećanje HDL-kolesterola. Ovakvo stanje primijećeno je kod lijekova s produljenim oslobađanjem nikotinske kiseline[3]. *In vivo* i *in vitro* istraživanja su također pokazala da nikotinska kiselina ima značajne protuupalne, antioksidativne i anti-apoptotičke aktivnosti u različitim stanicama i tkivima što može biti korisno za liječenje brojnih patoloških stanja, pretilosti, ozljeda bubrega

i pluća [4]. Nikotinamid ne pokazuje antihiperlipidemijske učinke kao što ih pokazuje nikotinska kiselina, ali uspješno se koristi za prevenciju nekoliko drugih stanja kao što su klinička depresija i dijabetes. Kod kliničke depresije smanjeno je izlučivanje triptofanskih metabolita putem mokraće, a nikotinamid blokira put triptofan-niacin i tako povećava razinu triptofana u mozgu što uzrokuje sintezu serotonina i ima antidepresivni učinak. Što se tiče dijabetesa kod preventivne upotrebe nikotinamida kod životinjskih modela pokazan je odgođen razvoj bolesti. Klinička ispitivanja pokazala su da nikotinamid može zaštititi djecu od razvoja dijabetesa ovisnog o inzulinu. Ovi učinci povezani su sa održavanjem funkcije β -stanica gušterače putem održavanja razine NAD^+ i aktivnosti enzima poli(ADP-riboza) polimeraze koji služi u zaštiti DNA. Visoke količine nikotinamida su pokazale specifične farmakološke učinke u liječenju raka. Neka klinička i eksperimentalna istraživanja pokazala su da nikotinamid povećava osjetljivost tumora na kemoterapije ili zračenje. Ta aktivnost ovisi o aktivaciji apoptoze koja ovisi o poli(ADP-ribozi) [3].

5. NIACIN I DISLIPIDEMIJA

5.1. Dislipidemija

Dislipidemija se definira kao stanje koje karakterizira povišena razina ukupnog kolesterola (TC), lipoproteina niske gustoće (LDL), triglicerida (triacilglicerola TG), a smanjena razina lipoproteina visoke gustoće (HDL) u organizmu. Zastupljena je diljem svijeta, a procjenjuje se da zahvaća polovicu odrasle populacije. Brojne javne zdravstvene organizacije fokusirale su se na smanjenje čimbenika koji povećavaju rizik od kardiovaskularnih bolesti (KVB) uključujući i dislipidemiju. Prehrana bogata mastima može dovesti do dislipidemije, što dovodi do endotelne disfunkcije i povećanog rizika za kardiovaskularne bolesti (KVB) [16]. Kolesterol igra jednu od ključnih uloga u staničnoj fiziologiji. Sintetizira se *de novo* preko mevalonatnog puta u endoplazmatskom retikulumu (ER), a može se unositi i putem hrane. Lipoproteini niske gustoće (LDL) formiraju se iz lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL) koji se stvaraju u jetri i sadrže visoke razine triglicerida i kolesterola. Njihova primarna uloga je prijenos triglicerida do perifernih tkiva. Nakon djelovanja lipaze VLDL gubi značajan dio svojih triglicerida i pretvara se u lipoproteine srednje gustoće (IDL). IDL imaju smanjen sadržaj triglicerida, a povećan kolesterola. Daljnjim djelovanjem lipaze, IDL se pretvara u lipoproteine niske gustoće poznate i kao „loši kolesterol“ (LDL-kolesterol) koji putuje do perifernih tkiva. Višak LDL-a doprinosi taloženju kolesterola u arterijama. Naime, oksidirani oblik LDL-a dovodi do formiranja aterosklerotskih plakova. Lipoproteini visoke gustoće (HDL) sudjeluju u obrnutom transportu kolesterola pri čemu preuzimaju kolesterol iz perifernih tkiva i vraćaju ga natrag u jetru gdje se ponovno metabolizira te na taj način smanjuju njegovo nakupljanje u arterijama. Poznat nam je i kao „dobri kolesterol“ [19]. Dislipidemiju karakterizira nepravilnost u lipidnom profilu koji se odnosi na razine: TG, TC, LDL i HDL i njihovih omjera (TC/HDL i LDL/HDL) na temelju kojih se može prognozirati rizik od KVB. Zbog njegove povezanosti sa nastankom aterosklerotskih plakova glavni cilj liječenja dislipidemije je smanjenje razine LDL-a u krvi. Visoke razine TG u krvi povezane su sa povećanim rizikom od KVB no njihov direktan utjecaj na dislipidemiju još uvijek je predmet rasprave. Smatra se da HDL ima zaštitnu ulogu od KVB zbog svoje funkcije u obrnutom transportu kolesterola međutim, neke studije su pokazale da visoka ili normalna količina HDL u organizmu ne znači uvijek zaštitu od KVB. Razina HDL u organizmu može biti visoka ali to se ne mora odnositi i na njegovu funkcionalnost. Proteini unutar HDL-a mogu biti modificirani zbog oksidativnog stresa što će narušiti njegove zaštitne sposobnosti [16]. Kod pacijenata s dislipidemijom i kardiometaboličkim rizikom, povećan

