Niacin (Vitamin B3) in Neurodegenerative Disorders: A Comprehensive Review of its Effects on Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's Diseases

Zabihollah Khaksar*, Hamid Reza Moradi

Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran

Article Info:

Received: **7 June 2025** ***Revised:*** **19 Aug 2025** ***Accepted*****: 17 Sep 2025**

ABSTRACT

Introduction: Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases are marked by progressive neuronal loss and cognitive and motor impairments. Recent studies emphasize the crucial role of micronutrients, particularly vitamin B3 (niacin), in maintaining central nervous system function. Niacin acts as a precursor to the essential coenzymes NAD^+ (Nicotinamide adenine dinucleotide) and $NADP^+$ (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate), which participate in key cellular processes including energy metabolism, DNA repair, epigenetic regulation, and oxidative stress responses. Reduced NAD^+ levels in the brains of patients with neurodegenerative disorders are associated with decreased activity of NAD^+-dependent enzymes such as SIRT1 (Sirtuin 1) and PARPs (Poly ADP-ribose polymerase). Experimental and clinical evidence suggests that administration of niacin or its derivatives, such as nicotinamide and nicotinamide riboside, may improve cognitive function, reduce neuroinflammation, promote neurogenesis, and protect neurons. However, the long-term efficacy and safety of these compounds in humans remain to be fully determined. ***Conclusion:*** This review provides a comprehensive analysis of the molecular mechanisms of niacin and its therapeutic potential in the three major neurodegenerative disorders, highlighting new opportunities for nutritional and pharmacological interventions aimed at modulating NAD^+ metabolism.

Keywords:

1. Neuroprotection
2. Neurodegenerative Diseases
3. Nervous System
4. Oxidative Stress
5. Neurogenesis

***Corresponding Author:** Zabihollah Khaksar

Email: *Khaksar@shirazu.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.66224/shefa.14.2.67]

نیاسین (ویتامین B3) در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی: مروری بر تأثیر آن در بیماری‌های آلزایمر، پارکینسون و هانتینگتون

ذبیح اله خاکسار*، **حمید رضا مرادی**

گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

اطلاعات مقاله:

دریافت: ۱۷ خرداد ۱۴۰۴ **اصلاحیه:** ۲۸ مرداد ۱۴۰۴ **پذیرش:** ۲۶ شهریور ۱۴۰۴

چـــــکیده

مقدمـــه: بیماری‌هـای تحلیـل برنـده عصـبی نظیـر آلزایمـر، پارکینسـون و هانتینگتـون بـا تخریـب پیشـرونده نورون‌هـا و بـروز اخـتلالات شـناختی و حرکـتی مشـخص می‌شـوند. مطالعـات اخیـر بـر نقـش حیـاتی ریزمغذی‌هـا، به‌ویـژه ویتامیـن B3 (نیاسیـن)، در حفـظ عملکـرد سیسـتم عصـبی مرکـزی تأکیـد دارنـد. نیاسیـن به‌عنـوان پیش‌سـاز کوآنزیم‌هـای ضـروری NAD^+ (نیکوتین‌آمیـد آدنیـن دی‌نوکلئوتیـد) و $NADP^+$ (نیکوتین‌آمیـد آدنیـن دی‌نوکلئوتیـد فسـفات) عمـل می‌کنـد کـه در فرآیندهـای کلیـدی سـلولی از جملـه متابولیسـم انـرژی، ترمیـم DNA، تنظیـم اپی‌ژنتیـک و پاسـخ بـه اسـترس اکسیداتیـو مشـارکت دارنـد. کاهـش سـطح NAD^+ در مغـز بیمـاران مبـتلا بـه اخـتلالات تحلیـل برنـده عصـبی بـا افـت فعالیـت آنزیم‌هـای وابسـته بـه NAD^+ ماننـد SIRT1 (سیرتوئیـن ۱) و PARPs (پـلی ADP-ریبـوز پلی‌مـراز) همـراه اسـت. شـواهد تجـربی و بالینـی نشـان می‌دهـد کـه تجویز نیاسیـن یـا مشـتقات آن ماننـد نیکوتین‌آمیـد و نیکوتین‌آمیـد ریبوزیـد می‌توانـد عملکـرد شـناختی را بهبـود بخشـد، التهـاب عصـبی را کاهـش دهـد، نوروژنـز را تقویـت کنـد و از نورون‌هـا محافظـت نمایـد. بـا ایـن حـال، اثربخشـی و ایمـنی بلندمـدت ایـن ترکیبـات در انسـان همچنـان به‌طـور کامـل مشـخص نشـده اسـت. **نتیجه‌گیـری:** ایـن مـرور، تحلیـل جامـعی از مکانیسـم‌های مولکـولی نیاسیـن و ظرفیـت درمـانی آن در سـه بیمـاری عمـده تحلیـل برنـده عصـبی ارائـه می‌دهـد و فرصت‌هـای جدیـدی را بـرای مـداخلات تغذیـه‌ای و دارویی بـا هـدف تعدیـل متابولیسـم NAD^+ برجسـته می‌سـازد.

واژه‌های کلیدی:

۱- محافظت عصبی
۲- بیماری‌های تحلیل برنده عصبی
۳- سیستم عصبی
۴- استرس اکسیداتیو
۵- نوروژنز

***نویسنده مسئول:** ذبیح اله خاکسار

پست الکترونیک: *Khaksar@shirazu.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.66224/shefa.14.2.67]

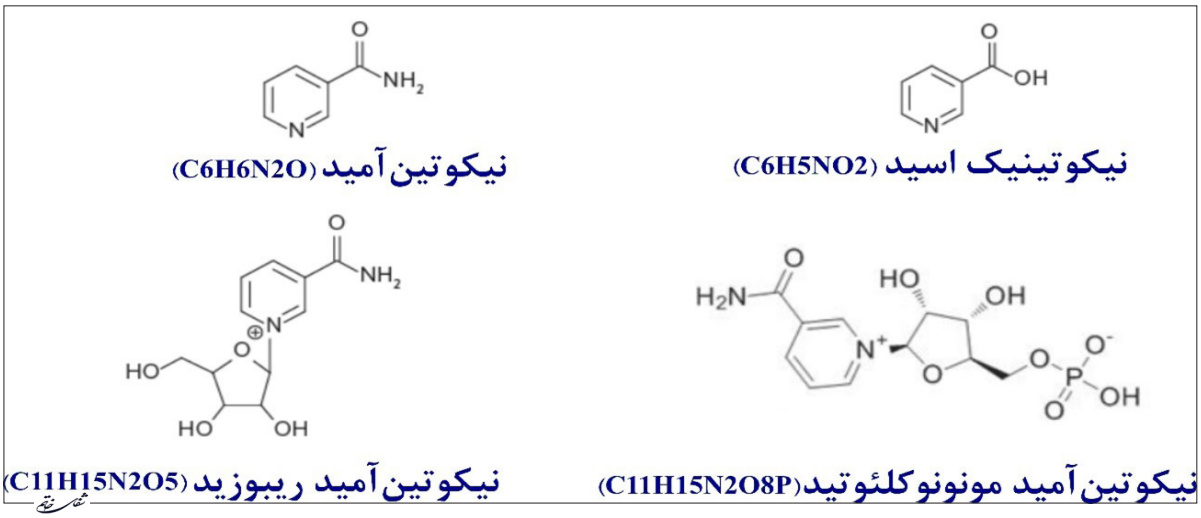
مقدمه

بیماری‌های تحلیل برنده عصبی [1] مجموعه‌ای از اختلالات پیش‌رونده و ناتوان‌کننده عصبی هستند که با مرگ انتخابی و تدریجی نورون‌ها در مناطق خاصی از مغز مشخص می‌شوند. از جمله شایع‌ترین این بیماری‌ها می‌توان به آلزایمر[2]، پارکینسون[3] و هانتینگتون[4] اشاره کرد (۱). این بیماری‌ها، هرچند از نظر تظاهرات بالینی و مکانیسم‌های پاتولوژیک تفاوت‌هایی دارند، اما در سطوح سلولی و مولکولی ویژگی‌های مشترک مهمی را نشان می‌دهند؛ از جمله استرس اکسیداتیو، اختلال در متابولیسم انرژی، التهاب مزمن عصبی، و تجمع غیرطبیعی پروتئین‌ها در دهه‌های اخیر، پژوهش‌های گسترده‌ای به منظور شناسایی عوامل تغذیه‌ای، محیطی و ژنتیکی مؤثر در پیشرفت یا مهار این بیماری‌ها صورت گرفته است (۲). در این میان، ویتامین‌ها و کوفاکتورها به دلیل نقش کلیدی در متابولیسم سلولی، مورد توجه خاصی قرار گرفته‌اند. یکی از این ریزمغذی‌های اساسی، نیاسین (ویتامین B3) است که به شکل نیکوتینیک اسید و نیکوتین‌آمید در بدن عمل می‌کند و پیش‌ساز دو کوآنزیم حیاتی یعنی NAD^+ (نیکوتین‌آمید آدنین دی‌نوکلئوتید[5]) و $NADP^+$ (نیکوتین‌آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات[6]) می‌باشد (۳) (تصویر ۱). NAD^+ نقش محوری در واکنش‌های اکسیداسیون- احیا و مسیرهای متابولیکی دارد که برای حیات سلول‌های عصبی ضروری هستند. از جمله این فرآیندها می‌توان به فسفوریلاسیون اکسیداتیو، ترمیم DNA، سیگنالینگ سلولی، و تنظیم بیان ژن اشاره کرد. کاهش سطح NAD^+ یا اختلال در بازیافت آن، به‌ویژه در بافت‌های با متابولیسم بالا مانند مغز، می‌تواند منجر به اختلالات عملکردی گسترده و در نهایت مرگ سلولی شود (۴).

در شرایط بیماری‌های تحلیل برنده عصبی ، کاهش سطح NAD^+ به‌عنوان یکی از مکانیسم‌های مهم پاتوفیزیولوژی در نظر گرفته شده است. برای مثال، در بیماری آلزایمر، شواهدی از کاهش فعالیت آنزیم‌های وابسته به NAD^+، مانند SIRT1 (Sirtuin 1) گزارش شده است (۴). آنزیم SIRT1 یکی از اعضای خانواده سیرتوئین‌هاست[7] که در حفاظت نورونی، کاهش تجمع پروتئین‌های آسیب‌زا، و تنظیم پاسخ‌های التهابی نقش دارد (۵). به طور مشابه، در بیماری پارکینسون، آسیب به میتوکندری و استرس اکسیداتیو منجر به کاهش دسترسی به NAD^+ و اختلال در بقاء نورون‌های دوپامینرژیک می‌شود (۶). در بیماری هانتینگتون نیز، اختلال در متابولیسم انرژی و افزایش مرگ سلولی در نورون‌های استریاتوم با کاهش سطح NAD^+ مرتبط دانسته شده است (۷). نیاسین از دو مسیر عمده در بدن به دست می‌آید: دریافت مستقیم از رژیم غذایی و سنتز درون‌زادی از اسیدآمینه تریپتوفان. در شرایطی که مصرف نیاسین ناکافی باشد، یا نیاز بدن به NAD^+ افزایش یابد (مانند شرایط استرس اکسیداتیو یا التهاب مزمن)، منابع درون‌زا ممکن است کافی نباشند و کمبودهای نسبی یا مطلق ایجاد شود. این کمبودها نه تنها به اختلالات عمومی مانند پلاگر[8] منجر می‌شوند، بلکه در سطوح پایین‌تر و مزمن‌تر می‌توانند بر سلامت نورونی اثر بگذارند (۸).

