

FIZIOLOŠKE ULOGE, FARMAKOKINETIKA I FARMAKODINAMIKA NIACINA KOD KRAVA

**PHYSIOLOGICAL ROLE, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF NIACIN
IN COWS**

Kosta Petrović^{a*}, Dragica Stojanović^b, Filip Štrbac^c, Taliya Hristovska^d

^aPoljoprivredna škola sa domom učenika Futog, Srbija

^bDepartman za veterinarsku medicinu, Poljoprivredni fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Srbija

^cInstitut za multidisciplinarna istraživanja, Univerzitet u Beogradu, Srbija

^dVeterinarski fakultet Bitolj, Univerzitet "Sveti Kliment Ohridski", Severna Makedonija

*Autor za kontakt: kostapetrovic84@gmail.com



D.S. <https://orcid.org/0000-0003-4781-2623>, F.Š. <https://orcid.org/0000-0002-2666-7992>, T.H. <https://orcid.org/0000-0003-3892-4375>

SAŽETAK

Vitamin B3 (Niacin, Vitamin PP) je spoj dve hemijske strukture, nikotinske kiseline, tj. niacina i nikotinamida. Niacin se ne svrstava direktno u vitamine i jer ih organizam sintetishe u normalnim metaboličkim uslovima i skoro potpuno zadovoljava telesne potrebe. Uzimajući u obzir da za njegovu proizvodnju kod krava mora imati dovoljno triptofana i mora postojati dovoljan unos hrane i uslovi u buragu, niacin je voma značajan vitamin koji se mora dodavati. Niacin je izuzetno važan za veliki broj metaboličkih i energetskih aktivnosti, a prekursor niacina je aminokiselina triptofan. Biohemijska funkcija nikotinske kiseline i nikotinamida se ostvaruje kroz funkciju koenzima, jer ovi vitameri ulaze u sastav koenzima NAD⁺ i NADP⁺, koji su sastojci oko 150 različitih enzima, otuda je razumljiva važnost niacin za energetski metabolizam. Važniji metabolički procesi za koje se vezuje uticaj niacina psredstvom koenzima su anabolički procesi poput, sinteze nukleinskih kiselina i lipida, gde je NADPH redukujući činilac. U kataboličkim procesima treba istaći učestvovanje NAD u većem broju oksidoredukcioni reakcija, u kojima je uloga NAD prenošenje elektrona iz najvišeg energetskog nivoa, po čemu su ove reakcije poznate. Niacin pokazuje antilipolitičko delovanje, utiče na metabolizam ugljenih hidrata i smanjuje insulinsku rezistenciju, a ima i antiinflamatorni efekat. Sve navedeno ukazuje da je niacin značajan kod krava u metaboličkom stresu, pa je u ovom radu detaljno opisana i njegova farmakokinetika i farmakodinamika.

Ključne reči: krave, niacin, metabolički stres, antilipolitički efekat, inflamacija.

ABSTRACT

Vitamin B3 (Niacin, Vitamin PP) is a combination of two chemical structures, nicotinic acid, i.e. niacin and nicotinamide. Niacin is not classified directly as a vitamin because the body synthesizes it under normal metabolic conditions and almost completely satisfies the body's needs. Considering that for its production in cows it must have enough tryptophan and there must be sufficient food intake and conditions in the rumen, niacin is a very important vitamin that must be supplemented. Niacin is extremely important for a large number of metabolic and energetic activities, and the precursor of niacin is the amino acid tryptophan. The biochemical function of nicotinic acid and nicotinamide is realized through the function of coenzymes, because these vitamers are included in the composition of coenzymes NAD⁺ and NADP⁺, which are components of about 150 different enzymes, hence the importance of niacin for energy metabolism. More important metabolic processes that are linked to the influence of niacin through coenzymes are anabolic processes such as the synthesis of nucleic acids and lipids, where NADPH is the reducing agent. In catabolic processes, it should be emphasized the participation of NAD in a greater number of oxidation-reduction reactions, in which the role of NAD is to transfer electrons from the highest energy level, which is what these

reactions are known for. Niacin shows antilipolytic action, affects carbohydrate metabolism and reduces insulin resistance, and has an anti-inflammatory effect. All of the above indicates that niacin is important in cows under metabolic stress, so this paper describes its pharmacokinetics and pharmacodynamics in detail.

Key words: cow, niacin, metabolic stress, antilipolytic effects, inflammation.

