

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**Sprague Dawley Sıçanlarda Niasinin Spasyal
Belleğe Etkisinin Hipokampus, Prefrontal
Korteks ve Amigdaladaki GLUT4 Ekspresyonu
ile İlişkisinin Araştırılması**

UZMANLIK TEZİ

DR. HAKAN KARA

İZMİR-2019

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**Sprague Dawley Sıçanlarda Niasinin Spasyal
Belleğe Etkisinin Hipokampus, Prefrontal
Korteks ve Amigdaladaki GLUT4 Ekspresyonu
ile İlişkisinin Araştırılması**

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ATAÇ SÖNMEZ**

DR. HAKAN KARA

İZMİR-2019

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL DİZİNİ	I
TABLO DİZİNİ	II
GRAFİK DİZİNİ	III
KISALTMALAR	IV
TEŞEKKÜR	VII
ÖZET	- 1 -
ABSTRACT	- 3 -
1.GİRİŞ VE AMAÇ	- 5 -
1.1.GİRİŞ	- 5 -
1.2.AMAÇ	- 6 -
2.GENEL BİLGİLER.....	- 7 -
2.1.Niasin.....	- 7 -
2.1.1.Niasin’e Tarihsel Bakış	- 7 -
2.1.2.Niasin’in Kimyası	- 8 -
2.1.3.Niasin’in Emilimi ve Metabolizması	- 10 -
2.1.4.Niasin’in Reseptörleri	- 14 -
2.1.5.Santral Sinir Sisteminde Niasin	- 18 -
2.1.6.Niasinin Terapotik İndeksi.....	- 20 -
2.2.GLUT.....	- 21 -
2.2.1.Glukoz Taşıyıcılar.....	- 21 -
2.2.2.GLUT 4 Ekspresyonu ve Translokasyonu	- 25 -
2.3.İnsülin ve İnsülin Reseptörü	- 27 -
2.4.ÖĞRENME VE BELLEK.....	- 29 -
2.4.1.Spasyal Bellek.....	- 32 -
2.5.HİPOKAMPUS	- 33 -
2.5.1.Hipokampusun Histolojisi	- 33 -
2.5.2.Hipokampusun İntrinsik Bağlantıları.....	- 36 -
2.5.3.Hipokampusun Fizyolojisi ve Fonksiyonları	- 37 -
2.6.AMİGDALA	- 38 -
2.7.PREFRONTAL KORTEKS	- 40 -
2.7.1.Prefrontal Korteksin Histolojisi	- 41 -

2.7.2.Prefrontal Korteksin Anatomisi	- 41 -
2.7.3.Prefrontal Korteksin Fonksiyonları.....	- 41 -
3.GEREÇ VE YÖNTEM	- 42 -
3.1.GEREÇ	- 42 -
3.1.1.Deney Hayvanları	- 42 -
3.2.YÖNTEM	- 42 -
3.2.1.Nikotinik Asit Uygulaması	- 42 -
3.2.2.Morris Su Labirenti Testi.....	- 43 -
3.2.3.Doku Örneklerinin Hazırlanması	- 44 -
3.2.4.Homojenizasyon	- 44 -
3.2.5.Protein Ölçümü	- 44 -
3.2.6.Serum İnsülin Ölçümü	- 45 -
3.2.7.Doku GLUT4 Ölçümü	- 45 -
3.2.8.Doku ISR Ölçümü.....	- 45 -
3.3.İstatistiksel Analiz	- 45 -
4.BULGULAR	- 46 -
5.TARTIŞMA	- 62 -
6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	- 69 -
7.KAYNAKLAR.....	- 70 -

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Nikotinik Asit, Nikotinamid, Triptofan ve Redoks ve ADP Ribolizasyon Reaksiyonu - 9 -	
Şekil 2: a) Nikotinik asit b) Nikotinamid c) NAD ⁺ d) NADP ⁺ e) Redükte durum	- 9 -
Şekil 3: Sıçanlarda Aşırı Niasin Konsantrasyonunun Metabolik Sonuçları	- 11 -
Şekil 4: Memelilerde NAD ⁺ Sentezi	- 12 -
Şekil 5: Sıçan Beyninde Kinürenin Yolağı	- 13 -
Şekil 6: GPR109A ve Ait Olduğu Aile	- 15 -
Şekil 7: GPR109A Hücre İçi Sinyal İletimi	- 17 -
Şekil 8: Niasinin Patofizyolojik Koşullarda İyileşmeyi Sağlayan Temel Moleküler Mekanizmaları	- 20 -
Şekil 9: Beyinde GLUT'lar.	- 22 -
Şekil 10: Transgenik farelerde insan GLUT promoterlarının fonksiyonel analizi	- 25 -
Şekil 11: GLUT-4'ün Kas Dokusunda ve Adipositlerde Mobilizasyonu	- 27 -
Şekil 12:Hipokampusta İnsülin Reseptör Sinyali	- 29 -
Şekil 13: Uzun Süreli Bellek	- 30 -
Şekil 14: Hipokampusun Komşulukları	- 34 -
Şekil 15: Hipokampus Anatomisi ve Histolojisi	- 35 -
Şekil 16: Hipokampusun İntrinsik ve Ekstrinsik Bağlantıları	- 37 -
Şekil 17: Türler Arasında Amigdalanın Evrimi	- 38 -
Şekil 18: Lateral Brodmann Alanları.	- 40 -
Şekil 19: Mediyal Brodmann Alanları	- 40 -
Şekil 20: Oral Gavaj Uygulaması	- 43 -
Şekil 21: Morris Su Labirenti Testi	- 43 -

TABLO DİZİNİ

Tablo 1 : GPR109A ve GPR109B'nin EC50 Mikromolar Değerleri	- 16 -
Tablo 2: Sıçan Beyninde GLUT4'ün Sinir Hücre Gövdelerindeki Dağılımı.....	- 24 -
Tablo 3: İlk Gün ve Sakrifikasyon Sonrası, Kontrol Grubu ve 30 mg/kg, 90 mg/kg, 270 mg/kg Nikotinik Asit Uygulanan Grupların Ağırlık Verileri.....	- 46 -
Tablo 4: İlk 4 Günde Grupların Ortalama Platformu Bulma Süreleri.....	- 47 -
Tablo 5: Grupların İlk 4 Gün Katettikleri Ortalama Mesafeler	- 48 -
Tablo 6: Grupların Morris Testinin İlk Günündeki Ortalama Thigmotaksis Süreleri	- 49 -
Tablo 7: Grupların Morris Testinin Son Günündeki Ortalama Thigmotaksis Süreleri.....	- 50 -
Tablo 8: Grupların Platformun Bulunduğu Kadranda Geçirdikleri Ortalama Süreler	- 51 -
Tablo 9: Grupların Morris Testinin Son Günü Katettikleri Ortalama Mesafeler.....	- 52 -
Tablo 10: Grupların Karşı Kadranda Geçirdikleri Ortalama Süreler	- 53 -
Tablo 11: Grupların Kan Glukoz Düzeyleri.....	- 54 -
Tablo 12: Dokuların Gruplara Göre GLUT4 Düzeyleri.....	- 55 -
Tablo 13: Dokuların Gruplara Göre İnsülin Reseptörü Düzeyi	- 58 -
Tablo 14: Grupların Serum İnsülin Düzeyleri.....	- 61 -

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1: Sıçanların İlk Gün ve Sakrifikasyon Sonrası Ağırlıklarının Karşılaştırılması	- 46 -
Grafik 2: Grupların İlk 4 Günde Ortalama Platformu Bulma Süreleri	- 47 -
Grafik 3: Grupların İlk 4 Günde Ortalama Platformu Bulma Süreleri	- 48 -
Grafik 4: Grupların İlk 4 Gün Kat Ettikleri Ortalama Mesafeler	- 49 -
Grafik 5: Grupların Morris Testinin İlk Denemesindeki Ortalama Thigmotaksis Süreleri	- 50 -
Grafik 6: Grupların Morris Testinin Son Günündeki Ortalama Thigmotaksis Süreleri.....	- 51 -
Grafik 7: Grupların Platformun Bulunduğu Kadrandaki Geçirdikleri Ortalama Süreler	- 52 -
Grafik 8: Grupların Morris Testinin Son Günü Katettikleri Ortalama Mesafeler.....	- 53 -
Grafik 9: Grupların Karşı Kadrandaki Geçirdikleri Ortalama Süreler	- 54 -
Grafik 10: Grupların Kan Glukoz Düzeyleri.....	- 55 -
Grafik 11: Grupların Hipokampustaki GLUT4 Düzeyi	- 56 -
Grafik 12: Grupların Prefrontal Korteksteki GLUT4 Düzeyi	- 56 -
Grafik 13: Grupların Amigdaladaki GLUT4 Düzeyi	- 57 -
Grafik 14: Grupların Hipokampustaki ISR Düzeyi.....	- 58 -
Grafik 15: Grupların Prefrontal Korteksteki ISR Düzeyi	- 59 -
Grafik 16: Grupların Amigdaladaki ISR Düzeyi	- 60 -
Grafik 17: Serum İnsülin Düzeyi Elisa Sonuçları	- 61 -

KISALTMALAR

2-Py: N-metil-2-piridon-5-karboksamid

ADP: Adenozin Difosfat

Akt: Protein Kinaz B

AMPA: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4-propiyonik asit

AMPK: AMP Aktive Edici Protein Kinaz

Angpt: Anjiyopoietin

CA: Cornu Ammonis

Cadpr: Siklik ADP Riboz

CAT: CAAT Kutusu

CAV: Kaveolin

CCK: Kolesistokinin

CRH: Kortikotropin Serbestleştirici Hormon

eNOS: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz

GABA: Gama Aminobutirik Asit

GLUT: Glukoz Taşıyıcı

GPCRs: G Proteini ile Eşleşmiş Reseptörler

GPR109A: G Proteini ile Eşleşmiş Reseptör 109A

GPR109B: G Proteini Eşleşmiş Reseptör 109B

GSV: GLUT4 Depo Vezikülü

GTP: Guanozin Trifosfat

HM74A: Hidroksikarboksilik Asit Reseptör

IRS: İnsülin Reseptör Substrat

ISR: İnsülin Reseptör

KIF5B: Kinezin Aile Üyesi 5B

LDP: Uzun Süreli Baskılanma

LTP: Uzun Süreli Güçlenme

MEF: MADS Kutusu Transkripsiyon Hızlandırıcı Faktör

MHC : Major Histokompatibilite Kompleksi

MNA: N- metilnicotinamide

MYO: Myozin

NaAD: Nikotinik Asit Adenin Dinükleotit

NAD: Nikotinamid Adenin Dinükleotit

NaMN: Nikotinik Asit Mononükleotit

NMDA: N-metil-D-aspartat

NuA: Nikotinürik asit

PARP: Poli [ADP-riboz] Polimeraz

PDK: 3-Fosfoinozitol Bağımlı Protein Kinaz

PI3K: Fosfatidilinozitol 3 Kinaz

PKB: Protein Kinaz B

PKC: Protein Kinaz C

PRPP: 5-Fosforibozil Pirofosfat

Rac1: Ras ile İlişkili C3 Botulinum Toksin Substratı

RE: Geri Dönüşen Endozom

SC: Özelleşmiş Bölümler

SGLT: Sodyum Glukoz Taşıyıcı

SIRT: Sessiz Bilgi Düzenleyici

SMCT-1: Sodyum ile İlişkili Monokarboksilat Taşıyıcı 1

SNAP: Sinaptozomal Sinir İlişkili Protein

SNARE: Çözünebilir N-Ethylmaleimide-Hassas Faktöre Bağlı Protein Reseptör

STX: Sintaksin

TACE: Tümör Nekrozis Faktör-Alfa Dönüştürücü Enzim

TGN: Trans Golgi Ağı

TH: Temporal Boynuz

VAMP: Vezikül ile ilişkili Membran Proteini

VIP: Vazoaktif İntestinal Peptit



TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecinde bilgi ve deneyimleri ile hep yanımda olan değerli hocam tez danışmanım Prof. Dr. ATAÇ SÖNMEZ'e teşekkür ederim.

Tezimin laboratuvar sürecinde desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. OYA SAYIN'a teşekkür ederim.

Sabır ve hoşgörüsüyle bilgisini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. MÜGE KIRAY'a teşekkür ederim.

Bilgi ve deneyimi ile sorduğum soruları cevapsız bırakmayan değerli hocam Prof. Dr. OSMAN AÇIKGÖZ'e ve diğer değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tez sınavıma katılımından dolayı değerli hocam Prof. Dr. NURAN EKERBİÇER'e teşekkür ederim.

Tezimde deneyler sürecinde yardımcı olan çalışma arkadaşım Araş. Gör. TALHA BAŞAR KOÇ'a ve diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca katkılarından dolayı Fizyoloji Anabilim Dalı personeli FERHAN ORAL'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca hep yanımda olan aileme teşekkür ederim.

HAKAN KARA

ÖZET

Nikotinik asit ve nikotinamid birlikte niasin olarak adlandırılır. Nikotinik asitin, nikotinamidden farklı olarak plazma membranında reseptörü vardır. Nikotinik asit, glukoz taşıyıcılarının ekspresyonunu değiştirebilmektedir. Glukoz taşıyıcısı 4 (GLUT4), glukozun hücre içine alınmasında görev alan hücre zarında bulunan bir taşıyıcı proteindir ve periferik dokularda olduğu gibi hipokampus, amigdala ve prefrontal kortekste de GLUT4 bulunmaktadır. Beyin enerji kaynağı olarak glukozu kullandığı için GLUT4 düzeyi sıçanların spasyal belleğini etkileyebilir. Bu çalışmanın amacı niasinin spasyal belleğe etkisinin hipokampus, amigdala ve prefrontal kortekste GLUT4 ve insülin reseptörü ekspresyonu ile ilişkisini araştırmaktır.

Bu çalışmada 28 adet erkek Sprague Dawley sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar kontrol grubu, 30 mg/kg, 90 mg/kg ve 270 mg/kg nikotinik asit uygulanan 4 gruba ayrılmıştır. 21 gün gavaj yoluyla kontrol grubuna içme suyu, diğer 3 gruba ise sırasıyla 30mg/kg, 90 mg/kg ve 270 mg/kg nikotinik asit uygulanmıştır. Ardından 5 gün Morris su labirenti testi yapılmıştır. Morris su labirenti testinden hemen sonra sakrifikasyonda eter ile anestezi yapıp, sıçanların ventriküler kanı alındıktan sonra bilateral hipokampus, amigdala ve prefrontal korteksi çıkarılmıştır. Sakrifikasyon sırasında alınan kanın serumu daha sonra insülini ölçmek için -80 derecede saklanmıştır ve sakrifikasyon sırasında alınan kandan glukometre ile glukoz seviyesi ölçülmüştür. Alınan beyin dokuları homojenizasyon yapılarına kadar -80 derecede buzdolabında saklanmıştır. Homojenizasyondan sonra ELİSA yöntemi ile dokuların GLUT4 ve insülin reseptörü ve insülin düzeyleri ölçülmüştür.

Deney sonucunda, gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında, kontrol grubunun ilk ve son ağırlık ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Morris su labirenti testinin ilk gününde, anksiyeteyi yansıtan thigmotaksis sonuçlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Morris su labirenti testinin son gününde, anksiyeteyi yansıtan thigmotaksis sonuçlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Morris su labirenti testinin son gününde çıkarılan platformun olduğu kadranda sıçanların geçirdiği zamanda kontrol grubu ile nikotinik asit uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Morris su labirenti testinin son gününde, 30 mg/kg nikotinik asit uygulanan grup, 270 mg/kg nikotinik asit uygulanan gruba göre daha fazla mesafe katetmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Bu çalışmada 30mg/kg ve 90 mg/kg nikotinik asit uygulanan grupların hipokampustaki GLUT4 düzeyleri ve 30mg/kg, 90 mg/kg

ve 270 mg/kg nikotinik asit uygulanan grupların hipokampustaki insülin reseptörü düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük seviyede ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). 90 mg/kg ve 270 mg/kg nikotinik asit uygulanan grupların amigdaladaki GLUT4 ve insülin reseptörü düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük seviyede ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Prefrontal kortekste GLUT4 ve insülin reseptörü düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Serum insülin düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Kan glukoz düzeyleri kontrol grubunda nikotinik asit uygulanan gruplara göre daha yüksek seviyede olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Anahtar Sözcükler: Nikotinik asit, niasin, glukoz taşıyıcı 4, GLUT4, insülin reseptörü, hipokampus, prefrontal korteks, amigdala

ABSTRACT

Both nicotinic acid and nicotinamide is called niacin. Nicotinic acid has a receptor in plasma membrane but nicotinamide has not. Niacin can alter the expression of glucose transporters. Glucose transporter 4 (GLUT4) is a transporter protein in plasma membrane so glucose can be transported into the cell and like peripheral tissues, GLUT4 exists in hippocampus, amygdala and prefrontal cortex. Brain uses glucose for energy and amount of GLUT4 may affect spatial memory. The aim of this study is to investigate the relation with the effects of niacin to spatial memory and expression of GLUT4 and insulin receptor in hippocampus, prefrontal cortex and amygdala.

In this study we used 28 male Sprague Dawley rats. Rats were distributed into 4 groups. They are control group, 30 mg/kg nicotinic acid administered group, 90 mg/kg nicotinic acid administered group and 270 mg/kg nicotinic acid administered group. We administered drinking water to control group and respectively administered 30 mg/kg/day nicotinic acid, 90 mg/kg/day nicotinic acid and 270 mg/kg/day nicotinic acid to other 3 groups into rats stomach with gavage during 21 days. Then Morris Water Maze test was done for 5 days. Just after the Morris Water Maze test ether was used in rats sacrifice and blood was taken from rats ventricle then extracted bilateral hippocampus, prefrontal cortex and amygdala. During sacrifice blood serum was taken for to measure serum insulin levels soon and was kept into -80 celcius refrigerator. During sacrifice, glucose levels is measured with glucometer that taken blood from rats. Tissues were kept into -80 celcius refrigerator until to the homogenization. After the homogenization GLUT4, insulin receptor and serum insulin levels were measured with ELISA method.

Comparing the groups in itself, between first day and last day weight of control group, there was statistically significant difference ($p < 0.05$). First day of Morris Water Maze, there was no statistically significant difference between groups thigmotaxis results which reflects anxiety ($p > 0.05$). Last day of Morris Water Maze, there was no statistically significant difference between groups thigmotaxis results which reflects anxiety ($p > 0.05$). Last day of Morris Water Maze, time spent in the platform quadrant, there was no statistically significant difference between groups ($p > 0.05$). On the fifth day of Morris Water Maze, 30 mg/kg nicotinic acid administered group went more distance than 270 mg/kg administered group and there was statistically significant difference between the groups ($p < 0.05$). In this study 30 mg/kg and 90 mg/kg nicotinic acid groups GLUT4 levels in hippocampus and 30mg/kg, 90 mg/kg ve 270 mg/kg nicotinic acid groups insulin receptor

levels in amygdala were lower than control group and there was statistically significant difference ($p<0.05$). 30mg/kg, 90 mg/kg ve 270 mg/kg nicotinic asid groups GLUT4 ve insülin receptor levels were more lower than control group and there was statistically significant difference ($p<0.05$). There was no statistically significant difference between groups GLUT4 and insulin receptor levels in prefrontal cortex. ($p>0.05$). There was no statistically significant difference between groups insulin levels in blood serum ($p>0.05$). Blood glucose levels were more higher in the control group than nicotinic asid administered groups and there was statistically significant difference ($p<0.05$).

Keywords: Nicotinic asid, niacin, glucose transporter 4, GLUT4, insulin receptor, hippocampus, prefrontal cortex, amygdala

1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1.GİRİŞ

Besinle alınan niasin öğrenmede, bilişsel fonksiyonların korunmasında ve bozulan bilişsel fonksiyonların geri çevrilmesinde görev alır [1]. Niasin hücrede nikotinamid adenin dinükleotide (NAD^{+}) dönüşür ve c-ADP-riboz (c-ADPR) sentezi için kullanılır. c-ADPR, Ca^{+2} 'u düzenleyerek, spasyal bellekte rol alır. Aşırı niasin eksikliği sonucu demans oluşabilir [2]. Nikotinamidin ve nikotinik asitin antidepresan etkinliği bulunmaktadır. Bir çalışmada nikotinik asitin insanlardaki reseptörü olan HM74A'nın şizofrenide azaldığı belirtilmektedir [3]. Rudolf Altschul, nikotinik asitin suprafizyolojik dozlarının fizyolojik dozlardan farklı etkilerinin olduğunu göstermiştir fakat nikotinamidin böyle bir etkisi yoktur [4].

Sıçanlarda PUMA-G, insanlarda HM74 olarak adlandırılan GPR109A adlı reseptör G-kenetli proteinlerin Gi ailesindendir ve esas olarak adipositlerde ve immün hücrelerde bulunur. G protein kenetli reseptörlerin alt grubuları GPR109A ve GPR81'i içerir, iki reseptör de hem insanlarda hem kemirgenlerde bulunur. Üçüncü üye GPR109B insanlarda bulunup kemirgenlerde bulunmamaktadır [5, 6, 7]. PUMA-G farelerde hipokampus, subtalamik nükleus, temporal korteks ve frontal kortekste bulunmaktadır [8]. Farelerde yağ asidi yıkımından oluşan keton cismi 3-hidroksibütirat PUMA-G'yi aktive etmektedir [9].

Erkek Sprague Dawley sıçanlara, 30 mg/kg kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak 400 mg/kg ve 1000 mg/kg niasin uygulanmıştır. 1 ay sonunda 1000 mg/kg niasin uygulanan sıçanlarda arter tıkanmasının göstergesi olan idrar ve kanda homosistein seviyesi yükselmiştir [10]. Çalışmamızda daha düşük dozlar uygulanmıştır.

Niasin, reseptörü GPR109A yoluyla jejenumda sodyum glukoz taşıyıcısı 1 (SGLT1) ve glukoz taşıyıcısı 2 (GLUT2) ekspresyonunu arttırmasıyla hiperglisemiye yol açtığı belirtilmiştir [11]. Tip 2 diyabet modeli obez Zucker sıçanlarla yapılan çalışmada, kontrol grubuna 30 mg/kg ve diğer gruba 780 mg/kg niasin uygulanması sonucunda, iskelet kasında baskılanmış 17 GLUT4 geninin 15'inde, GLUT4 mRNA'sı artmış bulunmuştur [12]. Deney hayvanı çalışmalarında GLUT4 dağılımı insülin reseptörleri ile birlikte bulunmuştur [13]. Beyinde insülin reseptörleri 1978 yılında gösterilmiştir [14]. Hipokampus öğrenme ve bellek için önemlidir ve insülin reseptörlerini fazla miktarda içermektedir [14, 15].

