

# Niacine,

## een onderschatte vitamine

Door: drs. H. de Valk, arts

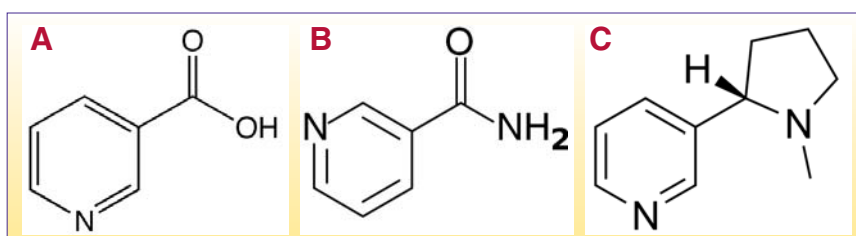
Dit artikel beschrijft de werking van vitamine B<sub>3</sub> in de vorm van niacine. Niacine blijkt effectief bij de behandeling van hypercholesterolemie, bij vaatziekten en is daarnaast veelbelovend bij behandeling van psychosen en andere mentale problemen.

### Algemeen

Niacine is één van twee vormen van vitamine B<sub>3</sub>. Strikt genomen is niacine eigenlijk geen vitamine aangezien het in het lichaam kan worden gemaakt uit tryptofaan. Niacine wordt door het lichaam omgezet in niacinamide, de tweede vorm van vitamine B<sub>3</sub>. Niacinamide is essentieel in de citroenzuurcyclus en daarnaast belangrijk voor het zenuwstelsel, de darmen, de ogen en de huid. Niacinamide is nodig voor de aanmaak van NAD en NADPH (het vormt een onderdeel van deze co-enzymen) en deze zijn van belang voor respectievelijk de energieproductie en voor synthetische processen.

Niacine heeft een anti-oxidant werking en is verder betrokken bij DNA-reparatie en de productie van steroïde hormonen in de bijnier. Niacinamide heeft niet dezelfde farmacologische eigenschappen als niacine. Zo verlaagt niacinamide niet het cholesterol en veroorzaakt geen *flushing*.

Chemisch onderscheidt niacinamide zich van niacine doordat de carboxylgroep is vervangen door een carboxylamidegroep, zie FIGUUR 1B. Verder is vitamine B<sub>3</sub> verwant aan nicotine, zie FIGUUR 1C. Nicotine ontstaat door oxidatie van niacine met salpeterzuur (HNO<sub>3</sub>).



FIGUUR 1:  
Schematische weergave van niacine (A), niacinamide (B) en nicotine (C).

De lever kan niacine maken uit tryptofaan. Daarvoor is aardig wat tryptofaan nodig: van 60 mg tryptofaan gebruikt het lichaam 1 mg voor de aanmaak van niacine en de rest wordt vooral gebruikt voor de aanmaak van serotonine. Bij een niacinetekort in de voeding ontstaat zodoende óf een tekort aan niacine óf een tekort aan niacine en serotonine. Overigens zijn voor de omzetting van tryptofaan in niacine tevens ijzer, vitamine B<sub>2</sub> en vitamine B<sub>6</sub> nodig. Deficiëntie van deze nutriënten kan dus ook bijdragen tot een tekort aan niacine.

Niacinedeficiëntie veroorzaakt uiteindelijk pellagra, waarvan de symptomen gemakkelijk zijn te onthouden aan de hand van de drie D's:

- dementie;
- diarree en
- dermatitis.

Bij een niacinedeficiëntie ontstaat vaak diarree met bloed. Andere symptomen zijn schilferende huidaandoeningen, fotodermatitis, gepigmenteerde huiduitslag, hoofdpijn, huidkloofjes, mondslijmvliesontsteking, pijnlijke rode lippen, verminderde eetlust en aandoeningen van het zenuwstelsel met gevoels- en gezichtsstoornissen.

