

ORGANİZMAMIZ İÇİN NİASİN

Sena Bahadıroğlu, S. Gayenur Büyükberber, Sümeyye Gürbüz, E. Çađla Nakkaş, Ayşenur Şahin

Danışman: Dr. Tuba Çandar

ÖZET

Nikotinic asit veya B3 vitamini olarak da bilinen niasin, besinle alınması gerekli, geniş kullanım alanları olan ve optimum beklentiye cevap veren bir ilaç olarak kullanımı da mevcut suda çözünür bir moleküldür. International Union of Pure and Applied Chemistry adlandırmasına göre adı; piridine-3-karboksilik asit/amid'dir. Niasin; canlı hücrelerde önemli metabolik roller üstlenen NAD⁺/NADH ve NADP⁺/NADPH öncüsüdür. Niasin; memelilerde L-triptofandan sentezlenebilir.

Niasin tüm yağsız kırmızı et, balık, sakatat, karidesin yanı sıra süt ve süt ürünlerinde bulunduğu gibi buğday ürünleri, fasulye, pirinç kepeği, yeşil yapraklı sebzeler, havuç, şalgam, kereviz, badem ve tohumlar gibi bitkisel kaynaklarda ayrıca çay ve kahvede de bulunmaktadır.

Niasin eksikliğinin görüldüğü çeşitli patolojik süreçler olmasına rağmen en dikkat çekici olan pellegradır. Pellegra niasin eksikliğine bağlı gelişen, klasik olarak simetrik fotosensitif dermatit, diyare ve demansla giden semptomlar üçlemesi ile anılan bir hastalıktır. Nikotinic asit ayrıca dislipidemi tedavisinde kullanılan en eski ilaçtır. Bilinen değişik kardiyovasküler risk faktörlerine karşı koruma sağlamada önemli bir yardımcıdır.

Klinik araştırmalar nikotinic asit tedavisinin kardiyak olayları ve ölümlü kalp hastalıklarının sayısını azalttığını göstermiştir. Niasin diğer farmakolojik ajanlarla birlikte plazma HDL düzeylerini yükseltmede önemli rol oynar. Bu cesaretlendirici etkilerinin yanında sık görülen kızarıklık, kaşıntı, karıncalanma, gövdede ve yüzde yanma hissi, ödem, kan damarlarının gevşemesi gibi yan etkilere de sahiptir.

Anahtar kelimeler: Niasin, Nikotinic asit, Pellegra, Dislipidemi

GİRİŞ

Niasin (B3 vitamini) organizmanın bütününde protein, yağ, karbohidrat metabolizması için gereksinim duyulan, suda çözünen bir vitamindir.

Niasin; glikoliz ,yağ asiti biyosentezi, sitrat çevirimi ve solunum zinciri enzimlerinin pek çoğunun aktif formu için zorunlu olan nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat'ın (NADP) yapıtaşıdır. Biz bu çalışmada insan

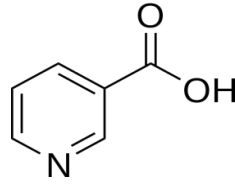
organizması için ihtiyaç duyulan niasinin genel özellikleri, fonksiyonu, hastalıklarla ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Niasinin Tarihçesi

Nikotinic asit olarak da bilinen niasin ilk olarak 1873 yılında Avusturyalı kimyacı Hugo Weidel'in nikotin üzerine yaptığı çalışmalar sonucunda tarif edilmiştir (1). Daha sonra Norveçli biyokimyacı Conrad Elvehjem tarafından ciğerdeki varlığı tespit edilen niasinin adı nikotini çağrıştırmaması amaçlandığı için **nikotinic asit** + **vitamin** 'den türetilmiştir. Eski metinlerde niasin için "vitamin PP" adının İngilizce "pellagra preventing" (pellegra önleyici) teriminin kısaltması şeklinde kullanıldığı görülebilir. Ayrıca bulunan üçüncü B vitamini olması nedeniyle niasin, B3 vitamini olarak adlandırılmıştır (2, 3).