از منظر درمانی، توجه به نیاسین و مشتقات آن به‌عنوان عوامل مداخله‌گر بالقوه در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی رو به افزایش است. نیکوتین‌آمید و ترکیبات مشتق‌شده از آن مانند نیکوتین‌آمید ریبوزید[9] (NR) و نیکوتین‌آمید مونونوکلئوتید[10] (NMN) (تصویر ۱) به دلیل توانایی در افزایش سطح NAD^+ و اثرات مثبت بر میتوکندری، هدف مطالعات پیش‌بالینی و بالینی قرار

تصویر ۱- فرمول شیمیایی انواع ویتامین B۳ (نیاسین)



[1] Neurodegenerative Diseases
[2] Alzheimer's Disease (AD)
[3] Parkinson's Disease (PD)
[4] Huntington's Disease (HD)
[5] Nicotinamide adenine dinucleotide
[6] Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
[7] Sirtuin
[8] Pellagra
[9] Nicotinamide riboside
[10] Nicotinamide mononucleotide

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.66224/shefa.14.2.67]

گرفته‌اند (۹). برخی از این مطالعات گزارش داده‌اند که مکمل‌یاری با این ترکیبات می‌تواند منجر به بهبود عملکرد شناختی، کاهش تجمع پروتئین‌های پاتولوژیک، و محافظت از نورون‌ها در مدل‌های حیوانی و سلولی شود (۱۰،۱۱). با وجود این یافته‌ها، هنوز پرسش‌های اساسی در مورد دوز مناسب، ایمنی بلندمدت، و پاسخ‌های متغیر در افراد مختلف باقی مانده است. همچنین، روشن نیست که آیا مداخلات مبتنی بر نیاسین می‌توانند پیشرفت بیماری را به‌طور معنی‌دار در انسان‌ها کند یا متوقف کنند، یا صرفاً به کاهش علائم کمک می‌کنند. در این مقاله مروری، به بررسی جامع نقش نیاسین در سیستم عصبی مرکزی با تمرکز ویژه بر سه بیماری مهم تحلیل برنده عصبی، یعنی آلزایمر، پارکینسون و هانتینگتون، پرداخته خواهد شد. ابتدا مکانیسم‌های بیوشیمیایی و سلولی مرتبط با نیاسین و کوآنزیم‌های آن شرح داده می‌شود. سپس نقش‌های حفاظتی و درمانی آن در هر یک از این بیماری‌ها بر اساس شواهد تجربی و بالینی مورد بررسی قرار می‌گیرند.

نقش ویتامین‌های گروه B در سلامت عصبی مرکزی

سیستم عصبی مرکزی (CNS) یکی از پیچیده‌ترین و حیاتی‌ترین سامانه‌های بدن انسان است که عملکرد آن به شدت وابسته به تعادل بیوشیمیایی، تأمین انرژی، و تنظیم دقیق مسیرهای متابولیکی و انتقال عصبی است (۱۲). در این میان، ویتامین‌های گروه B به‌عنوان ریزمغذی‌های محلول در آب، نقشی بنیادی در حفظ سلامت عصبی، رشد نورون‌ها، تنظیم انتقال عصبی، متابولیسم انرژی، و محافظت در برابر آسیب‌های نورونی ایفا می‌کنند. کمبود یا اختلال در عملکرد این ویتامین‌ها نه تنها با علائم عصبی چون نوروپاتی، خستگی و اختلالات خلقی همراه است، بلکه با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های تحلیل برنده عصبی نظیر آلزایمر، پارکینسون و افسردگی مزمن نیز ارتباط دارد (۱۳).

ویتامین B1 (تیامین) به‌عنوان کوآنزیم ضروری در واکنش‌های دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو، نقشی کلیدی در چرخه کربس و مسیر پنتوز فسفات ایفا می‌کند و برای تولید انرژی نورونی حیاتی است (۱۴). در آلزایمر، شواهد نشان می‌دهد که کمبود تیامین با کاهش فعالیت آنزیم‌های وابسته به تیامین (مانند پیروات دهیدروژناز) همراه است که منجر به افت متابولیسم گلوکز و افزایش استرس اکسیداتیو در مغز می‌شود (۱۵). در پارکینسون، اختلال عملکرد میتوکندری و استرس اکسیداتیو ناشی از کمبود تیامین می‌تواند فرآیند دژنراسیون نورونی در جسم سیاه را تشدید کند (۱۶). هرچند داده‌های مستقیم درباره هانتینگتون محدودتر است، شواهد اولیه نشان داده‌اند که اختلال در متابولیسم کربوهیدرات‌ها و انرژی می‌تواند با کمبود تیامین بدتر شود و آسیب به نورون‌های استریاتوم را افزایش دهد (۱۷).

ویتامین B6 (پیریدوکسین)[11] در فرم فعال خود (پیریدوکسال-۵-فسفات)[12] به‌عنوان کوفاکتور بیش از ۱۰۰ واکنش آنزیمی، نقش اساسی در سنتز نوروترانسمیترهایی[13] چون دوپامین، سروتونین، نوراپی‌نفرین و GABA دارد (۱۸، ۱۹). کمبود ویتامین B6 می‌تواند منجر به کاهش سطح این انتقال‌دهنده‌ها، تشنج، تحریک‌پذیری، افسردگی و زوال شناختی شود. مطالعات اپیدمیولوژیک نیز سطح پایین B6 را با افزایش ریسک بیماری‌های تحلیل برنده عصبی مرتبط دانسته‌اند (۱۸). در پارکینسون، حفظ سطح مناسب B6 برای بیوسنتز دوپامین اهمیت ویژه‌ای دارد. کمبود B6 می‌تواند عدم تعادل انتقال‌دهنده‌های عصبی را تشدید و علائم حرکتی و غیرحرکتی را بدتر کند (۲۰). در آلزایمر، سطح پایین B6 با افزایش هموسیستئین و اختلالات شناختی همراه است (۲۱). در هانتینگتون، حفظ تعادل انتقال‌دهنده‌ها و کاهش تحریک‌پذیری نورونی ممکن است از طریق متابولیسم وابسته به B6 حمایت شود (۲۲).

ویتامین B9، به‌ویژه در فرم فعال ۵-متیل‌تتراهیدروفولات، در مسیر متیلاسیون و سنتز نوکلئوتیدها نقش دارد (۲). در بالغین، اختلال در متیلاسیون ناشی از کمبود ویتامین B9 می‌تواند به انباشت هموسیستئین، یک سم نورونی بالقوه، منجر شود که با افزایش ریسک آلزایمر و زوال عقل همراه است (۲۳). در پارکینسون، هموسیستئین بالا نه تنها به تخریب نورونی کمک می‌کند بلکه می‌تواند اثرات سمی برخی داروها (مانند لوودوپا) را نیز تشدید کند (۲۴). ارزیابی‌ها در هانتینگتون کمتر است، اما متیلاسیون ژنی ناکافی احتمالاً می‌تواند فرآیندهای نوروژنز و ترمیم را مختل نماید (۲۵). ویتامین B12 (کوبالامین)[14] برای سنتز میلین، متیونین و عملکرد صحیح نورونی حیاتی است. در غیاب B12، تخریب میلین و بروز نوروپاتی محیطی، ضعف حافظه، اختلالات خلقی و زوال شناختی به‌ویژه در سالمندان رخ می‌دهد (۲۶، ۱۲). در پارکینسون، کاهش B12 ممکن است به نوروپاتی محیطی ناشی از درمان با لوودوپا[15] بیفزاید. در هانتینگتون، داده‌های مستقیم محدود است ولی نقش B12 در سلامت میلین و کاهش التهاب عصبی می‌تواند

[11] Pyridoxine
[12] Pyridoxal-5-phosphate
[13] Neurotransmitters
[14] Cobalamin
[15] Levodopa

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.66224/shefa.14.2.67]

اهمیت داشته باشد (۲۷). ویتامین‌های گروه B به‌طور هم‌افزا عمل می‌کنند. مسیر متیلاسیون، که به B6، B9 و B12 وابسته است، با حفظ سطح مناسب هموسیستئین می‌تواند اثرات نوروتوکسیک را در هر سه بیماری کاهش دهد. همچنین، سنتز و تنظیم نوروترانسمیترها به همکاری B6، B2 و نیاسین (B3) وابسته است که در پاتوفیزیولوژی این اختلالات نقش دارند (۲۹، ۲۸). در سال‌های اخیر، مطالعات بالینی و تجربی متعددی به بررسی ارتباط ویتامین‌های گروه B با پیشرفت بیماری‌های تحلیل برنده عصبی پرداخته‌اند. کمبود این ویتامین‌ها، از جمله تیامین (B1)، پیریدوکسین (B6)، فولات (B9) و کوبالامین (B12)، با اختلال در متابولیسم انرژی، سنتز نوروترانسمیترها، و متیلاسیون DNA همراه بوده و می‌تواند خطر بروز یا شدت علائم آلزایمر، پارکینسون و هانتینگتون را افزایش دهد. به‌ویژه، شواهد متعددی نشان داده‌اند که اصلاح کمبود این ریزمغذی‌ها می‌تواند عملکرد شناختی را بهبود بخشیده و روند دژنراسیون عصبی را کند نماید (۲،۱۹،۳۰). با این حال، با توجه به هدف مطالعه حاضر که متمرکز بر نیاسین (ویتامین B3) و نقش آن در سیستم اعصاب مرکزی است، تمرکز اصلی بحث بر اثرات این ویتامین قرار دارد. در ادامه، برای شفافیت بیشتر، یافته‌های مطالعات حیوانی و بالینی مرتبط با نقش نیاسین در سه بیماری آلزایمر، پارکینسون و هانتینگتون به‌صورت جدول ارائه شده است (جدول ۱).

اهمیت نیاسین در سیستم اعصاب مرکزی

فرمول شیمیایی ویتامین B3 معادل با $C_6H_5NO_2$ یا C_5H_4NCOOH می‌باشد و وزن مولکولی آن ۱۲۳/۱۱ گرم بر مول است. این ترکیب با نام‌های نیاسین، پیریدین-۳-کربوکسیلیک اسید و ۳-پیریدین‌کربوکسیلیک اسید نیز شناخته می‌شود (۲). ویتامین B3 یا نیاسین، به دو فرم نیکوتینیک اسید[16] و نیکوتین‌آمید[17] در رژیم غذایی یافت می‌شود، و یکی از ریزمغذی‌های کلیدی برای حفظ عملکرد سیستم عصبی مرکزی است. از آنجا که نورون‌ها به انرژی فراوان و تنظیم دقیق مسیرهای مولکولی نیاز دارند، نقش نیاسین در مغز فراتر از حمایت متابولیکی ساده است و شامل مشارکت مستقیم در تکامل عصبی، نوروژنز، و حفظ پایداری سیستم عصبی و عروقی مغزی می‌شود. در دوران جنینی، کوآنزیم NAD^+ از طریق فعال‌سازی آنزیم‌هایی نظیر PARPها[18] (پلی ADP-ریبوز پلیمرازها) و سیرتوئین‌ها در حفظ یکپارچگی ژنومی، تنظیم بیان ژن، تمایز سلولی و پیشگیری از التهاب نقش دارد (۲۳). شواهد حاصل از مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد که کمبود نیاسین یا اختلال در سنتز NAD^+ می‌تواند منجر به نقص در تکامل مغز، کاهش حجم هیپوکامپ، اختلال در مهاجرت نورونی، و حتی مرگ جنینی شود. این داده‌ها تأکید می‌کنند که نیاسین عنصری اساسی در مسیرهای برنامه‌ریزی‌شدهٔ رشد و بلوغ سلول‌های پیش‌ساز عصبی است (۳۱).