Niacinedeficiëntie kan ook mentale symptomen veroorzaken: geïrriteerdheid, concentratiezwakte, angst, agressie, slapeloosheid,

rusteloosheid, apathie, dementie, psychose en depressie<sup>[ref. 1]</sup>. Een mildere niacinedeficiëntie kan het metabolisme vertragen en koude-tolerantie verlagen<sup>[ref. 2]</sup>.

Een niacinedeficiëntie kan ontstaan door eiwitarme en niacine-arme voeding. Een eiwitarme voeding bevat mogelijk te weinig tryptofaan waardoor de lever minder niacine kan aanmaken.

Een niacinedeficiëntie is vast te stellen aan de hand van afbraakproducten in de urine. De twee belangrijkste metaboliëten van niacine zijn N'-methylnicotinezuuramide (NMN) en N'-methyl-2-pyridon-5-carboxamide. Een uitscheiding in de urine lager dan 5,8 µmol NMN per dag (0,8 mg/dag) duidt op een niacinetekort. Bij een uitscheiding tussen 6–18 µmol/dag (respectievelijk 0,8 en 2,4 mg/dag) spreekt men van marginale status, aldus de Gezondheidsraad. De aanvaardbare bovengrens is volgens de Gezondheidsraad 35 mg per dag en de aanbevolen hoeveelheid bedraagt voor volwassenen 17 mg (mannen) en 13 mg (vrouwen) per dag<sup>[ref. 3]</sup>. Sinds 1 juli van dit jaar is de ADH, zoals vastgelegd in de Warenwet, verlaagd van 18 mg naar 16 mg.

### Vaatziekten, cholesterol

Cholesterolverlaging is het belangrijkste en wetenschappelijk erkende geneeskundig effect van niacine in het menselijk lichaam. Niacine verlaagt in een dosering van ongeveer 1 gram/dag totaalcholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, maar ook het lipoproteïne (a) (Lp(a)) en triglyceriden. Nog belangrijker dan cholesterolverlaging is dat niacine het HDL-cholesterol verhoogt. Het HDL kan met 15–30% stijgen door toediening van 500–1.000 mg niacine<sup>[ref. 4–7]</sup>. Dat is niet gering, want een laag HDL wordt beschouwd als een grotere risicofactor dan een hoog cholesterol.

Onderzoekers van het AMC rapporteren in 2004, na beoordeling van vier gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken, dat niacine LDL-cholesterol, triglyceriden en Lp(a) verlaagt met respectievelijk 16, 26 en 17%. Het HDL-cholesterol stijgt volgens de onderzoekers met 18%<sup>[ref. 8]</sup>.

Is niacine dus het ideale 'lipidenmiddel'? Dat zou zo zijn als niacine geen bijwerkingen kende en veilig was. Nu is niacine inderdaad redelijk veilig (zie verderop in dit artikel, al zijn

Niacine heeft mogelijk een gunstige invloed op migraine door zijn vasodilatatoire eigenschappen en invloed op de mitochondriale energieproductie.



er wel enkele kanttekeningen) maar er kleefte een lastige bijwerking aan niacine, namelijk flushing (zie verderop in dit artikel). Daartoe is de zogenaamde *flushfree* niacine ontwikkeld. Dit is inositol hexanicotinaat, dat in capsules met 500 mg of 1.000 mg in de handel is en deze bijwerking niet heeft. Hierbij is de vraag natuurlijk of de flushfree-vorm even goed is? Geeft deze stof evenveel cholesterolverlaging of, nog belangrijker, geeft deze stof evenveel HDL-verhoging? Helaas is er bijzonder weinig onderzoek bekend naar de cholesterolverlagende werking van inositol hexanicotinaat. Een redelijk recent maar zeer klein onderzoek onder elf proefpersonen was helaas teleurstellend. Deze placebogecontroleerde studie liet geen verbetering zien met 1.500 mg inositol hexanicotinaat per dag. Noch het totaalcholesterol, noch LDL, noch HDL, noch de triglyceriden verbeterden <sup>[ref. 9]</sup>.