Niasinin Moleküler Yapısı ve Fonksiyonu

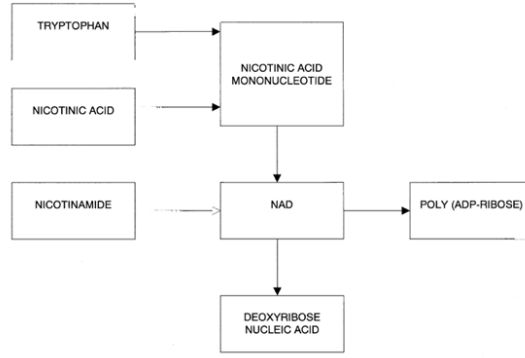
International Union of Pure and Applied Chemistry adlandırmasına göre adı; piridine-3-karboksilik asit olan niasin nikotinic asitin jenerik tanımlayıcısıdır. Nikotinamid olarak da adlandırıldığından daha doğru bir ifadeyle piridin-3-karboksilik asit ve amiddir. Moleküler formülü $C_6H_5NO_2$ olarak ifade edilir. (Şekil 1)



Şekil 1. Piridin-3-karboksilik asit (Niasin)

Niasin; canlı hücrelerde önemli metabolik roller üstlenen $NAD^+/NADH$ ve $NADP^+/NADPH$ öncüsüdür. Böylece koenzim yapısına katılır. Bu koenzimler indirgenme yükseltgenme reaksiyonlarında görev alırlar. Hidrojen ve elektron alışverişi sayesinde bu görevlerini yerine getirirler. İndirgenmiş formlar $NADH$ ve $NADPH$, oksitlenmiş formlar ise NAD^+ , $NADP^+$ olmaktadır. Hücrede var olan koenzim miktarı, katalizinde görev aldıkları reaksiyonlar için hız kısıtlayıcıdır (4, 5).

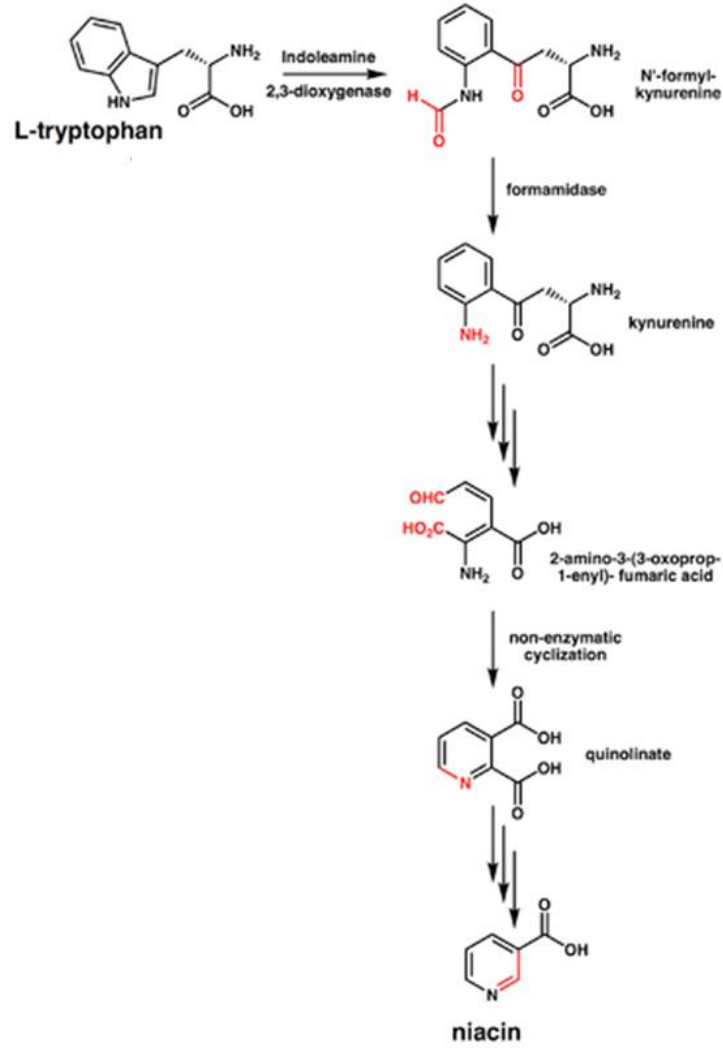
Nikotinamid, deoksiribonükleik asit (DNA) tamiri ve proteinlerin ADP-ribozilasyonu için gereklidir. NAD , poli(ADP-riboz) polimeraz-1 enzimi için tek substrattır (6). (Şekil 2)



Şekil 2. Poli(ADP-Riboz) oluşumu

Koenzim olarak esas rolü oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında ortaya çıkar. Karbohidrat, yağ, protein katabolizması süresince elektron transferinden enerji üretir. Non-redoks yolları; transferaz ya da polimeraz yoluyla akseptör proteinleri için riboz mekiği üniteleri olmasıdır ki G proteinleri aktivitesi ile gerçekleşir (7).