FIZIOLOŠKE ULOGE NIACINA I NJEGOVA PRIMENA KOD PREŽIVARA

Kriterijumi koje neki nutritijent mora da ispunjava, da bi se mogao smatrati vitalnim su : jasan uticaj na metabolizam u vrlo maloj količini (dijetetski bitan), nasuprot čega stoji da ako nastane deficit u hrani i te male količine, kroz određeno vreme nastaje karakteristična bolest sa simptomima koji prate deficit određenog vitamina. Nasuprot, vraćanje u hranu deficitarnog vitamina treba da rezultira eliminacijom simptoma koji karakterišu bolest nastalu usled deficita tog vitamina. D vitamin i Niacin su na neki način prelazna forma u kategoriji nutritijenata jer ne ispunjavaju veoma stroge kriterijume koji standardizuju vitamine, ali se ipak svrstavaju u vitamine jer imaju karakteristične deficitarne bolesti (rahitis i pelagra). U vitamine se ne svrstavaju direktno i zbog činjenice da ih u normalnim metaboličkim uslovima organizam sam sintetiše i skoro potpuno zadovoljava telesne potrebe (1). Različita hemijska jedinjenja koja pokazuju istu biološku aktivnost, poznata su kao vitameri. Hemijska formula nikotinske kiseline je, $C_6H_5NO_2$, naziv nosi po otrovnom amiloidu nikotinu i čini njegovo sastavni deo. Kada se govori o niacinu, misli se na dva njedova oblika, prvi je 3-piridinkarboksilna kiselina što je zapravo, nikotinska kiselina, a drugi je piridinkarboksamid, nikotinamid, otuda i veći broj naziva za ovaj vitamin, te se često može čuti i naziv amid nikotinske kiseline, vitamin PP, pelagrin ili antipelagra vitamin. Nikotinska kiselina je blago kiselkastog ukusa, bez mirisa, nalazi se u obliku kristala, rastvara se u vodi praveći zasićen vodeni rastvor. Niacin je izuzetno važan za veliki broj metaboličkih i energetskih aktivnosti, a prekursor niacina je aminokiselina triptofan. Biohemijska funkcija nikotinske kiseline i nikotinamida se ostvaruje kroz funkciju koenzima, jer ovi vitameri ulaze u sastav koenzima NAD^+ i $NADP^+$, koji su sastojci oko 150 različitih enzima, otuda je razumljiva važnost niacin za energetski metabolizam. Važniji metabolički procesi za koje se vezuje uticaj niacina psredstvom koenzima su anabolički procesi poput, sinteze nukleinskih

kiselina i lipida, gde je NADPH redukujući činilac. U kataboličkim procesima treba istaći učestvovanje NAD u većem broju oksidoredukcionih reakcija, u kojima je uloga NAD prenošenje elektrona iz najvišeg energetskog nivoa, po čemu su ove reakcije poznate. S obzirom da NAD elektron prenosi u oba smera, NAD se ponaša kao oksidaciono i redukciono sredstvo, jer može da prima i da otpušta elektron. Kada ima ulogu redukcionog sredstva NAD otpušta elektron i postaje NAD^+ , pri čemu redukuje target supstancu, kada ima ulogu oksidacionog sredstva tada prima elektron te postaje NADH, oksidujući supstancu sa kojom je stupio u reakciju. Niacin učestvuje u modifikaciji proteina, jer je izvor adenin dinukleotid fosfata, (ADP)-riboze. Dalje u kaskadnoj reakciji, ADP je precursor za dva sekundarna mesindžera, to su nikotinska kiselina adenindinukleotidfosfat i CADP-riboza, oba mesindžera stimulišu ulazak Ca^{+2} jona u ćelije, odakle je potuno jasno zašto se veći deo metabolizma nalazi pd direktnom, ili indirektnom kontrolom niacina. Utvrđeno je da aplikacija nikotinske kiseline u višestrukoj dozi, dovodi da zaustavljanja procesa razlaganja masti (2). U organizmu životinja, niacin se nalazi u dva oblika: nikotinska kiselina(u većem procentu), a drugi oblik je nikotinamid. Oba oblika su važni nutritijenti sa sličnim karakteristikama, oba oblika su takođe prekursori za sintezu NAD-a, ali su im biološki efekti različiti, naime samo nikotinamid može biti reaktivan (3). Poznato je da životinje same mogu sintetizovati niacin preko enzimske transformacije triptofana i hinolonske kiseline koji su prekursori niacina. Kod preživara mikroorganizmi u rumenu takođe sintetizuju niacin iz prekursora, sa razlikom što im je izbor prekursora mnogo veći, te tako mogu koristiti aspartate, kao i dihidroksiacetone fosfat (4). Uzimajući u obzir ovu činjenicu, treba obratiti pažnju na sastav hrane kojom se životinje hrane, jer nisu sva hraniva dovoljno bogata triptofanom, na prvom mestu kukuruz, a poznato je da kukuruz čini veći deo koncentrovanog obroka kod preživara. Treba napomenuti da niacin ima i prirodnog antagonistu, a to je antivitamin piridin-3-sulfonska kiselina. Antivitamini su takva jedinjenja, da se ugrađuju na mesto ugradnje agonista, odnosno