Niacine is niet alleen de krachtigste verhoger van HDL-cholesterol en verlager van Lp(a) maar het vermindert ook op andere wijzen de atherogeniciteit (het bevorderen van cholesteroltoevoer naar de vaatwand, leidend tot dichtslibbing) <sup>[ref. 10]</sup>: het reduceert inflammatie, verhoogt plaque-stabiliteit en vermindert trombosevorming. Niacine vermindert verder de atherogeniciteit van LDL door binnen deze LDL-groep een vermindering van zeer kleine LDL naar grotere moleculen LDL te bewerkstelligen en de LDL-oxidatie te verminderen. Daarnaast verlaagt niacine de bloedviscositeit en verbetert de bloedstroom en doorbloeding door stenoses. Bovendien zorgt niacine voor glycolyse bij ischemie tijdens een hartinfarct en houdt een betere doorbloeding van de harspier in stand, waardoor de schade door ischemie lager kan uitvallen en een betere pompfunctie van het hart behouden blijft.

Er zijn zelfs aanwijzingen dat niacine bestaande atherosclerose kan omkeren. Een in-vitro onderzoek toont aan dat niacine macrofagen van cholesterol kan ontdoen en dus mogelijk uit de vaatwand kan verwijderen <sup>[ref. 7]</sup>.

## Migraine

Niacine heeft gezien zijn vasodilatatoir effect en wegens zijn invloed op de mitochondriale energieproductie mogelijk invloed op migraine. Een review zette alle onderzoeken op een rij en concludeert dat er mogelijk een rol

voor niacine is bij de behandeling van migraine. Een RCT is niet verricht en meer onderzoek is nodig <sup>[ref. 11]</sup>.

## Psychose

Schizofrenie is een deels erfelijk bepaalde aandoening, maar de prevalentie van schizofrenie neemt in het westen toe. Aangezien ons genenpatroon echter vrijwel ongewijzigd is, moeten er omgevingsinvloeden bestaan die dit veroorzaken.

Dat omgevingsinvloeden bij schizofrenie van belang zijn blijkt ook uit het feit dat de tweelingbroer of -zus van een schizofreniepatiënt slechts 50% kans heeft ook schizofreen te worden en dus tevens 50% kans heeft dat hij of zij gezond blijft. Mogelijk spelen ook voedingsfactoren een belangrijke rol.

In de jaren vijftig en zestig van de vorige eeuw werd door de 'niacine-pionier' en psychiater Abram Hoffer en de zijnen een onderzoek uitgevoerd naar de effecten van dagelijks 3 g niacine en 3 g ascorbinezuur bij patiënten met 'acute schizofrenie'. Het betrof hier een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek. Men constateerde belangrijke verbetering van de psychose-symptomen en een duidelijke afname van recidieven <sup>[ref. 12-15]</sup>.

Hoffer, door wie overigens ook Linus Pauling geïnspireerd raakte, propageerde dus behandeling van schizofrenie met hoge doses niacine naast andere B-vitamines en vitamine C. Hij ontdekte bovendien dat schizofrene patiënten beduidend minder flushen bij (hoge) doses niacine dan gezonde mensen doen <sup>[ref. 16]</sup>. Schizofrene patiënten flushen vaak helemaal niet bij 2.000 mg, waar gezonde mensen dat vaak al doen bij 250 mg of nog veel minder. Dit werd later bevestigd door andere onderzoekers <sup>[ref. 17]</sup>.

Dat de waarneming van Hoffer best wel eens zou kunnen kloppen blijkt uit recent onderzoek dat aantoonde dat de hersenen van schizofrene patiënten in het limbisch systeem een lagere hoeveelheid van de zogenaamde HM74A-receptoren hebben. Deze receptoren hebben een hoge affiniteit voor niacine. Schizofrene hersenen onderscheiden zich dus van gezonde hersenen en reageren vermoedelijk daarom anders op niacine. Via deze receptor wordt na activering van het coenzym PgE2 en PgD2 gevormd <sup>[ref. 16]</sup>. De precieze betekenis hiervan is nog onduidelijk.