Vücutta iki şekilde sentezi yapılır. 1- Bağırsak florasındaki bakteriler niasin sentez eder ve buradan absorbe edilerek yararlanır, 2- Karaciğerde L-triptofandan sentezlenir. Vücuttaki miktarı mg olarak nikotinic asit(mg) + nikotinamid(mg) + 1/60 triptofan(mg) şeklinde belirtilir. Triptofanı diyetle günlük en az 600 mg aldığımızda 10 mg civarında niasin elde ederiz. Bu yüzden, besinsel açıdan triptofandan niasin sentezi çok önemlidir. Quinilic asit, triptofan-niasin yolağının önemli bir ara ürünüdür (5, 8). (Şekil 3)



Şekil 3. Triptofandan niasin biyosentezi

Bir çalışmada gösterildiği üzere niasinin elektrokimyasal sentezi için de ana madde olarak 3-pikolin, destekleyici elektrolit olarak sülfirik asitin sulu çözeltisinin kullanıldığı yeni bir yöntem geliştirilmiştir (9). Genellikle kullanılan hidroklorik asit hidrolizi yerine, bir diğer yöntem olarak NAD glikohidrolaz vasıtasıyla yiyeceklerdeki niasinin enzimatik çıkarım yöntemi de kullanılmaktadır. Bu durum HPLC ya da fluorimetri ile nikotinik asit ve nikotinamid tespitini mümkün kılar (10).

Niasinin dokularda bulunan koenzim formları (NAD ve NADP) karaciğerde büyük ölçüde metabolize edilirler. En önemli metabolitleri N-metilnikotinamid ve bunun oksidasyon ürünleridir; bu maddeler böbrek ekskresyonuyla vücuttan uzaklaştırılır (5).

Niasin Kaynakları

Niasin içeren gıdaların geniş bir yelpazesi vardır. Hayvansal kaynaklar niasin bakımından çok zengindir ayrıca bitkisel kaynaklarda da bulunur. Niasin tüm yağsız kırmızı et, balık, sakatat, karides, domuz etinin yanı sıra süt ve süt ürünlerinde de bulunur. Niasin

bakımından zengin bitkisel besinler buğday ürünleri, fasulye, pirinç kepeği, yeşil yapraklı sebzeler, havuç, şalgam, kereviz, badem ve tohumlardır. Mısır ve buğday gibi bazı olgun tahıllarda niasin glikozid şeklindeki şeker moleküllerine bağlıdır. Bu durum biyoyararlanımını önemli ölçüde azalttığından mısırdaki çok az bulunduğu söylenir (7). Carpenter da 1951’de, niasinin mısırdaki biyolojik olarak bulunmasının mümkün olmadığını ve mısırın yalnızca pH’sı 11 olan alkalilerce zengin olan sıvıyla doyurulunca varlığının gösterilebileceğini söylemiştir (3). Mısır tarımı yapılan bölgelerde çiftçiler, mısırı geleneksel yöntemlerle yetiştirirken kireçlenmiş ve alkilenmiş tohum kullanmakta ki bu olaya nikstamalizasyon denir ve tarih öncesi uygarlık olan Mesoamericanlar tarafından bulunmuştur, kullanılan kirecin mısırdaki niasini kullanılabilir hale getirmesini sağlamaktadırlar (11).