نوروژنز (تولید نورون‌های جدید از سلول‌های بنیادی عصبی) فرآیندی حیاتی برای پلاستیسیته مغز، یادگیری، حافظه و ترمیم پس از آسیب‌های عصبی است. مطالعات نشان داده‌اند که نیاسین از طریق افزایش سطح NAD^+ و فعال‌سازی سیرتوئین ۱ (SIRT1)، در تنظیم تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی مشارکت دارد (۵، ۳۲). SIRT1 با مهار استیلاسیون هیستون‌ها و تنظیم عوامل رونویسی مانند PGC-1α و FOXO، محیط اپی‌ژنتیکی مساعدی برای تمایز نورونی ایجاد می‌کند. در مدل‌های حیوانی سکته مغزی، تجویز نیاسین باعث افزایش بیان پروتئین‌های مرتبط با نورون‌زایی، افزایش تعداد نورون‌های تازه تولیدشده در نواحی ایسکمیک و بهبود عملکرد حرکتی شده است (۲۶). در مدل‌های حیوانی سکته مغزی، تجویز نیاسین منجر به افزایش بیان پروتئین‌های مرتبط با نورون‌زایی مانند BDNF، TrkB و Synaptophysin، تقویت پلاستیسیته سیناپسی، افزایش رشد آکسون و بهبود عملکرد حرکتی شده است {Cui, 2010 #92}. این یافته‌ها اهمیت ویژه‌ای دارند چرا که کاهش ظرفیت نورون‌زایی در هیپوکمپ بیماران مبتلا به آلزایمر، افت بازسازی نورونی در استریاتوم بیماران پارکینسونی و اختلال در تمایز سلول‌های عصبی در هانتینگتون، همگی می‌توانند با مکانیزم‌های تعدیل‌شده توسط نیاسین هدف قرار گیرند. بنابراین، اثرات نیاسین بر نورون‌زایی، به‌عنوان یکی از مسیرهای بالقوه مداخله‌گر در بهبود عملکرد شناختی و حرکتی در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی مطرح است. به‌علاوه، مطالعات *in vitro* نشان داده‌اند که نیاسین تمایز سلول‌های پیش‌ساز عصبی به نورون‌ها را تحریک کرده و بقای آن‌ها را افزایش می‌دهد، که نشان از نقش آن در احیای نورونی دارد (۳۳، ۲۸).

سیستم عروقی مغز[19] شامل نورون‌ها، سلول‌های اندوتلیال، آستروسیت‌ها، و سلول‌های گلیال است که با همکاری نزدیک از هموستاز محیط عصبی حمایت می‌کنند. سلامت این سیستم برای تأمین اکسیژن، مواد مغذی، حذف متابولیت‌ها، و حفظ سد خونی-

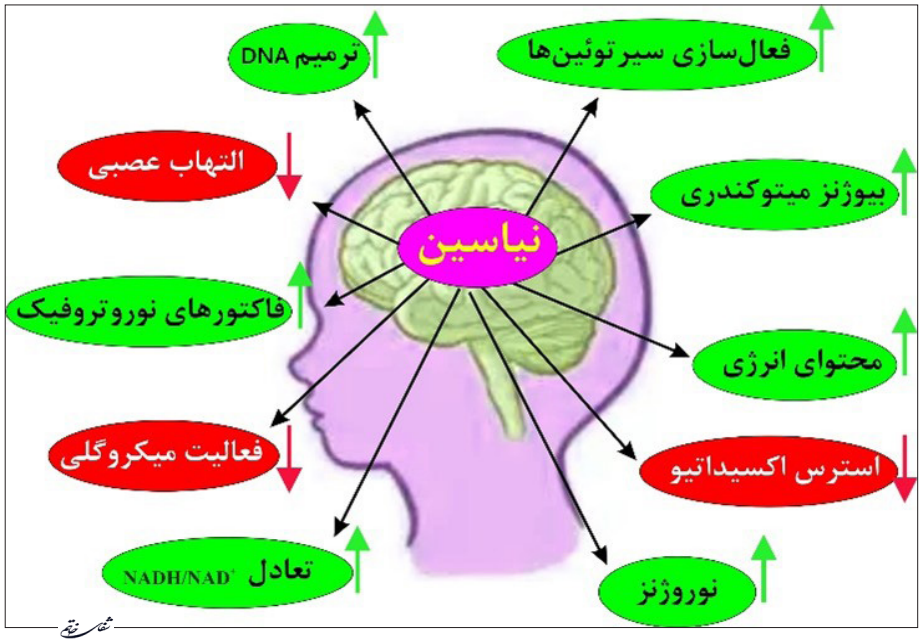
[16] Nicotinic acid
[17] Nicotinamide
[18] Poly-ADP-ribose polymerases
[19] Neurovascular unit

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.66224/shefa.14.2.67]

مغـزی حیـاتی اسـت. نیاسیـن نقـش مهـمی در تنظیـم عملکـرد سـلول‌های اندوتلیـال و حفـظ یکپارچـگی عـروق مغـزی دارد (۸،۲۹،۳۰). مطالعـات نشـان داده‌انـد کـه تجویـز نیاسیـن منجـر بـه افزایـش آنژیوژنـز در مغـز، از جملـه پـس از آسیب‌هـای ایسـکمی، می‌شـود. ایـن اثـر به‌واسـطه افزایـش بیـان فاکتـور رشـد اندوتلیـال عـروقی (VEGF) و فعال‌سـازی مسیـر PI3K/Akt کـه بـرای رشـد عـروق جدیـد و حفـظ عملکـرد سـلول‌های اندوتلیـال ضـروری اسـت، صـورت می‌گیـرد (۳۵ ،۳۴). همچنیـن، نیاسیـن بـا کاهـش اسـترس اکسیداتیـو و التهـاب، از عملکـرد سـد خونی-مغـزی محافظـت می‌کنـد. نیکوتین‌آمیـد، فـرم دیگـر نیاسیـن، در مطالعـات حیـوانی باعـث کاهـش نفوذپذیـری BBB، کاهـش التهـاب عصـبی و جلوگیـری از نشـت پلاسـمایی به بافـت مغـز شـده اسـت (۹ ،۳). ایـن یافته‌هـا، خصوصاً در بیماری‌هـای التهـابی ماننـد مولتیپـل اسـکلروزیس و آلزایمـر، حـاکی از نقـش محافظـتی نیاسیـن در حفـظ انسـجام و کارایی سیسـتم عـروقی عصـبی هسـتند.

بـا توجـه بـه ویژگی‌هـای آنتی‌اکسیـدانی، ضدالتهـابی، و تنظیم‌کننـده متابولیسـم انـرژی، نیاسیـن به‌عنـوان یـک عامـل محافظـت عصـبی در بسـیاری از مطالعـات پیشـنهاد شـده اسـت. افزایـش سـطح NAD^+ منجـر بـه بهبـود کارایی میتوکنـدری، کاهـش آپوپتـوز نـورونی، و کاهـش سـمیت گلوتامـات می‌شـود. همچنیـن، نیاسیـن بـا مهـار فعالیـت PARP بیش‌فعـال، از تخلیـه NAD^+ و ATP در شـرایط اسـترس جلوگیـری می‌کنـد، کـه در بیماری‌هـای ایسـکمیک و دژنراتیـو اهمیـت دارد (۲۳). امـروزه پژوهش‌هـایی در حـال انجـام اسـت کـه بـررسی می‌کننـد آیـا مکمل‌هـای نیاسیـن یـا پیش‌سـازهای NAD^+ ماننـد نیکوتین‌آمیـد ریبوزیـد می‌تواننـد به‌عنـوان راهبـرد درمـانی در بیماری‌هـای عصـبی نظیـر آلزایمـر، پارکینسـون، و سـکته مغـزی مـورد اسـتفاده قـرار گیرنـد. نتایـج اولیـه حـاکی از بهبـود شـناخت، بازسـازی عـروقی، و کاهـش التهـاب در بـرخی مدل‌هـای پیش‌بالینـی اسـت، امـا کارآزمایی‌هـای بالینـی گسـترده‌تر بـرای تعییـن دوز مؤثـر، ایمـنی و اثربخشی لازم اسـت (۹). نیاسین، از طریق نقش‌هـای کلیـدی خـود در تنظیـم متابولیسـم انـرژی، بیـان ژن، تمایـز سـلولی، و سلامـت عـروقی، عنصـری اساسـی بـرای عملکـرد و بقـای نورون‌هـا و یکپارچـگی سیسـتم اعصـاب مرکـزی اسـت. از تکامـل جنینـی تـا بلـوغ، ایـن ویتامیـن در حفـظ تعـادل محیـط عصـبی و محافظـت در برابـر آسیب‌هـای سـاختاری و عملکـردی نقـش دارد (۲،۸). درک عمیق‌تـر از مکانیسـم‌های مولکـولی نیاسیـن و مسیرهـای NAD^+ محـور می‌توانـد افق‌هـای نویـنی بـرای مـداخلات درمـانی در بیماری‌هـای عصـبی بـاز کنـد (تصویـر ۲).