Het interessante is nu dat de HM74A-receptoren zich ook bevinden op hepatocyten, adipocyten, immuuncellen (macrofagen) en Langerhans-cellen in de huid. Deze laatste zouden vooral ook verantwoordelijk zijn voor de flushing, via het vrijzetten van PgD2 [ref. 18].

## Glucosemetabolisme

Uit onderzoek (helaas niet dubbelblind uitgevoerd) met zestien gezonde ouderen bleek dat een combinatie van chroom en niacine de nuchtere bloedglucose met 15% deed dalen waar chroom alleen dat niet deed. De onderzoekers menen dat de beperkte effecten van chroom te wijten kunnen zijn aan een niacinedeficiëntie. Dat zou best kunnen want beide voedingsstoffen zijn nodig voor de aanmaak van de Glucose Tolerantie Factor [ref. 19].

Niacine is verder nodig bij glycolyse: de omzetting van suiker in pyrodruivenzuur, waarbij energie in de vorm van NADH en ATP wordt gevormd.

## Hoe werkt niacine?

Niacine remt vermoedelijk via HM74A-receptoren (zie eerder in dit artikel) diacylglycerol acyltransferase-2 in de hepatocyten, een sleutelenzym in de triglyderiden-synthese. Dit bewerkstelligt ook een versnelde afbraak van apolipoproteïne B en vermindert de secretie van VLDL- en LDL-deeltjes.

Niacine verlaagt de HDL-afbraak in de lever, met als gevolg een verhoging van de HDL-concentratie en daardoor een toename van de cholesterolfvoer naar de lever.

Niacine beïnvloedt bovendien de redox-toestand van de endotheliale cellen, met als gevolg een verlaging van oxidatieve stress [ref. 20] en daardoor weer een verlaging van de activiteit van inflammatie-genen, resulterend in afname van inflammatoire cytokinen. Deze inflammatoire cytokinen zijn sterk betrokken bij atherosclerose.

Niacine verhoogt, blijkens onderzoek met ratten, plasma-PgD2 en serotonine. Zowel PgD2 als serotonine blijken een rol te spelen bij het ontstaan van de flush. De flush blijkt namelijk geantagoneerd te kunnen worden met aspirine, de serotonine-receptorantagonist cyproheptadine en met de specifieke serotonine receptor-2A-antagonist ketanserine [ref. 21]. Volgens een onderzoek met vier proef-

personen blijkt de lastige flush deels oplosbaar met 50 mg quercetine [ref. 2].

Niacine bindt ook in de hersenen aan HM-74A-receptoren en beïnvloedt daar mogelijk via vrijzetting van PgD2 de aanmaak van neurotransmitters. Dit zou een gedeeltelijke verklaring kunnen zijn voor de werking bij psychiatrische problemen.

## Inflammatie

Van belang is natuurlijk het netto-effect van niacine op de bloedvaten. Als er een flush ontstaat met PgD2 is deze pro-inflammatoir, want PgD2 is pro-inflammatoir, en dat zou nadelig kunnen zijn. Maar, zoals reeds eerder gesteld: niacine beïnvloedt de redox-toestand van de endotheliale cellen, met als gevolg een verlaging van oxidatieve stress en daardoor weer van de activiteit van inflammatie-genen, resulterend in afname van inflammatoire cytokinen. De inflammatoire cytokinen zijn sterk betrokken bij atherosclerose. Onderzoek naar de effecten van niacine op het C-reactief proteïne (CRP) bevestigt dit: niacine blijkt het CRP te verlagen [ref. 22, 23]. Dus ondanks de inflammatoire flush is het netto-effect van niacine (op de vaatwand) anti-inflammatoir!