Hafıza, kısa süreli (alışan bellek) ve uzun süreli hafıza olarak ikiye ayrılır. Kısa süreli hafıza birkaç saniyeden bir dakikaya kadar sürer. Uzun süreli hafızayla süreyle kısıtlama olmadan fazla miktarda bilgi depolanabilir. Uzun süreli hafıza ikiye ayrılır: deklaratif (explicit) ve deklaratif olmayan (implicit). Deklaratif hafıza ile ‘ne’ sorusunun cevabını alabiliriz ve yer, insan ve olayların anlamı gibi bilgileri içerir. Deklaratif hafıza, kişinin zaman ve yer ile ilgili olarak depolanan epizodik hafıza ve deneyimden bağımsız bilgileri içeren semantik hafıza olarak ikiye ayrılır [16, 17]. Hipokampus ve diğerk temporal lob yapıları deklaratif hafızayı içeren major bölgelerdir [18]. Spasyal bellek deklaratif hafızanın içinde yer alır ve spasyal bellekte uzamsal ilişkiler ve düzenlemeler kodlanır [19].

1.2.AMAÇ

Niasinin spasyal belleğee etkisinin hipokampus, amıgdala ve prefrontal korteksteki GLUT4 ve insülin reseptörü ekspresyonu aynı zamanda kan insülin düzeyi ile korelasyonunu araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Niasin

2.1.1.Niasin'e Tarihsel Bakış

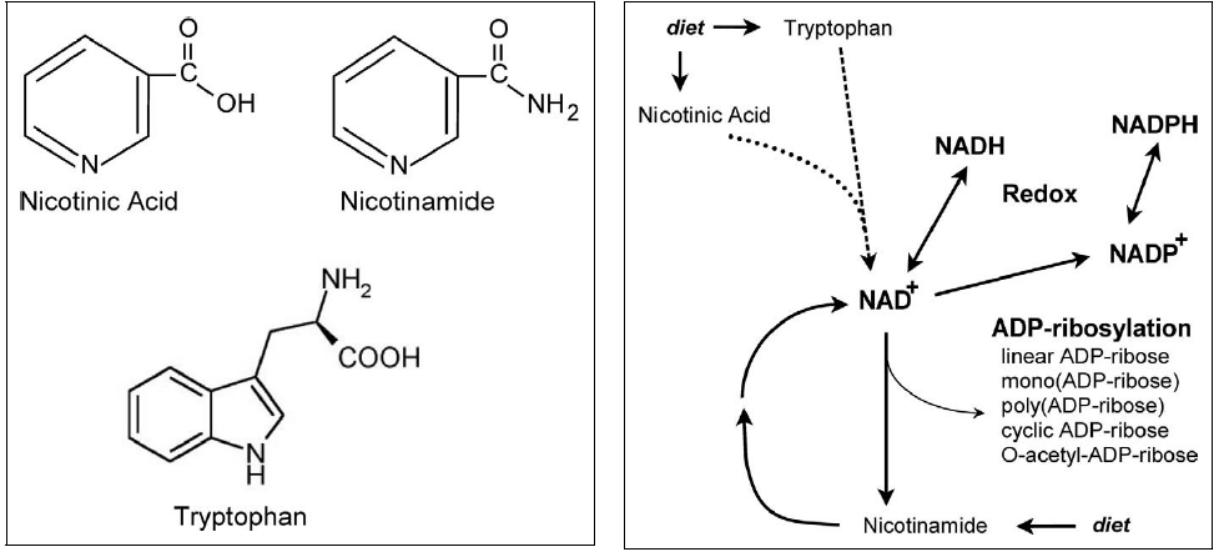
Niasin 20. Yüzyılda Amerika'da ve Avrupa'nın çeşitli bölgelerindeki sosyoekonomik açıdan kötü durumdaki insanlarda görülen pellegra hastalığına çare bulmak isterken keşfedilmiştir [20, 21, 22]. Niasin, mısırdaki eksiktir. Mısır, Avrupa'dan Amerika'ya taşınmıştır ve çok tüketilen bir besin haline gelmiştir. Pellegra, niasin eksikliğinde ortaya çıkan ciddi bir hastalıktır ve ilk kez 1735'te İspanyol klinisyen Casal tarafından gül hastalığı adıyla tanımlanmıştır. Pellagrada cilt lezyonları görülmektedir ve boyundaki kızarıklıklardan dolayı Casal gerdanlığı olarak bilinir [20, 21, 22], mısır üretimine paralel olarak hastalık artmış ve cilt bulgularından dolayı pella agra (kaba deri) adını almıştır [20, 21, 22]. Hastalığa diare, demans, dermatit ve ardından gelen ölümle (death) birlikte 4D hastalığı denir. Afrika ve Hindistan'da hastalığa 1800'lerin sonlarında teşhis konulmuş aynı zamanda güney ABD'de de 250.000 tanı ve yılda 7000 ölüm bulunmaktaymış [22, 23]. Sağlık koşullarının iyileştirilmesi ve tahılların güçlendirilmesi hastalığı azaltmış fakat günümüzde hala olgular görülmektedir. 1900'ün ilk yarısında pellegranın mısırın içindeki toksinden kaynaklandığı veya bir enfeksiyon hastalığı olduğu düşünülmüştür. Joseph Goldberger, hastalıkla mısır tüketimi arasında bir ilişki olduğunu kanıtlamıştır [22, 24] ve hastalığın nedeni olan bir P-P faktörü belirlemiştir. Geçmişte, triptofanın pellegrayı tedavi edebileceği tartışılmıştır ve 1921'de bir hasta triptofanla tedavi edilmiştir [22, 25]. 1937'de Elvehjem, köpeklerdeki erken pellegra hayvan modelini nikotinic asit ile tedavi etmiştir [22, 26]. Triptofandan zengin besinle hayvanların beslenmesi, semptomları hafifletmektedir [22, 27]. Pellagrada nörolojik belirtiler periferik sinir sisteminden başlar. Psikolojik değişiklikler de baş dönmesi, hafıza kaybı, derin depresyon, paranoya, halüsinasyon ve saldırganlığı içerebilir [22, 28] ve bunlar şizofreni semptomları gibi olabilir [22, 29]. Diğer nörolojik patolojiler sürekliyken [20, 22], nikotinic asit verildiğinde demanstaki psikolojik değişiklikler 1-2 günde kaybolmaktadır [22, 28].

Nikotinamidin ilgili olduğu moleküller bulunmaktadır. Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺), adenosine ribozil difosfat (ADP), ribozil transferazlarla ADP ürünlerine ve nikotinamide dönüşür. Bunlar gen ekspresyonunda, hücre döngüsünde, insülin sekresyonunda, hücre tamirinde, apoptozis ve yaşlanmada rol alır [30, 31, 32]. Sirtuinler

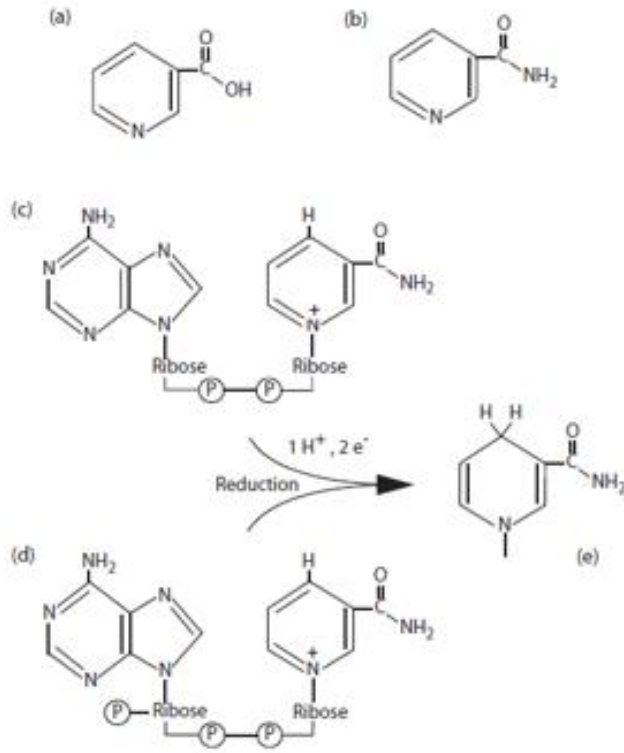
(SIRT), NAD bağımlı deasetilaz ve mono ADP ribozil transferazlardır [33, 34, 35]. Deasetilasyon sonucu ortaya çıkan O-asetil-ADP-riboz, hücre membranında Ca^{+2} kanalı için ligandır [36]. Niasin'in ilk biyokimyasal rolü, elektron alış verişinin olduğu redox reaksiyonlarında ve enerji metabolizmasında keşfedilmiştir. Demir nikotinamitin elektron transportunda ve ATP üretiminde yer almaktadır [22, 37]. 1967'de poli ADP ribolizasyonun, nükleer proteinler için posttranslasyonel modifikasyon işlevi bulunmuştur. Poli ADP ribolizasyon senteziyle, NAD^{+} elektron transportunda kullanılır. Poli ADP riboz DNA tamirinde ve stabilitesinde görev alır. 1989'da c-ADP ribozun hücre içi Ca^{+2} 'u düzenlediği ve nöral iletimde rol aldığı gösterilmiştir. C- ADP ribozu yapan enzim NADP'yi substrat olarak kullanarak, NAADP oluşumuna neden olur [22].

2.1.2.Niasin'in Kimyası

Niasin, nikotinamidle ilişkili yapıları tanımlar. Bunlar nikotinamid, nikotinik asit ve çeşitli piridin nükleotidlerdir. Piridin -3 –karboksilikasit, nikotinik asitin diğer adıdır ve daha önceleri, niasine nikotinik asit denirmiş. Nikotinik asit beyaz, katı ve kristal yapıdadır. Oda sıcaklığında bozulmaz. Eterde çözünmemesine karşılık, suda ve alkolde bir miktar çözünür. Nikotinamidin diğer adı, piridin-3-karboksamittir. Suda ve eterde çözünürlüğü yüksektir [22]. Nikotinik asit, sigaradaki nikotin ile karıştırılmamalıdır. NAD^{+} ve $NADP^{+}$ niasinin aktif ve okside halidir. NADH ve NADPH redükte haldedir. Redüksiyon C-4 pozisyonuna hidrojen bağlanması ile olur [22].



Şekil 1: Nikotinik Asit, Nikotinamid, Triptofan ve Redoks ve ADP Ribolizasyon Reaksiyonu [3].



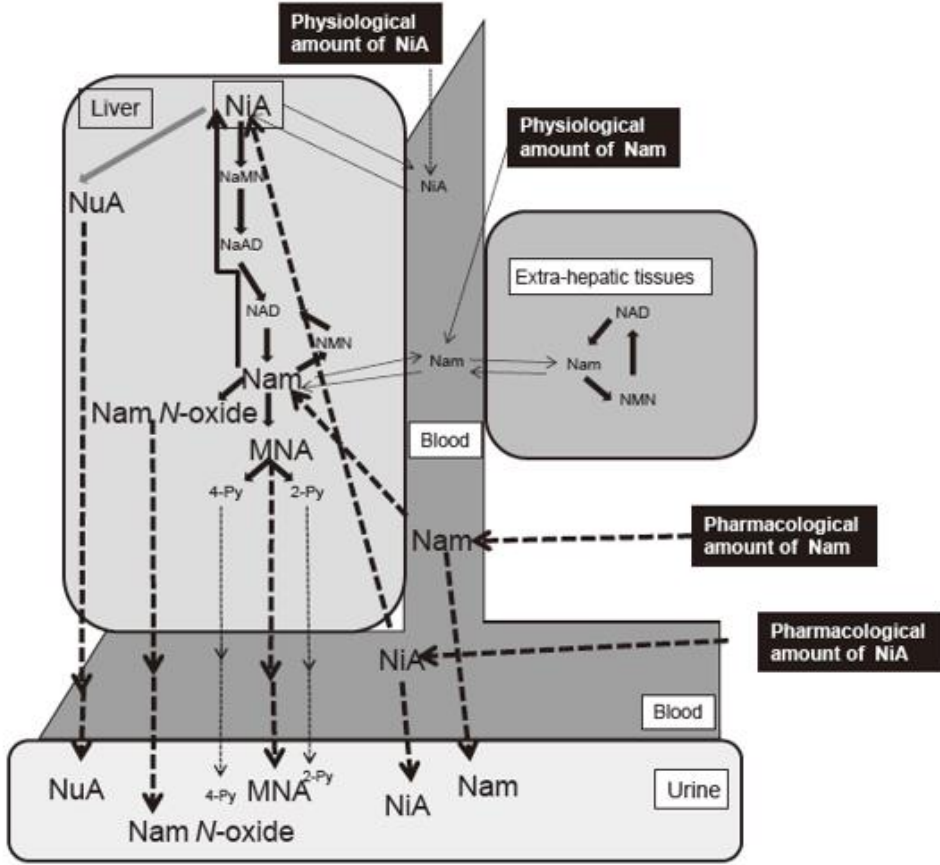
Şekil 2: a) Nikotinik asit b) Nikotinamid c) NAD⁺ d) NADP⁺ e) Redükte durum [22].

2.1.3.Niasin'in Emilimi ve Metabolizması

İnsanlarda, niasinin enterositlerden taşınması hakkında tartışmalı bilgiler bulunmaktadır. Nikotinik asit ve nikotinamidin intestinal emilimi düşük dozlarda sodyum bağımlı kolaylaştırılmış difüzyonla olur. Sodyum eksikliğinde emilim azalır [38]. Nikotinik asitin düşük konsantrasyonlarında taşıyıcısına daha yüksek afiniteli bağlanmaktadır ve nikotinamidle aynı taşıyıcıyı kullanmaktadır [39]. Transport sırasında enterositlerde, nikotinik asit diğer dokularda olduğu gibi nikotinamide dönüşür [40]. Başka bir kaynağa göre, nikotinik asitin taşınımı sodyumdan bağımsızdır, monokarboksilik asitle inhibe edilir, Na/H ve Na/K taşıyıcısı ile gradient sağlanır [41]. Niasin enterositlerde yaygın olarak insan organik anyon transportu-10'u (hOAT-10) taşıyıcısını kullanır [42]. Sodyum kenetli monokarboksilat transporter (SMCT-1) nikotinik asitin farmakolojik dozlarında etkindir [43, 44]. Nikotinamid enterositlere girdiğinde NAD^{+} 'a dönüşür veya portal dolaşıma katılır. Nikotinik asit dolaşıma katılabilir fakat çoğu enterositlerde NAD^{+} 'a dönüştürülür [45].

Glukokortikoidler ve glukagon, niasinin de novo sentezini uyarır İnsülin ve adrenalin, niasinin de novo sentezini inhibe eder [46, 47, 48]. Nikotinamid ve nikotinik asit, karaciğerde metabolize edilir. Nikotinik asit ve nikotinamidin fizyolojik özellikleri ve metabolizması aynıdır ama fizyolojik dozların üzerine çıkıldığında farklılıklar gözlenir. Niasin'in metabolitleri: Nikotinik asit, nikotinamid, N- etilnikotinamid (MNA), N-metil-2-piridon-5-karboksamid (2-Py), N-metil-4-Piridon-3-karboksamid (4-Py), nikotinamid N-oksit, nikotinürik asit (NuA)'dır. Normalde niasin N-metilnikotinamid üzerinden N-metil-4-piridon-3-karboksamide dönüşür. Nikotinik asitin yüksek dozlarında asıl metaboliti nikotinürik asittir. Nikotiniamidin yüksek dozlarındaki metabolit ise N-metilnikotinamitdir [49].

Suprafizyolojik dozlarda, nikotinik asit yüksek kolesterolü düşürür [45, 50]. Nikotinamid streptozosinle oluşturulmuş diyabeti önler fakat nikotinik asit önlemez [51, 52].Nikotinamid kilo alımına neden olur fakat nikotinik asit neden olmaz [53, 54].

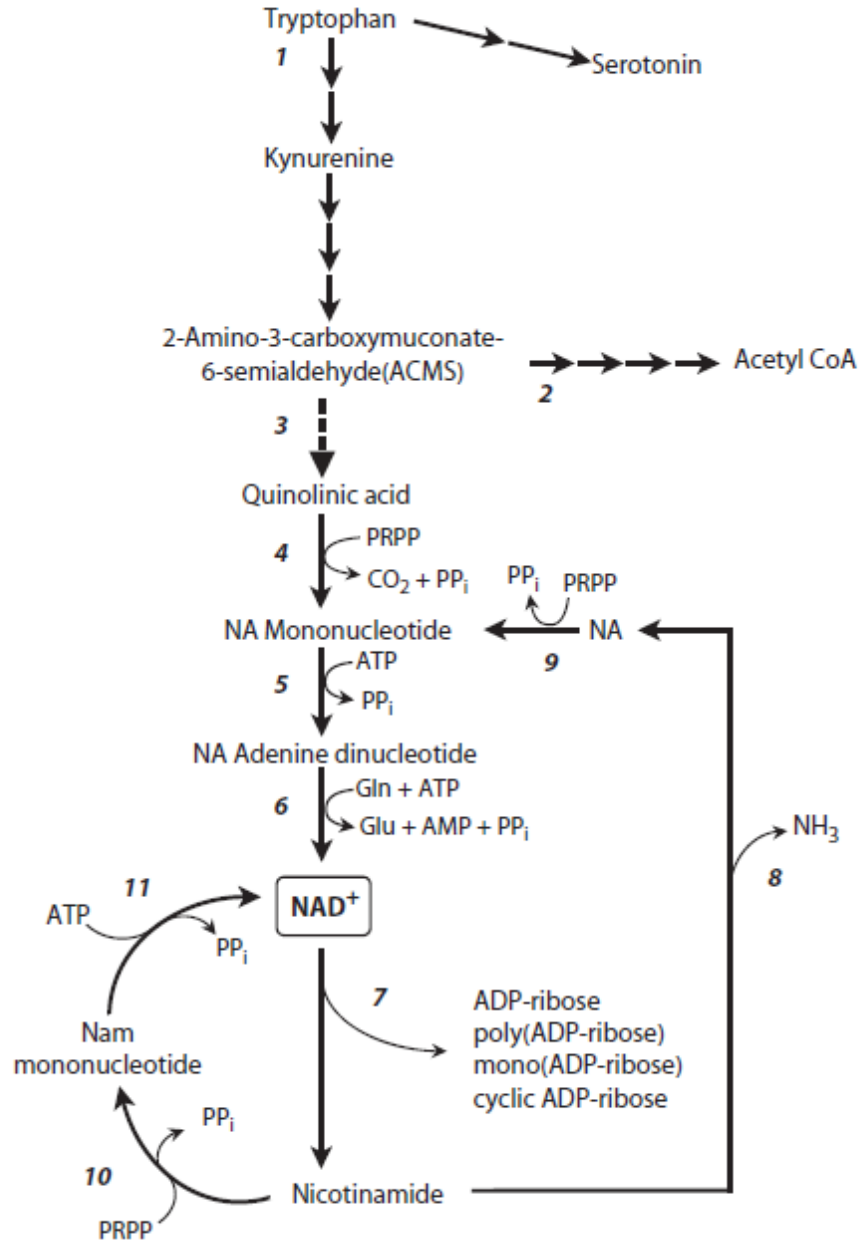


Şekil 3: Sıçanlarda Niasinin Yüksek Konsantrasyonunun Metabolik Sonuçları [49].

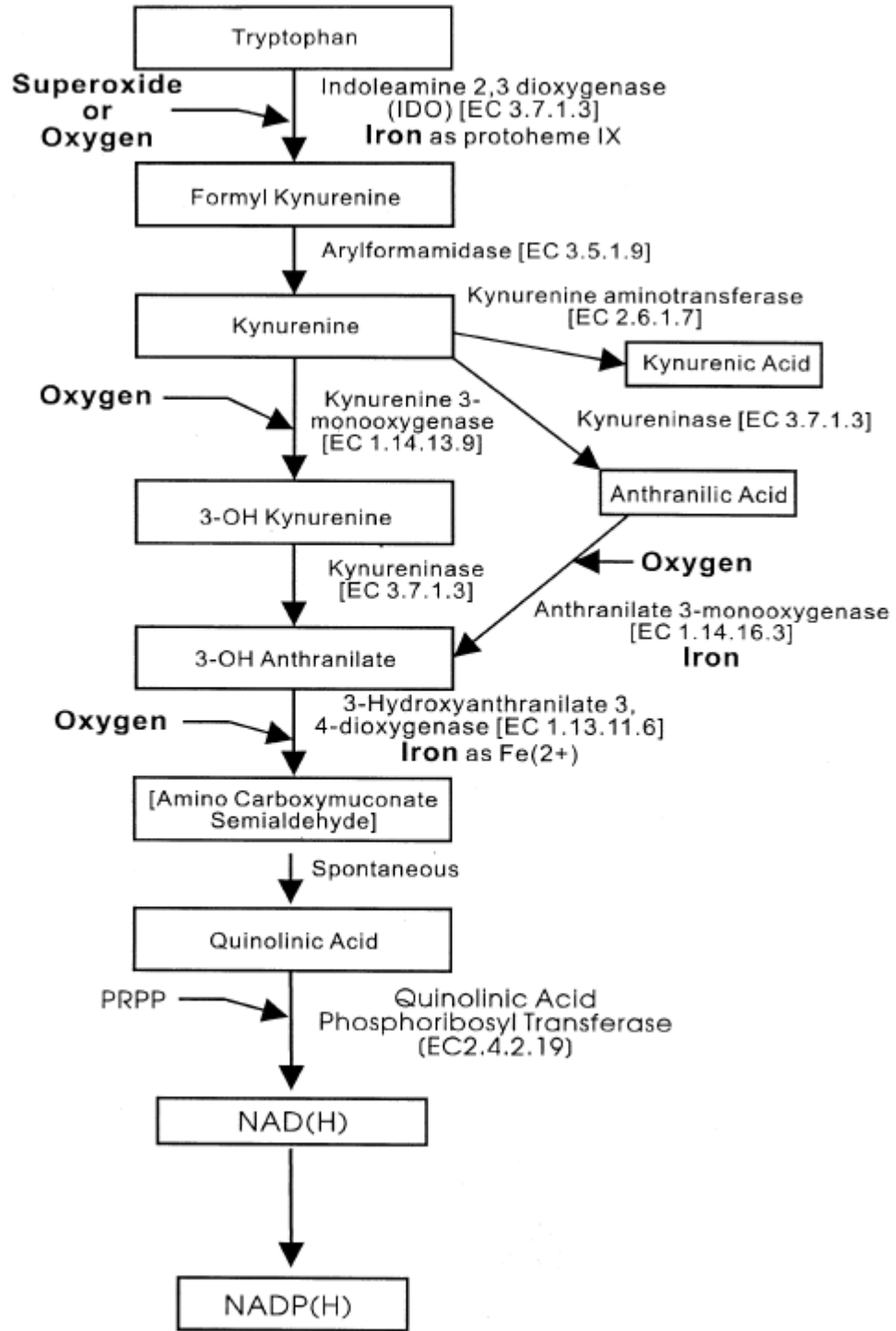
% 0,5 nikotinamid ile beslenen sıçanların kanında, karaciğerinde ve böbreklerinde, NAD^+ ve NADP^+ yoğunluğu, % 0,5 nikotinic asit ile beslenenlerden daha yüksektir. Fizyolojik şartlarda nikotinic asit sırayla nikotinic asit mononükleotide (NaMN), nikotinic asit adenin dinükleotide (NaAD), NAD'a, nikotinamide, N- etilnikotinamide (MNA), N-metil-2-piridon-5-karboksamide (2-Py) ve N-metil-4-Piridon-3-karboksamide (4-Py) metabolize olur. Fizyolojik koşullarda nikotinamid, nikotinic asite dönüşmez [55]. Nikotinamid karaciğerde triptofandan da sentezlenir [56, 57]. 60 mg triptofandan 1 mg niasin oluşur. Metabolitlerinden quinolik asit (QA) , 5-fosforibozil pirofosfat (PRPP) varlığında NaMN'ye metabolize olur. PRPP, nikotinic asit ve nikotinamidi NaMN ve NMN'ye metabolize eder. İdrarda QA artışı PRPP eksikliğini gösterir. PRPP pürin ve pirimidin bazıları sentezi için gereklidir. Aşırı nikotinamid MNA'ya metillenir ve metiyonin miktarını etkiler [53].