protok masnih kiselina može predstavljati značajnu abnormalnost koja dovodi do pojačane sinteze i sekrecije VLDL, IDL i/ili LDL čestica u jetri. Ovaj mehanizam ima ključnu ulogu iako postoje i drugi koji doprinose ovom stanju [17].

Dislipidemija se može podijeliti na primarnu i sekundarnu. Primarna dislipidemija rezultat je genetskih mutacija koje utječu na stvaranje i uklanjanje lipida poput TG, LDL i HDL-a. Sekundarna dislipidemija javlja se kao posljedica drugih bolesti ili kod konzumacije određenih lijekova te obuhvaća 30-40% svih slučajeva [18]. Stanje dislipidemije postaje sve češće zbog povećane učestalosti pretilosti i metaboličkog sindroma. Uz već veliki broj ljudi koji se suočavaju sa ovim problemima, očekuje se daljnji porast dislipidemije, što dodatno ističe važnost preventivnih mjera i poticanje zdravih životnih navika [14].

5.2. Niacin kao lijek za dislipidemiju

Niacin ili nikotinska kiselina prvi je lijek korišten za liječenje dislipidemije nakon što je dokazano da smanjuje razine kolesterola u krvi [10]. U liječenju dislipidemije niacin se pojavio prije više od 50 godina i postao prvi lijek koji je povezan sa smanjenjem učestalosti srčanih udara i smrtnosti povezane sa koronarnim bolestima. Niacin može djelovati kao monoterapija ili se može koristiti u kombinaciji s drugim lijekovima kao što su inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A-reduktaze (HMG-CoA-reduktaza) poznatiji kao statini [13]. Klinička ispitivanja su pokazala da niacin može smanjiti učestalost koronarnih bolesti srca za 26%, a također je dokazano i značajno smanjenje aterosklerotskih plakova kod 92% pacijenata. Pored toga, niacin može smanjiti debljinu intime medie karotida za 17 mikrometara godišnje, što pokazuje njegovu ulogu u poboljšanju općeg zdravlja krvnih žila [14]. S obzirom da je svijetom zavladała epidemija kardiovaskularnih bolesti, niacin se ističe kao izuzetno pristupačan (najjeftiniji) i efikasan lijek u regulaciji lipida u plazmi i liječenju kardiovaskularnih stanja [12]. U početku su terapije niacinom bile otežane zbog čestih nuspojava, no vremenom su ti problemi prevladani adekvatnim doziranjem i načinima primjene. Iako postoje određene studije koje govore o neuspjehu niacina kao terapije, mnoge druge podržavaju korištenje niacina, i kao monoterapije i u kombinaciji s drugim lijekovima [15].

5.3. Utjecaj niacina na LDL- i HDL-kolesterol

Niacin je lijek koji se najčešće koristi za povećanje HDL-kolesterola, a učinak povećanja iznosi 25%. Istraživanja su pokazala da niacin pospješuje kapacitet prijenosa kolesterola iz HDL-a u