## Vegetarisch?

Hoewel vegetarische voeding, mits goed toegepast, gezondheidsvoordelen met zich meebrengt, bestaat er een verhoogd risico op tekorten. Er is veel aandacht voor het eventuele ontstaan van een vitamine B<sub>12</sub>-tekort. Niet erg bekend is dat vegetarische voeding minder en soms marginale of te lage hoeveelheden niacine levert [ref. 24-28]. Daarbij komt dat niacine in granen een biobeschikbaarheid heeft van slechts 30%. In vlees komt niacine voor in de vorm van NAD en NADP en deze zijn zeer goed biobeschikbaar. Niacine uit peulvruchten en gebrande koffie heeft ook een goede biobeschikbaarheid.

Daarnaast heeft vegetarische voeding ook een lager eiwitgehalte en dus vermoedelijk ook een lager tryptofaangehalte. De consequenties zijn niet geheel duidelijk, maar men kan verwachten dat bij een niet zorgvuldig samengestelde vegetarische voeding eerder een niacinetekort ontstaat met eventuele milde symptomen van de huid, de darmen en het zenuwstelsel, zoals hierboven beschreven.



Er zijn aanwijzingen dat niacine nuttig kan zijn bij:

- verbetering van de bloedsuikerregulatie via de aanmaak van GTF;
- behandeling van migraine.

Punten van aandacht zijn:

- het risico op niacinedeficiëntie wegens de marginale hoeveelheden niacine en relatief lage hoeveelheden eiwit in een niet zorgvuldig samengestelde vegetarische voeding;
- de kans op een niacine-flush. Vanwege de kans op een soms hevige flush is het verstandig om te beginnen met een lage dosering van bijvoorbeeld 50 mg of 100 mg;
- suppletie dient onder deskundige begeleiding plaats te vinden.

#### Referenties

1. Prakash R et al: 'Rapid resolution of delusional parasitosis in pellagra with niacin augmentation therapy'; *Gen. Hosp. Psychiatry* 30(6):581–584, 2008. Epub 23 juli 2008.
2. Kalogeromitros D et al: 'A quercetin containing supplement reduces niacin-induced flush in humans'; *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 21(3):509–514, 2008.
3. Gezondheidsraad: 'Voedingsnormen: calcium, vitamine D, thiamine, riboflavine, niacine, pantotheenzuur en biotine'; publicatie nr 2000/12, Gezondheidsraad, Den Haag, 2000.
4. Sanford M, Curran MP: 'Niacin extended-release/simvastatin'; *Drugs* 68(16):2373–2386, 2008. Carlson LA: 'Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review'; *J. Intern. Med.* 258(2):94–114, aug. 2005.
5. Santos RD: 'Pharmacology of niacin or nicotinic acid'; *Arq. Bras. Cardiol.* 85 Suppl 5:17–19, okt. 2005.
6. Karpe F, Frayn KN: 'The nicotinic acid receptor – a new mechanism for an old drug'; *Lancet* 363(9424):1892–1894, juni 2004.
7. Rubic T, Trottmann M, Lorenz RL: 'Stimulation of CD36 and the key effector of reverse cholesterol transport ATP-binding cassette A1 in monocytoïd cells by niacin'; *Biochem. Pharmacol.* 67(3):411–419, 2004.
8. Birjmohun RS et al: 'Increasing HDL cholesterol with extended-release nicotinic acid: from promise to practice'; *Neth. J. Med.* 62:229–234, 2004.
9. Benjo AM; *Atherosclerosis* 187:116–122, 2006.
10. Rosenspon RS: 'Antiatherothrombotic effects of nicotinic acid'; *Atherosclerosis* 171(1):87–96, 2003.
11. Prousky J, Seely D: 'The treatment of migraines and tension-type headaches with intravenous and oral niacin (nicotinic acid): systematic review of the literature'; *Nutr. J.* 4:3, 2005.
12. Hoffer A et al: 'Treatment of schizophrenia with nicotinic acid and nicotinamide'; *J. Clin. Exp. Psychopathol.* 18:131–158, 1957.
13. Thomas CC, Osmond H, Hoffer A: 'Massive niacin treatment in schizophrenia: Review of a nine-year study'; *Lancet* 1:316–320, 1962.
14. Hoffer A: 'Nicotinic acid: An adjunct in the treatment of schizophrenia'; *Am. J. Psychiatry* 120:171–173, 1963.
15. Hoffer A, Osmond H: 'Treatment of schizophrenia with nicotinic acid: A ten-year follow-up'; *Acta Psychiatr. Scand.* 40:171–189, 1964.
16. Miller CL, Dulay JR: 'The high-affinity niacin receptor HM74A is decreased in the anterior cingulate cortex of individuals with schizophrenia'; *Brain Res. Bull.* 77(1):33–41, 2008.
17. Bosveld-van Haandel L et al: 'Niacin skin flushing in schizophrenic and depressed patients and healthy controls'; *Psychiatry Res.* 143(2–3):303–306, 2006.
18. Kamanna VS, Kashyap ML: 'Nicotinic acid (niacin) receptor agonists: will they be useful therapeutic agents?'; *Am. J. Cardiol.* 100(11A):S53–S61, 2007.
19. Urberg M, Zemel MB: 'Evidence for synergism between chromium and nicotinic acid in the control of glucose tolerance in elderly humans'; *Metabolism* 36(9):896–899, 1987.