تصویر ۲- عملکردهای مهم ویتامین B۳ (نیاسین) در سیستم اعصاب مرکزی



[16] Nicotinic acid
[17] Nicotinamide
[18] Poly-ADP-ribose polymerases
[19] Neurovascular unit

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.66224/shefa.14.2.67]

نقش نیاسین در بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر شایع‌ترین نوع زوال عقل در سالمندان است که با افت تدریجی عملکرد شناختی، تخریب نورونی، و تجمع پلاک‌های آمیلوئید-بتا (Aβ) و کلافه‌های نوروفیبریلاری مشخص می‌شود (۳۶، ۲۹). با وجود پیشرفت در شناخت آسیب‌شناسی این بیماری، هنوز درمانی قطعی برای آن وجود ندارد. یکی از رویکردهای نوظهور در مطالعات اخیر بررسی نقش ریزمغذی‌ها، به‌ویژه ویتامین‌های گروه B در تعدیل مسیرهای پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر است. در این میان، نیاسین به‌دلیل اثرات کلیدی در متابولیسم انرژی، حفاظت نورونی، کاهش التهاب و حفظ عملکرد سد خونی-مغزی مورد توجه ویژه قرار گرفته است. یک مطالعه در شیکاگو نشان داد که مصرف نیاسین با شروع این بیماری رابطه معکوس دارد (۳۷). افزایش کلسترول کل و لیپوپروتئین‌های با چگالی پایین با این بیماری ارتباط مستقیم دارد. کلسترول در نورون‌ها به تشکیل و تجمع Aβ کمک کرده و افزایش آن می‌تواند نورون‌های هیپوکامپ را به آسیب‌های مختلف حساس‌تر کنند. نیاسین با کاهش سطح کلسترول در سرم و سلول‌ها ممکن است در بیماری آلزایمر محافظت‌کننده باشد. این ماده بیان mRNA گیرنده‌های PPARG را افزایش داده و به خروج کلسترول کمک می‌کند. همچنین، نیاسین گیرنده‌های کبدی X را افزایش می‌دهد که تحریک آن‌ها موجب پاکسازی Aβ42 و بهبود حافظه در مدل‌های موش آلزایمری می‌شود (۳۹، ۳۸). نیاسین پیش‌ساز اصلی دو کوآنزیم ضروری به‌نام‌های NAD^+ و $NADP^+$ است که نقش حیاتی در واکنش‌های اکسیداسیون-احیا، انتقال انرژی، ترمیم DNA و تنظیم بیان ژن ایفا می‌کنند. کاهش سطح NAD^+ یکی از ویژگی‌های مرتبط با پیری و بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی، از جمله آلزایمر است. در مغز بیماران مبتلا به AD، سطح NAD^+ کاهش یافته و فعالیت آنزیم‌های وابسته به NAD^+ مانند SIRT1 و PARPs مختل می‌شود. فعالیت SIRT1، که به واسطه NAD^+ تنظیم می‌شود، نقش ضدالتهابی و ضدآپوپتوزی دارد و بیان ژن‌هایی را که در تشکیل سیناپس، یادگیری و حافظه دخیل‌اند، تقویت می‌کند. در شرایط کمبود نیاسین یا اختلال در مسیرهای بازسازی NAD^+، عملکرد این مسیرها مختل شده و نورون‌ها در برابر آسیب‌پذیری بیشتری قرار می‌گیرند (۱۰). آنزیم $NMNAT2^{20}$ که نیکوتین‌آمید را به NAD^+ تبدیل می‌کند، در محافظت نورونی در برابر تاوپاتی در مدل‌های موش با زوال عقل نقش دارد. بیان این آنزیم قبل از تخریب نورونی کاهش می‌یابد و تزریق ویروس‌هایی که NMNAT2 را بیش از حد بیان می‌کنند، تخریب نورونی را در این موش‌ها کاهش می‌دهد (۴۰). مقادیر پایین mRNA و پروتئین NMNAT2 در بیماران آلزایمری مشاهده شده است و فعالیت آن با حذف پروتئین تاو مرتبط است (۴۱) (جدول ۱).

جدول ۱- تأثیر نیاسین در مطالعات مختلف بر روی بیماری‌های تحلیل برنده عصبی

بیماری‌های تحلیل برنده عصبی	دوز نیاسین و دوره مطالعه	نوع مطالعه	یافته‌های کلیدی	منابع
بیماری آلزایمر	۱۰۰ میلی‌گرم نیاسین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۳۰ روز متوالی توسط گاواژ خوراکی	مدل حیوانی (موش‌های ترانس‌ژنیک 5xFAD)	مکمل نیاسین باعث افزایش فعالیت میکروگلیا در پاکسازی پلاک‌های آمیلوئید-بتا، کاهش تعداد و اندازه پلاک‌ها، و بهبود عملکرد شناختی شد. همچنین، افزایش بیان ژن‌های مرتبط با فاگوسیتوز مشاهده شد.	(۴۲)
	نیکوتین‌آمید، ۷۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت ۱۲ هفته	کارآزمایی بالینی فاز 2A (تصادفی، دوسوکور، کنترل‌شده با دارونما)	مکمل‌درمانی با نیکوتین‌آمید باعث افزایش سطح NAD^+، بهبود نسبی شناخت، و کاهش برخی شاخص‌های زیستی مرتبط با پاتولوژی در بیماران مبتلا به آلزایمر اولیه شد.	(۴۳)
	۱۵۰۰ میلی‌گرم نیکوتین‌آمید، دو بار در روز، به مدت ۲۴ هفته	کارآزمایی بالینی تصادفی، دوسوکور، فاز ۲	نیکوتین‌آمید (فرم آهسته‌رهش) با دوز بالا در بیماران مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط به مدت ۲۴ هفته بررسی شد. مطالعه تأثیر معنی‌داری بر نمرات شناختی (ADAS-Cog) یا معیارهای ثانویه نشان نداد. با این حال، مکمل‌درمانی با نیکوتین‌آمید به‌طور کلی ایمن تلقی شد و تحمل‌پذیری خوبی داشت. ضعف در اندازه نمونه، مدت کوتاه درمان، و شدت بیماری از عوامل احتمالی ناکارآمدی می‌باشند.	(۴۴)
	۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز به مدت ۴ ماه توسط گاواژ خوراکی	مدل حیوانی (موش‌های 3xTg-AD)	بهبود قابل‌توجه حافظه فضایی، کاهش فسفوتاو در محل Thr231، افزایش سطح p25، و افزایش پروتئین‌های مرتبط با پایداری میکروتوبول‌ها مانند MAP2c و α-tubulin استیله شد. اثرات مشاهده‌شده احتمالاً ناشی از مهار سیرتوئین‌های مغزی و بهبود پایداری ساختارهای سلولی بودند.	(۴۵)
	۱۲ میلی‌مولار نیکوتین‌آمید ریبوزید در آب آشامیدنی به مدت ۳ ماه	مدل حیوانی (xTgAD۳ و $xTgAD/Pol\beta۳^{-/+}$)	افزایش سطح NAD^+، کاهش فسفوتاو (pTau)، کاهش التهاب عصبی، کاهش آسیب DNA و آپوپتوز، افزایش نوروژنز، بهبود عملکرد شناختی، بهبود پتانسیل بلندمدت سیناپسی (LTP)، و بهبود عملکرد حرکتی در مدل‌های حیوانی مشاهده شد. این اثرات به‌ویژه در موش‌های دچار نقص در ترمیم DNA ($Pol\beta^{-/-}$) بارزتر بود. شواهد حاکی از نقش محوری NAD^+ در تنظیم فرآیندهای پاتولوژیک آلزایمر است.	(۴۶)

[20] Nicotinamide mononucleotide adenylyl transferase 2

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.66224/shefa.14.2.67]

بیماری پارکینسون	مصرف روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم نیکوتین‌آمید ریبوزید به مدت ۳۰ روز	کارآزمایی بالینی تصادفی (فاز ۱)	در بیماران تازه‌تشخیص‌داده‌شده باعث افزایش سطح NAD^+ در مغز، بهبود متابولیسم مغزی (FDG-PET)، کاهش سیتوکین‌های التهابی در CSF و خون، و القای مسیرهای میتوکندری، لیزوزوم و پروتئازوم شد.	(۴۷)
	مصرف روزانه دوز پایین نیاسین به مدت ۱۲ ماه	کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور	موجب بهبود قابل توجه در نمرات UPDRS III (عملکرد حرکتی)، کاهش خستگی، بهبود خلق و کیفیت خواب در بیماران شد.	(۴۸)
	روزانه ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت خوراکی به مدت ۱۲ روز (شروع از روز دهم القای پارکینسون با روتنون)	مدل حیوانی (رت‌های تحت تیمار با روتنون)	نیاسین از طریق فعال‌سازی مسیر PKC/LKB1/AMPK باعث مهار مسیر استرس شبکه آندوپلاسمی (ERSR) و کاهش بیان مارکرهای آپوپتوزی (CHOP، JNK، Caspase-3) شد. این اثرات با بهبود عملکرد حرکتی، افزایش شمار نورون‌های سالم در SNpc و استریاتوم، و افزایش ایمنی هیستولوژی همراه بود. اثرات نیاسین با مهارکننده PKC (تاموکسیفن) مهار شد که نشان‌دهنده نقش مرکزی PKC در مکانیسم حفاظت عصبی است.	(۴۹)
	۱۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز نیکوتین‌آمید ریبوزید (جمعاً ۳۰۰۰ میلی‌گرم) به مدت ۴ هفته	کارآزمایی بالینی تصادفی (فاز ۱)	هیچ عارضه جانبی متوسط یا شدید گزارش نشد. این مکمل باعث افزایش چشمگیر سطح NAD^+ (تا ۵ برابر)، بهبود نسبی علائم حرکتی (کاهش نمرات MDS-UPDRS)، و افزایش متابولیت‌های مرتبط با مسیرهای میتوکندری، لیزوزوم و پروتئازوم شد.	(۵۰)
	مدل سلولی: ۱۰۱ mg/L به مدت ۱ هفته؛ مدل Drosophila: ۱۵ و ۳۰ mg/100g غذا، آزمون از روز ۳ تا ۴۸	مدل سلولی (SK-N-MC) و مدل Drosophila	نیکوتین‌آمید با دوز بالا باعث بهبود زنده‌مانی سلول‌های عصبی انسانی در برابر سمیت MPP^+ شد. این مکمل فعالیت کمپلکس I و α-KGDH را بهبود داد، استرس اکسیداتیو، آسیب DNA و اکسیداسیون پروتئین‌ها را کاهش داد، و عملکرد حرکتی مدل پارکینسون در Drosophila را به‌طور معناداری بهبود بخشید.	(۵۱)
	۲۵۰ میلی‌گرم نیاسین روزانه به مدت ۱۲ ماه (۶ ماه دوسوکور + ۶ ماه آزاد)	کارآزمایی بالینی تصادفی، دوسوکور، کنترل‌شده	منجر به کاهش معنادار در نمرات UPDRS III، بهبود خستگی، افزایش قدرت دست، و تثبیت سطح سروتونین شد. این مکمل به خوبی تحمل شد و عوارض جانبی قابل‌توجهی نداشت. در گروه دارونما پس از آغاز فاز آزاد نیاسین نیز بهبود مشابهی در عملکرد حرکتی مشاهده شد.	(۵۲)
	نیکوتین‌آمید داخل‌صفاقی، ۲۵۰ یا ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، روزانه به مدت ۲۸ روز، با تأخیر ۷ روز پس از ضایعه	مدل حیوانی (لکاتاسیستین در رت)	موجب تشدید مرگ نورونی در SNpc، افزایش نقص‌های حرکتی، آتروفی مغزی، و افزایش هیپرآستیلاسیون هیستون شد. با وجود افزایش بیان ژن‌های محافظتی (BDNF، GDNF، Bcl2)، نیاسین اثرات محافظتی نداشت و آسیب را تشدید کرد. این نتایج نشان می‌دهد که مهار کلاس III HDAC (سیرتوئین‌ها) توسط نیاسین می‌تواند در برخی شرایط پاتولوژیک، مانند مدل‌هایی با اختلال در عملکرد پروتئازوم، اثرات منفی داشته باشد.	(۵۳)
بیماری هانتینگتون	100 میلی‌مولار نیکوتین‌آمید در غذای Drosophila بالغ؛ ارزیابی از روز ۱ تا ۳۰	مدل حیوانی (Drosophila HD model)	نیاسین (نیکوتین‌آمید) به عنوان مهارکننده هیستون‌دی‌استیلاز (HDAC) در مدل‌های Drosophila از اختلالات پلی‌گلوتامین، شامل SCA1، SCA3 و Q127، باعث کاهش معنی‌دار دژنراسیون نورونی در چشم و مغز شد. درمان با نیاسین به‌طور مؤثری از مرگ نورونی ناشی از آتاکسین‌های جهش‌یافته جلوگیری کرد، بدون اینکه بر سطح بیان پروتئین‌های جهش‌یافته تأثیر بگذارد. این اثر در نورون‌های پس‌میتوتیک مغز نیز مشاهده شد و بیانگر نقش حفاظت عصبی نیاسین در چندین مدل بیماری است.	(۵۴)
	۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز به‌مدت ۲۸ روز (با پمپ اسمزی)؛ ۰.۵ تا ۱ میلی‌مولار نیکوتین‌آمید به‌مدت ۹۶ ساعت	مدل‌های حیوانی و سلولی (موش YAC128، لنفوبلاست انسانی، نورون‌های اولیه)	نیکوتین‌آمید به‌عنوان مهارکننده SIRT1، موجب افزایش سطح NAD^+، بهبود پتانسیل غشای میتوکندری، افزایش مصرف اکسیژن، و بهبود عملکرد میتوکندری شد. در مدل موش YAC128، با وجود بهبود نسبی در برخی پارامترهای متابولیکی، درمان طولانی‌مدت با نیکوتین‌آمید (۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز به‌مدت ۲۸ روز) منجر به سرکوب بیان ژن‌های زنجیره تنفسی میتوکندری شد و اثر محافظتی بر تعادل حرکتی نشان نداد.	(۵۵)
	مداخله مستقیم دارویی صورت نگرفت؛ تحلیل متابولیت‌ها در طول زمان بیماری (روزهای ۱، ۱۰، ۲۰) انجام شد	مدل حیوانی (Drosophila HD model)	آنالیز متابولومیک مبتنی بر طیف‌سنجی NMR در مدل Drosophila هانتینگتون نشان داد که سطح NAD^+ به‌طور قابل توجهی با شدت بیماری کاهش می‌یابد و نسبت لاکتات به پیروات افزایش می‌یابد. این تغییرات بیانگر اختلال در متابولیسم انرژی سلولی است. مقایسه با مدل‌های موشی و انسانی نیز نشان‌دهنده الگوهای متابولیتی مشابه بود. یافته‌ها بر اهمیت نقش NAD^+ و مسیرهای وابسته به آن در پاتوفیزیولوژی هانتینگتون تأکید دارند و استفاده از مکمل‌های هدفمند NAD^+ را به‌عنوان رویکرد درمانی پیشنهاد می‌کنند.	(۵۶)
	۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیکوتین‌آمید در روز، به‌مدت ۱۰–۱۲ هفته خوراکی	مدل حیوانی (B6.HDR6/1 ترانس‌ژنیک)	باعث افزایش بیان ژن‌های PGC-1α و BDNF در مغز شد. سطح پروتئین BDNF نیز افزایش یافت. این درمان همچنین بهبود قابل‌توجهی در عملکرد حرکتی در تست‌های open field، rotarod و balance beam نشان داد. با این حال، تجمع پروتئین جهش‌یافته هانتینگتین کاهش نیافت. ALT خون و وزن بدن تغییری نکردند، که نشان‌دهنده ایمنی دوز بالا بود. اثرات مثبت احتمالا ناشی از فعال‌سازی میتوکندری و تنظیم اپی‌ژنتیک است.	(۵۷)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.66224/shefa.14.2.67]