jetru, putem receptora klase B tip 1 (SR-B1) na jetrenim stanicama, a koji je poznat i kao čistač-receptor. Također sudjeluje i u povećanju unosa kolesterola iz makrofaga u HDL putem ABC (eng. *ATP-binding cassette*) transportera G1 (ABCG-1). Ključni transporter za početni korak u obrnutom transportu kolesterola je transporter ABC A1 (ABCA-1) koji omogućava prijenos slobodnog kolestrola i fosfolipida na apolipoprotein A-1. Međutim, istraživanja su pokazala da niacin utječe na povećanu ekspresiju prva dva spomenuta transportera dok na treći nema utjecaj. Sustav ova tri transportera ključan je za održavanje ravnoteže kolesterola u tijelu i prijenos kolesterola natrag u jetru gdje će se dalje metabolizirati. Niacin smanjuje LDL-kolesterol za gotovo 10-13%, a također smanjuje i razinu triglicerida za gotovo 30% [20]. Niacin je jedan od važnijih lijekova za regulaciju lipida, jer značajno smanjuje razinu lipoproteina u plazmi. Posebno je učinkovit u snižavanju ukupnog kolesterola, LDL-a, VLDL-a i ne-HDL-a, dok istovremeno značajno povećava razinu HDL-a. Njegov učinak na povećanje apolipoproteina A-1, ključnog za obrnuti transport kolesterola, dodatno naglašava njegovu važnost u poboljšanju lipidnog profila. [12]. Kod dislipidemijskih pacijenata povećan je protok slobodnih masnih kiselina što uzrokuje povećanu sintezu VLDL, IDL i LDL čestica u jetri, te njihovo izlučivanje u cirkulaciju [17]. Doze od 1-3 g/dan nikotinske kiseline učinkovito snižavaju razinu triglicerola i LDL-a u plazmi, a povećavaju vrijednosti HDL-a [8] [9]. Niacin indirektno smanjuje razinu LDL kolesterola tako što sprječava sintezu njegovog prekursora VLDL. Smanjena je mobilizacija masnih kiselina iz adipoznog tkiva što dovodi do smanjene razine triglicerida u jetri i njihove količine u VLDL. Inhibirana je sinteza apolipoproteina B-100 koji je ključan za stvaranje VLDL čestica, a pojačana je razgradnja VLDL-lipazom. Niacin će na HDL djelovati tako što će smanjiti količinu apolipoproteina A-1 koji ima ulogu u razgradnji HDL čestica tijekom ulaska kolesterola u jetru [21]. Zbog smanjene količine VLDL, smanjena je i količina triglicerida i kolesterola u plazmi. Tome doprinosi i inhibicija HMG-CoA reduktaze. Svi nabrojani učinci dovode do povećane razine HDL-kolesterola u plazmi. U cjelini, svi ovi učinci povezani su sa smanjenjem rizika od ateroskleroze i nikotinsku kiselinu stavljaju u centar interesa kao sredstvo za liječenje hiperkolesterolemije i prevenciju koronarnih arterijskih bolesti [4].

6. POTENCIJALNA TOKSIČNOST NIACINA

Kada općenito sagledamo, toksičnost niacina je niska. Nikotinamid u uspoređi sa nikotinskom kiselinom ima toksični potencijal veći za čak 4 puta. I jedan i drugi vitamerni mogu izazvati nuspojave koje će imati kratkoročni ili kronični učinak. Kratkoročni učinci visokih doza nikotinske kiseline najčešće se manifestiraju kao crvenilo kože, svrbež, mučnine, povraćanje i rijetko kad proljev, dok kronični učinci uključuju poremećaje u toleranciji na glukozu, povećane razine mokraćne kiseline u krvi i mogu biti povezani i sa oštećenjima jetre. Također, zabilježeno je i nekoliko slučajeva prolaznog povećanja funkcije enzima jetre bez utvrđenih poremećaja jetre što nam upućuje na to da su visoke doze nikotinske kiseline izazvale taj disbalans. Kratkoročni učinci nikotinamida u dozama koje se koriste pri liječenju (3 g/dan) nisu zabilježeni, dok više doze izazivaju disfunkciju jetre. Kronični, visoki unos nikotinamida utječe na metilne skupine koje se pojačano troše zbog povećane potrebe za metilacijom kako bi se visoke razine vitamina izlučile. Takav utjecaj nikotinamida bi potencijalno mogao povećati rizik od karcinogeneze. Općenito, ovakve nuspojave se javljaju zbog metaboličkih poremećaja koji su uzrokovani pretjeranim iscrpljivanjem metilnih skupina tijekom metabolizma vitamina pri visokim dozama [3]. Terapija niacinom uzrokuje i nuspojave koje su povezane sa razinom šećera u krvi. Niacin uzrokuje smetnje u probavnom i mišićnom sustavu te uzrokuje povećan rizik od krvarenja. Zbog ovakvih nalaza dovodi se u pitanje terapija niacinom i je li podizanje HDL-a putem niacina stvarno korisno za smanjenje KVB [20]. Gornja granica za unos niacina kod odraslih osoba iznosi 35 mg dnevno, s tim da ova granica ne uključuje niacin koji se prirodno unese putem hrane ili triptofana. Ova granica utvrđena je na temelju reakcija crvenila kože koje je uzrokovano visokim dozama niacina koji djeluje kao neprirodni ligand za receptor koji reagira na normalne količine laktata i ketonskih tijela te je uključen u regulaciju razgradnje masnih kiselina tijekom posta i regulaciju ketoacidoze. Pojava različitih nuspojava uzrokuje prekid terapije niacinom kod pacijenata s KVB, međutim ove nuspojave se vremenom mogu smanjiti ili kontrolirati uz inhibitore prostaglandina. Dodaci niacina najčešće se daju u dozama od 500 mg, a kombinacije vitamina B-50, B-100 i B-75 često premašuju granicu od 35 mg dnevno pa izazivaju različite regulatorne probleme. Ove kombinacije vitamina odnose se na komercijalno dostupne formulacije vitamina B, a brojevana vrijednost označava njihovu jačinu odnosno dozu. Ove kombinacije najčešće sadrže esencijalne vitamine iz B-kompleksa uključujući tiamin, riboflavin, folnu kiselinu i ostale [8]. Crvenilo kože uzrokovano niacinom ne proizlazi iz njegove sposobnosti da pokrene sintezu NAD⁺ nego iz aktivacije G-spregnutih receptora GPR109A. Budući da inače imamo niske razine ovog vitamina u krvi, aktivacija ovog