vitamina, u ovom slučaju zauzimaju mesto vitaminima na mestu ugradnje u koenzime. Anti-vitaminski inhibiraju rast mikroorganizama te i tako izazivaju avitaminoze. Piridin-3-sulfonska kiselina se nalazi u zrnu kukuruz, to je još jedan od brojnih ratloga da se preživarima ukoliko im se ishrana bazira na kukuruzu, u obrok dodaje niacin i triptofan. Ranija saznanja bazirana na istraživanjima u prošlosti, upućuju da se mlečnim kravama ne dodaju suplementi na bazi B-vitaminskih kompleksa, jer se smatralo da buražna mikroflora podmiruje sve potrebe za vitaminima B kompleksa (5). Danas se mlečnost u mlečnom govedarstvu toliko povećala, da mikroorganizmi iz predželudaca ne mogu obezbediti dovoljne količine B vitamina, pa se moraju dodavati ishrani u vidu suplemenata. Poznato je da se u peripartalnom periodu unos hrane značajno smanjuje, a potrebe za nutritijentima značajno povećavaju, što upućuje na još jedan razlog za dodavanje niacina ishrani. Niacin namenjen za oralnu ishranu kod krava nalazi se u dva oblika, jedan oblik je nezaštićen od razgradnje u buragu, dok drugi ima zaštićenu formulaciju, kojom se izbegava razgradnja u buragu (6). Nezaštićeni oblici niacin zbog razgradnje u rumenu, iziskuju veću dozu a i više koštaju, te nisu prvi lek izbora. Zaštićeni oblici su u formi kapsule, inkapsulirani su u lipidnu kapsulu koju sačinjavaju lipidi u više slojeva, time se postiže izbegavanje razgradnje u svim predželucima, oslobađanje niacina dešava se tek u tankom crevu gde mu je bioraspoloživost najveća.

ABSORPCIJA I RASPODELA NIACINA

Budući da je u ovom izlaganju primarno reč o mlečnim kravama, akcenat u vezi sa metabolizmom niacina, odnosi se na specifičnosti metabolizma niacina kod preživara (7-14). Naime specifičnosti o kojima je reč su vezane za anatomiju digestivnog trakta i predželudce kod preživara, jer farmakokinetika lekova kod oralne aplikacije obuhvata mogućnost dodatne razgradnje leka, što kod monogastričnih životinja nije moguće. Primena niacin kod krava je u vidu aplikacije oba njegova vitamera sa razlikom u farmakokinetici kod vitamera, zajedničko je da su obe forme prekursori za sintezu NAD-a. Mikroorganizmi kao što je već navedeno takođe sintetišu niacin, dnevna sinteza buražne mikroflora iznosi 2,2 g. Neka istraživanja ističu da ishrana i razlike u sastavu obroka, kao i suplementacija krava sa niacinom, određuju koliku količinu niacina će stvoriti mikroorganizmi, navodi