	نیکوتین‌آمید ۱۰۰، ۳۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل‌صفاقی، روزانه به مدت ۸ روز + NP-۳ به مدت ۴ روز (۲۰ mg/kg)	مدل حیوانی (رت ویستار، NP-۳)	به‌طور معنی‌داری اختلالات حرکتی، استرس اکسیداتیو، و آسیب‌های هیستوپاتولوژی ناشی از NP-۳ در مدل رت بیماری هانتینگتون کاهش یافت. سطوح MDA و نیتریت کاهش یافت، GSH افزایش یافت، فعالیت SDH بهبود یافت و میزان LDH کاهش یافت. اثرات حفاظتی نیکوتین‌آمید با مهار مسیر PARP مرتبط بود. درمان با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بیشترین اثر محافظتی را نشان داد.	(۵۸)
	مداخله دارویی انجام نشد (مطالعه مکانیسم)	مدل حیوانی (R6/2 و HdhQ150 mice)	این مطالعه نشان داد که فعالیت آنزیم NAD^+-وابسته SIRT1 در مغز موش‌های هانتینگتونی به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد. این کاهش ناشی از اختلال در فسفوریلاسیون ناحیه‌ای SIRT1 در مغز است، که در استریاتوم کاهش و در مخچه افزایش می‌یابد. سطوح استیلاسیون P53 (شاخص کاهش فعالیت SIRT1) افزایش یافته است. تخلیه تنظیم‌کننده منفی SIRT1 یعنی DBC1 نتوانست عملکرد SIRT1 را بازیابی کند. مکان‌یابی سلولی AMPK-α1 (تنظیم‌کننده مثبت SIRT1) نیز در موش‌های هانتینگتونی مختل شد. این یافته‌ها یک مکانیسم جدید در تنظیم SIRT1 و ارتباط آن با پیشرفت بیماری هانتینگتون را پیشنهاد داد.	(۵۹)
	نیاسین: ۱۰ میلی‌مولار در غذای Drosophila، از زمان تولد تا سن ۷ روزگی	مدل حیوانی Drosophila HD) (model	کاهش ژنتیکی یا دارویی فعالیت Sir2 و Sirt2 (کلاس III HDACs وابسته به NAD^+) در مدل Drosophila بیماری هانتینگتون موجب افزایش زنده‌مانی نورونی و کاهش دژنراسیون شد. مکمل‌درمانی با نیاسین و نیکوتین‌آمید اثر محافظتی مشابه داشت و کاهش مرگ نورونی را نشان داد. اثرات محافظتی با مهار همزمان Sir2 و Rpd3 (کلاس I HDAC) افزایش یافت. یافته‌ها نشان می‌دهد که مهار سیرتوئین‌ها می‌تواند یک استراتژی درمانی مؤثر برای هانتینگتون باشد.	(۶۰)

یکی از ویژگی‌های بارز آلزایمر، افزایش التهاب مزمن در مغز و تجمع گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) است که منجر به آسیب اکسیداتیو DNA، لیپیدها و پروتئین‌ها می‌شود. نیاسین با افزایش سطح NAD^+، فعالیت آنزیم‌هایی نظیر سیرتوئین‌ها را افزایش داده و از طریق تنظیم مسیر NF-κB، موجب کاهش بیان سیتوکین‌های التهابی مانند TNF-α و IL-1β می‌شود (۱۰،۳۶،۶۱). مطالعات حیوانی و مدل‌های سلولی نشان داده‌اند که تجویز نیاسین یا مشتقات آن مانند نیکوتین‌آمید و نیکوتین‌آمید ریبوزید باعث کاهش التهاب نورونی، مهار فعال‌سازی میکروگلیا، و افزایش بقاء نورونی می‌گردد. این اثرات نقش مهمی در کاهش پیشرفت پاتولوژی آلزایمر ایفا می‌کند (۶۲). داده‌ها مشخص نمی‌کنند که نیاسین یا نیکوتین‌آمید کدامیک متابولیت مهمتری است. نیکوتین‌آمید و نیاسین ممکن است بر بیماری آلزایمر تأثیر بگذارد.

مطالعات نشان می‌دهد که نیاسین به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم می‌تواند بر تجمع پلاک‌های Aβ در فضای خارج‌سلولی و کلافه‌های پروتئین Tau فسفریله‌شده در داخل نورون‌ها اثر بگذارد. فعال‌سازی SIRT1 از طریق NAD^+ موجب مهار فسفریلاسیون Tau و افزایش فعالیت آنزیم‌هایی مانند نپریلیزین[21] می‌شود که در تخریب Aβ نقش دارند (۵). همچنین، مصرف نیاسین با کاهش استرس اکسیداتیو و بهبود فعالیت میتوکندری، شرایطی را فراهم می‌آورد که از تجمع غیرطبیعی پروتئین‌ها جلوگیری می‌شود. مطالعات حیوانی گزارش کرده‌اند که تجویز نیکوتین‌آمید باعث کاهش بار پلاک‌های آمیلوئیدی و بهبود عملکرد شناختی در مدل‌های موش مبتلا به آلزایمر شده است (۶۳، ۶۴).

اختلال در سد خونی- مغزی[22] و نشت پروتئین‌های پلاسمایی به فضای بین سلولی مغز، یکی از عوامل تسریع‌کننده در تخریب نورونی آلزایمر است. نیاسین به‌دلیل اثرات مثبت بر سلول‌های اندوتلیال و افزایش بیان فاکتور VEGF می‌تواند به حفظ یکپارچگی سد خونی- مغزی کمک کند. افزون بر آن، نیاسین باعث بهبود جریان خون مغزی و کاهش سطح مولکول‌های التهابی در عروق مغزی می‌شود که این امر می‌تواند مانع از تجمع سمی پروتئین‌ها و اختلال در هموستاز مغزی شود (۳۵، ۸). در چند کارآزمایی بالینی اولیه، تجویز نیکوتین‌آمید در دوزهای بالا (مانند ۱۵۰۰ میلی‌گرم دوبار در روز) منجر به بهبود شناخت، افزایش حافظه کاری، و کاهش سطح پروتئین Tau در مایع مغزی- نخاعی شرکت‌کنندگان شد (۴۴، ۴۳).

با این حال، باید توجه داشت که این مطالعات هنوز در مراحل اولیه هستند و نیاز به تحقیقات گسترده‌تر با طراحی دقیق و پیگیری طولانی‌مدت دارند تا اثربخشی و ایمنی مکمل‌درمانی با نیاسین در آلزایمر تأیید شود. اگرچه داده‌های اولیه در مدل‌های حیوانی و سلولی بسیار امیدوارکننده هستند، اما تفاوت در دوز مصرفی، نوع فرم نیاسین (نیکوتین‌آمید، نیکوتینیک‌اسید، یا نیکوتین‌آمید ریبوزید)، سن و مرحله بیماری در بیماران انسانی، تفسیر نتایج را دشوار می‌سازد. علاوه بر این، مصرف دوزهای بالای نیاسین ممکن است با عوارضی همچون گُرگرفتگی، ناراحتی گوارشی یا سمیت کبدی همراه باشد. بنابراین،

[21] Neprilysin
[22] Blood Brain Barrier

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.66224/shefa.14.2.67]

تحقیقات آینده باید بر تعیین دوز بهینه، شناسایی فرم مؤثرتر نیاسین، ارزیابی طول درمان، و بررسی مکانیسم‌های دقیق اثر آن در مغز تمرکز داشته باشند.