receptora vjerojatno nije prirodna funkcija organizma nego je posljedica povećane doze koju smo unijeli u tijelo. Pretpostavlja se da korisni učinci niacina proizlaze iz aktivacije ovog receptora, a ne putem vitaminskog mehanizma jer je potrebna 100 puta veća doza od doza koje bi spriječile pelagru. Dokazano je da je GPR109A potreban za povećanje HDLkolesterola putem niacina [10]. Unatoč brojnim polemikama niacin idalje ostaje korisna terapija posebno kod populacija koje ne mogu priuštiti skuplje [12]. Istraživanja koja su rađena na životinjama su pokazala da nikotinamid može povećati razinu homocisteina u krvi posebice kod konzumiranja hrane bogate metioninom što izaziva štetne učinke. Životinje koje nisu preživjeli mogu podnijeti 10 do 20 puta veće doze nikotinamida te će štetni učinci kod njih biti manje izraženi [3]. I dalje nije jasno pojavljuju li se ove nuspojave samo kod starije populacije ili i kod mladih koji uzimaju dodatke niacina. U budućnosti, ovo bi mogla biti zanimljiva tema s tim da se niacin sve više promovira i kao dodatak za anti-ageing [8].

7. ZAKLJUČAK

Niacin ili vitamin B3 esencijalan je nutrijent sa brojnim biološkim funkcijama. U kontekstu dislipidemije, jedan je od lijekova koji može istovremeno smanjiti razinu LDL-kolesterola i triglicerida i značajno povisiti razinu HDL-kolesterola koji ima ključnu ulogu u obrnutom transportu kolesterola, što ga čini vrijednim alatom u prevenciji i liječenju kardiovaskularnih bolesti. Kroz inhibiciju lipolize u masnom tkivu, smanjenje sinteze VLDL i LDL-čestica u jetri te povećanje razgradnje lipoproteina niacin učinkovito poboljšava lipidni profil pacijenata s dislipidemijom. Ovi mehanizmi omogućuju niacinu da djeluje u kombinaciji sa drugim terapijama kao što su statini ili kao monoterapija kod pacijenata koji ne podnose standardne terapije. Niacin normalizira lipidni profil na način koji se ne može postići drugim terapijama. Unatoč poznatim nuspojavama poput crvenila kože, probavnih problema i potencijalnih problema sa jetrom, suvremeni farmaceutski oblici niacina sa produljenim oslobađanjem poboljšali su podnošljivost i sigurnost njegove primjene.