se da ukoliko je dodatak niacina u ishranu veći, količina koju mikroorganizmi sintetišu se smanjuje. Nađeno je da se niacin kod preživara u znatnoj meri sintetiše i da se veći deo nikotinske kiseline i sva količina nikotinamida skladišti u samim bakterijama. Poznato je da se u buragu dešava apsorpcija niacina, ali uz ograničenja direktne apsorpcije, jer je najveći deo niacina vezan za buražne saprofite, a deo nikotinske kiseline koji je slobodan zbog niskog pH nalazi se u obliku jona. Generalno kada se razmatra ovaj vid apsorpcije, dolazi se do saznanja da su svi vidovi apsorpcije u buragu mali i ograničeni, i da je apsorpcija u tankom crevu, kao i svih ostalih nutritijenata osnovni put unosa. U istraživanjima u kojima je aplikovan niacin bez zaštite od razgradnje, došlo se do saznanja da je samo 17 %, od ukupne peroralne doze stiglo da tankog creva. Kod mlečnih krava razgradnja niacina u buragu iznosi 98 %, dok je kod tovnihih goveda 93,8 %. Naslanjajući se na ove navode, neki istraživači su višestruko povećali dozu niacina do 36g na dan, dok je prethodna doza bila tri puta manja i iznosila je svega 12g po danu. Ovim istraživanjem se pokazalo da veća doza niacina zadovoljava sve potrebe mikroorganizama, te se i ostatak povećava i može dospeti u tanko crevo. Najpre količina niacina koja stigne do duodenuma prvenstveno zavisi od farmakokinetike i formulacije niacina (zaštićen i nezaštićen oblik). Nikotinska kiselina kada se nalazi u nezaštićenom obliku (ima jedan nesporen elektron viška), samo je 5% bioraspoloživa. Fiziološki put i mehanizam apsorpcije niacina ispitivan je na ljudima i pacovima, nađeno je da apsorpcija zavisi od pH i Na⁺ jona-nosača. Kada se koncentracija aplikovanog niacin kod pacova poveća, glavni mehanizam apsorpcije je difuzija. U duodenumu pomoću enzima NAD-glukohidrolaze koji se nalazi u mukozi, konvertuje se nikotinska kiselina, ali ne direktno u nikotinamid, nego preko prelaznih jedinjenja. Nađeno je, da se kod mlečnih krava oblik niacina u formi nikotinamida sto puta veći nego što je u obliku nikotinske kiseline. Nikotinamid je glavna forma niacina u krvi, a dejstvo na organizam ispoljava preko svoja dva koenzima NAD i NADP. Za transport niacina u krvi veruje se da su odgovorni eritrociti, ali je njegovo zadržavanje u krvi vrlo kratko, jer su target tkiva u koja odlazi bubrezi, jetra i masno tkivo, sa primatom jetre, jer se u njoj odigravaju svi metabolički procesi, te je u jetri koncentracija niacina najveća.

NIKOTINAMID-ADENIN-DINUKLEOTID KOENZIMI

Nikotinamid je reaktivni deo NAD-a i NADP-a poznatih koenzima, za koje se zna da ulaze u veliki broj enzima. Enzimi u čiji sastav ulaze NAD i NADP, učestvuju u brojnim oksidativnim i redukcionim reakcijama, odnosno učestvuju u metabolizmu ugljenih hidrata, proteina i masti. NAD i NADP su odgovorni za transfer vodonika u ćelijama, koji se oslobađa prilikom razlaganja šećera, masnih kiselina i aminokiselina. Najvažnije i najpoznatije anaboličke i kataboličke reakcije NAD-a i NADP-a su: metabolizam proteina (razgradnja i sinteza aminokiselina), oksidacija lanca ugljenika posredstvom ciklusa limunske kiseline, metabolizam ugljenih hidrata (aerobna i anaerobna oksidacija glukoze, Krebsov ciklus), metabolizam masti (razlaganje i sinteza glicerola, oksidacija i sinteza masnih kiselina, sinteza steroida). Prekursori za sintezu NAD i NADP su: oba vitamena niacina (nikotinska kiselina i nikotinamid), aminokiselina triptofan, hinolonske kiseline. Jetra u svojim anaboličkim procesima za sintezu NAD i NADP, kao prekursor najviše koristi triptofan, posredstvom hidrolize, te se tako niacin sačuva za metaboličke procese u ekstrahepatičnim tkivima. U normalnim fiziološkim procesima ekskrecija i eliminacija nikotinske kiseline i nikotinamida gotovo da ne postoji, jer se oba vitamena niacin reapsorbuju u bubrežnim tubulima iz glomerularnog filtrata. U slučaju povećanog unosa niacin i prezasićenja, može doći do ekskrecije posredstvom bubrega, a oblici koji se ovim putem eliminišu su: N1-metilnikotinamid i metalpiridonkarboksamid (glavni metaboliti niacina u urinu). Koenzim NAD ulazi u sastav brojnih enzima a najpoznatiji su : NAD-glukohidrolaza, NAD-pirofosfataza, ADP-riboziltransferaza, poli(ADP-riboza) i polimeraza.

SPECIFIČNOSTI UTICAJA NIACINA NA METABOLIZAM LIPIDA KOD KRAVA

Niacin u buragu gde najpre počinje delovanje nakon unosa putem hrane, ima izuzetno povoljan i blagotvoran efekat na mikroorganizme buraga, s tim da najviše deluje na protozoe. Naime protozoe unose niacin i koriste za svoje metaboličke procese, te je za njih je vrlo značajan i ima esencijalno svojstvo, jer ga protozoe ne mogu same sintetisati, pa se u optimalnom prisustvu niacina njihov broj značajno povećava (15). Kada je o

amonijaku reč, nađena su oprečna mišljenja iz literature, prema jednim navodima koncentracija amonijaka se povećava u prisustvu niacina, dok se prema drugim smanjuje nakon aplikacije niacina (16). Ipak zaključak je jasan da sa povećanjem broja buražne mikroflore a naročito protozoa, raste i koncentracija amonijaka u predželucima, jer poznato je da amonijak nastaje metaboličkom aktivnosti mikroorganizama.