20. Kamanna VS, Kashyap ML: 'Mechanism of action of niacin'; *Am. J. Cardiol.* 101(8A):20B–26B, 2008.
21. Papaliodis D et al: 'Niacin-induced "flush" involves release of prostaglandin D2 from mast cells and serotonin from platelets: evidence from human cells in vitro and an animal model'; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 327(3):665–672, 2008.
22. Kaushik SV et al: 'Extended-release niacin decreases serum fetuin-A concentrations in individuals with metabolic syndrome'; *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2009 Apr 29.
23. Corrado E, Novo S: 'High sensitivity of C-reactive protein in primary prevention'; *G. Ital. Cardiol. (Rome)* 8(6):327–334, 2007. Scheuring AC et al: 'Association between the intake of vitamins and trace elements from supplements and C-reactive protein: results of the MONICA/KORA Augsburg study'; *Eur. J. Clin. Nutr.* 62(1):127–137, 2008. Epub 21 febr. 2007.
24. Tesar R et al: 'Axial and peripheral bone density and nutrient intakes of postmenopausal vegetarian and omnivorous women'; *Am. J. Clin. Nutr.* 56(4):699–704, 1992.
25. Thane CW, Bates CJ: 'Dietary intakes and nutrient status of vegetarian preschool children from a British national survey'; *J. Hum. Nutr. Diet.* 13(3):149–162, 2000.
26. Eves A, Gesch B: 'Food provision and the nutritional implications of food choices made by young adult males, in a young offenders' institution'; *J. Hum. Nutr. Diet.* 16(3):167–179, 2003.
27. Woo J et al: 'Nutritional status of elderly Chinese vegetarians'; *Age Ageing* 27(4):455–461, 1998.
28. Barr SI, Broughton TM: 'Relative weight, weight loss efforts and nutrient intakes among health-conscious vegetarian, past vegetarian and nonvegetarian women ages 18 to 50'; *J. Am. Coll. Nutr.* 19(6):781–788, 2000.
29. Karas RH et al: 'Long-term safety and efficacy of a combination of niacin extended-release and simvastatin in patients with dyslipidemia: the OCEANS study'; *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 8(2):69–81, 2008.
30. Guyton JR: 'Niacin in cardiovascular prevention: mechanisms, efficacy, and safety'; *Curr. Opin. Lipidol.* 18(4):415–420, 2007.
31. McKenney JM et al: 'A comparison of the efficacy and toxic effects of sustained- vs immediate-release niacin in hypercholesterolemic patients'; *JAMA* 271(9):672–677, 1994.
32. Parker K et al: 'Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics'; McGraw-Hill, New-York, 2006.