Çoğu bitki ve mikroorganizma, NAD^+ 'ın piridin halkasını sentezleyebilir [22, 58], ama memeli hayvanlar, niasin veya triptofan kullanmak zorundadır [22]. Triptofan, kinürenin yolağı denen yol

ile metabolize olmaktadır. Bu yolağın sonunda NAD^+ oluşur. NAD^+ nikotinamid ile başlayan ve nikotinik asitin oluştuğu Preiss-Handler yolu ile de tekrar sentezlenebilir [22, 59]. Bu reaksiyonlar memeli hayvanlarda, daha çok karaciğer ve böbrekte gerçekleşir [22, 60].



Şekil 4: Memeli Hayvanlarda NAD^+ Sentezi [57].

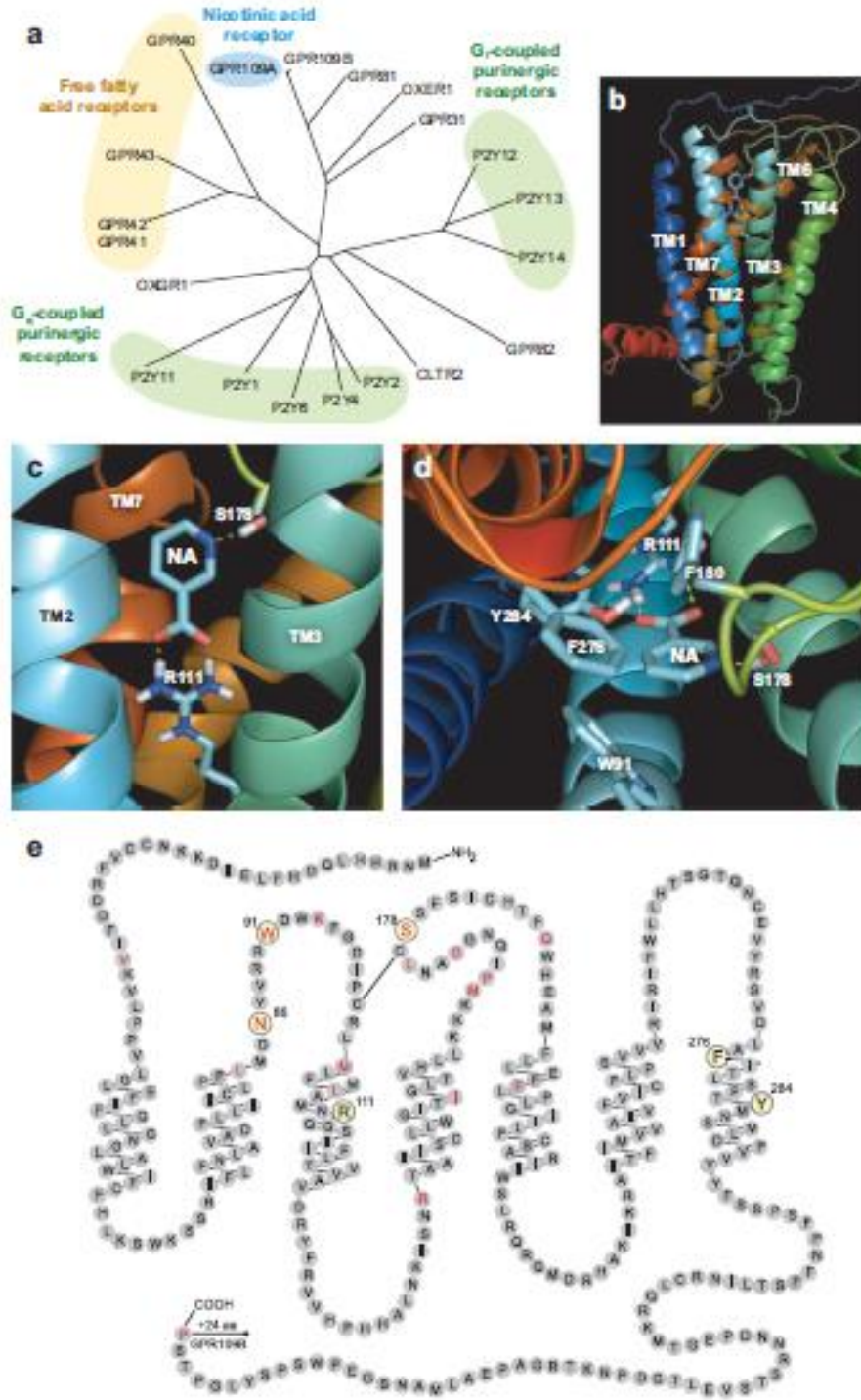


Şekil 5: Sıçan Beyninde Kinürenin Yolağı [61].

Dokuların çoğunda nikotinik asitin hücre zarından geçmesi, basit difüzyonlardır ama eritrositlerde hücre zarından geçmesi, anyon transportunu sağlayan protein ile olur. Beynin pleksus koroideusunda, enerji bağımlı bir taşınım bulunmaktadır [45]. Sıçan beyninin kan beyin bariyerinde, niasinin taşınımı iki yönlüdür ve yüksek kapasitelidir [62]. Hem nikotinik asit hemde nikotinamid kan beyin bariyerini geçebilmektedir [63].

2.1.4.Niasin'in Reseptörleri

Niasinin yüksek dozları, reseptörü üzerinden bir çok hastalığı önlemekte kullanılabilir [3]. Normal diyetle nikotinik asit kanda çok az bulunur asıl bulunan nikotinamiddir. Yüksek dozlarda nikotinik asitin kandaki düzeyleri artar [30]. Nikotinamidin reseptörü uyarma özelliği yoktur. 1960'larda yapılan çalışmada, katekolaminlerin adipositlerde trigliseritlerin lipolizini uyardıktan sonra nikotinik asit trigliseritlerin hidrolizini inhibe ettiği ve serbest yağ asitlerini azalttığı bulunmuştur [64, 65]. Reseptörlerin daha sonraları adipositlerde c-AMP'yi azalttığı gösterilmiştir [66, 67]. GPR109A, A rhodopsin benzeri GPCRs ailesine aittir. Bu reseptör, dalak, beyaz ve kahverengi yağ dokusunda, monosit, makrofaj, nötrofil gibi immün hücrelerde fazla miktarda bulunur [5, 6, 68]. GPCRs ailesinde GPR109A, GPR109B ve GPR81 gibi reseptörler vardır ve GPR109A'nın farelerdeki ismi PUMA-G'dir. GPR109A, ilk olarak farelerde interferon gamanın upregule ettiği protein olarak tanımlanmıştır [69].



Şekil 6: GPR109A ve Ait Olduğu Aile [68].

GPR109A ve GPR81, hem insanlarda hem rodentlerde bulunur fakat GPR109B sadece insanlarda bulunur [5, 6, 7]. GPR109A ve GPR109B, birbiri ile %96 homologdur. GPR109A ile GPR81, sadece % 60 homoloji gösterir. Nikotinik asit, GPR109A'ya yüksek afinite ile bağlanır. GPR109A reseptöründe, ligandın bağlanma yeri 2-3-7 heliksi ile oluşturulur [70]. Heliks 3'ün arjinin aminoasiti nikotinik asitin asidik grubunu bağlar. [70]. 2003'te GPR109A, nikotinik asitin dislipidemileri tedavi etmede etki ettiği reseptör olarak tanımlanmıştır [5, 6, 68]. Niasin, HDL'yi artırır, VLDL ve trigliseritleri azaltır [71]. Bu reseptörlerin fizyolojik ligandları 3-hidroksibütirat, laktat ve 3- hidroksioktanattır [72].

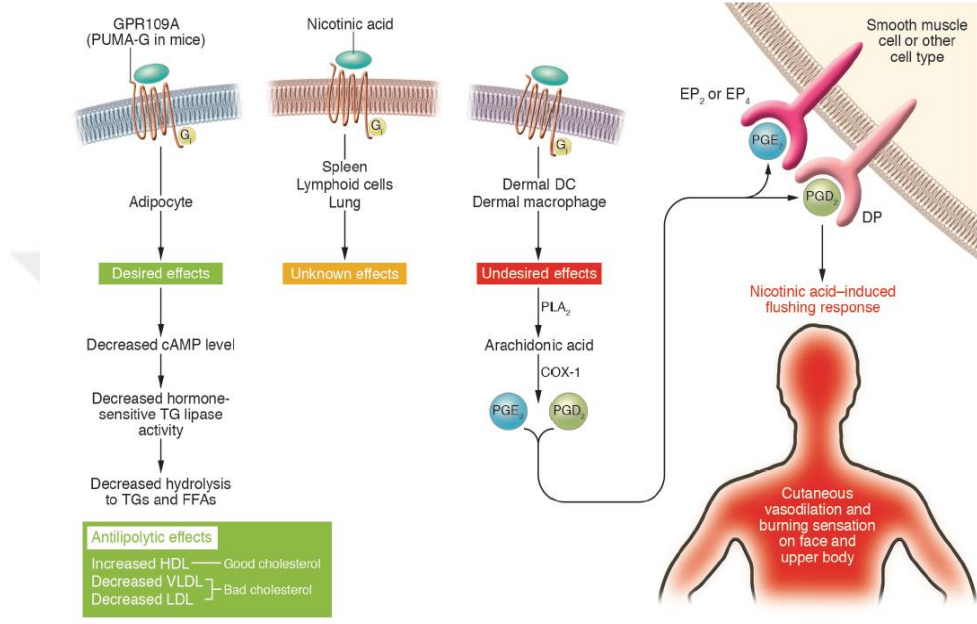
Tablo 1 : GPR109A ve GPR109B'nin EC50 Mikromolar Değerleri [73, 74].

Ligand	GPR109A	GPR109B
Nicotinic acid	0.10 ^b	> 100
Nicotinamide	Inactive	Inactive
D-β-hydroxy-butyrate	770 ^b	> 25,000 ^b
Acipimox	5.0 ^c	> 100
1-isopropyl-benzotriazole-5-CA	> 1000 ^d	0.4 ^d
Acifran	1.13 ^b	7.04 ^b
(+)-5-Cl-3-thienyl acifran derivative	0.066 ^d	0.69 ^d
5-MSM-2H-pyrazole-3-CA	4.3 ^c	NR
5-propyl-1H-pyrazole-3-CA	6.1 ^b	NR
Tetrazole derivatives ^a	≤ 1 ^b	NR
Anthranilic acid derivatives ^a	≥ 10	NR
Xanthine derivatives ^a	≥ 12.6 ^b	NR

Nikotinik asit ve acipimox (5 methylpyrazine-2-carboxylic-acid-4-oxide) daha çok GPR109A'ya afinite gösterirler. İki reseptörü de aktive eden acifrandır (4,5-dihydro-5 methyl-4-oxo-5-phenyl-2-furancarboxylic acid) [6, 75].

GPR109A'nın antilipolitik etkisi G_i proteini yoluyla olmasına rağmen, istenmeyen etkileri de aynı yolla olmaktadır. [76, 77]. Niasinin, uzatılmış etkili formu Niaspan, iskelet kasında muhtemelen adiponektin seviyesinin artmasından dolayı insülin rezistansına

neden olmaktadır [78]. Nikotinik asitin farmakolojik dozlarda yaptığı istenmeyen etkisi flushingdir. Flushingde özellikle vücudun üst bölgesinde ve yüzde kızarıklık görülür [79]. Flushing reaksiyonu GPR109A aracılığı ile olur [80].



Şekil 7: GPR109A Hücre İçi Sinyal İletimi [81].

GPR109A'nın diğer adları, insanlarda HM74A, farelerde PUMA-G'dir [81].

Bu reseptörler, farklı hücrelerde farklı cevaplar oluşturabilmektedir. Nikotinik asit yağ dokusunda cAMP'yi azaltarak lipolizi inhibe etmektedir. Makrofajlarda ise araşidonik asitten vazodilatör prostaglandin D2 (PGD2) ve prostaglandin E2 (PGE2) oluşumuna neden olarak flushing yapmaktadır [81].

Nonsteroid ilaçlar flushingi azaltır fakat lipolizi etkilemez [82]. Nikotinik asit PGI_2 , PGD_2 , PGE_2 'yi artırır [83, 84, 85] En fazla olarak, PGD_2 metaboliti 9 α -11 β PGF_2 'yi artırır [85]. PGD_2 hücresel cAMP miktarını ve 15d-PGJ2 metabolitini artırır bu da PPAR gamanın en güçlü uyarandır [86]. PPAR gama agonistleri, böbrekte sodyuma bağlı glukoz taşıyıcısı (SGLT) aracılı glukoz alımını proksimal tübül hücrelerinde artırır [87]. Artmış serbest yağ asitleri, prediyabeti ve diyabeti olan hastalarda, kaslarda insülin

reseptörünü ve hücre içinde devam eden yolunu bozar ve insülin hassasiyetini azaltır. Birçok yayında, niasinin, kısa dönemde insülin duyarlılığını geliştirdiğini belirtilmiştir [88, 89, 90]. Diğer yayınlarda, uzun dönemde insülin hassasiyetinin azaldığı belirtilmiştir [91]. Nikotinik asit ve analoglarının glukoz metabolizması üzerine karmaşık etkileri vardır ve nikotinik asitin antilipolitik etkisi [92] ve uygulanan tedavinin süresi bu etkide önemlidir [93].

2.1.5.Santral Sinir Sisteminde Niasin

Niasin, santral sinir sisteminde sinirlerin gelişimi ve canlılığının devamı için önemli bir vitamindir. Oksidatif reaksiyonlarda, redox tepkimelerinde, hücre döngüsünde, gen ekspresyonunda, DNA tamiri ve hücre ölümünde önemlidir. Alzheimer, parkinson, huntington hastalıklarında, iskemik ve travmatik yaralanmalarda, baş ağrısı ve psikiyatrik hastalıklarda, nöroprotektif rolü vardır [94]. Niasin eksikliğinde depresyon, paranoya, intihar ve agresifliğe eğilim ortaya çıkabilir ve bunlar niasin kullanımı ile kaybolur [95, 96]. Triptofan, serotonine dönüşmektedir. Serotonine dönüşümün azalması, bu belirtilerin kaynağıdır [96]. Nikotinamid embriyonik kök hücrelerde nörogenezi hızlandırır [97, 98]. GPR109A'nın, beyindeki fonksiyonunun ve ekspresyonunun bilinmediği ve GPR109A'nın, immün hücrelerde Ca^{+2} seviyesini artırarak, glutamat aracılığı ile kan basıncı ile ilgili bölge olan rostral ventrolateral medullada, sempatik sistemi aktive ettiğini belirtilmiştir [99]. Fizyolojik dozlarda, nikotinik asit GPR109A'yı çok az miktarda uyarmaktadır. Reseptör için endojen ligand nikotinik asitten farklı yapıdadır ve endojen liganda örnek, keton cismi beta-hidroksibütiratır [9]. Diğer keton cisimleri olan aseton ve asetoasetat reseptörü uyarmaz. Beta-hidroksibütirat, uzun açlıkta artmaktadır ve keton cisimleri yağ asitlerinin yıkım ürünü olduğu için açlıkta geribildirim mekanizması olarak düşünülmüştür [100]. Reseptörün sinyal yolu, şizofrenide, diğer psikozlarda ve pellegradaki mental değişikliklerde araştırılmıştır [101]. 1950'lerden beri şizofreni tedavisi ile ilgili araştırmalardaki bu hastalarda, reseptör seviyesi azaldığından, niasinin neden olduğu flushing yan etkisinin azaldığı saptanmıştır [102, 103]. Diyetle niasin eksikliği olduğunda, NAD^{+} sentezi triptofandan kinurenin yolu ile olur [104]. Kinurenin yolunun kullanımı şizofrenide artmıştır [105, 106, 107, 108]. GPR109A reseptörü beyinde gösterilmiştir [109]. Şizofrenide, limbik sistemde önemli rolü olan anterior cingulate gyrusda, GPR109a'nın azaldığı bulunmuştur [105, 106, 107]. 101 kontrol ve 128 şizofreni

hastasıyla yapılan, bir yıl süren vaka kontrol çalışmasında, şizofreni hastaların serumunda kontrol grubuna göre daha yüksek nikotinamid seviyesi bulunmuştur [110]. Kinürenik asit, NMDA ve nikotinik asit reseptörlerini bloke eder. Kinürenik asit, postmortem şizofreni hastalarının prefrontal korteksinde yüksek bulunmuştur. Bu bulgu kognitif bozulmayı açıklayabilir [111]. Kinürenin öncül moleküllerinin dengesi, dentrit atrofisi ve anhedoni ile ilgili olabileceği belirtilmiştir [112]. Niasinin antidepresan etkinliği vardır. Tip 2 bipolar hastasına nikotinamid 11 yıl süreyle günde 3 kez 1 gram uygulanmış ve etkili şekilde hastanın sağlıklı kalması sağlanmıştır [113].

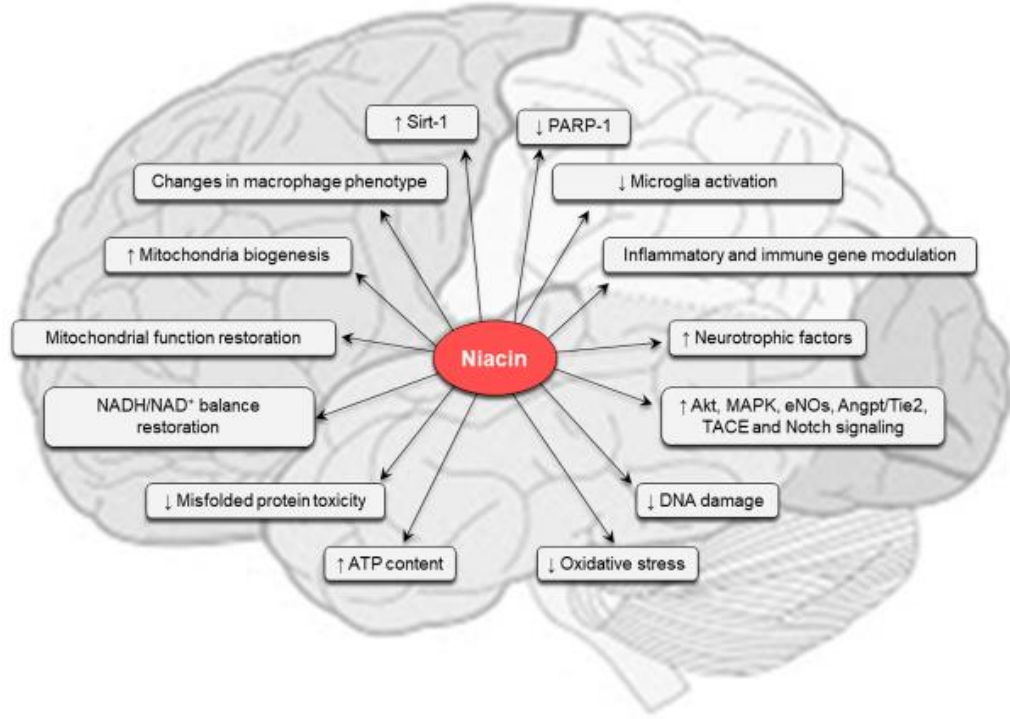
Yapılan araştırmada toplam en düşük 7 mg/gün, en yüksek 171 mg/gün aralığında 65 yaş ve üzeri kişilerde yapılan, 6 yıllık kohort çalışmasında yüksek doz niasin alan kişilerde düşük doz alanlara göre kognitif azalmanın daha yavaş olduğunu belirtilmiştir [114]. Niasin enerji metabolizmasını, mitokondriyal fonksiyonları, Ca homeostazisi, hücre yaşamını ve ölümünü kontrol eder. NAD'ın yaşamı uzatan etkisi vardır, beyin fonksiyonlarında, sinir iletiminde, öğrenme ve hafızada önemlidir [115, 116]. Nikotinamid ribozid, Alzheimer hastalığında DNA hasarını, nöroinflamasyonu ve hipokampal nöron ölümünü azaltmıştır [117]. Bir çok çalışmada, Alzheimer hastalığını önlemede, sirtuinlerin (SIRT) önemi belirtilmektedir [118].