نقش نیاسین در بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون (PD) یکی از شایع‌ترین اختلالات تحلیل برنده عصبی است که با تخریب پیش‌رونده نورون‌های دوپامینرژیک در ناحیه جسم سیاه[23] مغز و تجمع غیرطبیعی پروتئین آلفا- سینوکلئین[24] مشخص می‌شود. علائم آن شامل لرزش، کندی حرکت، خشکی عضلات و اختلال در تعادل است. عوامل ژنتیکی، استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی و اختلال عملکرد میتوکندری از جمله مکانیسم‌های شناخته‌شده در پاتوژنز این بیماری هستند (۶۷-۶۵). نیاسین (ویتامین B3) که پیش‌ساز NAD^+ و لیگاند با تمایل بالا برای گیرنده GPR109A است، اثرات درمانی امیدوارکننده‌ای در بیماری پارکینسون (PD) نشان داده است. نیاسین با فعال‌سازی گیرنده GPR109A (که در ناحیه جسم سیاه بیماران پارکینسون بیش‌فعال است) موجب کاهش التهاب عصبی می‌شود (۶۸). مصرف نیاسین (۱۰۰ تا ۲۵۰ میلی‌گرم در روز به مدت حداقل ۳ ماه) توانست بیان این گیرنده را به سطح طبیعی برساند و الگوی ماکروفاژها را از نوع M1 (التهابی) به نوع M2 (ضدالتهابی) تغییر دهد. این امر منجر به کاهش سیتوکین‌های التهابی نظیر TNF-α، IL-6 و IL-1β و بهبود علائم حرکتی مانند سفتی عضلات و کندی حرکت شد (۶۹). با توجه به اینکه اختلال در کمپلکس I میتوکندری از ویژگی‌های اصلی بیماری پارکینسون است، نقش نیاسین به‌عنوان پیش‌ساز NAD^+ برجسته‌تر می‌شود. NAD^+ برای متابولیسم انرژی سلولی ضروری بوده و نیاسین با افزایش آن می‌تواند تعادل اکسیداسیون- احیا را بازیابی کرده، استرس اکسیداتیو را کاهش دهد و از نورون‌های دوپامینرژیک محافظت کند (۷۰). مسیرهای مولکولی دیگری نیز در ارتباط با نیاسین شناسایی شده‌اند که از جمله مهم‌ترین آن‌ها، مسیر سیرتوئین است که در تولید NAD^+ نقش دارد و همچنین مسیر گیرنده TLR4[25] که به‌صورت بالقوه با عملکرد نیاسین در ارتباط است. مطالعات نشان داده‌اند که سطح بیان TLR4 پس از مصرف نیاسین و نیز بوتیرات کاهش می‌یابد. همچنین، مشخص شده است که خواص ضدالتهابی بوتیرات در روده، در مدل‌های فاقد TLR4 (موش‌های Knockout) مشاهده نمی‌شود، در حالی که در موش‌های سالم این اثرات وجود دارد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که TLR4 نقشی کلیدی در واسطه‌گری اثرات ضدالتهابی بوتیرات و احتمالاً نیاسین دارد (۷۰). در کارآزمایی‌های انسانی، مکمل نیاسین موجب بهبود کیفیت زندگی گزارش‌شده توسط بیماران، بهبود دست‌خط و کیفیت خواب شد (۶۹). در مدل‌های in vitro، نیاسین از انتقال فاکتور NF-κB به هسته سلول جلوگیری کرده و در نتیجه مسیرهای التهابی را مهار کرد (۷۱). این یافته‌ها از نقش نیاسین به‌عنوان یک مکمل تغییردهنده مسیر بیماری در پارکینسون پشتیبانی می‌کنند. Chong و همکاران نشان دادند که مصرف روزانه نیاسین به مدت ۱۲ ماه با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم در بیماران مبتلا به پارکینسون منجر به بهبود قابل توجه عملکرد حرکتی، کاهش خستگی، بهبود خلق و خواب، افزایش ریتم‌های بتای پیشانی، و پایداری تعادل بدن شدند. همچنین، سطح GPR109A به طور معنی‌داری کاهش یافت که با تغییر فعالیت ماکروفاژها به نوع M2 (ضدالتهابی) و کاهش سایتوکین‌های التهابی هم‌راستا بود (۴۸). Giri و همکاران نیز نشان دادند که نیاسین با فعال‌سازی گیرنده GPR109A می‌تواند اثرات ضدالتهابی قابل توجهی در بیماری پارکینسون داشته باشد. در این مطالعه با استفاده از سلول‌های ماکروفاژ RAW264.7 و مدل سلولی عصبی N27، مشخص شد که نیاسین از انتقال هسته‌ای فاکتور التهابی p-NF-κB جلوگیری کرده و بیان سایتوکین‌های التهابی مانند IL-1β و IL-6 را کاهش می‌دهد. در شرایطی که گیرنده GPR109A با استفاده از siRNA خاموش شد، نیاسین دیگر قادر به مهار مسیر التهابی نبود، که نشان‌دهنده نقش کلیدی GPR109A در عملکرد ضدالتهابی نیاسین است. همچنین، در بیماران پارکینسون، بیان GPR109A در سلول‌های خونی افزایش یافته بود که با مصرف روزانه نیاسین (۲۵۰ میلی‌گرم) به مدت یک ماه کاهش یافت. این یافته‌ها بیانگر آن است که نیاسین با مهار مسیر GPR109A–NF-κB می‌تواند التهاب عصبی را در پارکینسون کاهش داده و به عنوان یک مکمل درمانی مؤثر مطرح شود (۷۲). در مدل‌های دیگر بیماری‌های تحلیل برنده عصبی نیز اثرات مضر گزارش شده است، به‌عنوان نمونه، در مدل موش مبتلا به پارکینسون ناشی از لاکتاسیستین، تجویز نیکوتین‌آمید به مدت یک ماه منجر به مهار SIRT1 و افزایش بیان فاکتورهای نوروتروفیک و ضدآپوپتوز شد، اما به‌طور همزمان باعث تشدید تخریب نورون‌های دوپامین‌ساز گردید (۵۳). در مطالعه دیگری نشان دادند که نیکوتین‌آمید دارای اثرات گسترده محافظت‌کننده عصبی در مدل‌های حیوانی پارکینسون القا شده با MPTP است. موش‌های نر C57BL/6 با دو روش مختلف (حاد و نیمه‌حاد) تحت تجویز MPTP قرار گرفتند که هر کدام نوع متفاوتی از مرگ سلولی (نکروتیک یا آپوپتوتیک) را القا می‌کرد. تجویز نیکوتین‌آمید (۱۲۵ ،۲۵۰ و ۵۰۰ mg/kg) منجر به حفاظت وابسته به دوز در برابر کاهش دوپامین استریاتوم مغز و مرگ نورون‌های دوپامین‌ساز در جسم سیاه شد، به‌ویژه در مدل حاد که اثرات محافظتی قوی‌تر و پایدارتر تا ۶ هفته پس از آسیب مشاهده شد.

[23] Substantia nigra
[24] α-Synuclein
[25] Toll-like receptor 4 (TLR4)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.66224/shefa.14.2.67]

نیکوتین‌آمید از طریق افزایش سطح NAD^+ و مهار آنزیم PARP-1، که در پاسخ به آسیب DNA فعال می‌شود، از تخلیه انرژی سلولی و مرگ نورونی جلوگیری می‌کند (۷۳). این نتایج نشان می‌دهند که نیکوتین‌آمید می‌تواند از مرگ نورونی در برابر مکانیسم‌های آسیب مختلف محافظت کند و کاربرد آن به‌عنوان مکمل درمانی در بیماری پارکینسون را توجیه‌پذیر می‌سازد (جدول ۱).

نقش نیاسین در بیماری هانتینگتون

بیماری هانتینگتون یک بیماری تحلیل برنده عصبی با وراثت اتوزومال غالب است که با اختلالات حرکتی پیشرونده (مانند حرکات غیرارادی صورت و بدن، ناهنجاری در راه رفتن، وضعیت بدن و تعادل)، اختلالات روان‌پزشکی (از جمله زوال عقل) و سایر نواقص شناختی مشخص می‌شود (۷۴). این بیماری در نتیجه گسترش تکرارهای CAG در ژن کدکننده پروتئین هانتینگتین[26] که در کروموزوم ۴ قرار دارد، به‌وجود می‌آید؛ به‌طور طبیعی، این ژن تا ۳۵ تکرار CAG دارد، اما در بیماران هانتینگتون این تکرارها به بیش از ۳۶ تکرار می‌رسد که منجر به تولید پروتئینی جهش‌یافته با تکرار غیرعادی پلی‌گلوتامین[27] می‌شود؛ این پروتئین مسئول تخریب انتخابی نورون‌های متوسط خاردار[28] در جسم مخطط و قشر مغز است (۷۵). در نورون‌ها، پروتئین جهش‌یافتهٔ هانتینگتین تجمع می‌یابد و از طریق اختلال در شبکه حفظ پروتئین‌ها، عملکرد میتوکندری و تعادل انرژی، تنظیم رونویسی ژن، عملکرد سیناپسی و انتقال آکسونی موجب آسیب جدی به ساختار سلولی می‌شود (۷۶). برخی مطالعات اثرات مفید ویتامین B3 در هانتینگتون را نشان داده‌اند. در مدل دروزوفیلای[29] هانتینگتون، پیشرفت بیماری با کاهش سطح NAD^+ همراه بوده است که نشان می‌دهد مکمل‌های غذایی یا دارویی حاوی نیاسین یا مشتقات آن می‌توانند در بیماران هانتینگتون سودمند باشند (۵۶). در مطالعه دیگری نشان دادند که نیکوتین‌آمید از سمیت پروتئین‌های polyQ در مدل‌های دروزوفیلای هانتینگتون محافظت می‌کند (۵۴)؛ در حالیکه در مدل‌های موش هانتینگتون، سطح پروتئین BDNF را افزایش می‌دهد، PGC-1α استیله‌شده (تنظیم‌کننده اصلی بیوژنز میتوکندری) را افزایش داده و ارتقای نقص‌های حرکتی را موجب می‌شود (۵۷). اثرات نیکوتین‌آمید وابسته به مهار تجمع پروتئین جهش‌یافته پروتئین هانتینگتین نیست، بلکه بیشتر از طریق افزایش سطح NAD^+ و بازگرداندن تعادل انرژی مختل‌شده در هانتینگتون عمل می‌کند. شواهد بیشتری از اثرات محافظت‌کننده نیکوتین‌آمید در مطالعه‌ای به دست آمده که نشان داد نیکوتین‌آمید به‌صورت وابسته به دوز از بروز اختلالات حرکتی در مدل رت مبتلا به هانتینگتون القاشده با ۳-نیتروپروپیونیک اسید جلوگیری می‌کند. این اثرات احتمالاً از طریق پیشگیری از استرس اکسیداتیو (مانند کاهش مالون‌دی‌آلدهید و نیتریت‌ها، افزایش گلوتاتیون) و مهار مرگ نورونی در جسم مخطط از مسیر وابسته به PARP-1 صورت می‌گیرند (۵۸). این موضوع با مطالعات قبلی هم‌راستا است که نشان داده‌اند PARP-1 در پاسخ به سمیت عصبی ناشی از ۳-نیتروپروپیونیک اسید فعال شده و مرگ آستروسیت‌ها از این طریق مهار می‌شود (۷۷). مشابه PARP-1،SIRTs نیز در نورودژنراسیون هانتینگتون دخیل هستند. به‌ویژه SIRT1 که عملکرد آن احتمالاً به‌دلیل اتصال مستقیم و مهار توسط پروتئین جهش‌یافته پروتئین هانتینگتین مختل می‌شود؛ این فرآیند منجر به هایپراستیلاسیون و غیرفعال‌سازی ژن‌هایی با نقش حیاتی در بقاء نورونی می‌گردد (۵۹). در مقابل، افزایش فعالیت SIRT1 موجب نجات نورون‌ها از سمیت پروتئین هانتینگتین جهش‌یافته و بهبود مکانیسم‌های پاتولوژیک در هانتینگتون شده است (۶۰،۷۵) (جدول ۱).