Niacin također pokazuje i potencijalnu primjenu izvan dislipidemije, uključujući prevenciju i liječenje dijabetesa i neurodegenerativnih bolesti. Ima sposobnost zaštite organizma od oksidativnog stresa i potiče obnavljanje DNA što dodatno naglašava njegovu važnost. Međutim, da bi se potpuno iskoristio potencijal niacina potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razmjeili svi mehanizmi djelovanja i njegova uloga u patofiziološkim procesima. Zaključno, niacin ostaje jedan od pristupačnijih lijekova u upravljanju dislipidemijom i povezanim kardiovaskularnim stanjima. Njegova sposobnost poboljšanja lipidnog profila, uz povoljan sigurnosni profil u modernim farmaceutskim formulacijama može biti koristan dio terapije za dislipidemijske pacijente. Daljnja istraživanja i razvoj formulacija s manjim nuspojavama mogu unaprijediti strategije liječenja i prevencije dislipidemije i povezanih bolesti, pružajući značajan doprinos u borbi protiv svjetske epidemije kardiovaskularnih bolesti.

LITERATURA

- [1] Victor R Preedy. (2012). B Vitamins and Folate Chemistry, Analysis, Function and Effects. Aguilera Méndez, A. The chemistry and biochemistry of niacin (B3). Royal Society of Chemistry Editors, str. 108-124
- [2] Gropper, S. S., Smith, J. L., & Groff, J. L. (2005). Niacin (Vitamin B₃). In *Advanced Nutrition and Human Metabolism*. Wadsworth/Thomson Learning, str. 286-290.
- [3] G.F. Combs Jr., *The Vitamins, Fundamental Aspects in Nutrition and Health*, Elsevier, New York, 2008
- [4] Gasperi V, Sibilano M, Savini I, Catani MV. Niacin in the central nervous system: An update of biological aspects and clinical applications. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 23;20(4):974. doi: 10.3390/ijms20040974. PMID: 30813414; PMCID: PMC6412771.
- [5] Brody, T. (1999). „Vitamins“. In *Nutritional Biochemistry*. Academic Press, str. 491-668).
- [6] Sareen S. Gropper, Jack L. Smith, James L. Groff (2004), *Advanced nutrition and human metabolism*. Fourth Edition, Thomson Wadsworth, 9 (286-290str.)
- [7] Lima S, Khristoforov R, Momany C, Phillips RS. Crystal structure of homo sapiens kynureninase. *Biochemistry*. 2007 Mar 13;46(10):2735-44. doi: 10.1021/bi0616697. Epub 2007 Feb 15. PMID: 17300176; PMCID: PMC2531291.
- [8] Meyer-Ficca M, Kirkland JB. Niacin. *Adv Nutr*. 2016 May 16;7(3):556-8. doi: 10.3945/an.115.011239. PMID: 27184282; PMCID: PMC4863271.
- [9] Cahn JK, Werlang CA, Baumschlager A, Brinkmann-Chen S, Mayo SL, Arnold FH. A general tool for engineering the NAD/NADP Cofactor Preference of Oxidoreductases. *ACS Synth Biol*. 2017 Feb 17;6(2):326-333. doi: 10.1021/acssynbio.6b00188. Epub 2016 Oct 5. PMID: 27648601; PMCID: PMC8611728.
- [10] Cantó C, Menzies KJ, Auwerx J. NAD(+) Metabolism and the control of energy homeostasis: A balancing act between mitochondria and the nucleus. *Cell Metab*. 2015 Jul 7;22(1):31-53. doi: 10.1016/j.cmet.2015.05.023. Epub 2015 Jun 25. PMID: 26118927; PMCID: PMC4487780.

- [11] Bhutta BS, Hafsi W. Cheilitis. 2023 Aug 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29262127.
- [12] J.M. Keenan, The role of niacin in the management of dyslipidemia, *Dyslipidemia*, IntechOpen, 2018.
- [13] Goldberg RB, Jacobson TA. Effects of niacin on glucose control in patients with dyslipidemia. *Mayo Clin Proc.* 2008 Apr;83(4):470-8. doi: 10.4065/83.4.470. PMID: 18380993.
- [14] Tall AR, Thomas DG, Gonzalez-Cabodevilla AG, Goldberg IJ. Addressing dyslipidemic risk beyond LDL-cholesterol. *J Clin Invest.* 2022 Jan 4;132(1):e148559. doi: 10.1172/JCI148559. PMID: 34981790; PMCID: PMC8718149.
- [15] MacKay D, Hathcock J, Guarneri E. Niacin: chemical forms, bioavailability, and health effects. *Nutr Rev.* 2012 Jun;70(6):357-66. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00479.x. PMID: 22646128
- [16] Hedayatnia M, Asadi Z, Zare-Feyzabadi R, Yaghooti-Khorasani M, Ghazizadeh H, Ghaffarian-Zirak R, Nosrati-Tirkani A, Mohammadi-Bajgiran M, Rohban M, Sadabadi F, Rahimi HR, Ghalandari M, Ghaffari MS, Yousefi A, Pouresmaeili E, Besharatlou MR, Moohebaty M, Ferns GA, Esmaily H, Ghayour-Mobarhan M. Dyslipidemia and cardiovascular disease risk among the MASHAD study population. *Lipids Health Dis.* 2020 Mar 16;19(1):42. doi: 10.1186/s12944-020-01204-y. PMID: 32178672; PMCID: PMC7075010.
- [17] Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjærg-Hansen A, Watts GF; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011 Jun;32(11):1345-61. doi: 10.1093/eurheartj/ehr112. Epub 2011 Apr 29. PMID: 21531743; PMCID: PMC3105250.