Parkinson hastalığında niasin uygulanması, striatumda dopamin sentezini arttırmış ve bozulan mitokondriyal kompleks 1'deki $NAD^+/NADH$ oranını düzeltmiştir [119].

Baş ağrısı, trigeminovasküler kompleksin uyarılması ile intrakranial vazokonstriksiyon ekstrakranial vazodilatasyon ve damar çevresindeki nosiseptif sinir aktivasyonu ile meydana gelir [120]. Migren patofizyolojisinde mitokondri fonksiyon bozukluğu yer alır [121, 122]. Niasin baş ağrısında mitokondriyi yani enerji metabolizmasını düzenler, kan akımını ve kasılı olan iskelet kasındaki oksijen akımını iyileştirir [122, 123].

Beyin hücreleri, bir kaç saniye oksijensiz kalırsa serebral infarkt ve iskemik inme meydana gelir. Tekrar kanlanma sırasında, transient iskemik epizod ve diğer oksidatif stres, lökosit infiltrasyonu, mitokondriyal fonksiyonların bozulması, trombosit aktivasyonu, kan beyin bariyerini bozulması gibi zararlar oluşur [124]. Tekrar oksijenlenme, NADH hiperoksidasyonu denen $NAD^+/NADH$ dengesini bozar [125]. Niasinin iskemik beyin hastalığında nöronları koruyucu ve tamir edici rolü gösterilmiştir. Hipokampus örneklerinde, NADH hiperoksidasyonunun nöron iyileşmesini bozduğu ve

NAD⁺ seviyesini arttırmanın bozulmayı düzeltebildiği gösterilmiştir. Hasardan önce beynin nikotinamid veya NAD⁺ tüketimini azaltan poli ADP riboz polimeraz 1 (PARP-1) antagonistleri verilmesi mitokondrinin fonksiyonlarının bozulmasını önlemiş, ATP'yi arttırmış ve nöron iyileşmesini sağlamıştır [126].



Şekil 8: Niasinin Patofizyolojik Koşullarda İyileşmeyi Sağlayan Temel Moleküler Mekanizmaları [94].

Akt: protein kinaz-B, Angpt: anjiyopoetin-1, eNOs: endotelial nitrik oksit sentaz MAPK: mitojenle etkileşen protein kinaz, PARP-1: poli ADP-riboz polimeraz-1, SIRT-1:sirtüin-1, TACE: tümör nekrozis faktör alfa dönüştürücü enzim [94].

2.1.6.Niasinin Terapotik İndeksi

Yüksek doz nikotinamid, beta hücrelerini korumaktadır. Nikotinamidin bu yararları, NAD'ın oksijen radikallerinden koruyucu olması, poliADP-riboz polimerazın (PARP) majör histokompatibilite kompleksi (MHC 2) ekspresyonunu ve apoptozisi düzenlemesi ile olduğu bildirilmiştir [127, 128, 129]. Nikotinamidin terapötik indeksi geniştir fakat insan ve hayvanlarda yüksek dozlarında geri dönüşümlü hepatotoksisite gözlenmiştir. Nikotinamid teratojen değildir fakat streptozosin ve alloksan ile birlikte yüksek dozlarda adacık tümörü oluşturabilir. İnsanlarda onkojen olduğu gösterilmemiştir [130].

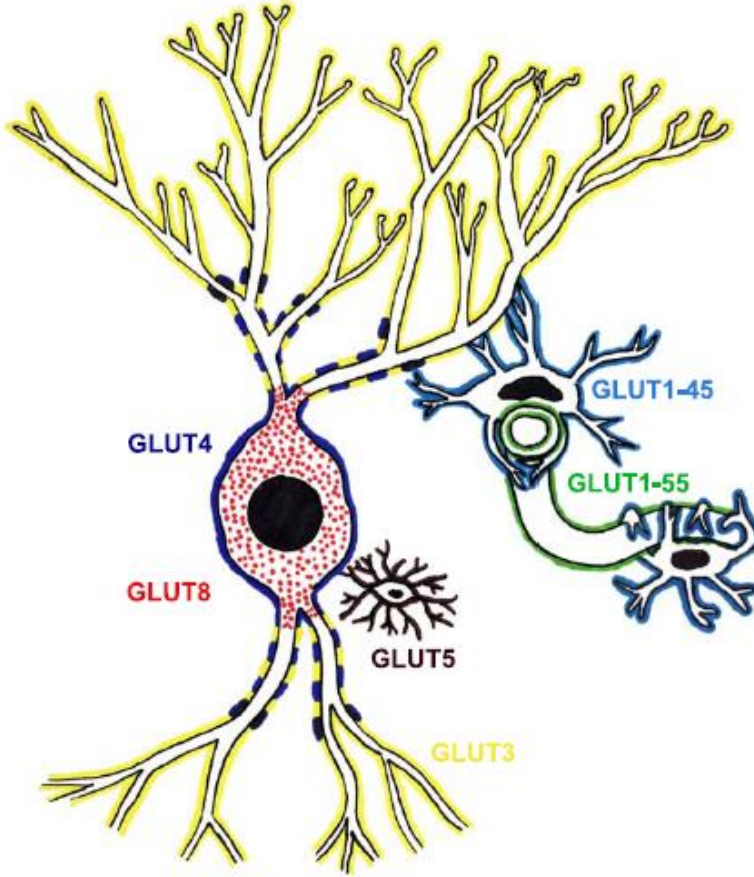
Nikotinamid, ADP ribozil transferi yapan enzimleri inhibe ederek immün hücreleri düzenler. İnsanlarda, 3 g/gün'den fazla niasin dozu, toksik sınır olarak kabul edilmektedir [129]. Sıçanlar için subkutan uygulanan öldürücü dozun % 50'si (LD₅₀) 1.68 g/kg'dır [131]. 517 hasta ile yapılan ve ≤96 hafta süren çalışmada nikotinik asitin 3 g/kg dozunun altında hepatotoksisite görülmemiştir [132]. Günde 9 gr nikotinamid alan bir şizofreni hastasında hepatotoksisite gözlenmiştir [133].

2.2.GLUT

2.2.1.Glukoz Taşıyıcılar

Glukoz transportunda proteinlerin rolü 1970'lere kadar gösterilememiştir [134, 135]. Eritrositlerde ilk GLUT1 ise 1985 yılında saptanmıştır. Daha sonra GLUT'ları içeren SLCA2 protein ailesinin 13 üyesi sırayla tanımlanmıştır [136]. GLUT'lar 3 gruba ayrılmıştır. 1. grup GLUT 1-4, 2. grup GLUT5, 3. grup diğerleridir ve bunlardan GLUT 6-8-10 beyinde eksprese edilir. GLUT1 ve GLUT3 beyinde yaygın olarak bulunduğundan glukoz taşınmasından asıl olarak sorumludurlar. [137]. GLUT2 ve 4 ayrı lokalizasyon gösterir bundan ötürü özelleşmiş fonksiyonları olduğu düşünülmektedir. GLUT4, beyinde insülinle uyarılır [138]. GLUT'lar yaklaşık 500 aminoasitten oluşur ve 12 transmembran alfa heliks ve tek N-bağlı oligosakkaritten oluşurlar [139]. GLUT1 beyinde glukoz kullanımının hız sınırlayıcı basamağı oluşturur. [140]. GLUT2 pankreasta fazla miktarda eksprese edilmektedir, aynı zamanda ince bağırsak, böbrek ve karaciğerde bulunur [141]. GLUT2, hücre içi ve hücre dışı glukoz seviyesini dengeler [142]. Bağırsakta, apikal yüzeyde bulunur ve yüksek glukoz düzeylerinde bağırsaktan glukoz emilimini artırır [143]. Farelerle yapılan çalışmalar, karaciğerde ve santral sinir sisteminde, glukozun sensör işlevi olduğu göstermiştir [144]. GLUT3, major nöronal glukoz taşıyıcısıdır. Embriyoda, GLUT3'ün yokluğu apoptozise yol açar. GLUT3, lenfosit, monosit/makrofaj ve trombositlerde de eksprese edilir [145]. GLUT9, karaciğer, böbrek, bağırsak ve kondrositlerde bulunur [146]. Kolaylaştırılmış difüzyon yapan glukoz taşıyıcıları, hem periferde hem beyinde hücrelere glukoz alınması işlevi görür [147, 148, 149]. Birçok GLUT, tanımlanmasına rağmen bir kısmı beyinde sentezlenir [139]. Nöral homeostaziste, glukoz taşıyıcılarının ekspresyonu, düzenlenmesi ve aktivitesi beyinde önemli rol oynar [150, 151]. Beyinde GLUT1, kılcal damarların endotel hücrelerinde bulunur [152, 153, 154]. Beyinde de sensör fonksiyonu olan GLUT'lara rastlanmıştır [155, 156]. GLUT 3,

sıçan beyinde serebellumda, kortekste, striatumda ve hipokampusta bulunmuştur [157]. GLUT3 nöron dışındaki hücrelerde yoktur [158].



Şekil 9: Beyinde GLUT'lar [138].

55 kDA izoform GLUT1 endotel hücrelerinde bulunur. 45 kDA izoform GLUT1 astrositlerde sentezlenir. GLUT3 nörofilde, GLUT4 somatodentritik alanda bulunur. GLUT5 mikroglialarda bulunur. Şekilde gösterilmeyen GLUT 8 intrasitoplazmik ve somatodentritik alanda, GLUT2 ise astrositlerde sentezlenir [138].

GLUT4 ilk olarak periferik dokularda saptanmıştır [159, 160]. İnsülin reseptörünün aktivasyonu, GLUT4'ün membrana translokasyonunu sağlar ve glukoz kullanımı artar [161]. İnsülin reseptörleri beyinde GLUT4 ile birlikte bulunmaktadır [13]. GLUT4, hipokampus ve kortekste dahil beyinde bulunmaktadır [162]. GLUT4'ün hem plazma membranında hem de sitoplazmada görülmesi, sitoplazmadan plazma membranına translokasyona hazır olduğunu gösterir [162]. GLUT4'ün translokasyonu, periferik dokularda olduğu gibi insülin seviyesiyle

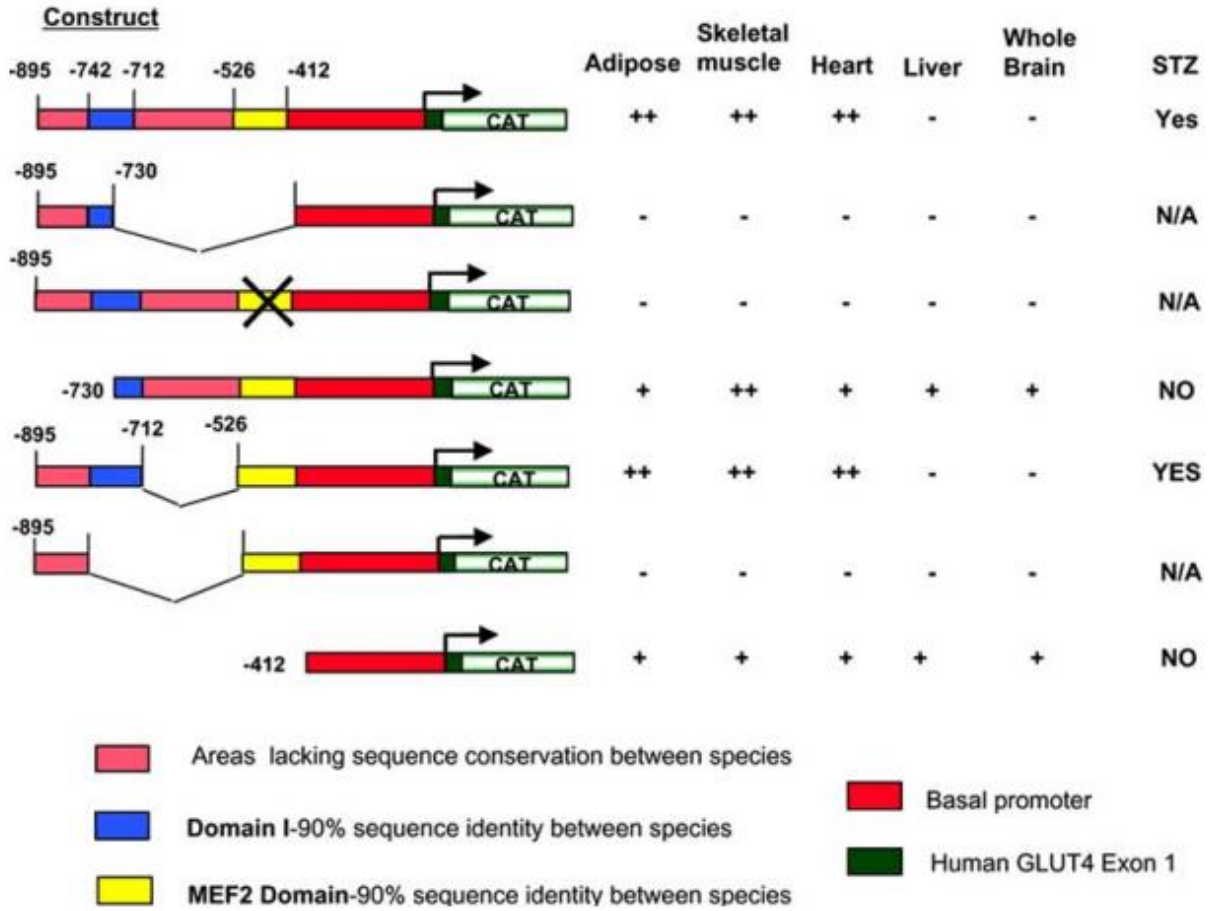
değişiklik gösterir [163]. Artan plazma glukoz seviyesine yanıt olarak insülinin artması hipokampusta plazma membranına GLUT4 translokasyonunu artırır [164]. GLUT5 beyinde eksprese edilmektedir [165]. Fruktoz taşınımı ile ilgilidir. Glukoza afinitesi azdır [166]. GLUT5, mikrogliya hücrelerine spesifik bulunmuştur [147, 167], bundan dolayı bir çalışmada monosit ve mikrogliya ayrımı için kullanılabileceği belirtilmiştir [168]. GLUT8 testiste ve beyinde bulunur [169, 170]. Hücre gövdesinde ve çoğunlukla proksimal apikal dentritlerdedir [171, 172]. Endoplazmik retikulum ve sitozol ile ilişkili olup, plazma membranı ile ilişkisi yoktur [164]. Taşıma görevi olduğu düşünülmektedir [164]. GLUT4 ve GLUT8'in somatodentrik yerleşimi nöronal metabolizmada işlevleri olduğunu düşündürmektedir [138]. Diyabetik sıçanlarda davranışsal bozukluklar, hipokampusun plastitesinde ve glukoz kullanımında azalma saptanmıştır [173, 174]. İnsülin reseptörleri beslenme, enerji metabolizması ve kognisyonda önemlidir [175, 176]. Bunu destekleyen çalışmada, diyabetik olmayan sıçanlarda morris su labirenti testinde hipokampusta insülin reseptörü sayısı ve insülin reseptörü sinyal artışı bulunmuştur [177]. İnsitu hibridizasyon tekniği ile priform ve entorinal kortekste, hipokampusun CA1 ve CA3 alanlarındaki piramidal hücre tabakalarında güçlü GLUT4 mRNA sinyalleri alınmıştır. Ayrıca serebellar purkinje hücre tabakasının ve kırmızı nükleus hücre gövdelerinde güçlü GLUT4 mRNA sinyalleri alınmıştır. Bununla birlikte bu sinyaller, artmış fizyolojik durum ile ilişkili olabilir [178]. Şekil 13'te, serebral korteks, hipokampus, talamus, serebellum ve spinal kordta güçlü sinyal alınmasına rağmen medulla oblongatada zayıftır [178]. İskemi-reperfüzyon hasarından sonra streptozosin ile sıçanlarda oluşturulan diyabetten sonra uygulanan niasine bağlı krom tedavisi ile kardiyomyositlerde, selüler kompartmandan plazma membranındaki kaveolalara GLUT4 translokasyonu ile glukoz kullanımının arttığı bulunmuştur [179, 180].

Tablo 2: Sıçan Beyninde GLUT4'ün Sinir Hücre Gövdelerindeki Dağılımı [178].

Brain areas examined	ISH: labeled cell density	ISH: signal intensity	ICC
<i>Olfactory system</i>			
Anterior olfactory nu.	++	+	++
Olfactory tubercle	+	+ to ++	±
<i>Neocortex</i>			
Motor cortex	++	+ to ++ (intl.)	+ to ++ (strong)
Parietal cortex	++	+	+ to ++
Temporal cortex	+++	+	±
<i>Limbic cortex</i>			
Frontal cortex	++	++	++ (weak)
Medial orbital cortex	++	+ to ++	+
Cingulate cortex	+ to ++	+ to ++ (caudal)	+ to ++ (moderate)
Retrosplenial cortex	+ to ++ (caudal)	++ (caudal)	+
Perirhinal cortex	++	+ to ++	+ (scattered cells)
Piriform cortex	++	++	± to ++ (weak)
Entorhinal cortex	+++	++	+ (strong, limited)
Subiculum	++	++	++ (moderate)
<i>Hippocampus</i>			
Stratum oriens	± to ++ (caudal)	+ (caudal)	± to + (caudal)
CA1 pyramidal cells	++	+ to ++ (caudal)	±
CA2 pyramidal cells	++	++	+ to ++ (caudal)
CA3 pyramidal cells	+ to ++	++	+
Stratum radiatum	± (scattered)	±	± (caudal)
Dentate gyrus, granule cells	++	+	±
Dentate gyrus, hilus	± (scattered)	+	+
Tenia tecta/septohippocampal nu.	++	++	+
<i>Septal and basal forebrain regions</i>			
Subfornical organ	0	0	±
Triangular septal nu.	+ to ++	+	+ to ++ (moderate)
Lateral septal nu.	+	± (weak)	+
Medial septal nu.	++	+	++ (strong)
Nu. diagonal band of Broca	++	+	++ (strong)
Nu. horizontal band of Broca	++	++	++ (strong)
Bed nu. stria terminalis, medial	+ to ++ (caudal)	+	±
Bed nu. stria terminalis, lateral	+ to ++ (caudal)	+	0
<i>Striatum</i>			
Nu. accumbens	++	+	0
Caudate-putamen			
Large scattered cells	+ (scattered)	++ (rostral)	+ (strong)
Medium-sized cells	++	± to +	± to +
Fundus striati	++	+	+
Ventral pallidum	+	+ (moderate)	+ (strong)
Lateral globus pallidus	+	+ (weak)	+ (strong)
Medial globus pallidus	+	+ (moderate)	+ (strong)
Entopeduncular nu.	+ (scattered)	+	+ (strong)
<i>Amygdala</i>			
Central amygdaloid nu.	± to + (medial)	±	+ (moderate)
Lateral amygdaloid nu.	+	+	± (scarce, moderate)
Basolateral amygdaloid nu.	+ to ++ (caudal)	+	+ (weak to moderate)
Basomedial amygdaloid nu.	+	±	+ (weak)
Medial amygdaloid nu.	+	+	+
Cortical amygdaloid nu.	++	+ to ++ (caudal)	0
Dorsal endopiriform nu./claustrum	+	+	0
<i>Choroid plexus/ependymal cells</i>			
Rostral lateral ventricle	+	±	±
Caudal lateral ventricle	+	+	±
Third ventricle	+	+	+
<i>Epithalamus</i>			
Medial habenula	+	± to +	+ to ++ (moderate)
Lateral habenula	±	±	0

Diyabette, plazma membranına azalmış GLUT 4 translokasyonu, kaveolin 3 ile ilişkili bulunmuştur. Niasin bağlı krom tedavisinde GLUT 4 translokasyonuna eşlik eden yol daha sonra cav-1 ve cav-3 ile düzenlenecek olan AMPK/Akt/e NOS sinyal kaskadıdır [181]. AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK), endotelial nitrik oksit sentazı (eNOS) fosforile etmektedir [182]. Çalışmalarda protein kinaz B'nin (Akt) fosforilasyonu ve aktivasyonu ile GLUT 4 veziküllerinin membrana yaklaştığı ve membrana füzyonunun olduğu belirtilmiştir [183, 184].

2.2.2. GLUT 4 Ekspresyonu ve Translokasyonu



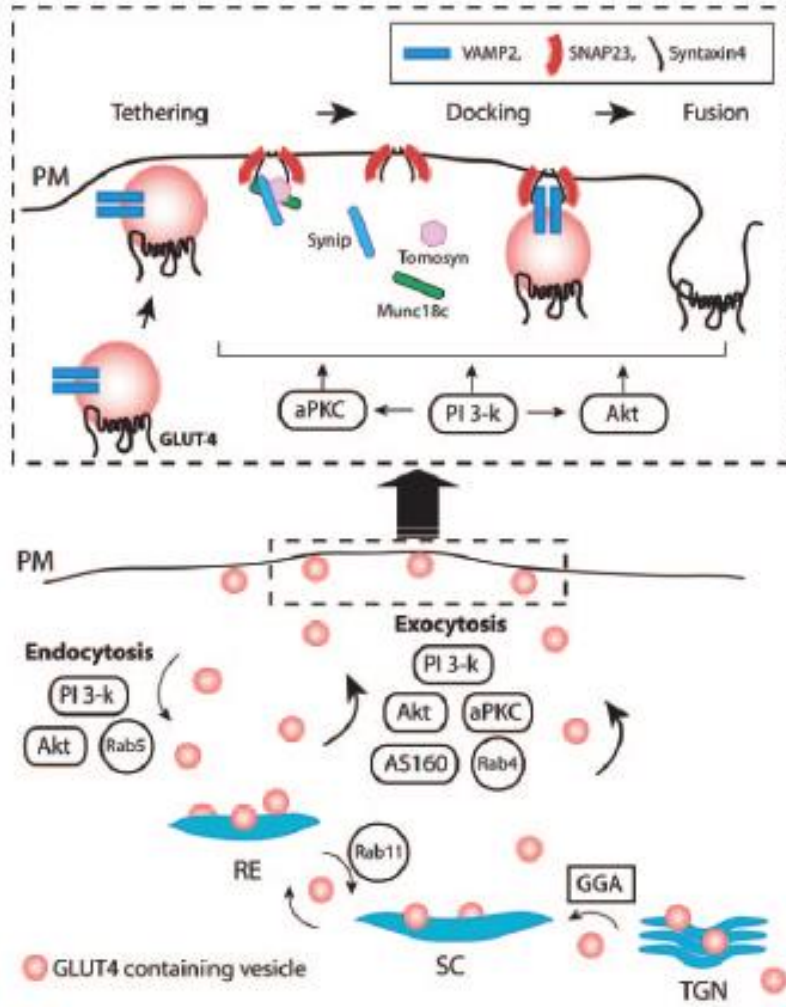
Şekil 10: Transgenik Farelerde İnsan GLUT Promoterlarının Fonksiyonel Analizi [185].