Niasinin biyolojik fonksiyonlarının aksamaması için gerekli olan miktarlar aşağıda sunulmuştur (7). (Tablo 1)

	Yaş	Erkekler (mg/gün)	Kadınlar (mg/gün)
Bebek	0-6 aylık	2*	2 *
Bebek	7-12 aylık	4 *	4 *
Çocuk	1-3 yaş	6	6
Çocuk	4-8 yaş	8	8
Çocuk	9-13 yaş	12	12
Ergenlik çağı	14-18 yaş	16	14
Yetişkin	19 yaş ve üstü	16	14
Hamile bayan	Her yaş	-	18
Emziren bayan	Her yaş	-	17

* tahminideğer

Tablo 1. Niasinin günlük alım miktarları

İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Pellegra niasin eksikliğinden oluşan bir hastalıktır. Niasinin veya triptofanın diyetle az alınmasından veya fazla lüsin alınmasından kaynaklanabilir (12). Diyetle niasin ve/veya triptofan eksikliği kadar bunları içeren besinlerin emilim bozukluğu sonucu da oluşabilir. Dermatit, sinir sistemi ve mide-bağırsak yolundaki bozukluklar en temel klinik bulgularıdır (13).

Dermatit (cilt inflamasyonu), diyare (ishal), demans (hafıza bozukluğu) ve death (ölüm) hastalığın klasik belirtileri olarak bilinir ve 4 D kuralı olarak anılır. Zaten pellegra adı da eski İtalyancada kaba ya da çiğ deri anlamına gelen bir sözcükten gelmektedir.

Ciltte güneş ışınlarına maruz kalan bölgelerde simetrik olarak koyu renkli, kalın döküntüler ortaya çıkar. Öte yandan sindirim sisteminde parlak kırmızı bir dil, bulantı, kusma ve ishal sıkça rastlanılan belirtilerdir. Sinir sistemini ilgilendiren belirtiler ise baş ağrısı, dikkat bozukluğu, yorgunluk, depresyon ve hafıza kaybıdır. Tedavi edilmediği takdirde pellegra ölümcül bir hastalıktır. Pellegra bayanlarda erkeklerden çok daha sık rastlanan bir hastalıktır (14). Bu bize triptofanın niasine dönüşümünde östrojenin inhibitör etkisi olduğunu düşündürür (15).

Niasin eksikliğine dayanan popülasyon araştırmaları klinik bulgulara ya da üredeki niasin miktarını ölçmeye dayanır. Buna ek olarak kandaki NAD/NADP konsantrasyonu da kullanılabilir. Kandaki NAD/NADP oranı microplate- enzimatik yöntem ile ölçülürken üredeki niasin miktarı 2-PYR (1-metil-2-pridoksin-5-karboksinamid) ve 1-MN (1-metilnikotinamid) metabolitleri HPLC metodu ile tayin edilir ve oran hesaplanır(2-PYR/1-MN). Diyet sonucu insan vücudundaki 2-PYR ve 1-MN miktarları değişse de oranları sabit kalır. Önceleri bu oranın diyetle bağlı olduğu düşünülmüşse de sonraları tamamen kreatinine bağlı olduğu bulunmuştur. Oysa NAD/NADP oranı niasinin vücuda ne kadar alındığına bağlı olarak değişir. Niasin eksikliğini tespit için iki yöntem de çok önemli olmasına rağmen Pellegra teşhisinde NAD/NADP oranı ölçümü pek kullanılmaz. Kreatinine bağlı olarak üredeki 2-PYR ve 1-MN konsantrasyonları niasin eksikliğini tespit için daha hassas ve özgül bir yöntemdir (16). Yine nikotinamid nükleotid metabolizmasını inceleyen bir çalışmada Hindistan'da pellegra hastalarında özel bir diyetle inceleme yapılmış; çalışma sonucu göstermiştir ki NAD/NADP oranı niasin miktarı ölçümünde kullanılsa da pellegra'nın klinik teşhisinde kullanılamamaktadır (17).

Beslenmeyle ilişkili olarak olduğu gibi alkolizm, Hartnup Hastalığı, karsinoid tümör varlığı gibi patolojik süreçlerde de niasin yetersizliği görülebilir. Hartnup Hastalığı, doğuştan bir metabolizma bozukluğudur. Otozomal resesif kalıtım gösterir. Triptofan metabolizmasının bozulmasından ötürü meydana gelir. Enzimatik defekt bilinmemekle birlikte 2. kromozom üzerindeki aminoasit transporter geninin eksik olduğu düşünülmektedir. Bu bozuklukta nötral aminoasitlerin ince bağırsak mukozası ve renal tübülüslerden geçişlerinde defekt vardır. Plazma triptofan düzeyi çok düşüktür. Triptofanın intestinal emiliminin yetersiz oluşu nedeniyle bağırsaktaki triptofan bakteriler tarafından yıkılır, çeşitli indol türevleri oluşur. Bağırsaktan emilen indol türevlerinin bir bölümü vücutta detoksifiye edilir, bir bölümü ise idrarla atılır. Vücutta triptofan azalması, nikotinik asit sentezinin bozulması ile sonuçlanır.