- [18] Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *Glob Health Med.* 2021 Feb 28;3(1):15-23. doi: 10.35772/ghm.2020.01078. PMID: 33688591; PMCID: PMC7936375.
- [19] Goicoechea L, Conde de la Rosa L, Torres S, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC. Mitochondrial cholesterol: Metabolism and impact on redox biology and disease. *Redox Biol.* 2023 May;61:102643. doi: 10.1016/j.redox.2023.102643. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36857930; PMCID: PMC9989693.
- [20] Mani P, Rohatgi A. Niacin therapy, HDL cholesterol, and cardiovascular disease: Is the HDL hypothesis defunct? *Curr Atheroscler Rep.* 2015 Aug;17(8):43. doi: 10.1007/s11883-015-0521-x. PMID: 26048725; PMCID: PMC4829575.
- [21] McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med.* 2004 Apr 12;164(7):697-705. doi: 10.1001/archinte.164.7.697. PMID: 15078639.
- [22] Anonymus. Vitamin B3. Wikipedia. URL: https://bs.wikipedia.org/wiki/Vitamin_B3. Pristupljeno: 21.09.2024.
- [23] Anonymus. Vitamin B3. Wikipedia. URL: https://bs.wikipedia.org/wiki/Vitamin_B3. Pristupljeno: 21.09.2024.
- [24] Anonymous. Photometric Detection of Nicotinamide Adenine Dinucleotides. AAT Bioquest. URL: <https://www.aatbio.com/resources/application-notes/photometric-detection-of-nicotinamide-adenine-dinucleotides>. Pristupljeno: 21.09.2024
- [25] Tyler & Tanumihardjo, Sherry. (2019). Global Concerns with B Vitamin Statuses: Biofortification, Fortification, Hidden Hunger, Interactions, and Toxicity. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* 18. 10.1111/1541-4337.12491.
- [26] Li, Feifei & Wu, Chou & Wang, Gelin. (2023). Targeting NAD Metabolism for the Therapy of Age-Related Neurodegenerative Diseases. *Neuroscience bulletin.* 40

PRILOZI

Kazalo kratica

AIDS	engl. Acquired Immunodeficiency Syndrome, sindrom stečene imunodeficijencije
ATP	adenozin trifosfat
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
HAAO	3-hidroksiantranilna dioksidgenaza
HDL	engl. High Density Lipoprotein, lipoprotein visoke gustoće
HMG-CoA	3-hidroksi-3-metil-glutaril- koenzima A
IDL	engl. Intermediate Density Lipoprotein, lipoproteini srednje gustoće
IDO	pirol-2,3-dioksidgenaza
KMO	kinurenin-3-monooksidgenaza
KVB	kardiovaskularne bolesti
KYNU	kinureninaza
LDL	engl. <i>Low Density Lipoprotein</i> , lipoprotein niske gustoće
NAAD	dinukleotid nikotinske kiseline
NAD ⁺ / NADH	nikotinamid-adenin-dinukleotid
NADP ⁺ / NADPH	nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
NADSYN1	nikotinamid-adenin-dinukleotid sintetaza 1
NAMN	mononukleotid nikotinske kiseline
NAPRT1	nikotin fosforiboziltransferaza

NMN	nikotinamid mononukleotid
NMNAT	nikotinamid/nikotin mononukleotid adenil transferaza
TC	ukupni kolesterol
TDO	triptofan- 2,3- dioksigenaza
TG	trigliceridi (triacilgliceroli)
VLDL	engl. <i>Very Low Density Lipoprotein</i> , lipoprotein vrlo niske gustoće
QPRT	fosforiboziltransferaza