Renkli çubuklar, GLUT4 geninin çeşitli yapısal parçalarını göstermektedir. Sağ taraf mRNA'ları göstermektedir. - olması hiç olmadığını, + endojen GLUT4'e göre az miktarda, ++ olması tam ekspresyonu göstermektedir [185].

Domain 1, zaman içinde korunmuş yapıdır ve MEF2 transkripsiyon faktörlerinin bağlandığı MEF2 Domainine bitişiktir. Yüksek düzeyde korunmuş olan yapılar, transkripsiyon için önemli oldukları anlamına gelmektedir. Korunmamış yapıların, % 85'ine kadar çıkarılmasının hiçbir etkisi olmaz [186].

AMP-ile aktive olan protein kinaz (AMPK), kas kasılmasında artmış AMP ve azalmış ATP'ye bağlı olarak GLUT4 ekspresyonunu artırır [187].

GLUT4 endositozu, ekzositozundan daha hızlı olmak üzere devamlı hareket halindedir [188]. Bir yemekten sonra salınan insülin, karaciğerde glukoneogenezi önler, kas hücrelerine GLUT4 ile glukoz hücreye girişini sağlar [189]. İnsülinle uyarılan GLUT4 aracılı hücreye glukoz alımı, %90 iskelet kası hücrelerinde [190], %10 yağ hücrelerinde gerçekleşir [191, 192]. Class 1A fosfatidilinozitol (PI) 3-kinaz GLUT-4'ün hücre içi ve hücre zarı arasındaki hareketinde önemli rol alır. GLUT-4'ün membrana ekzositozu GTPaz aracılı olarak, sırayla PI 3-kinaz→atipik protein kinaz C (PKC)→Akt/protein kinaz B (PKB)→AS160 kaskadı ile olur. Uyarılmamış hücrelerde GLUT-4 hücre membranından hızlıca ayrılır ve trans- golgi kompleksinde, geri dönüşüm endozomunda, tübüloveziküler cisimlerde depolanır [193, 194, 195]. 3T3-L1 adipositleri, insülinin bağlanmak için ilk tercih ettiği hücrelerdir. İnsülin ile uyarıldığında, hücre membranındaki GLUT-4, basal seviyeye göre 10 kat artar. Sıçanlarda izole edilmiş adipositlerde, insülinin reseptörünü uyarmasıyla, GLUT4 seviyesi membrandaki GLUT'ün bazal seviyesinin 20 katına çıkar. İnsanlarda ise insülin, adipositlerde GLUT4'ü membrandaki bazal seviyesinin 2-3 katı artırır. Perinükleer bölgede üretilen GLUT-4 hücre içine dağılır. Uyarılmamış bir hücrede, GLUT-4'ün %90'ı hücre içindedir. Sadece %4-10'u hücre membranındadır [196, 197]. GLUT-4'ün en çok tübüloveziküler yapılarda, perinükleer bölgede ve sitozolde olduğu gösterilmiştir [197, 198]. GLUT-4, depo veziküller ve diğer sekretuar veziküller ile, hücre içinde aktin tabanlı myozin aracılı olarak kısa mesafelerde hareket eder [199]. Mikrotübül inhibitörleri, translokasyonu önler [200, 201]. Matür adiposit ve kas hücrelerinde, GLUT-4'ün yarı ömrü 40 saattir [202].



Şekil 11: GLUT-4'ün Kas Dokusunda ve Adipositlerde Hareketi [203].

Trans golgi network (TGN), insülin sensitive (specialize compartment)SC ve recycling endosome (RE) ile hücre zarı arasındaki trafiği [203].

2.3.İnsülin ve İnsülin Reseptörü

Beyinde insülin aktivitesi, metabolik, endokrin ve besinlerle uyarılan nöral sinyallerle kontrol edilir ve esas olarak hipotalamusta düzenlenir [204]. İnsülin reseptörleri nöronlarda, glia hücrelerine göre daha fazla bulunmaktadır. İnsülin reseptörünün mesajcı RNA'sı, nöron gövdesinde, insülin reseptörü ise hem hücre gövdesi hem de sinapslarda bulunmaktadır [176, 205]. Beyindeki insülin resptörlerinin yapısı ve çoğu özelliği, perifer dokulardaki insülin reseptörleri ile aynıdır [206]. Sıçanlardaki insülin, Ins2'dir. Sıçan beyinde, az miktarda insülin sentezlenmektedir ve Ins2 ekspresyonu beyinde yaygın olarak gösterilmiştir [207]. Pankreasta üretilen insülin beyine iki yolla

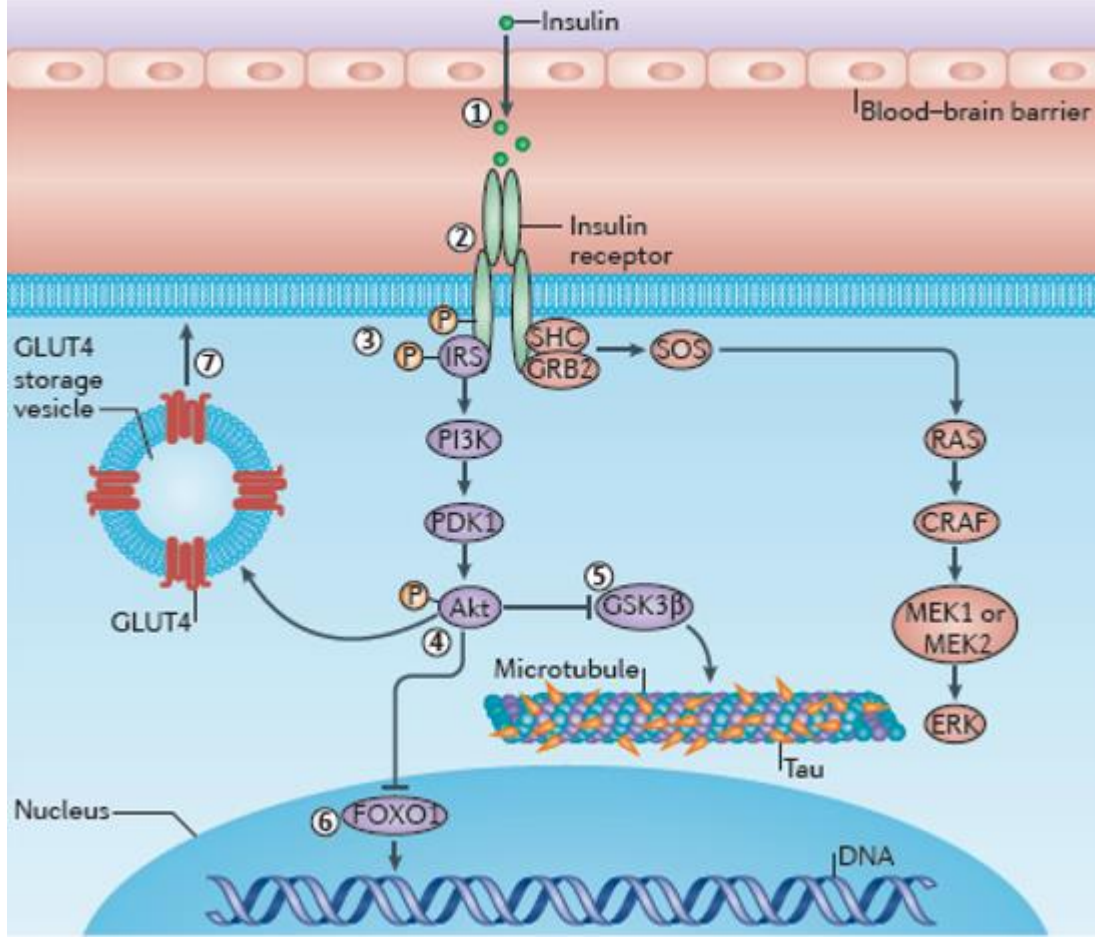
girer birincisi koroid pleksuslarıdır [208, 209]. İkinci yol ise mikrodamarlardaki endotel yol ile olur [210]. İki yola, Virchow-Robin denilen endotel hücreleri, astrosit uzantıları ve perisitlerle çevrenlenmiş boşluk katılır [211]. İnsülinin beyinde reseptörünü uyarmasıyla, otofosforilasyon gerçekleşir ve sinyal kaskadı başlar. İnsülin reseptör substrat (IRS) fosforlanmış bölgelere bağlanır ve fosfoinozitol 3 kinazı (PI3K) aktifler [212, 213] ve protein kinaz B (AKT) ve fosfotidal kinaz bağımlı protein kinaz 1(PDK1), PI3K'a bağlanır [213]. Bu yollar, dendrit dallanmasının oluşumunda olduğu gibi nöronlarda özel fonksiyonların gerçekleşmesinde önemlidir [214]. Bu süreçler öğrenme ve hafıza süreçlerinde önemlidir ve uzun süreli güçlenme (LTP) ve uzun süreli baskılamaya (LTD) yol açar [215, 216]. Yapılan çalışmada IRS1'leri homozigot olarak knockout olan farelerde insülin direnci gelişmiş ama farelerde diyabet gelişmemiştir bunun nedeni olarak pankreas kompensasyonu düşünülmüştür. IRS2'leri homozigot olarak knockout olan farelerde ise insülin sekresyonu bozulmuş, periferik insülin direnci ve diyabet gelişmiştir [217]. Buradan iskelet kasında insülin veya egzersiz ile uyarılmış hücre içine glukoz alımında IRS1'nin çok önemli olmadığını, gelişen insülin direncinin pankreas beta hücrelerindeki değişimden kaynaklandığını göstermektedir [218].

İnsülinin bilişsel işlevleri artırması hipokampusta insülin reseptörlerini (IR) artırması ile olabilir [138, 219]. Aşırı insülin eksikliği, GLUT4 mRNA ekspresyonunu azaltır [185, 212]. Yapılan çalışmada, insülin intraserebroventriküler alana uygulanmış ve insülin uygulanmasından 15-30 dakika sonra maksimum GLUT4 bağlanması olmuş ve 45-60 dakika sonra bazal düzeye geri dönmüş [220]. İnsülin reseptör geninin çıkarılması, hipotalamusta GLUT4 ekspresyonunu azaltmaktadır [221]. Streptozosinle diyabet oluşturulduktan sonra, insülin eksikliği olan bu sıçanlarda GLUT4 azalmış, diyabetik hiperinsülinemik tip 2 diyabet modeli oluşturulan farelerin serebellumunda GLUT4 artmıştır [222]. Beyine spesifik GLUT4 geni çıkarılmış farelerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında beyinde GLUT1 ve GLUT3 miktarında değişiklik olmamıştır [223].

Beyin hücrelerine glukoz girişinde insülinin bağımsız olarak nöronlarda GLUT3, glia hücrelerinde ise GLUT1 sorumludur [224]. GLUT1 ve GLUT3 dinlenimde olan kognitif süreçlerde işlev görmektedir. Daha fazla çaba gereken süreçlerde, GLUT4 kullanılmaktadır.

Tip 2 diyabette, insülin verilmesinden sonra glikozisin hızlandığı, tip 1 diyabette ise baskılandığı bulunmuştur [225]. Yoğun kognitif süreçlerde ekstraselüler alanda glukozun azaldığı astrositlerin nöronlara glukoz sağlaması nedeniyle hızın sınırlı olmayabileceği belirtilmiştir [226]. Bir çok

çalışmada hipokampusta insülin reseptörlerinin azalmasının plastisite azalması ve sonunda kognitif düşüşe neden olduğu gösterilmiştir [177, 227]. İnsülin direnci ve diyabet de kognitif azalma ile ilişkilidir [228, 229].



Şekil 12:Hipokampusta İnsülin Reseptör Sinyali [230].

GLUT4 translokasyonu protein kinaz B'nin (Akt) aktiflenmesi ile olmaktadır. Forkhead Box Protein O1 (FOXO1) transkripsiyon faktörüdür [230].

Hipokampusta hücre zarına insülin aracılı GLUT4 translokasyonu PI3-kinaz aracılığı ile olur [220].

2.4.ÖĞRENME VE BELLEK

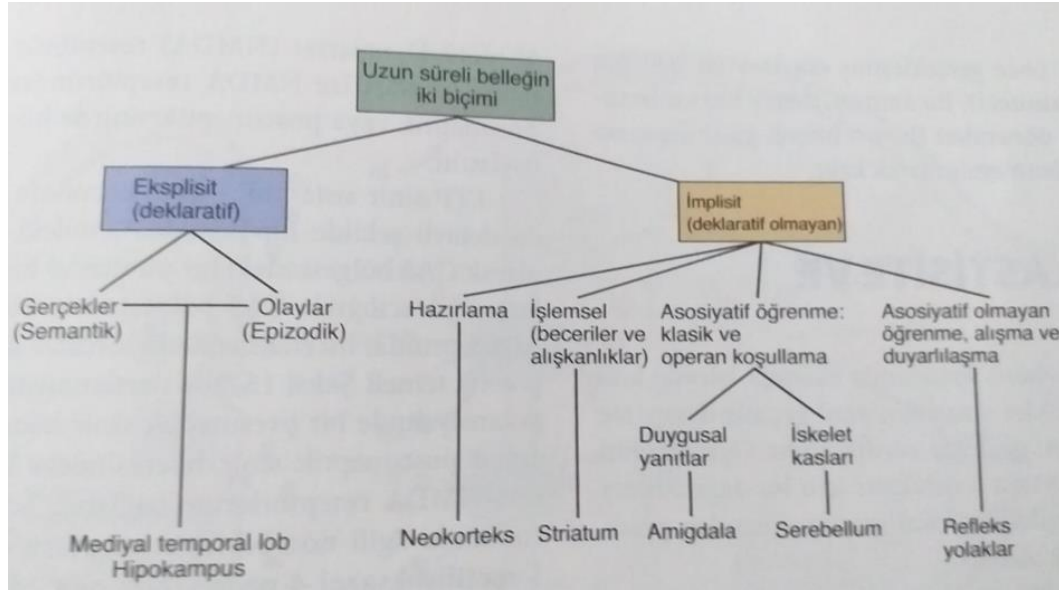
Hayvanların ve insanların davranışlarını değiştirebilme yetenekleri vardır. Öğrenme, bilgi edinmedir. Bellek ise bu bilgiyi saklamaktır ve bu iki olay birbiriyle ilişkilidir [231].

Bellek, deklaratif ve örtük olarak ikiye ayrılır.

Deklaratif bellek bilinçli bir durumdur ve hipokampus ve temporal loblarda saklanır. Örtük bellekte bilinçlilik yoktur ve saklanması genellikle hipokampusta gerçekleşmez [231].

Deklaratif bellek insanlar, yerler ve eşyalarla ilgili gerçek bilgilerdir. Deklaratif bellek, sözcükler, kurallar, dille ilgili 'semantik bellek' ve olaylarla ilgili 'epizodik bellek' olarak sınıflandırılır. Başlangıçta deklaratif olan bazı bellekler daha sonra örtük olabilir [231].

Örtük bellek dörde ayrılır.



Şekil 13: Uzun Süreli Bellek [231].

Bilgiyi hazırlamada, neokorteks görev alır ve önceden karşılaşılan kelime ve cisimleri tanımayı kolaylaştırır. Örnek olarak, bir kelimenin harflerinden bir kısmı verilince hatırlama kolaylaşır.

İşlemsel bellek bir kez oluştuğunda bilinçsiz ve otomatik alışkanlıklara dönüşür. İşlemsel bellek de, striatum da görev alır.

Asosiyatif olmayan öğrenme habituasyon ve duyarlılaşma olarak ikiye ayrılır.

Habitüasyon: Bir uyarının tekrarlanmasıyla oluşan bir öğrenme şeklidir. Canlı bir uyarı ile ilk kez karşılaştığında o canlıda bir reaksiyon oluşur. Devam ettikçe daha az elektriksel yanıt oluşturur. Sonunda, denek alışır ve uyarıya tepki göstermez. Presinaptik uçtan nörotransmitter salınımının azalması habituasyonun mekanizmasıdır ve hücre içi Ca^{+2} azalması ile oluşur.

Duyarlılaşma: Habitüasyon gelişmiş biri, uyarıyla bir defa veya defalarca karşılaştıktan sonra nöronlarda uzun süre güçlü postsinaptik cevapların oluşmasıdır. Duyarlılaşma presinaptik olayların daha kolay olmasıdır. Cevap geçici olabilir ya da uyarı kuvvetlendirilirse kısa süreli veya uzun süreli bellek oluşabilir [231]. Duyarlılaşmanın kısa süreli olması, c-AMP'nin adenilat siklaz ile daha fazla oluşmasına bağlıdır. Uzun süreli güçlenme(LTP) protein senteziyle sinaptik ve diğer bağlantılarının gelişmesiyle oluşur [231].

Uzun süreli güçlenme (LTP), presinaptik sinirin hızlı bir şekilde tekrar tekrar uyarılmasından sonra, postsinaptik potansiyelin hızlı gelişen devamlı olan güçlenmesidir. Günler boyu sürebilir. Birçok mekanizma ile oluşabilir. N-metil-D-aspartat(NMDA) reseptörüyle ilgili veya daha farklı yollarla olabilir. Uzun süreli güçlenme (LTP), nöronlarda Ca^{+2} artışıyla başlar [231].

LTP, sinir sisteminin farklı yerlerinde oluşabilmesine rağmen hipokampustaki schaffer kollaterali ile piramidal hücrenin sinapsında incelenmektedir. Hipokampusun CA3 bölgesinden CA1 bölgesine giden projeksiyon liflerine Schaffer kollateralleri denir. Schaffer kollateralinden salınan glutamat, hem NMDA hem de non-NMDA reseptörünü uyarır. Non-NMDA reseptörü alfa-amino-3-hidroksi-5-metilisoksaazol-4-propiyonik asit(AMPA) reseptörüdür. Magnezyum, NMDA reseptörünü bloke edebilir bundan dolayı sodyum ve potasyum AMPA reseptöründen geçer. Frekansı yüksek olan uyarı ile ise NMDA reseptöründen Ca^{+} geçebilir. Daha sonra Ca/Kalmodülin kinaz, protein kinaz C, ve tirozin kinaz aktive olur. Ca/Kalmodülin kinaz AMPA reseptörlerinin sodyum ve potasyum geçirgenliğinin artmasına hem de AMPA reseptörlerinin hücre içinden, membrana yerleşmesine neden olur [231].

Uzun süreli baskılama (LTD), LTP'nin oluştuğu hücrelerde meydana gelebilmektedir. LTD ile uzun süreli güçlenme (LTP) birbirlerinin tersidir. Presinaptik hücreler daha yavaş uyarılmasıyla Ca^{+2} girişi azalır [231].

Asosiyatif öğrenme: İki uyarının ilişkisi hakkında öğrenilen, klasik ve operant koşullanma olarak ikiye ayrılır. Emosyonlar amigdala da işlenir , serebellum, hareketin işlenmesi ile ilgilidir.

Klasik koşullanmaya örnek koşullu reflektir. Koşullu refleks, daha önce cevap alınamayan veya az bir cevap alınan bir uyarana karşı, uyarının bu yanıtı oluşturan bir diğer uyararla tekrar tekrar karşılaştırılmasıyla kazanılan bir refleks cevaptır. Pavlov'un deneyinde, bir köpeğin ağzına et konulmasıyla tükruk salgılanması meydana gelir. Köpeğin ağzına et konulmadan önce zil çalınmış,

daha sonra et olmasa bile zil sesi tekrarlanmıştır ve zil, tükürük salgılanmasına neden olmuştur. Koşulsuz uyaran ettir, zil ise koşullu uyandır. Koşullu uyaranın, koşulsuz uyarandan önce olmalıdır [231]. Operant koşullanma, B.F Skinner tarafından 1937’de, sonuçlarına göre kontrol edilen davranış olarak tanımlanmıştır. Operant koşullanmada, genelde pekiştiren nesne, aç bir sıçan veya aç bir güvercin için yiyecektir ve kollu pres veya gaga ile düğmeyi çevirirler [232].

Bellek üçe ayrılır. Kısa süreli bellek, saniyeler ve saatlerce sürer ve hipokampusdaki ve farklı yerlerdeki sinaptik değişikliklere bağlıdır. Uzun süreli bellek, yıllarca korunur. Kısa süreli bellek travma ve ilaçlarla bozulabilir. Çalışan bellek, kısa süreli bir bellek çeşididir [231].

2.4.1.Spasyal Bellek

Spasyal bellekte, uzamsal ilişkiler ve düzenlemler kodlanır [19]. LTP’nin, spasyal bellekle ilgili olduğu birçok araştırmada gösterilmiştir. Spasyal belleği ölçen testlerden biri, Morris su labirenti testidir. Bu testte, havuzun içinde bulunan suyun altında gizli platform vardır ve sıçanların platformu bulması beklenir. Bu işlem için hipokampus gereklidir. Platformun görünürde olduğu diğer bir testte, hipokampusu gerek yoktur [233].

Hipokampustaki NMDA reseptörleri bir ilaç ile bloke edildiğinde, görünür platform olan testte deney hayvanı platformu bulabilmekte, fakat Morris su labirenti testindeki platformu bulamamaktadır. LTP spasyal öğrenme mekanizmasında yer almaktadır. NMDA reseptörleri LTP’yi başlatmakta görev alır, fakat devamında gerekli değildir. Hayvan görevi öğrendikten sonra NMDA blokleri verilmesi Morris su labirenti testindeki platformu bulmayı engellemez [233]. NMDA reseptörünün bir alt birimini fazla eksprese eden mutant farelerde Ca^{+} girişinin artışından dolayı LTP artar, bundan dolayı testlerde hafıza ve öğrenmede gelişir [233]. Deneylerde, spasyal öğrenme ve bellek, LTP ile koreledir [233].

1971 yılında John O’Keefe ve John Dostrovsky sıçanların hipokampusda hayvanın spasyal çevresinin bir haritası bulunduğunu keşfettiler. Hayvanın tanıdık olduğu çevre hipokampusta CA3 ve CA1 bölgesindeki place hücrelerinin ateşlenmesiyle belirlenmektedir. Hayvan yeni bir çevreye girdiğinde, place hücreleri yeni bir place alanı oluşturmuştur. Place alanı, çevreye özeldir. Hayvan yeni bir çevreye girdiğinde kısa sürede yeni bir place alanı oluşturmuş ve haftalar, aylar boyunca korunmuştur [233].