Neesterifikovane masne kiseline su glavna komponenta triglicerida, koji su izgrađeni od trougljeničnog alkohola glicerola, i tri masne kiseline pojedinačno vezane za svaki ugljenikov atom. Trigliceridi su glavni depo masti u organizmu, a njihovom hidrolizom koju izaziva hormon zavisna lipaza, oslobađaju se sastavne komponente, glicerol i masne kiseline, poznatije kao NEFA. U peripartalnom periodu koncentracija NEFA u krvi raste, a to je rezultat negativnog energetskeg bilansa, posledično je koncentracija NEFA u jetri takođe povećana, i veća od one koja može da se oksidiše, te se višak ponovo u obliku triglicerida skladišti u jetri, ali i mišićima. Rezultat je pad apetita i smanjena konverzija hrane. Ako se nikotinska kiselina primeni u višestrukoj dozi, otežava mobilisanje masti iz depoa (17,18,19). Antilipolitički efekat niacina je dokazan na adipoznom tkivu pacova, davne 1963 od kada je podatak poznat (3). Ispitivanja koja su vršena na živim životinjama, pokazuju da primena nikotinske kiseline u farmakološkim dozama, smanjuje koncentraciju slobodnih NEFA u krvi, jer zaustavlja lipolizu (20). Ovaj efekat nikotinske kiseline verovatno se dešava dejstvom na nikotinski receptor GPR109A. Nasuprot ovoj tvrdnji nikotinamid ima malu mogućnost vezivanja za GPR109A receptor, koji je verovatno zadužen samo za nikotinsku kiselinu (21). Kada nikotinska kiselina aktivira GPR109A receptor, inhibira se aktivnost adenilat ciklaze i smanjuje se koncentracija cAMP u ćelijama, te se posledično inaktivise protein kinaza A, i smanji se fosforilacija hormone osetljive lipase, te se i lipoliza smanjuje (22). Mesta aktivacije GPR109A receptora kod goveda su : jetra, mišići, mozak, ali i adipozno tkivo koa i imunološke ćelije (20). Endogeni ligand za GPR109A kod ljudi je BHB, nikotinamid je slab agonist, dok su kod goveda za ovaj receptor endogeni ligandi brojni a to su : nikotinamid i nikotinska kiselina, kao i BHB svima je krajnji cilj smanjenje lipolize. Naime najefikasniji antilipolitički efekat ima nikotinska kiselina, kod nikotinamida ovakav efekat je dokazan samo in vitro uslovima na tkivu goveda, dok BHB u

višestrukoj koncentraciji smanjuje fosforilaciju hormon zavisne lipaze i oslobađanje glicerola (23). Pokazano je da nikotinska kiselina kod goveda ima snažan antilipolitički efekat, što može biti od koristi za primenu u peripartalnom periodu i negativnom energetsom bilansu (17,18,19). Ovo se tumači kao mogućnost, jer u obzir treba uzeti sve metaboličke procese i potrebe nastupajuće laktacije, te tako odrediti optimalne doze nikotinske kiseline, koja se najbolje apsorbuje u tankom crevu (10). Aplikacija nikotinske kiseline, ostvaruje pozitivan efekat kod krava u vreme tranzicije, utvrđeno je da optimalna doza iznosi 12g /danu inkapsuliranog niacin (24). Posledica visoke koncentracije NEFA pored masne jetre je ketoza sa stvaranjem ketonskih tela. Studije koje su ovaj problem istraživale, su pokazale da primena niacina smanjuje koncentraciju BHB i NEFA u plazmi, a nivo glukoze povećava (25). Zbog podređenosti organizma razvoju ploda i prioriteta upotrebe glukoze u stanju graviditeta i razvoja vimena kod krava nastaje insulinska rezistencija. Kod mlečnih krava insulinska rezistencija se povezuje i sa povećanom koncentracijom NEFA u krvi (17,18,19). Zna se da niacin smanjuje lipolizu i podiže glikemiju, time može povećati efikasnost insulina i smanjiti insulinsku rezistenciju. Nikotinska kiselina podiže nivo glukoze u krvi, iako je i dalje mehanizam dejstva nepoznat (26). Pretpostavlja se da utiče na povećanje stvaranja glukoze u jetri, ili smanjuje klirens glukoze u krvi, ili ispoljava oba efekta, što je najverovatnije. Koncentracija insulina ukoliko prati dinamiku kretanja glukoze u krvi, upućuje na smanjenje insulinske rezistencije (20). Primećeno je da primena niacina u ishrani, sadržaj nikotinamida u mleku raste, ali kada se primeni maksimalna doza niacina, sadržaj nikotinamida stagnira pa čak i opada. Koncentracija niacina u rumenu nema korelacijski odnos sa vrednostima niacina u mleku, niti se prinos mleka pod dejstvom niacina menja (6). što se objašnjava pozitivnim energetsom bilansom, te tako niacin ne utiče na mlečnost.