با این حال، همه یافته‌ها یکدست نیستند. در مطالعه‌ای که با استفاده از مدل تراریخته YAC128 (بیان‌کننده ژن کامل انسانی جهش‌یافته پروتئین هانتینگتین) انجام شد، Naia و همکاران اثرات نیکوتین‌آمید (مهارکننده SIRT1) و رزوراترول[30] (فعال‌کننده SIRT1) را هم در شرایط in vitro و هم in vivo مقایسه کردند. هر دو ترکیب توانستند استیلاسیون هیستون H3 را تغییر داده و اختلال عملکرد میتوکندری را در نورون‌های جسم مخطط و قشر مغز بهبود دهند؛ با این حال، تنها رزوراترول توانست عملکرد حرکتی، تعادل انرژی و میتوکندری را در مدل حیوانی هانتینگتون بهبود دهد. در کمال تعجب، مصرف نیکوتین‌آمید در دوزهای بالا نه تنها باعث بهبود نشد، بلکه عملکرد حرکتی موش‌های سالم را نیز بدتر کرد (۵۵). بنابراین، این داده‌ها نشان می‌دهند که درک کامل مکانیسم‌های پاتولوژیک پیش از توصیه درمان‌های مکمل نظیر نیاسین برای کاهش پیشرفت علائم ضروری هستند.

نتیجه‌گیری

شواهد روزافزون نقش کلیدی ویتامین نیاسین را در سلامت نورون‌ها برجسته می‌کند. آنچه در حال ظهور است این است که فراهمی زیستی نیاسین برای بقا و عملکرد نورون‌ها بسیار مهم است. در واقع، کمبود ویتامین به‌عنوان یک عامل بیماری‌زا برای نقص‌های عصبی و زوال عقل، و نیز برای آسیب‌های عصبی و اختلالات روانی شناخته شده است. نیاسین به‌عنوان یک ریزمغذی کلیدی، از طریق نقش حیاتی در سنتز کوآنزیم‌های NAD^+ و $NADP^+$، در حفظ هموستاز عصبی، تنظیم متابولیسم انرژی، حفاظت نورونی و

[26] Huntingtin
[27] Polyglutamine
[28] Medium-sized spiny neurons
[29] Drosophila
[30] Resveratrol

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.66224/shefa.14.2.67]

تعدیل مسیرهای التهابی ایفای نقش می‌کند. شواهد حاصل از مطالعات سلولی، حیوانی و کارآزمایی‌های بالینی اولیه نشان می‌دهند که تجویز نیاسین یا مشتقات آن مانند نیکوتین‌آمید و نیکوتین‌آمید ریبوزید، می‌توانند در بهبود عملکرد شناختی، کاهش آسیب‌های اکسیداتیو، مهار تجمع پروتئین‌های آسیب‌زا و ارتقای نوروژنز در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی مؤثر باشد. در بیماری‌هایی مانند آلزایمر، پارکینسون و هانتینگتون، کاهش سطح NAD^+ به‌عنوان یکی از عوامل آسیب‌زای مشترک مطرح است که با اختلال در عملکرد آنزیم‌های وابسته به NAD^+ مانند SIRT1 همراه است. نیاسین از طریق افزایش سطوح NAD^+، بازسازی عملکردهای میتوکندری، و تعدیل اپی‌ژنتیکی می‌تواند روند تحلیل عصبی را کند یا متوقف سازد. نیاسین چندین مکانیسم مولکولی را تحت تأثیر قرار می‌دهد، که اغلب به شدت به یکدیگر مرتبط هستند. بنابراین، تعریف مکانیسم‌های دقیق برای عملکرد این متابولیت غذایی دشوار است. با این حال، همچنان چالش‌هایی چون تعیین دوز بهینه، ایمنی بلندمدت، انتخاب فرم مؤثرتر نیاسین، و شناسایی جمعیت‌های هدف باقی‌مانده است. از این‌رو، پژوهش‌های بالینی گسترده‌تر و با طراحی دقیق لازم است تا جایگاه نیاسین به‌عنوان یک مداخله درمانی یا پیشگیرانه در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی تثبیت شود. در مجموع، اگرچه تحقیقات بیشتری مورد نیاز است، نیاسین به‌عنوان یک عامل تغذیه‌ای چندکارکردی، افق‌های نوینی را در حوزه نورولوژی تغذیه‌محور ترسیم می‌کند.

منابع

1. Moradi HR, Abdollahinezhad S, Heydarian S. The Role of Exosomes in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Parkinson's and Alzheimer's Diseases. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2024; 12(2): 87-101.

2. Rai SN, Singh P, Steinbusch HWM, Vamanu E, Ashraf G, Singh MP. The Role of Vitamins in Neurodegenerative Disease: An Update. Biomedicines. 2021; 9(10).

3. Cornell L, Arita K. Water Soluble Vitamins: B1, B2, B3, and B6. Geriatric Gastroenterology: Springer; 2021. p. 569-96.

4. Braidy N, Berg J, Clement J, Khorshidi F, Poljak A, Jayasena T, et al. Role of nicotinamide adenine dinucleotide and related precursors as therapeutic targets for age-related degenerative diseases: rationale, biochemistry, pharmacokinetics, and outcomes. Antioxidants & redox signaling. 2019; 30(2): 251-94.

5. Kane AE, Sinclair DA. Sirtuins and NAD(+) in the Development and Treatment of Metabolic and Cardiovascular Diseases. Circ Res. 2018; 123(7): 868-85.

6. Chakrabarti S, Bisaglia M. Oxidative Stress and Neuroinflammation in Parkinson's Disease: The Role of Dopamine Oxidation Products. Antioxidants (Basel). 2023; 12(4).

7. Joshi DC, Chavan MB, Gurow K, Gupta M, Dhaliwal JS, Ming LC. The role of mitochondrial dysfunction in Huntington's disease: Implications for therapeutic targeting. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2025; 183: 117827.

8. Freese R, Lysne V. Niacin - a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. Food Nutr Res. 2023; 67.

9. Biţă A, Scorei IR, Ciocîlteu MV, Nicolaescu OE, Pîrvu AS, Bejenaru LE, et al. Nicotinamide Riboside, a Promising Vitamin B(3) Derivative for Healthy Aging and Longevity: Current Research and Perspectives. Molecules. 2023; 28(16).

10. Lautrup S, Sinclair DA, Mattson MP, Fang EF. NAD(+) in Brain Aging and Neurodegenerative Disorders. Cell Metab. 2019; 30(4): 630-55.

11. Xiong X, Hou J, Zheng Y, Jiang T, Zhao X, Cai J, et al. NAD+-boosting agent nicotinamide mononucleotide potently improves mitochondria stress response in Alzheimer's disease via ATF4-dependent mitochondrial UPR. Cell Death & Disease. 2024; 15(10): 744.

12. Khaksar Z, Morovvati H, Moradi HR, Sahab Negah S. The role of extracellular matrix in myelination and oligodendrogenesis of the central nervous system. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2019; 7(2): 66-82.

13. Shahverdi M, Sourani Z, Sargolzaie M, Modarres Mousavi M, Bakhtiari moghadam B, Shirian S. An Investigation into the Effects of Water- and Fat-Soluble Vitamins in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. The-Neuroscience-Journal-of-Shefaye-Khatam. 2023; 11(3): 95.

14. Mrowicka M, Mrowicki J, Dragan G, Majsterek I. The importance of thiamine (vitamin B1) in humans. Biosci Rep. 2023; 43(10).

15. Ramamoorthy K, Yoshimura R, Al-Juburi S, Anandam KY, Kapadia R, Alachkar A, et al. Alzheimer's disease is associated with disruption in thiamin transport physiology: A potential role for neuroinflammation. Neurobiol Dis. 2022; 171: 105799.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.66224/shefa.14.2.67]

16. Rekik A, Santoro C, Poplawska-Domaszewicz K, Qamar MA, Batzu L, Landolfo S, et al. Parkinson's disease and vitamins: a focus on vitamin B12. Journal of Neural Transmission. 2024; 131(12): 1495-509.

17. López-Molina L, Pereda-Velarde A, di Franco N, Aerts I, Sebastià E, Valls-Roca L, et al. Mitochondria from huntington´s disease striatal astrocytes are hypermetabolic and compromise neuronal branching. Cell Communication and Signaling. 2025; 23(1): 341.

18. Dakshinamurti K, Dakshinamurti S, Czubryt M. Vitamin B6: Effects of Deficiency, and Metabolic and Therapeutic Functions. 2017.

19. Itoh N, Matsumura S, Iwaki T, Takenaka S, Kanouchi H. Low cellular pyridoxal 5′-phosphate levels decrease neurotransmitter and glutathione concentrations and increase susceptibility to hydrogen peroxide toxicity in SH-SY5Y cells. Clinical Nutrition Open Science. 2024; 55: 123-35.

20. Ramesh S, Arachchige A. Depletion of dopamine in Parkinson's disease and relevant therapeutic options: A review of the literature. AIMS Neurosci. 2023; 10(3): 200-31.

21. Hoffmann J, Busse S, von Hoff F, Borucki K, Frodl T, Busse M. Association between homocysteine and vitamin levels in demented patients. Journal of Alzheimer's Disease. 2021; 81(4): 1781-92.

22. Dakshinamurti S, Dakshinamurti K. 10 Vitamin B6. Handbook of Vitamins. 2007: 315.

23. Iqbal T, Nakagawa T. The therapeutic perspective of NAD+ precursors in age-related diseases. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2024; 702: 149590.

24. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Elewa YHA, Zahran MH, Alexiou A, Papadakis M, et al. Parkinson's disease risk and hyperhomocysteinemia: the possible link. Cellular and Molecular Neurobiology. 2023; 43(6): 2743-59.

25. Zsindely N, Siági F, Bodai L. DNA methylation in Huntington's disease. International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22(23): 12736.

26. Alves-Fernandes DK, Jasiulionis MG. The Role of SIRT1 on DNA Damage Response and Epigenetic Alterations in Cancer. Int J Mol Sci. 2019; 20(13).

27. Poulidou V, Liampas I, Arnaoutoglou M, Dardiotis E, Siokas V. The Imbalance of Homocysteine, Vitamin B12 and Folic Acid in Parkinson Plus Syndromes: A Review beyond Parkinson Disease. Biomolecules. 2024; 14(10): 1213.

28. Meng Y, Ren Z, Xu F, Zhou X, Song C, Wang VY-F, et al. Nicotinamide Promotes Cell Survival and Differentiation as Kinase Inhibitor in Human Pluripotent Stem Cells. Stem Cell Reports. 2018; 11(6): 1347-56.

29. Moradi HR, Hajali V, Khaksar Z, Vafaee F, Forouzanfar F, Negah SS. The next step of neurogenesis in the context of Alzheimer's disease. Molecular Biology Reports. 2021; 48(7): 5647-60.

30. Moradi HR, Heydarian S, Abdollahinezhad S. Effects of Nanoplastics and Microplastics on the Health of the Peripheral and Central Nervous System. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2024; 12(4): 97-110.

31. Du Preez A, Lefèvre-Arbogast S, González-Domínguez R, Houghton V, de Lucia C, Low DY, et al. Impaired hippocampal neurogenesis in vitro is modulated by dietary-related endogenous factors and associated with depression in a longitudinal ageing cohort study. Mol Psychiatry. 2022; 27(8): 3425-40.