Deklaratif belleğin hayvanın spasyal belleğine ne kadar etkili olduğu düşünüldüğünde; insanlarda bilinçli olarak, insanlar, yerler, nesneler hatırlanır. Hayvanlarda bilinç çalışılmasada, seçici dikkat çalışılabilmiştir [233]. Prefrontal korteks ve düzenleyicisi dopaminerjik sistem, dikkat sırasında önemlidir. Place alanı ve D1/D5 reseptörleri kullanılır. Bunlarda adenil siklazı uyarır, c-AMP üretimine ve PKA'nın aktiflenmesine oluştururken dopamin neden olur. Bu da, bilincin olmadığı deklaratif olmayan bellekten ziyade, bilinçli depolanan ve geri çağırılan, uzun süreli hafızayı oluşturan place alanları, hayvanın çevresine dikkat etmesini gerektirir. Bu da insanlarda deklaratif bellek ile olur [233].

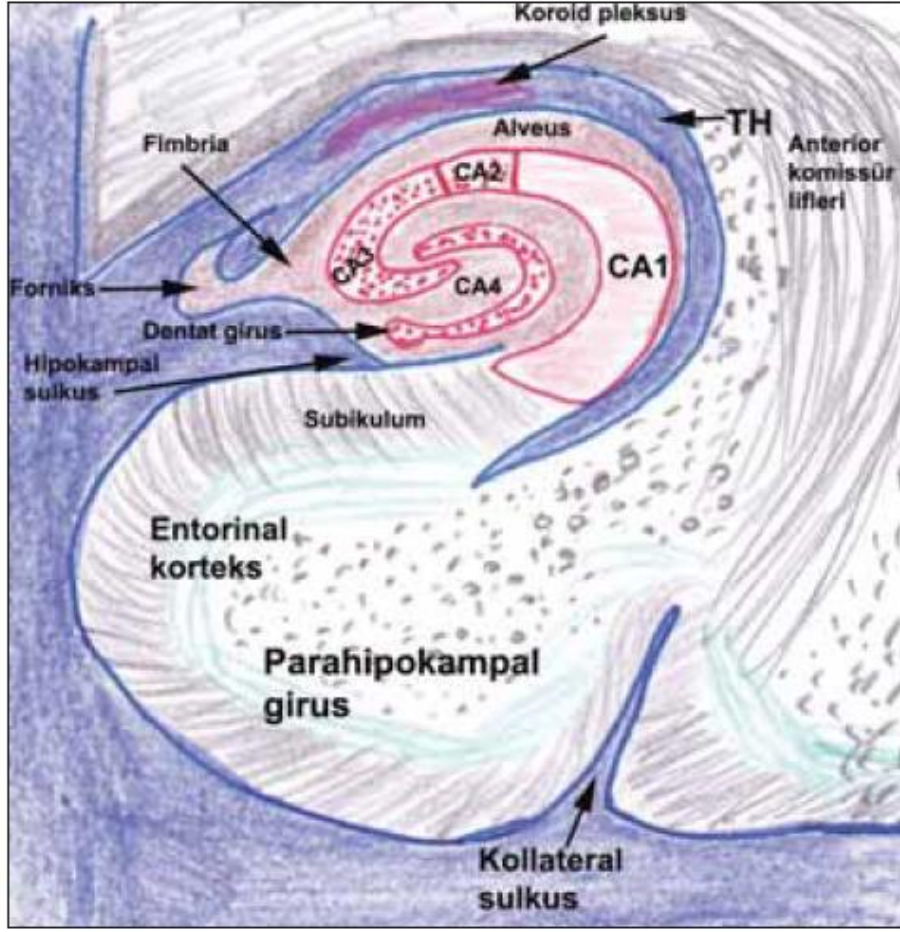
2.5.HİPOKAMPUS

Hipokampus C şeklindedir ve lateral ventrikülün temporal boynuzundadır. Hipokampus serebral korteksin ventroposterior ve ventrolateral duvarlarının çoğunu kapsar [234]. Hipokampusun önünde amigdalaya vardır [235]. Arkası temporopariyetal bileşkede biter. İnsanlarda ön arka hat boyuncadır. Sıçanlarda farklılık vardır, C şeklindedir, vertikal ve dorsal uzanarak corpus callosumun yanında yer alır [236, 237]. Hipokampal bölge dentat girus, Cornu Ammon ve subicular kompleks olarak üçe ayrılır [238, 239, 240]. Dentat girus ve Cornu Ammon'a hipokampal formasyon adı verilir [241].

2.5.1.Hipokampusun Histolojisi

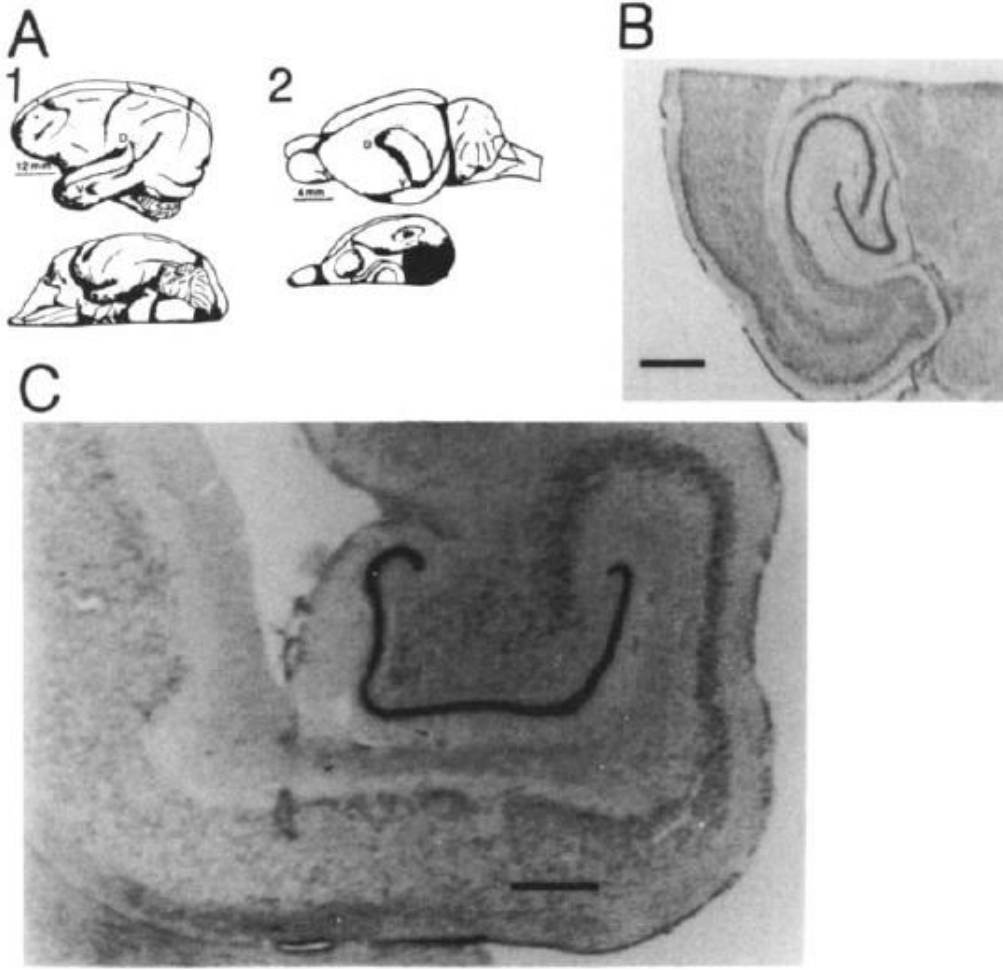
Hipokampusun 7 histolojik tabakası vardır:

- 1-Alveus: En derindeki tabakadır. Ventriküle komşudur.
- 2-Stratum oriens: Temel olarak piramidal hücrelerin dentritleri ile internöronların yerleştiği tabakadır.
- 3-Stratum pyramidalis: Özelliği, büyük piramidal ve golgi tip 2 hücrelerini içermesidir.
- 4-Stratum lusidum: Sadece CA3 bölgesinde vardır.
- 5-Stratum radiatum: CA3'ten CA1'e projeksiyon lifleri olan Schaffer kollateralleri bulunur.
- 6-Stratum lakünozum: Schaffer kollateralleri bulunur.
- 7-Stratum molekölare: Dış tabakadır [242].



Şekil 14: Hipokampusun Komşulukları [243].

Hipokampusun ventriküle yakın tabakası alveustur. CA1, CA2 ve CA3 devamındadır. İçte CA4 vardır. CA1'in yanında subiculum, CA4'ün yanında dentat girus vardır. Hipokampal sulkus entorinal korteks ve subiculum arasındadır. TH: Temporal horn CA: Cornu Ammonis [243].



Şekil 15: Hipokampus Anatomisi ve Histolojisi

A1) Maymun beyni A2) Sıçan beyni B) ve C) Hipokampus Histolojisi [235]

Dentat girus, hipokampus kesitinde granül hücreleri denen hücrelerle karakterizedir. Dentat girusun üç tabakası vardır. Granül hücreleri, ortadaki tabakadadır. Diğer iki tabaka, moleküler ve polimorf tabakadır. Moleküler tabaka daha az nöron içerir bunun haricinde kısa aksonları olan trianguler ve fuziform hücreleri vardır. Dentat hilus, granüler tabakanın uçları arasındadır. Buradaki mossy liflerinin nöron hücreleri, Cornu Ammon'a projekte olur. Polimorf tabaka farklı nöronlar içerir. Bunlar stellat, basket hücreleri ve mossy hücreleridir [239, 244]. Bazı hücrelerde GABA, kolesistokin(CCK), vazoaktif intestinal peptit(VIP) ve somatostatinden sadece biri bulunur [245], veya glutamatla birlikte [246].

Cornu Ammon'da piramidal hücreler dentat girusun hilusundan başlar, dentat girusun üstünden geçerek ve subiculuma gider. Cornu Ammon'un temel hücreleri, piramidal hücrelerdir. Farklı

hücre içeriğine göre sınıflandırılır. Bunlar CA1, CA2, CA3 ve CA4'dır. Dentat hilustan en uzak olan CA1'dir ve ucunda subiculum vardır [244].

Subiculum, dentat girustan başlar ve Cornu Ammon'un korteksine uzanır [240, 245]. Presubiculum ve parasubiculum, subiculum ve entorhinal korteksin arasında bulunur [247].

Entorhinal korteks altı tabakalıdır.

1-Süperfisyal veya diğer adıyla moleküler tabaka

2-Süperfisyal tabaka

3- Geniş tabaka

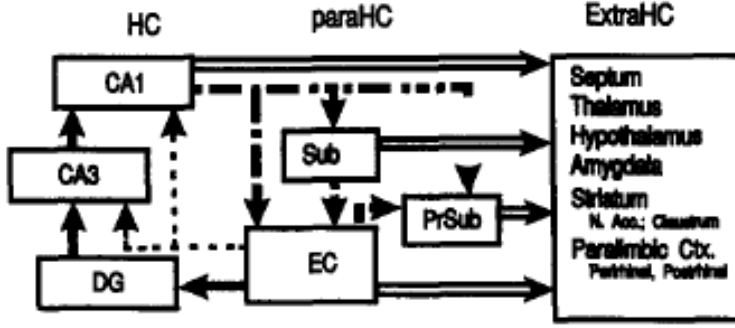
4- Büyük piramidal hücreleri içeren tabaka

5-Küçük piramidal hücreleri içeren yoğun tabaka

6- Değişken nöronları içeren tabaka [248, 249, 250].

2.5.2.Hipokampusun İntrinsik Bağlantıları

Entorinal korteks döngünün başlangıcıdır. Entorinal korteks aksonları subiculumdan dentat girusa gider [235, 238]. Hipokampusun iki dalı vardır. Bir tanesi hipokampal fissürden dentat girusa geçer, diğeri Cornu Ammon'dan CA1 ve CA3'ün piramidal hücrelerine gider. İlk yol temporodentat diğeri temporoammonik yoldur. Temporodentat yolda, lifler granül hücrelerinin aksonlarına onlarda CA3 dentritleri ile sinaps yapar. Mossy lifleri, CA3 piramidal hücreleriyle sinaps yapar daha sonra CA1 piramidal hücreleri ile Schaeffer kollateralleri sinaps yapar. Forniks ve fimbriaya giden esas çıktı CA1 hücreleri tarafından yapılır [235, 251]. Spasyal bellek için CA1 nöronları gereklidir. CA1 nöronları bilgileri entorinal korteksten ve CA3'ten alır ve işler. CA1 çıkan nöronlar subiculuma, entorinal kortekse ve prefrontal kortekse gider [243].



Şekil 16: Hipokampusun İntrinsik ve Ekstrinsik Bağlantıları [252].

2.5.3. Hipokampusun Fizyolojisi ve Fonksiyonları

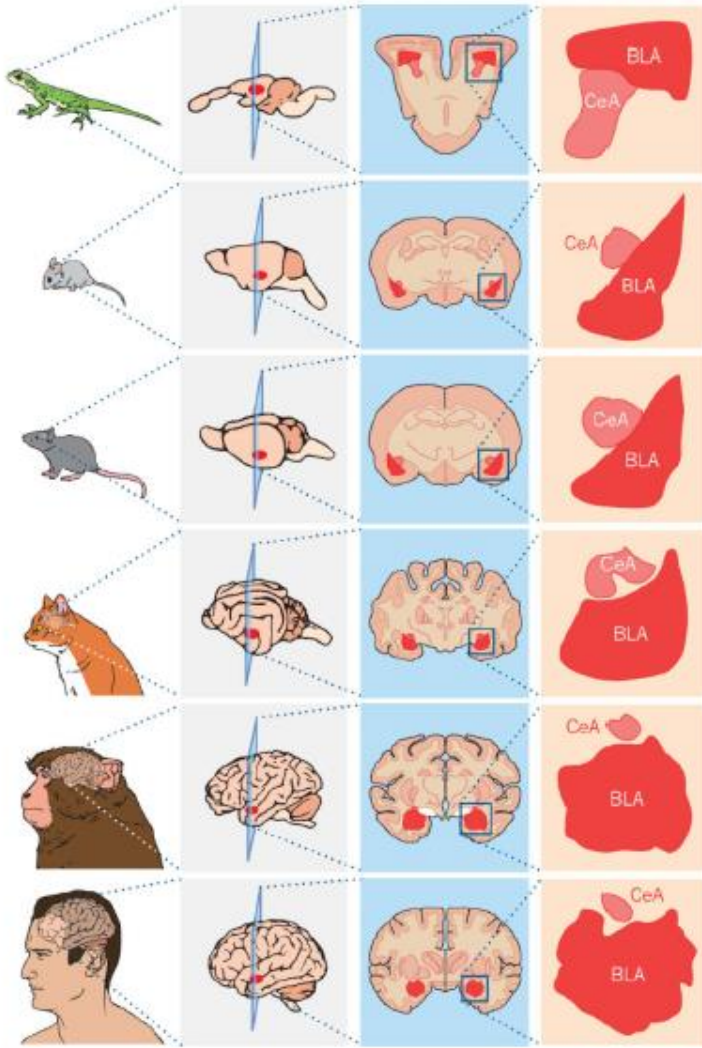
Monoaminerjik, kolinerjik ve GABAerjik afferent nöronlar hipokampusla sinaps yapar [242, 253]. Eksitator nörotransmitter olarak, glutamat ve aspartat hipokampusta en çok bulunan nörotransmitterlerdir [254]. Hafızanın sağlamlaştırılması, uykunun REM fazında olur [242]. Görme, dokunma, koku, işitme, iç organ duyuları gibi çoğu uyarıda hipokampus uyarılır [255]. Hipokampus kısa süreli hafızada önemlidir [256]. Kortizol hipokampustaki reseptörlere bağlanır. Yeterli düzeyde reseptörlere bağlanmada, CRH salınımı inhibe olur ve stres yanıtı engellenebilir. Uzun süreli strese hipokampus fonksiyonları olumsuz etkilenebilir. Hipokampustaki hücrelerin ölmesi, dentritlerin kısalması ve nörogenezin olmaması fonksiyonları olumsuz etkileyen mekanizmalardır [254].

Spasyal bellekte hipokampusun hücreleri önemlidir. Konum hücreleri, 1970’te O’Keefe tarafından bulunmuştur [257]. Konum hücreleri, çoğunlukla CA1 ve CA3 bölgesinde bulunur [258]. 2005’te entorinal kortekste “grid hücreleri”ni bulmuştur. Bu hücreler koordinat sistemini oluşturur [258]. Edvard Moser ve May Britt Moser “sınır hücreleri”ni de bulmuştur. Bu hücreler sıçanların bulundukları yerin sınırına geldiklerinde aktiflenir. 2008’de hipokampusta, zaman hücreleri de bulunmuştur. Bu hücreler, geçmiş olayların zamanlaması ile bilgiler taşır [258, 259].

Hipokampus, limbik sistemin bir parçasıdır. Papez, singulat giristan başlayan duyuşal uyarıların hipokampusu geçip, hipotalamusa dönerek serebral korteksin emosyonların kontrolünde işlev gördüğünü iddaa etmiştir [260]. Papez devresi denen bu yol, serebral korteks ile subkortikal yapıları bağlar. Hipokampustan neokortekse direkt bağlantılar vardır. Papez devresi, hipokampusun diğer yapılarla bağlantılarını kapsar. Duygular sırasında ortaya çıkan otonom işleyişi düzenler [261].

2.6.AMİGDALA

Amigdala, bademe benzer ve temporal lobun içerisinde bulunur. Duygularla ilgilidir. Duygular bilişsel fonksiyonlardan uzak olmayıp, zihinsel süreçlerle yakından ilişkilidir. Duyguların ifadesiyle ilgili, insanlar ve hayvanlarla benzer yönler bulan Darwin'in katkıları bulunmaktadır [262]. Duygularla ilgili ilk fizyolojik çalışmayı, 1920'lerde Cannon ve Bard yapmıştır. Hipotalamus, korteks ve beyin sapı üzerinde durmuşlardır [263]. Bu sisteme, Papez, mediyal temporal lobları eklemiştir [260]. Paul Mclean, limbik sistemi fikrini sunmuş ve amigdalayı da dahil etmiştir [264].



Şekil 17: Türler Arasında Amigdalanın Evrimi [265].

Türler arasında amigdalanın nükleusları, bağlantıları ve fonksiyonları korunmuştur. Nükleuslar koronal düzlemde gösterilmiştir [265].

Amigdala 3 grupta sınıflandırılır:

- a) Bazolateral grup
- b) Süperfisiyal grup
- c) Centromediyal grup

Amigdalanın nöronları, korteks ve subkortekse uzanır [266]. Afferentler kortikal, talamik, hipotalamus ve beyin sapından gelir. Kortikal ve talamik nöronlardan gelen afferentler hafıza ile ilgilidir. Hipotalamus ve beyin sapından gelenler ise davranış ve otonom sistem ile ilgilidir. Amigdalaya, çoğunlukla korteksten bilgi gelir [265]. Bu nöronlar, nörotransmitter olarak glutamat kullanır [267, 268].

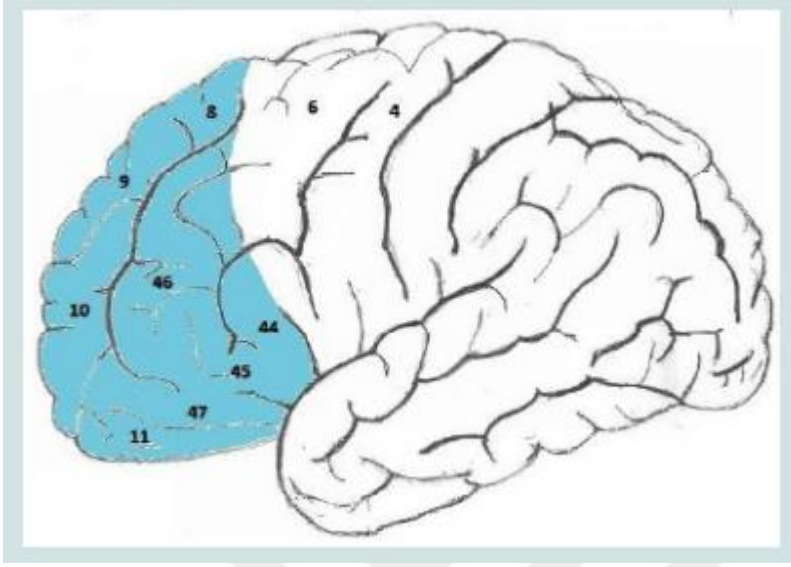
Dekleratif hafıza, hipokampus ve çevresi ile ilişkilidir ve amigdalanın bu yapılar ile iletişimi güçlüdür ve çift yönlüdür [265, 266]. Hipokampustan amigdalaya giden lifler, genellikle hipokampusun subikular bölgesinden, amigdalanın bazal nükleusudur [269].

Bazolateral bölgedeki piramidal benzeri nöronlar, fazla miktarda glutamat ve aspartat içerir [270]. Bu yüzden bu nöronlar amigdaladan çıkan hücreler olarak düşünülür [271]. Bu hücrelere, amigdala dışından glutamat kullanan hücreler de bağlantı yapar ve bu hücreler AMPA ve NMDA reseptörleri içerir [272, 273]. Lateral nükleusta, serotonin reseptörleri de bulunmaktadır [274].

Basolateral bölgeden gelen lifler, AMPA ve NMDA reseptörlerini aktive eder [275, 276]. Bu bölgedeki nöronlar metabotropik reseptörler de içerir [277], inhibisyona neden olur [277]. Lateral bölgede, GABAerjik reseptörler de gösterilmiştir [278]. Santral nükleusta, orta spiny nöronlar karakteristiktir [279, 280].