Pellegra'nın ayrıca kronik alkolizm ya da bazı ilaçların (tüberküloz için izoniazid tedavisi gibi) triptofan metabolizmasına etkisi sonucu oluştuğu da düşünülür. Bu konuda yapılan çalışmalardan birinde Angola'nın merkezlerinden biri olan Malawi'de pellegranın oldukça sık rastlanan bir hastalık olduğu gösterilmiştir (5, 7, 18, 19).

TEDAVİDE KULLANIMI

Etki Mekanizması

Nikotinic asit, dislipidemia tedavisinde kullanılan en eski ilaçtır (20). Yüksek dozda verildiğinde lipid düşürücü etkisi ortaya çıkar. Nikotinic asitin lipidler üzerine olan etkilerinin mekanizması çok iyi anlaşılamamıştır. Ancak hipotezlerden biri yağ dokusunda lipolizin önlenmesi, karaciğere gelen serbest yağ asitlerindeki azalmanın çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) üretimini azaltmasıdır. Diğer bir hipotez de karaciğerde Apo B içeren lipoproteinlerin yapımının veya sekresyonunun önlenmesidir (21).

Nikotinic asit bilinen değişik kardiyovasküler risk faktörlerine karşı koruma sağlamada önemli bir yardımcıdır. Klinik araştırmalar nikotinic asit tedavisinin kardiyak olayları ve ölümlü kalp hastalıklarının sayısını azalttığını göstermiştir. Hatta koroner olayları azalttığı gösterilen Coronary Drug Project çalışmasında sonlandırıldıktan sonraki 9 yıllık takipte toplam mortalitede %10 luk bir azalma bildirilmiş, regresyon çalışmalarında diğer ilaçlarla kombine tedavinin lezyon ilerlemesini önlediği gösterilmiştir. Bu etkileri; VLDL-kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-kolesterol) ve lipoprotein a düzeyini düşük, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-kolesterol) düzeyini yüksek tutarak yapmaktadır (22, 23).

Nikotinic asit hiperkolesterolemide, kombine hiperlipidemide ve düşük HDL-kolesterol düzeyini yükseltmek amacıyla kullanılabilir. Ancak iyi tolere edilebilen bir ilaç değildir. Sıcak basması, kaşıntı, gastrointestinal yan etkiler, serum transaminazlarında yükselme, hiperglisemi, hiperürisemi sık görülen ve ilacın kesilmesiyle geçen yan etkilerdir. Başlangıçta her dozdan bir saat önce aspirin (300 mg) verilmesi, yemek sonunda alınması, sıcak sıvılarla alınmaması sıcak basmasını azaltır. Ağır karaciğer toksisitesi, hatta fulminan karaciğer yetersizliği de seyrek de olsa bildirilmiştir. Miyopati, kistik makulopati, akantosis nigricans çok daha seyrek görülen ama ciddi yan etkileridir.

Diğer ilaçlarla etkileşimine bakıldığında lovastatin ile birlikte kullanımında rabdomiyoliz bildirilmiştir. Nikotinic asit antihipertansiflerin etkisini artırabilir, ürikozürik ilaçların ise etkisini azaltabilir. Siklosporin ve prednizolon ile birlikte kullanıldığında yan etkileri artabilir. Karaciğerin yapı ve fonksiyonlarına yan etkisi olan ilaçlarla birlikte kullanılmaması tavsiye edilir (24).

Kullanım Şekli

Niasinin tedavide onaylanmış üç genel formu mevcuttur. Bunlar: 1) Doğrudan salınımlı, 2) Yavaş salınımlı, 3) Uzun salınımlı formlar olmaktadır. Bu preparatlar arasındaki etkinlik ve güvenlik farkları henüz yeteri kadar ortaya konmamıştır. Yanma ve kaşınmanın yavaş salınımlı preparatlarla daha az olduğu buna rağmen karaciğer toksisitesinin daha sık olduğu bildirilmiştir. Bu yan etkiler günlük formül olan uzun salınımlı niasinin gelişmesini sağlamıştır.