Pod terminom gojaznost podrazumeva se poremećaj preteranog nakupljanja masnog tkiva u organizmu. Patofiziološki proces vezan za gojaznost, dešava se na nivou same masne ćelije, adipocita, naime unutar adipocita se nakupljaju trigliceridi, što podrazumeva njihovo skladištenje i čuvanje. Proces dalje rezultira hipertrofijom adipocita, a posledica hipertrofije je disregulacija sekrecije adipokina, tojest smanjena proizvodnja anti-inflamatornih adipokina od kojih je najpoznatiji adiponektin (27).

Gojaznost na drugoj strani ima za posledicu povećanu proizvodnju proinflamatornih hemiokina, i citokina koji uključuju MCP-1 i TNF- α (28). Gojaznost takođe prati još, izražena inflamacija sa M-1 (proinflamatorni makrofagi), u masnom tkivu, koje i samo proizvodi inflamatorne citokine kojima se još jače potencira upala masnog tkiva, te se tako začarani krug koji se tiče upale konstantno održava i produbljuje. Kod ljudi i glodara dokazano je da se kod gojaznih jedinki nalazi veći broj makrofaga u odnosu na one koji su normalno uhranjeni, ili su mršavi (29). Makrofagi masnog tkiva (ATM), učestvuju u inflamatornim procesima koji se dešavaju unutar samog masnog tkiva (29) a identifikovane su dve različite populacije ATM-a. Prva ATM populacija označena je kao M1(klasično aktivirani proinflamatorni makrofagi), oni se pojačano nakupljaju u masnom tkivu kao direktna posledica gojaznosti, dok se druga populacija označava sa M2(alternativno aktivirani inflamatorni makrofagi), a mogu se naći u masnom tkivu samo kod mršavih i normalno uhranjenih ljudi i glodara. Poznato je da gojaznost izaziva fenotipsku promenu populacije makrofaga u adipoznom tkivu, iz anti-inflamatornog M2 stanja u stanje inflamacije M1 (30). Klasifikacija ATM-a i razdvajanje u dve različite populacije makrofaga je preciznije objašnjenje fiziološke dinamike kod gojaznosti, pri čemu su M1 i M2 krajnje suprotstavljene vrednosti. Zapravo ATM se preciznije definiše kao M1 koji predstavlja proinflamatorne makrofage, dok se M2 opisuje sa M2a, M2b, M2c, pri čemu su M2a citokini, M2b označava hemiokine a M2c su površinski receptori (Mantovani i sar., 2004). Svaka od navedenih frakcija makrofaga ima specifičan mehanizam aktivacije, tako je naprimer aktivator M1 interferon i lipopolisaharidi, M2a aktiviraju interleukini IL4 i IL13, M2b aktiviraju imuni kompleksi i IL-1b, M2c IL10 i glukokortikoidi (31). Mehanizmi koji su u osnovi smanjene proizvodnje adiponektina, uključuju promene u hormonskom statusu, oksidativni stress i upalu. Glavni medijatori koji uzrokuju upalu masnog tkiva i smanjenje serumske koncentracije adiponektina, su upalni citokini IL6 i TNF- α . Naime u istraživanjima koja su sprovedena na ljudima, došlo se do saznanja da niacin ispoljava anti-inflamatorni efekat u endotelnim ćelijama krvnih sudova, monocitima, epitelnim ćelijama pluća i bubrega. Međutim malo studija je rađeno na domaćim životinjama, koja istražuju anti-inflamatorne efekte niacina u masnom tkivu i drugim tkivima. Studije koje su sprovedene