32. Tondro G, Rajabzade G, Mohammadi A, Moradi H, Sahab Negah S. Anti-inflammatory effects of nano-curcumin on a glioblastoma cell line. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2022; 10(3): 48-56.

33. Griffin SM, Pickard MR, Hawkins CP, Williams AC, Fricker RA. Nicotinamide restricts neural precursor proliferation to enhance catecholaminergic neuronal subtype differentiation from mouse embryonic stem cells. PloS one. 2020; 15(9): e0233477.

34. Menet R, Nasrallah L, Bernard M, Allain AS, ElAli A. VEGF-E Attenuates Injury After Ischemic Stroke by Promoting Reparative Revascularization. Eur J Neurosci. 2025; 61(8): e70114.

35. Peters KM. Effects of Niacin and Vitamin D on Endothelial Cell Angiogenic Function and Vascular Regeneration During Lipotoxicity: The University of Western Ontario (Canada); 2019.

36. Sahab-Negah S, Hajali V, Moradi HR, Gorji A. The impact of estradiol on neurogenesis and cognitive functions in Alzheimer's disease. Cellular and molecular neurobiology. 2020; 40: 283-99.

37. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Scherr

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.66224/shefa.14.2.67]

PA, Tangney CC, Hebert LE, et al. Dietary niacin and the risk of incident Alzheimer's disease and of cognitive decline. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2004; 75(8): 1093-9.

38. Chen J, Chopp M. Niacin, an old drug, has new effects on central nervous system disease. Open Drug Discov J. 2010; 2: 181-6.

39. Vanmierlo T, Rutten K, Dederen J, Bloks VW, Kuipers F, Kiliaan A, et al. Liver X receptor activation restores memory in aged AD mice without reducing amyloid. Neurobiology of aging. 2011; 32(7): 1262-72.

40. Ljungberg MC, Ali YO, Zhu J, Wu C-S, Oka K, Zhai RG, et al. CREB-activity and nmnat2 transcription are down-regulated prior to neurodegeneration, while NMNAT2 over-expression is neuroprotective, in a mouse model of human tauopathy. Human molecular genetics. 2012; 21(2): 251-67.

41. Ali YO, Allen HM, Yu L, Li-Kroeger D, Bakhshizadehmahmoudi D, Hatcher A, et al. NMNAT2: HSP90 complex mediates proteostasis in proteinopathies. PLoS biology. 2016; 14(6): e1002472.

42. Moutinho M, Puntambekar SS, Tsai AP, Coronel I, Lin PB, Casali BT, et al. The niacin receptor HCAR2 modulates microglial response and limits disease progression in a mouse model of Alzheimer's disease. Science translational medicine. 2022; 14(637): eabl7634.

43. Grill JD, Tam S, Thai G, Vides B, Pierce AL, Green K, et al. Phase 2A Proof-of-Concept Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Nicotinamide in Early Alzheimer Disease. Neurology. 2025; 104(1): e210152.

44. Phelan MJ. Phase II clinical trial of nicotinamide for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. Journal of Geriatric Medicine and Gerontology. 2017; 3(1).

45. Green KN, Steffan JS, Martinez-Coria H, Sun X, Schreiber SS, Thompson LM, et al. Nicotinamide restores cognition in Alzheimer's disease transgenic mice via a mechanism involving sirtuin inhibition and selective reduction of Thr231-phosphotau. J Neurosci. 2008; 28(45): 11500-10.

46. Hou Y, Lautrup S, Cordonnier S, Wang Y, Croteau DL, Zavala E, et al. NAD(+) supplementation normalizes key Alzheimer's features and DNA damage responses in a new AD mouse model with introduced DNA repair deficiency. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018; 115(8): E1876-e85.

47. Brakedal B, Dölle C, Riemer F, Ma Y, Nido GS, Skeie GO, et al. The NADPARK study: A randomized phase I trial of nicotinamide riboside supplementation in Parkinson's disease. Cell metabolism. 2022; 34(3): 396-407. e6.

48. Chong R, Wakade C, Seamon M, Giri B, Morgan J, Purohit S. Niacin enhancement for Parkinson's disease: an effectiveness trial. Frontiers in Aging Neuroscience. 2021; 13: 667032.

49. Roshdy M, Zaky DA, Abbas SS, Abdallah DM. Niacin, an innovative protein kinase-C-dependent endoplasmic reticulum stress reticence in murine Parkinson's disease. Life Sciences. 2024; 351: 122865.

50. Berven H, Kverneng S, Sheard E, Søgnen M, Af Geijerstam SA, Haugarvoll K, et al. NR-SAFE: a randomized, double-blind safety trial of high dose nicotinamide riboside in Parkinson's disease. Nature communications. 2023; 14(1): 7793.

51. Jia H, Li X, Gao H, Feng Z, Li X, Zhao L, et al. High doses of nicotinamide prevent oxidative mitochondrial dysfunction in a cellular model and improve motor deficit in a Drosophila model of Parkinson's disease. Journal of Neuroscience Research. 2008; 86(9): 2083-90.

52. Wakade C, Chong R, Seamon M, Purohit S, Giri B, Morgan JC. Low-dose niacin supplementation improves motor function in US Veterans with Parkinson's disease: a single-center, randomized, placebo-controlled trial. Biomedicines. 2021; 9(12): 1881.

53. Harrison IF, Powell NM, Dexter DT. The histone deacetylase inhibitor nicotinamide exacerbates neurodegeneration in the lactacystin rat model of Parkinson's disease. Journal of neurochemistry. 2019; 148(1): 136-56.

54. Ghosh S, Feany MB. Comparison of pathways controlling toxicity in the eye and brain in Drosophila models of human neurodegenerative diseases. Human molecular genetics. 2004; 13(18): 2011-8.

55. Naia L, Rosenstock TR, Oliveira AM, Oliveira-Sousa SI, Caldeira GL, Carmo C, et al. Comparative mitochondrial-based protective effects of resveratrol and nicotinamide in Huntington's disease models. Molecular neurobiology. 2017; 54(7): 5385-99.

56. Singh V, Sharma RK, Athilingam T, Sinha P, Sinha N, Thakur AK. NMR spectroscopy-based metabolomics of Drosophila model of Huntington's disease suggests altered cell energetics. Journal of proteome research. 2017; 16(10): 3863-72.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.66224/shefa.14.2.67]

57. Hathorn T, Snyder-Keller A, Messer A. Nicotinamide improves motor deficits and upregulates PGC-1α and BDNF gene expression in a mouse model of Huntington's disease. Neurobiology of disease. 2011; 41(1): 43-50.

58. Sidhu A, Diwan V, Kaur H, Bhateja D, Singh CK, Sharma S, et al. Nicotinamide reverses behavioral impairments and provides neuroprotection in 3- nitropropionic acid induced animal model ofHuntington's disease: implication of oxidative stress- poly (ADP- ribose) polymerase pathway. Metabolic Brain Disease. 2018; 33: 1911-21.

59. Tulino R, Benjamin AC, Jolinon N, Smith DL, Chini EN, Carnemolla A, et al. SIRT1 activity is linked to its brain region-specific phosphorylation and is impaired in Huntington's disease mice. PLoS One. 2016; 11(1): e0145425.

60. Pallos J, Bodai L, Lukacsovich T, Purcell JM, Steffan JS, Thompson LM, et al. Inhibition of specific HDACs and sirtuins suppresses pathogenesis in a Drosophila model of Huntington's disease. Human molecular genetics. 2008; 17(23): 3767-75.

61. Amjad S, Nisar S, Bhat AA, Shah AR, Frenneaux MP, Fakhro K, et al. Role of NAD+ in regulating cellular and metabolic signaling pathways. Molecular Metabolism. 2021; 49: 101195.

62. Wuerch E, Urgoiti GR, Yong VW. The Promise of Niacin in Neurology. Neurotherapeutics. 2023; 20(4): 1037-54.

63. Kim EJ, Yang SJ. Nicotinamide Reduces Amyloid Precursor Protein and Presenilin 1 in Brain Tissues of Amyloid Beta-Tail Vein Injected Mice. Clin Nutr Res. 2017; 6(2): 130-5.

64. Sekiya M, Sakakibara Y, Hirota Y, Ito N, Chikamatsu S, Takei K, et al. Decreased plasma nicotinamide and altered NAD+ metabolism in glial cells surrounding Aβ plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. Neurobiology of Disease. 2024; 202: 106694.

65. Bej E, Cesare P, Volpe AR, d'Angelo M, Castelli V. Oxidative Stress and Neurodegeneration: Insights and Therapeutic Strategies for Parkinson's Disease. Neurology International. 2024; 16(3): 502-17.

66. Negah SS, Moradi HR, Forouzanfar F, Sahraian MA, Faraji M. The Role of Small Extracellular Vesicles Derived from Glial Cells in the Central Nervous System under both Normal and Pathological Conditions. Neurochemical Research. 2025; 50(2): 89.

67. Zhou ZD, Yi LX, Wang DQ, Lim TM, Tan EK. Role of dopamine in the pathophysiology of Parkinson's disease. Translational Neurodegeneration. 2023; 12(1): 44.

68. Wakade C, Giri B, Malik A, Khodadadi H, Morgan JC, Chong RK, et al. Niacin modulates macrophage polarization in Parkinson's disease. Journal of neuroimmunology. 2018; 320: 76-9.

69. Wakade C, Chong R, Bradley E, Morgan JC. Low-dose niacin supplementation modulates GPR109A, niacin index and ameliorates Parkinson's disease symptoms without side effects. Clinical case reports. 2015; 3(7): 635.

70. Seamon M, Purohit S, Giri B, Baban B, Morgan J, Chong R, et al. Niacin for Parkinson's disease. Clinical and Experimental Neuroimmunology. 2020; 11(1): 47-56.

71. Digby JE, Martinez F, Jefferson A, Ruparelia N, Chai J, Wamil M, et al. Anti-inflammatory effects of nicotinic acid in human monocytes are mediated by GPR109A dependent mechanisms. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012; 32(3): 669-76.

72. Giri B, Belanger K, Seamon M, Bradley E, Purohit S, Chong R, et al. Niacin ameliorates neuro-inflammation in Parkinson's disease via GPR109A. International journal of molecular sciences. 2019; 20(18): 4559.

73. Anderson DW, Bradbury KA, Schneider JS. Broad neuroprotective profile of nicotinamide in different mouse models of MPTP-induced parkinsonism. Eur J Neurosci. 2008; 28(3): 610-7.

74. Testa CM, Jankovic J. Huntington disease: a quarter century of progress since the gene discovery. Journal of the neurological sciences. 2019; 396: 52-68.

75. Gasperi V, Sibilano M, Savini I, Catani MV. Niacin in the Central Nervous System: An Update of Biological Aspects and Clinical Applications. International Journal of Molecular Sciences. 2019; 20(4): 974.

76. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. European journal of neurology. 2018; 25(1): 24-34.

77. Suzuki E, Okuda H, Nishida K, Fujimoto S, Nagasawa K. Protective effect of nicotinamide against poly (ADP-ribose) polymerase-1-mediated astrocyte death depends on its transporter-mediated uptake. Life sciences. 2010; 86(17-18): 676-82.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.66224/shefa.14.2.67]