Prostaglandin dopamin-2 reseptör antagonisti olan lapopiprant ve uzun salınımlı niasinle yapılan tedaviler, tek başına uzun salınımlı niasinle yapılan tedaviye göre kızarma semptomlarını önemli ölçüde düşürdüğü gösterilmiştir. Burada lapopiprantın kolesterole bir etkisi bulunmamakta sadece yan etkiyi azaltmak için kullanılmaktadır.

Kristalize nikotinic asit günlük 1,5-3 g (maksimum 6 g), yavaş salınımlı şekli günlük 1-2 g (maksimum 2 g) dozlarda verilir. Kristalize şekilden uzun etkiliye geçerken eşdeğer dozlar yerine düşük dozlar tercih edilir.

Nikotinic asidin HDL-kolesterol yükseltici etkisi düşük dozlarda (<1,5 g), LDL-kolesterol düşürücü etkisi ise daha yüksek dozlarda (>1,5 g) görülür. Yan etki toleransını artırabilmek için tedaviye günde üç kere 100 mg gibi küçük dozlarda başlanmalı, günlük 1,5 g'lık doza 4-6 haftada erişilmelidir. Nikotinic asitin LDL-kolesterol düşürücü etkisi dozla doğru orantılıdır. HDL-kolesterol ve trigliserid üzerine olan etkisi ise dozla katlanarak artmaz. Bu nedenle özellikle statinlerle kombine edildiğinde yan etkilerinin artmaması için HDL ve trigliserid üzerine yeterli etkinin sağlandığı günlük 1,5-2 g dozlarda kalınması uygundur (24-27).

İnsanlarda iki adet niasin reseptörü tespit edilmiştir. Bunlar: HM74 (GPR109b) ve HM74A (GPR109a) olmaktadır. HM74A, niasinin özellikle plazma lipidleri üzerindeki klinik etkilerinden sorumludur. İki reseptör de G proteini üzerinde birlikte bulunurlar. Adipositlerde siklik adenosin monofosfat birikimi niasinin anti-lipolitik etkisini baskılamaktadır. Niasin G coupled reseptör aracılığı ile adenilat siklaz aktivitesini ve düşük cAMP seviyesini inhibe edebilir (28, 29).

SONUÇ

Çeşitli bitkisel ve hayvansal kaynaklarda bulunan niasin; canlı hücrelerde önemli metabolik olaylar üstlenen $NAD^+/NADH$ ve $NADP^+/NADPH$ öncüsüdür. Bu metabolik kofaktör etkisiyle birçok patolojik süreci önleyebilmede aktif olarak görev alır.

Eksikliğinden kaynaklanan en önemli hastalık pellegradır. Nihai olarak eksikliğin görüldüğü alkolizm, Hartnup Hastalığı gibi patolojiler de mevcuttur. Niasin, bilinen değişik kardiyovasküler risk faktörlerine karşı koruma sağlamada önemli bir yardımcıdır. Bu nedenle dislipidemi tedavisinde kullanılan en eski ilaçtır. Ancak vücutta çeşitli yan etkilere sebep olur (sıcak basması, kaşıntı, kızarıklık vs). Günümüzde niasin ile birlikte başka

moleküllerin kullanımıyla bu yan etkiler önemli oranda önlenirse de ilaç olarak kullanımı son yıllarda hiperlipidemi, hiperkolesterolemi tedavisinde alternatif seçeneklerin ortaya çıkmasıyla biraz daha azalmıştır.