kod miševa uzeto je šest jedinki muškog pola i stavljeno na režim kontrolisane ishrane, nakon 6 nedelja i perioda u kom su ogledni miševi hranjeni hranom koja je bogata sa mastima, počelo se sa tretmanom u kom se miševima svakodnevno aplikovao niacin u dozi od 200 mg /kg, dok je kontrolna grupa primala vodu. Tretman je trajao četiri nedelje, a u petoj nedelji je doza niacina sa 200 mg/kg, podignuta na 360 mg/kg/danu. Studija je pokazala da niacin ispoljava anti-inflamatorni efekat u masnom tkivu, bez uticaja na sadržaj makrofaga u masnom tkivu kod mršavih i normalno uhranjenih miševa, dok je kod gojaznih miševa niacin povećao koncentraciju anti-inflamatornog adiponektina za 21%. Tako je pokazano da niacin ispoljava značajan anti-inflamatorni efekat i kroz smanjenu ekspresiju pro-inflamatornih citokina, povećanu ekspresiju anti-inflamatornih citokina, i smanjenje sadržaja M1 makrofaga u masnom tkivu. Slična studija sprovedena je kod ljudi a dobijeni rezultati su vrlo slični onim dobijenim na miševima, jer je i kod ljudi pokazano da niacin dramatično povećava serumske

koncentracije adipokina, adiponektina kod gojaznih muškaraca sa metaboličkim sindromom (32). Adiponektin je jedan od najperspektivnijih biomarkera metaboličkog sindroma i poseduje snažne insulin-senzibilizirajuće, anti-aterosklerotične i anti-inflamatorne osobine. Studije su pokazale da niacin ima anti-inflamatorne efekte u brojnim tkivima, a potvrđeno je u tkivu bubrega, pluća, masnom tkivu, monocitima, endotelu krvnih sudova i još nekim. Studije koje su ovo dokazale na masnom tkivu, su sprovedene na kultivisanim adipocitima, i tada je pokazano da tretman niacinom smanjuje TNF- α i sekreciju proinflamatornih hemiokina MCP-1, fraktalkina i rantesa, dok na drugoj strain povećava mRNA adiponektina (33), su pokazali da niacin inhibira vaskularnu upalu, smanjenjem produkcije endotelnih reaktivnih kiseonika i inflamatornih citokina (34). Niacin sistemski smanjuje visokosenzibilni C-reaktivni protein i TNF- α , a oba su glavni sistemski markeri upale (35).

ACKNOWLEDGEMENT

This paper was created as a result of research within the "Agreement on the transfer of funds for the financing of scientific research work of teaching staff at accredited Higher Education Institutions in 2024, contract registration number: 451-03-65/2024-03/ 200117".

LITERATURA

1. Bender D.A. Niacin. In: *Nutritional biochemistry of the vitamins*. 2ed ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2003.
2. 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.
3. Carlson L.A. Studies on the effect of nicotinic acid on catecholamine stimulated lipolysis in adipose tissue in vitro. *Acta Med. Scand.* 1963, 173:719–722.
4. Henderson L.M. Niacin. *Annu Rev Nutr.* 1983, 3, 289-307.
5. National Research Council. *Nutrient Requirements of Dairy Cattle*, 2001.
6. Di Costanzo A., Spain J.N., Spiers D. Supplementation of nicotinic acid for lactating Holstein cows under heat stress conditions. *J. Dairy Sci.* 1997, 80, 1200–1206.
7. Campebell J.M., Murphy M.R., Christensen R.A., Overton R.R. Kinetics of niacin supplements in lactating dairy cows. *J. Dairy. Sci.* 1994,77, 566-575.
8. Di Palma J.R., Thayer W.S. Use of niacin as a drug. *Annu. Rev. Nutr.* 1991, 11, 169.
9. Erickson P.S., Murphy M., Clark J.H. Supplementation of dairy cow diets with calcium salts of long-chain fatty acids and nicotinic acid in early lactation. *J. Dairy Sci.* 1992, 75, 1078.
10. Morey S.D., Mamedova L.K., Anderson D.E., Armendariz C.K., Titgemeyer E.C., Bradford B.J. Effects of encapsulated niacin on metabolism and production of periparturient dairy cows *J.Dairy Sci.* 2011, 94, 5090-5104.
11. Nabokina S.M., Kashyap M.L., Said H.M. Mechanism and regulation of human intestinal niacin uptake. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2005, 289, 97-103.
12. Santschi D.E., Barthiaume R., Matte J.J., Mustafa A.F., Girard C.L. Fate of supplementary B-vitamins in gastrointestinal tract of dairy cows. *J.Dairy Sci.* 2005, 88, 2043-2054.
13. Santschi D.E., Chiquette J., Berthiaume R., Martineau R., Matte J.J., Mustafa A.F., Giard C.L. Effects of the forage to concentrate ratio on B-vitamin concentrations in different ruminal fractions of dairy cows. *Can. J. Anim. Sci.* 2005, 85, 385-399.