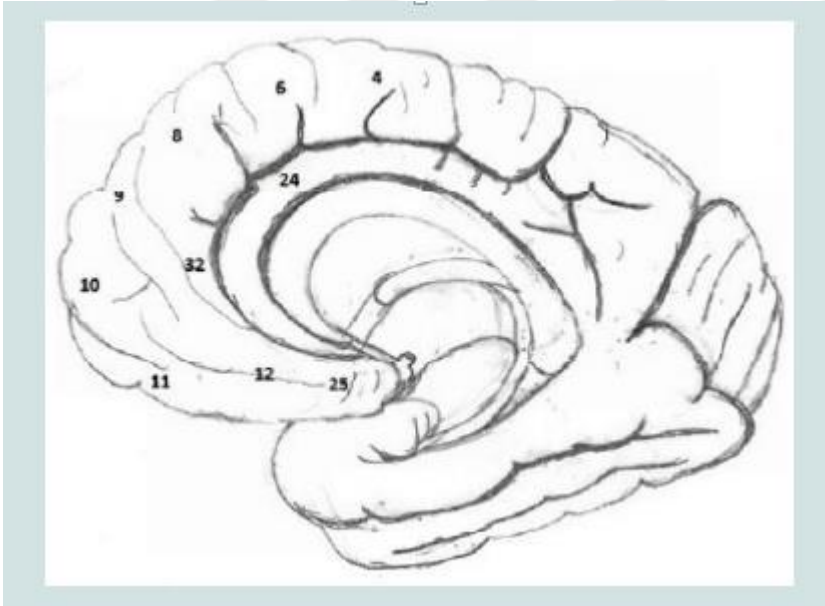
Amigdalanın sınırlı hasarlarında korkunun ve sinirliliğin kaybı, arama ve hiperoralite gözlenmiştir [281, 282]. Amigdalanın uyarılması, anksiyete ve korkuya neden olur [283, 284]. Amigdala, bellekte işlev görmektedir [285].

2.7.PREFRONTAL KORTEKS



Şekil 18: Lateral Brodmann Alanları [286].

Prefrontal korteksin 8, 9, 10, 46, 44, 45 ve 47 bölgeleri [286].



Şekil 19: Mediyal Brodmann Alanları [286].

Prefrontal korteksin 8, 9, 10, 11, 12, 24, 25 bölgeleri [286].

Prefrontal korteks talamusun mediyodorsal nükleusunun prefrontal kortekse bağlantıları göz önüne alınarak sınıflandırılmıştır [287]. Primatlarda prefrontal korteks medial, orbital ve dorsolateral

olarak üçe ayrılır fakat sıçanlarda dorsalateral bölge yoktur [288, 289]. Sıçan dorsolateral korteksinin olup olmadığı önemli değildir. Fonksiyonlar için prefrontal korteksteki mekanizmalar önemlidir [290].

2.7.1.Prefrontal Korteksin Histolojisi

Prefrontal korteks histolojik olarak içten dışa 6 laminadan oluşur.

- 1- Lamina zonalis
- 2- Lamina granularis externa
- 3- Lamina pyramidalis externa
- 4- Lamina granularis interna
- 5- Lamina pyramidalis interna
- 6- Lamina multiformis

2.7.2.Prefrontal Korteksin Anatomisi

Frontal korteks santral sulkusun önündedir. Santral sulkusun önünde, primer motor korteks, onun önünde premotor korteks ve onunda önünde prefrontal korteks yer alır [291, 292].

1-Lateral prefrontal korteks

Brodmann'ın 8, 9, 10, 44, 45, 46 ve 47 alanlarını kapsar [293, 294, 295].

2-Mediyal prefrontal korteks

Brodmann'ın 8, 9, 10 ve 12 alanlarını kapsar. Singulat girusta 14, 24, 25 ve 32 alanlar yer alır [293, 296].

3-Orbitofrontal prefrontal korteks

Brodmann'ın 11, 12 ve 13 alanlarını kapsar [293, 297, 298].

2.7.3.Prefrontal Korteksin Fonksiyonları

Prefrontal korteks, korteks ve subkortikal bölgelerle bağlantıları olup aldığı bilgilerle davranışları düzenler [299]. Prefrontal korteksin önemli bir özelliği, çalışan bellek işlevini içermesidir [290]. Medial prefrontal korteksin bazı bölümleri, limbik sistem içindedir, dolayısıyla hafıza ile ilgilidir [296]. Mediyal prefrontal hasarı olan sıçanlarda spasyal bellekte, kendini merkez alan 'egosantrik' ve kendi dışındakileri merkez alan 'allosentrik' planlama bozulmaktadır [300, 301]. Mediyal prefrontal korteks ve hipokampusun CA1 bölgesi, spasyal bellekte kodlama ve geri çağırma işlevi görür [302]. Prefrontal nöronlar spasyal bellekte karar verme, hedef belirleme, plan yapma ve değiştirme ve ödül davranışında görev alır [303, 304, 305].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada yapılan tüm deneyler için; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 17/05/2018 tarihindeki toplantıda 38/2012 karar no ile; yapılması etik açıdan uygundur onayı alınmıştır.

Çalışmada, sıçanlara farklı dozlarda 21 gün nikotinik asit verildikten sonra, sıçanlara 5 gün morris su labirrenti testi yapılarak spasyal belleklerinde değişiklik olup olmadığı değerlendirilmiştir aynı zamanda eter anestezisi sonrası yapılan sakrifikasyondan sonra, çıkarılan beyin dokularındaki glukoz taşıyıcı proteini 4 (GLUT4), insülin reseptörü ve kandaki serumdan insülin düzeyi ELİSA metodu ile ölçülmüştür. Sakrifikasyon sırasında, sıçanın kardiyak ventrikülünden alınan kandaki glukoz düzeyi ise glukometre ile ölçülmüştür.

3.1.GEREÇ

3.1.1.Deney Hayvanları

Bu çalışmada, 13-14 haftalık ağırlıkları 319.3 ± 45.5 gram arası olan Sprague Dawley cinsi 28 adet erkek sıçan kullanılmıştır. Her kafeste 2, 3, 4 veya 5 sıçan bulundurulmuştur. Sıçanlar $23 \pm 2^\circ\text{C}$ oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda standart pelet yeme ve suya ulaşabilecekleri şekilde barındırılmıştır. Deney grupları, her grupta 7 hayvan olarak 4 gruba ayrılmıştır. A grubu kontrol grubudur. Nikotinik asit uygulanan diğer gruplar ise B, C ve D grubudur.

3.2.YÖNTEM

3.2.1.Nikotinik Asit Uygulaması

A grubundaki 7 sıçana, 21 gün gavaj yoluyla içme suyu uygulanmıştır. B grubuna 21 gün 30mg/kg olacak şekilde toz nikotinik asit, C grubuna 90 mg/kg nikotinik asit, D grubuna ise 270 mg/kg nikotinik asit gavaj yoluyla uygulanmıştır. Toz halindeki nikotinik asitin (Acros Organics code:128291000) sonikatör ve ısıtıcı yardımıyla su içinde çözünmesi sağlanmıştır.



Şekil 20: Oral Gavaj Uygulaması

3.2.2.Morris Su Labirenti Testi



Şekil 21: Morris Su Labirenti Testi

Morris su labirenti testi ile sıçanların spasyal bellekleri değerlendirilmiştir. Su labirenti 2 m çapında, 75 cm yüksekliğindedir. Labirent, 50 cm yükseklikte ve 22 derece sıcaklıkta opak su ile doldurulmuştur. Test sessiz bir odada, etrafı sıçanların yönlerini bulabilmesi için test boyunca değiştirilmeden renkli işaretler bulunan bir odada yapılmıştır. Labirentin ortasının üstündeki tavanda, bir kamera bulunmaktadır ve kayıtlar bilgisayara aktarılmıştır. Labirentte 4 kadrant bulunmaktadır. Bir kadranda 10 cm çapında suyun 1 cm altında bir platform bulunmaktadır. Sıçanlar 4 gün günde 5 defa olacak şekilde yözdürülmüştür. Sıçanlar labirente her gün bir yönden bırakılmıştır. Sıçanlar suya bırakıldıktan sonra platformu bulmaları için 60 saniye verilmiştir. Buldukları süre escape latency olarak kaydedilmiştir. 60 saniye içinde bulamayan sıçanlar platform üzerinde 15 saniye tutulmuştur. Escape latency sıçanların spasyal öğrenmesi olarak değerlendirilmiştir. Sıçanların suya bırakılma arası süreler 60 saniyeydi ve daha sonra sıçanlar kurularak kafese alınmıştır. 5. gün (Probe trial) platform çıkarılmış ve sıçanların 60 saniye içinde hedef kadranda geçirdikleri süre kaydedilmiştir [306].

3.2.3.Doku Örneklerinin Hazırlanması

Morris su labirenti testinin son gününde, prob trial yaptıktan hemen sonra eter anestezisinin ardından intraventriküler kan alınarak yaşamlarına son verilmiştir. Beyinleri çıkarıldıktan sonra, soğuk zeminde çift taraflı olmak üzere hipokampus, prefrontal lob ve amigdalaları çıkarılmıştır. Çıkarılan bölgeler, ELİSA ile analiz edilene kadar -80 derecede muhafaza edilmiştir.

3.2.4.Homojenizasyon

Beyin dokusu örnekleri, önce gram başına 3 ml lysis buffer ile daha sonra, PBS ile 250 mikrolitreye tamamlanmıştır ve sonikatör ile homojenize edilmiştir. Homojenizasyon, buzla soğutulmuş ortamda yapılmıştır. Ardından Shanghai Sunred ticari kiti ile GLUT4, IR(İnsülin reseptörü) ve insülin her hayvanın 6 dokusunda ELİSA yöntemi ile çalışılmıştır.

3.2.5.Protein Ölçümü

Doku proteinleri Thermo Scientific BCA protein assay kit(Cat. No:23225) ile çalışılmıştır. Protein ölçümünde, süpernatantlar 25 kat dilüe edilmiştir ve Reagent B ve Reagent A 1/50 oranında eklenmiştir ve her kuyucuğa, örneklerin bulunduğu dilüsyondan 10 mikrolitre ve karışımdan 200 mikrolitre eklendikten sonra, 30 dk inkübe edilmiş ve ölçümü gerçekleştirilmiştir.

3.2.6.Serum İnsülin Ölçümü

İntraventriküler kanlar alındıktan sonra hemen santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Ayrılan serumlar Shangai Sunred ticari kiti ile (Cat. No:201-11-0708) ELİSA yöntemi kullanılarak insülin düzeyleri çalışılmıştır.

3.2.7.Doku GLUT4 Ölçümü

Alınan dokular – 80’den çıkarılıp çözündükten sonra çift taraflı olmak üzere amigdala, prefrontal ve hipokampus Shangai Sunred ticari kiti ile (Cat. No:201-11-0500) katalogta tarif edilen şekilde ELİSA yöntemi kullanılarak GLUT4 düzeyleri çalışılmıştır.

3.2.8.Doku ISR Ölçümü

Alınan dokular – 80’den çıkarılıp çözündükten sonra çift taraflı olmak üzere amigdala, prefrontal ve hipokampus Shangai Sunred ticari kiti ile (Cat. No:201-11-1639) katalogta tarif edilen şekilde ELİSA yöntemi kullanılarak ISR(İnsülin reseptörü) düzeyleri çalışılmıştır.

3.3.İstatistiksel Analiz

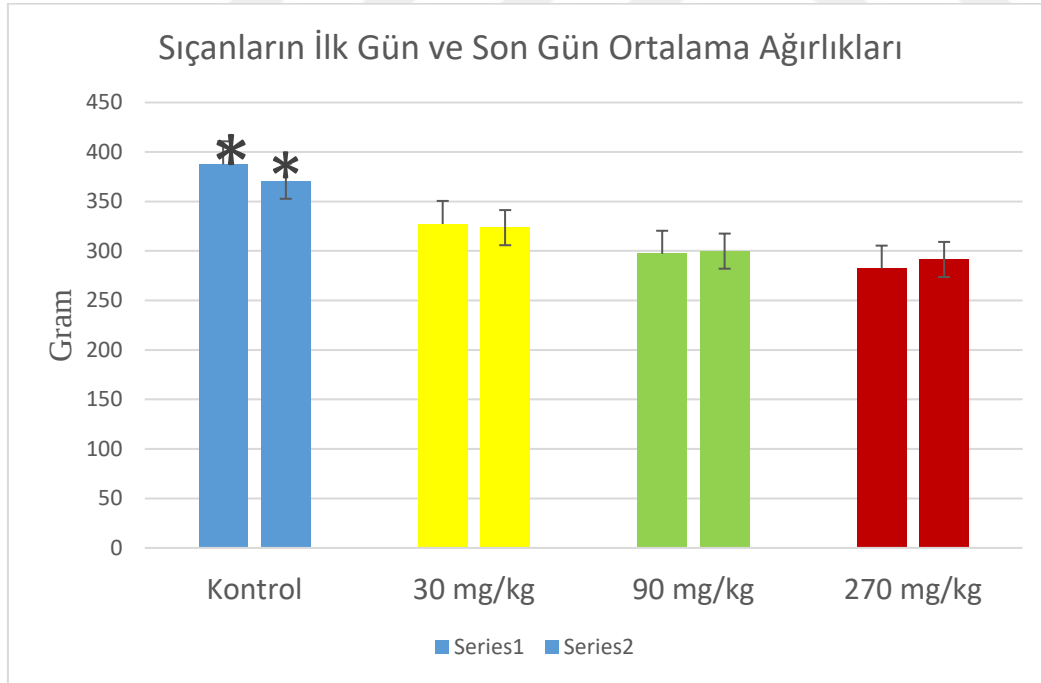
Çalışmada, grupların ortaya çıkan değerleri, deskriptif analiz ile saptanmıştır ve veriler ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir. Grupların arasında fark olup olmadığı belirlemek için, SPSS(IBM SPSS Statistics 24) programındaki repeated measures ANOVA ve one way ANOVA yöntemi kullanılmıştır. Arasında anlamlı fark olan grupları değerlendirmek için post hoc Tukey kullanılmıştır. P değeri 0.05’ten küçük olan sonuçlar anlamlı yani gruplar arası fark var olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz yapılırken, Morris su labirenti testinde ortalamadan uzak kalan kontrol grubundan bir sıçan testlere dahil edilmemiş ve çift taraflı beyin dokularının ortalaması alınarak hesaplama yapılmıştır.

4.BULGULAR

Sıçanların Ağırlıkları ile İlgili Bulgular

Tablo 3: İlk Gün ve Sakrifikasyon Sonrası, Kontrol Grubu ve 30 mg/kg, 90 mg/kg, 270 mg/kg Nikotinik Asit Uygulanan Grupların Ağırlık Verileri

Gruplar	Sayı	İlk Gün	Son Gün
Kontrol	6	387.50	370.50
30 mg/kg	7	327.29	323.57
90 mg/kg	7	297.14	299.85
270 mg/kg	7	282.14	291.42



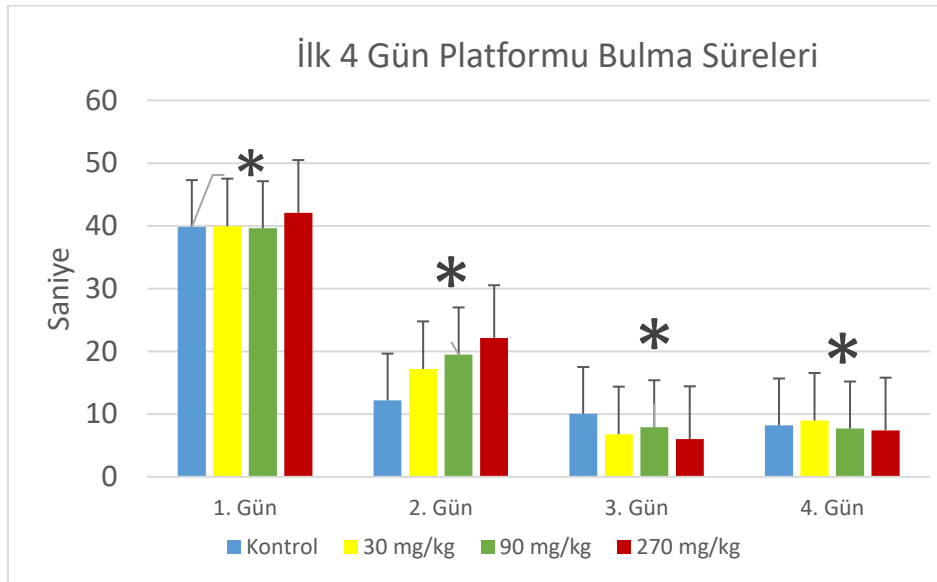
Grafik 1: Sıçanların İlk Gün ve Sakrifikasyon Sonrası Ağırlıklarının Karşılaştırılması

* İlk ve son ağırlıkların grup içinde karşılaştırılmasıyla kontrol grubunda $p=0.02$ bulunmuştur.

Morris Su Labirenti Testi ile İlgili Bulgular

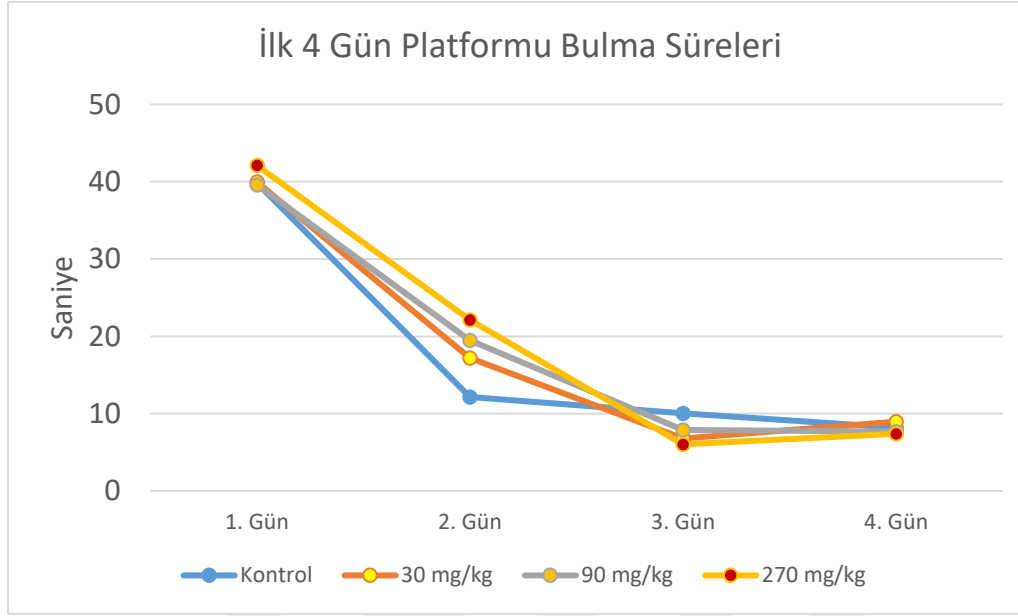
Tablo 4: İlk 4 Günde Grupların Ortalama Platformu Bulma Süreleri

Gruplar	Sıçan Sayısı	Günler	Ortalama(Saniye)	Standart Hata
Kontrol	6	1	39.83	4.15
		2	12.18	4.69
		3	10.04	1.51
		4	8.21	1.08
30 mg/kg	7	1	39.95	3.84
		2	17.20	4.35
		3	6.80	1.40
		4	8.98	1.00
90 mg/kg	7	1	39.61	3.84
		2	19.51	4.35
		3	7.88	1.40
		4	7.68	1.00
270 mg/kg	7	1	42.10	3.84
		2	22.15	4.35
		3	6.04	1.40
		4	7.42	1.00



Grafik 2: Grupların İlk 4 Günde Ortalama Platformu Bulma Süreleri

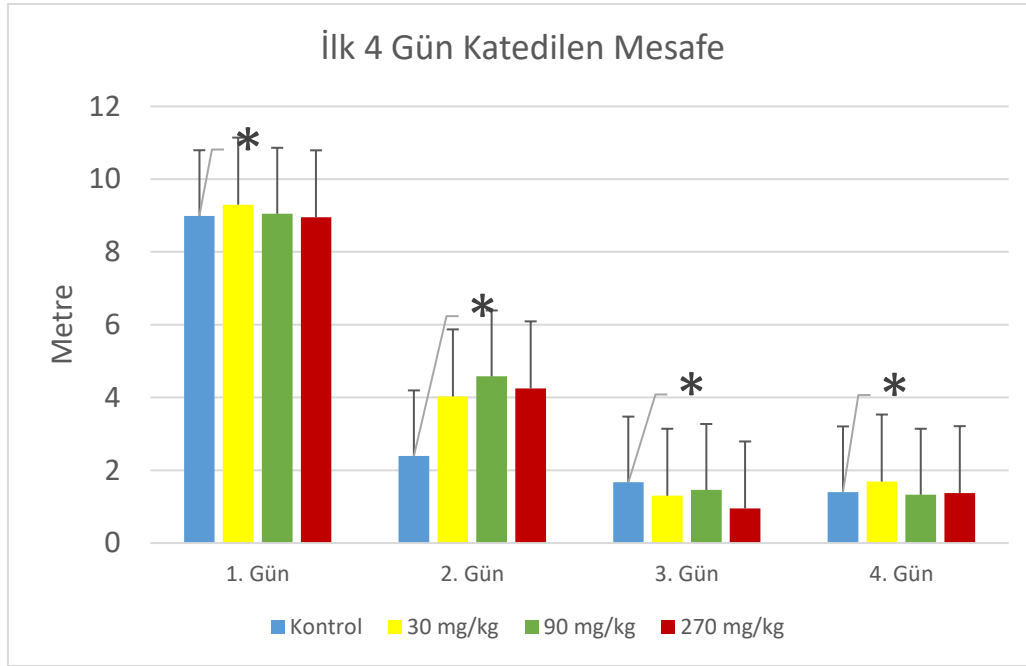
* Grupların kendi içindeki platformu bulma süreleri günler arasında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).