KAYNAKLAR

- 20.** Altschul R, Hoffer A, Stephen JD. Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. *Arch Biochem Biophys.* 1955; 54(2): 558–9.
- 17.** Anasuya A, Rao BS. Niacin nucleotide synthesis and glycolytic activity in erythrocytes of patients suffering from pellagra. *Biochem Med.* 1975; 12(4): 365-75.
- 18.** Baquet S, Wuillaume F, Van Egmond K, Ibanez F. Pellagra outbreak in Kuito, Angola. *Lancet.* 2000; 355: 1829-30.
- 15.** Brenton B. Pellagra, sex and gender: Biocultural perspectives on differential diets and healths. *Nutritional Anthropology.* 2000; 23 (1): 20-24.
- 23.** Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 8(6): 1245-55.
- 22.** Carlson LA. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *J Intern Med.* 2005; 258(2): 94–114.
- 4.** Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*, 5. Ed-3. Pr, W.H. Freeman and Company, New York; 2008: 519.
- 16.** Creeke PI, Dibari F, Cheung E, et al. Whole blood NAD and NADP concentrations are not depressed in subjects with clinical pellagra. *J Nutr.* 2007; 137(9): 2013-7.
- 24.** Crouse JR. New developments in the use of niacin for treatment of hyperlipidemia: new considerations in the use of an old drug. *Coron Artery Dis.* 1996; 7(4): 321-6.
- 2.** Elvehjem CA, Madden RJ, Strong FM, et al. The isolation and identification of the anti-blacktongue factor. *J Biol Chem.* 1937; 277: 20.
- 8.** Fukuwatari T, Ohsaki S, Fukuoka S, et al. Phthalate esters enhance quinolinate production by inhibiting alpha-amino-beta-carboxymuconate-epsilon-semialdehyde decarboxylase (ACMSD), a key enzyme of the tryptophan pathway. *Toxicol Sci.* 2004; 81 (2): 302-8.
- 29.** Gille A, Bodor ET, Ahmed K, et al. Nicotinic acid: pharmacological effects and mechanisms of action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008; 48: 79-106.
- 6.** Hageman GJ, Stierum RH. Niacin, poly(ADP-ribose) polymerase-1 and genomic stability. *Mutat Res.* 2001;475: 45-56.

- 13.** Hegyi J, Schwartz RA, Hegyi V. Pellagra: dermatitis, dementia, and diarrhea. *Int J Dermatol.* 2004; 43(1): 1-5.
- 7.** Higdon J. Linus Pauling Institute Micronutrient Information Center. Niacin; 2002. (<http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/vitamins/niacin/>)
- 5.** Kayaalp SO (Editör). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara; 2005: 1329-1330.
- 3.** Laguna J, Carpenter KJ. Raw versus processed corn in niacin-deficient diets. *J Nutr.* 1951; 45 (1): 21-8.
- 19.** Malfait P, Moren A, Dillon JC, et al. An outbreak of pellagra related to changes in dietary niacin among Mozambican refugees in Malawi. *Int J Epidemiol.* 1993; 22(3): 504-11.
- 25.** McKenney JM, Proctor JD, Harris S, et al. A comparison of the efficacy and toxic effects of sustained vs immediate-release niacin in hypercholesterolemic patients. *JAMA.* 1994; 271(9): 672-7.
- 14.** Miller DF. Pellagra deaths in the United States. *Am J Clin Nutr.* 1978; 31 (4): 558-9.
- 26.** Morgan JM, Capuzzi DM, Guyton JR, et al. Treatment Effect of Niaspan, a Controlled-release Niacin, in Patients With Hypercholesterolemia: A Placebo-controlled Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 1996;1(3):195-202.
- 10.** Ndaw S, Bergaentzlé M, Aoudé-Werner D, et al. Enzymatic extraction procedure for the liquid chromatographic determination of niacin in foodstuffs. *Food Chem.* 2002; 78: 129-134.
- 27.** Paolini JF, Mitchel YB, Reyes R, Kher U, Lai E, Watson DJ, Norquist JM, Meehan AG, Bays HE, Davidson M, Ballantyne CM. Effects of laropiprant on nicotinic acid-induced flushing in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2008, 101(5): 625-30.
- 12.** Pitche PT. Pellagra. *Sante.* 2005; 15 (3): 205-8.
- 11.** Rajakumar K. Pellagra in the United States: A Historical Perspective. *South Med J.* 2000; 93 (3): 272-277.
- 21.** Tato F, Vega GL, Grundy SM. Effects of crystalline nicotinic acid-induced hepatic dysfunction on serum low-density lipoprotein cholesterol and lecithin cholesteryl acyl transferase. *Am J Cardiol.* 1998; 81(6): 805-7.
- 28.** Vosper H. Niacin: a re-emerging pharmaceutical for the treatment of dyslipidaemia. *Br J Pharmacol.* 2009; 158(2): 429-41.
- 9.** Wang LC, Wang FA, 12th National Conference on Electrochemistry, Shanghai, China, 18-19 November 2003, p. B04.

1. Weidel H. Zur Kenntniss des Nicotins. Justus Liebig's Annalen der Chemie und Pharmacie, 1873; 165 (2): 330–349.