14. Zinn R.A., Owens F.N., Stuart R.L., Dunbar J.R., Norman B.B. B-vitamin supplementation of diets for feedlot calves. *J. Anim. Sci.* 1987, 65(1), 267-77.
15. Niehoff I.D., Hüther L., Lebzien P., Flachowsk G. The effect of a Niacin supplementation to different diets on ruminal fermentation and flow of nutrients to the duodenum of dairy cows. *Appl. Agric. Forestry. Res.* 2013, 63(2):143-154.
16. Riddell D.O., Bartley E.E., Dayton A.D. Effect of nicotinic acid on rumen fermentation *in vitro* and *in vivo*. *J. Dairy Sci.* 1980, 63(9):1429-1436.
17. Pires J. A.A., Pescara J.B., Grummer R.R. Reduction of plasma NEFA concentration by nicotinic acid enhances the response to insulin in feed-restricted Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 2007, 90:4635–4642.
18. Pires J.A.A., Grummer R.R. The use of nicotinic acid to induce sustained low plasma nonesterified fatty acids in feed-restricted Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 2007, 90:3725–3732.
19. Pires J. A. A., Souza A. H., Grummer R. R. Induction of hyperlipidemia by intravenous infusion of tallow emulsion causes insulin resistance in Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 2007, 90:2735–2744.
20. Titgemeyer E., Spivey K., Mamedova L., Bradford B. Effects of pharmacological amounts of nicotinic acid on lipolysis and feed intake in cattle. *Int. J. Dairy Sci.* 2011, 6:134–141.
21. Gille A., Bodor E.T., Ahmed K., Offermanns S.: Nicotinic acid: Pharmacological effects and mechanisms of action. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2008, 48:79-106.
22. Offermanns S. The nicotinic acid receptor GPR109A (HM74A or PUMA-G) as a new therapeutic target. *Trends. Pharmacol. Sci.* 2006, 27 (7):384-390.
23. Kenéz A., Locher L., Rehage J., Dänicke S., Huber K. Agonists of the G protein-coupled receptor 109A-mediated pathway promote antilipolysis by reducing serine residue 563 phosphorylation of hormone-sensitive lipase in bovine adipose tissue explants. *J. Dairy Sci.* 2014, 97:3626–3634.
24. Yuan K., Shaver R.D., Bertics S.J., Espineira M., Grummer R.R. Effect of rumen-protected niacin on lipid metabolism, oxidative stress, and performance of transition dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2012, 95:2673-2679.
25. Dufva G.S., Bartley E.E., Dayton A.D., Riddell D.O. Effect of niacin supplementation on milk production and ketosis of dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 1983, 66, 2329–2336.
26. Stefan N., Stumvoll M., Bogardus C., Tataranni P.A. Elevated plasma nonesterified fatty acids are associated with deterioration of acute insulin response in IGT but not NGT. *Am. J. Physiol. Endocrinol Metab.* 2003, 284(6):1156-1161.
27. Arita Y., Kihara S., Ouchi N., Takahashi M., Maeda K., Miyagawa J., Hotta K., Shimomura I., Nakamura T., Miyaoka K., Kuriyama H., Nishida M., Yamashita S., Okubo K., Matsubara K., Muraguchi M., Ohmoto Y., Funahashi T., Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 257: 79-83.
28. Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F., Atkinson R.L., Spiegelman B.M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995, 95: 2409-2415.
29. Weisberg S.P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R.L., Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003, 112: 1796-1808.
30. Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007, 117: 175-184.
31. Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci* 2008, 13: 453-461.
32. Plaisance E.P., Grandjean P.W., Brunson B.L., Judd R.L. Increased total and high-molecular weight adiponectin after extended-release niacin. *Metabolism* 2008, 57: 404-409.
33. Digby J.E., McNeill E., Dyar O.J., Lam V., Greaves D.R., Choudhury R.P. Anti-inflammatory effects of nicotinic acid in adipocytes demonstrated by suppression of fractalkine, RANTES, and MCP-1 and upregulation of adiponectin. *Atherosclerosis* 2010, 209: 89-95.
34. Ganji S.H., Qin S., Zhang L., Kamanna V.S., Kashyap M.L. Niacin inhibits vascular oxidative stress, redox-sensitive genes, and monocyte adhesion to human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis* 2009, 202: 68-75.
35. Kwon W.Y., Suh G.J., Kim K.S., Kwak Y.H. Niacin attenuates lung inflammation and improves survival during sepsis by downregulating the nuclear factor- κ B pathway. *Crit Care Med* 2011, 39: 328-334.