Grafik 3: Grupların İlk 4 Günde Ortalama Platformu Bulma Süreleri

Tablo 5: Grupların İlk 4 Gün Katettikleri Ortalama Mesafeler

Gruplar	Sıçan Sayısı	Günler	Ortalama(Metre)	Standart Hata
Kontrol	6	1	9.00	1.08
		2	2.40	1.18
		3	1.68	0.32
		4	1.40	0.27
30 mg/kg	7	1	9.31	1.00
		2	4.03	1.09
		3	1.31	0.29
		4	1.69	0.25
90 mg/kg	7	1	9.06	1.00
		2	4.58	1.09
		3	1.47	0.29
		4	1.33	0.25
270 mg/kg	7	1	8.95	1.00
		2	4.25	1.09
		3	0.95	0.29
		4	1.38	0.25

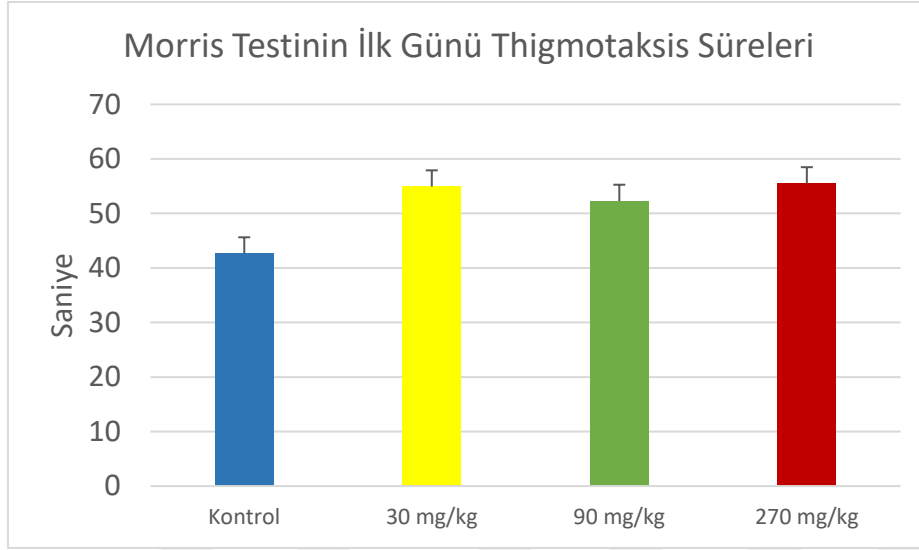


Grafik 4: Grupların İlk 4 Gün Kat Ettikleri Ortalama Mesafeler

* Grupların kendi içindeki ilk 4 gün katettikleri mesafeler günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 6: Grupların Morris Testinin İlk Günündeki Ortalama Thigmotaksis Süreleri

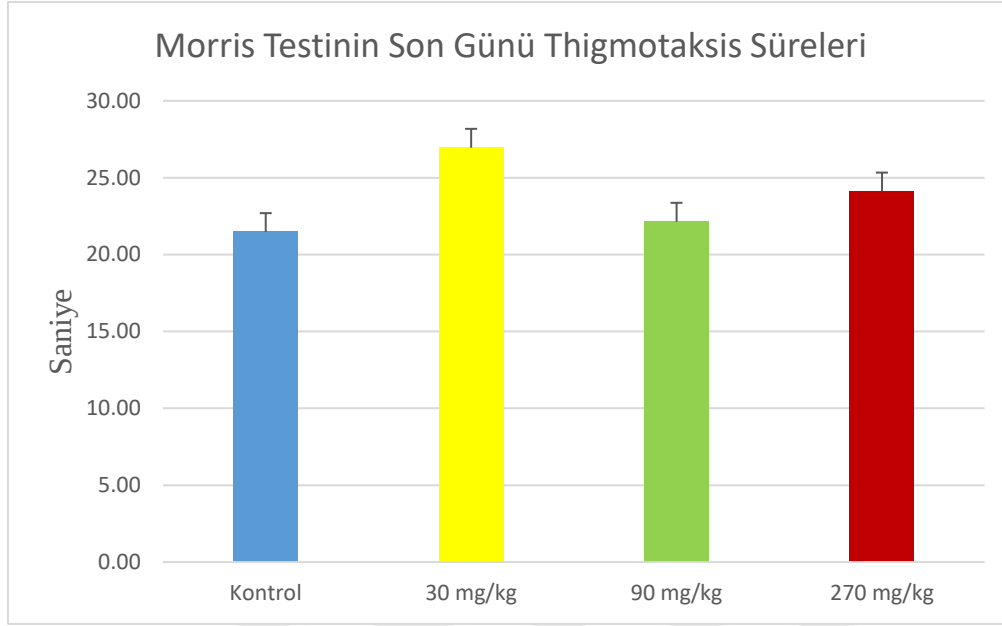
Gruplar	Sıçan Sayısı	Ortalama (Saniye)	Standart Hata
Kontrol	6	42.64	6.28
30 mg/kg	7	54.92	2.20
90 mg/kg	7	52.28	3.38
270 mg/kg	7	55.50	1.51



Grafik 5: Grupların Morris Testinin İlk Denemesindeki Ortalama Thigmotaksis Süreleri
Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 7: Grupların Morris Testinin Son Günündeki Ortalama Thigmotaksis Süreleri

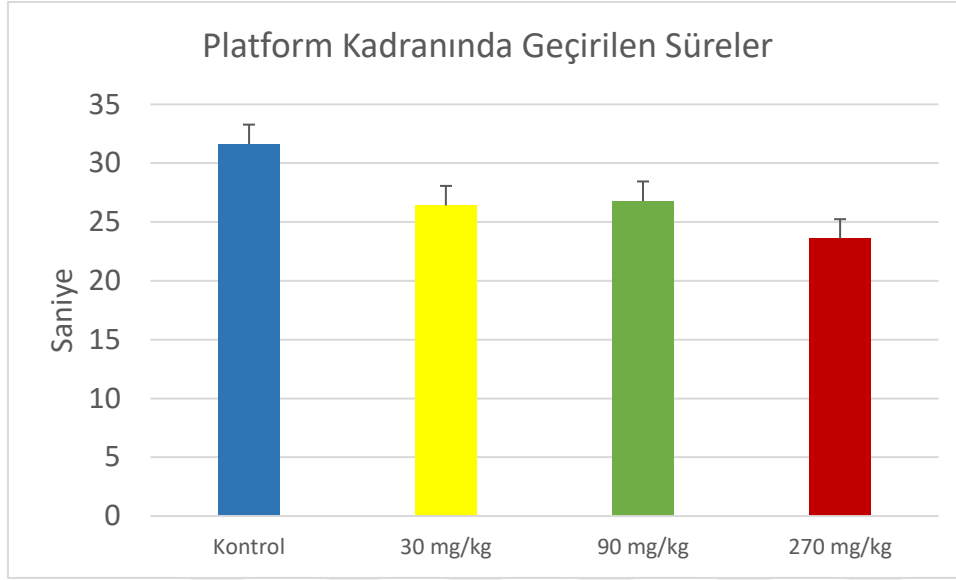
Gruplar	Sayı	Ortalama	Standart Hata
Kontrol	6	21.47	2.87
30 mg/kg	7	26.95	3.87
90 mg/kg	7	22.14	0.75
270 mg/kg	7	24.10	3.07



Grafik 6: Grupların Morris Testinin Son Günündeki Ortalama Thigmotaksis Süreleri
Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 8: Grupların Platformun Bulunduğu Kadranda Geçirdikleri Ortalama Süreler

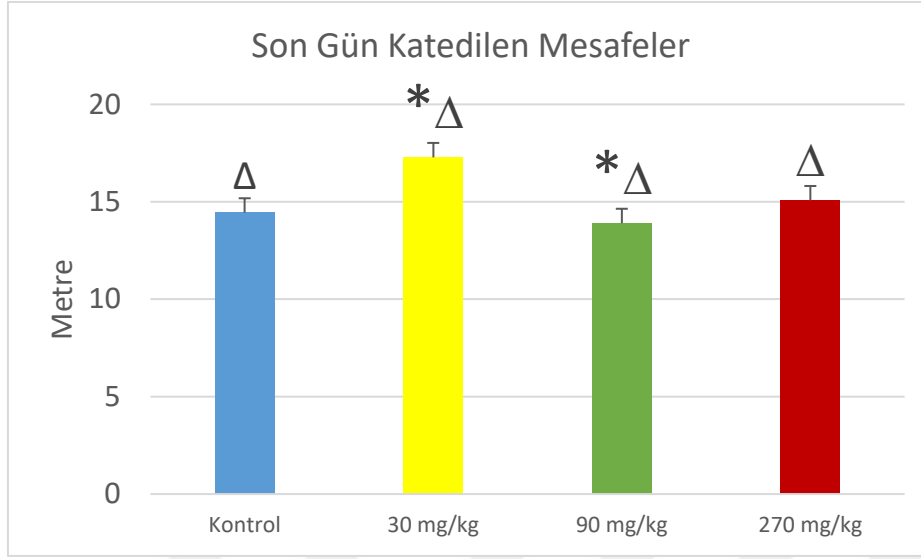
Gruplar	Sıçan Sayısı	Ortalama (Saniye)	Standart Hata
Kontrol	6	31.61	2.45
30 mg/kg	7	26.4	2.55
90 mg/kg	7	26.78	1.70
270 mg/kg	7	23.57	1.24



Grafik 7: Grupların Platformun Bulunduğu Kadrandaki Geçirdikleri Ortalama Süreler
Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 9: Grupların Morris Testinin Son Günü Katettikleri Ortalama Mesafeler

Gruplar	Sıçan Sayısı	Ortalama (Metre)	Standart Hata
Kontrol	6	14.44	1.02
30 mg/kg	7	17.28	0.56
90 mg/kg	7	13.97	0.59
270 mg/kg	7	15.07	0.87



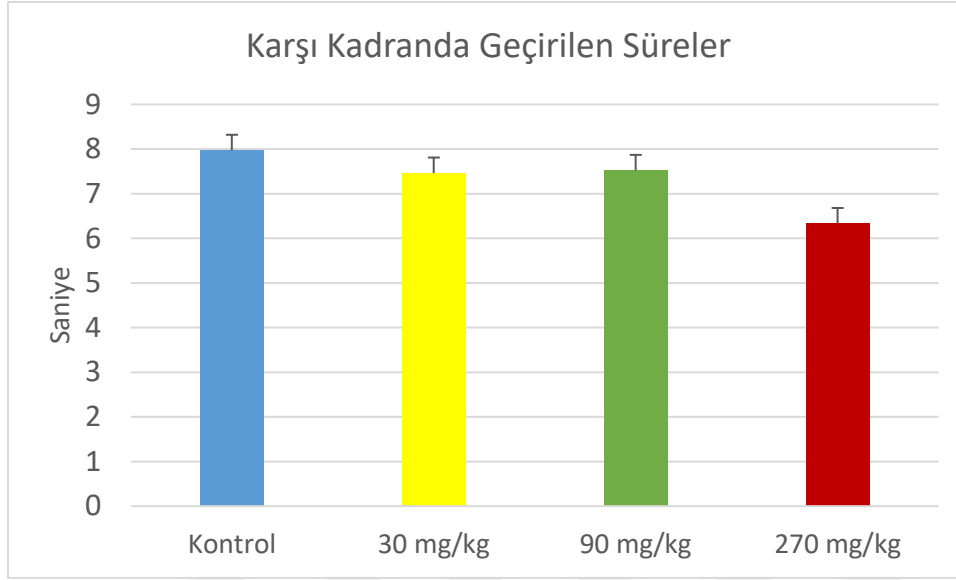
Grafik 8: Grupların Morris Testinin Son Günü Katettikleri Ortalama Mesafeler

* 30 mg/kg nikotinik asit uygulanan grup ile 90 mg/kg nikotinik asit uygulanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0.05$).

Δ Kontrol grubu ile nikotinik asit uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$)

Tablo 10: Grupların Karşı Kadranda Geçirdikleri Ortalama Süreler

Gruplar	Sıçan Sayısı	Ortalama (Saniye)	Standart Hata
Kontrol	6	7.97	2.15
30 mg/kg	7	7.46	1.35
90 mg/kg	7	7.52	0.90
270 mg/kg	7	6.33	1.46



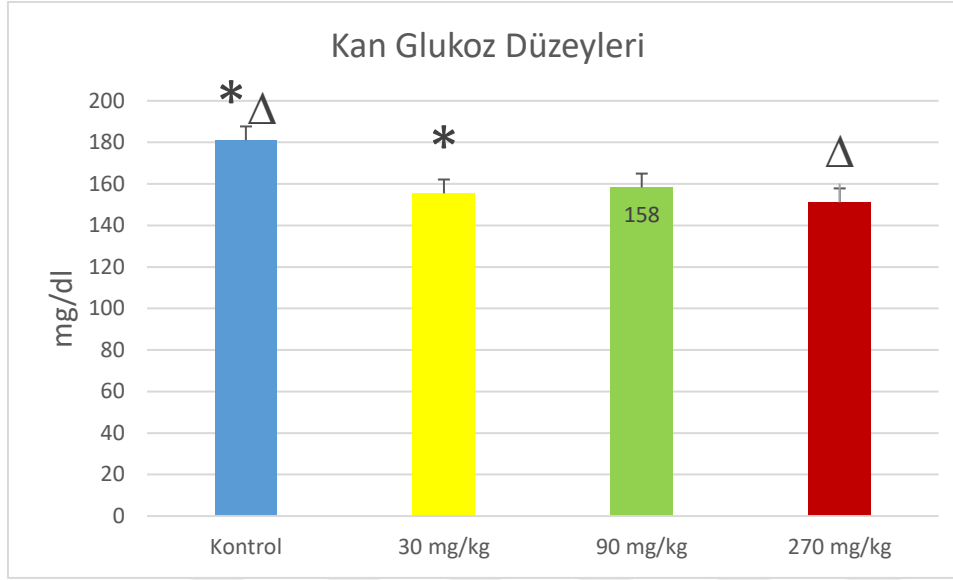
Grafik 9: Grupların Karşı Kadranda Geçirdikleri Ortalama Süreler

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Kandaki Glukoz Ölçümü Sonuçları

Tablo 11: Grupların Kan Glukoz Düzeyleri

Gruplar	Sayı	Ortalama(mg/dl)	Standart Hata
Kontrol	6	181	4.61
30 mg/kg	7	155	6.71
90 mg/kg	7	158	6.94
270 mg/kg	7	151	6.20



Grafik 10: Grupların Kan Glukoz Düzeyleri

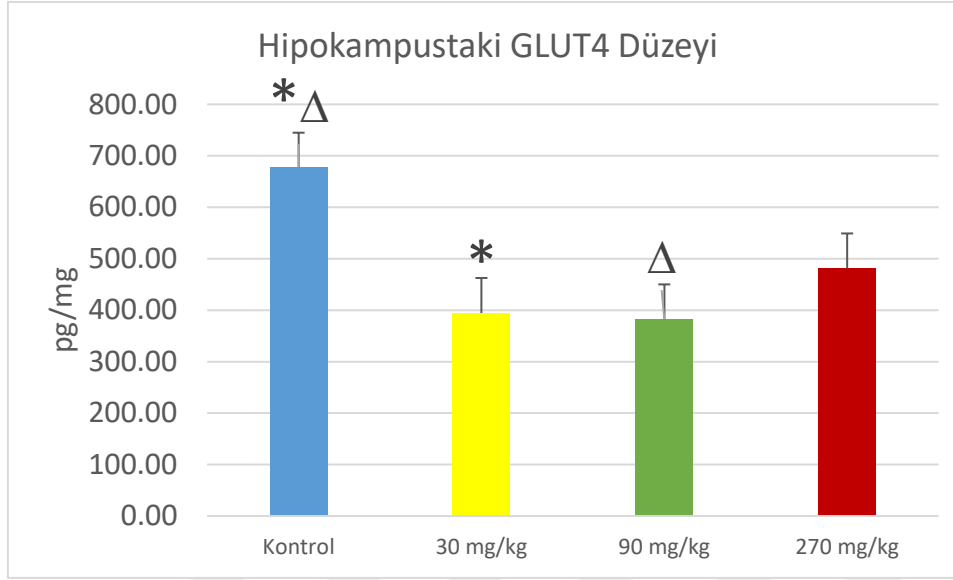
* Kontrol grubu ile 30 mg/kg nikotinik asit uygulanan grubun kan glukoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.046$).

Δ Kontrol grubu ile 270 mg/kg nikotinik asit uygulanan grubun kan glukoz düzeyleri arasındaki fark ($p=0.016$).

Dokuların GLUT4 ELİSA Sonuçları

Tablo 12: Dokuların Gruplara Göre GLUT4 Düzeyleri

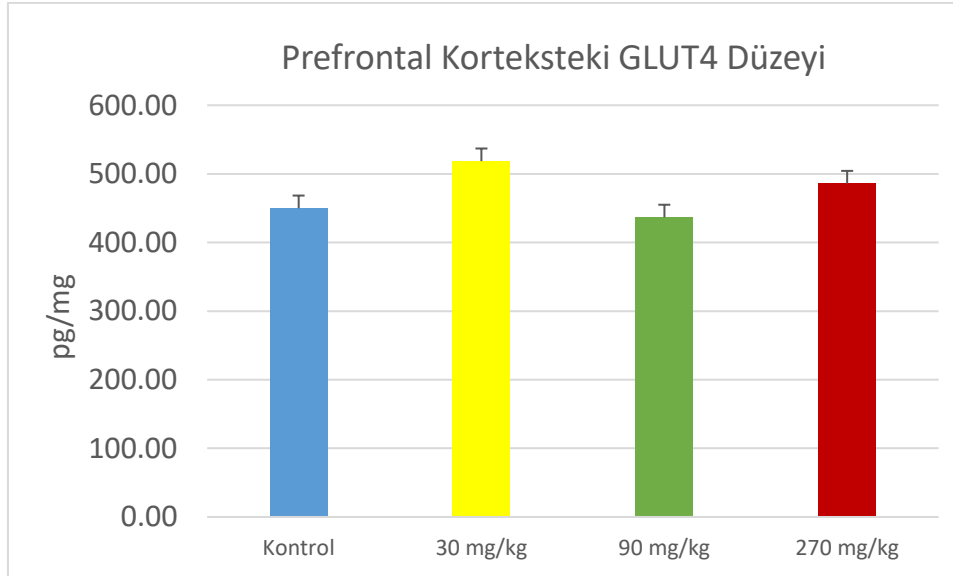
	Hipokampus		Prefrontal Korteks		Amigdala	
	Ortalama(pg/mg)	Standart Hata	Ortalama(pg/mg)	Standart Hata	Ortalama(pg/mg)	Standart Hata
Kontrol	676.88	133.68	449.93	40.32	721.11	35.22
30 mg/kg	394.60	28.74	518.54	54.05	755.08	75.49
90 mg/kg	382.13	36.72	436.59	28.26	497.80	21.06
270 mg/kg	481.12	52.80	485.89	35.90	519.96	33.41



Grafik 11: Grupların Hipokampustaki GLUT4 Düzeyi

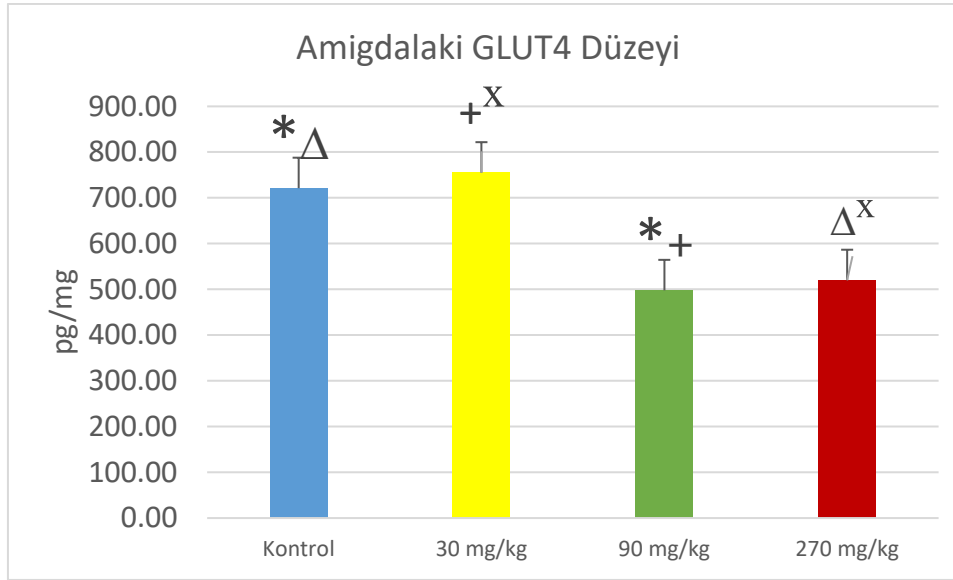
* Kontrol grubu ile 30 mg/kg nikotinik asit uygulanan grubun hipokampustaki GLUT4 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.045$).

Δ Kontrol grubu ile 90 mg/kg nikotinik asit uygulanan grubun hipokampustaki GLUT4 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.034$).



Grafik 12: Grupların Prefrontal Korteksteki GLUT4 Düzeyi

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.



Grafik 13: Grupların Amigdaladaki GLUT4 Düzeyi

* Kontrol grubu ile 90 mg/kg nikotinik asit uygulanan grubun amigdaladaki GLUT4 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.016$).

Δ Kontrol grubu ile 270 mg/kg nikotinik asit uygulanan grubun amigdaladaki GLUT4 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.033$).

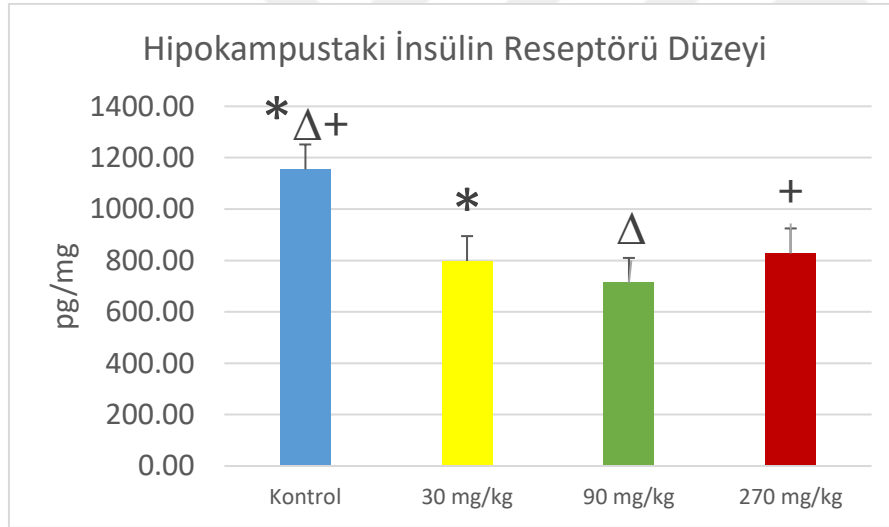
+ 30 mg/kg nikotinik asit uygulanan grup ile 90 mg/kg nikotinik asit uygulanan grubun amigdaladaki GLUT4 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.003$).

X 30 mg/kg nikotinik asit uygulanan grup ile 270 mg/kg nikotinik asit uygulanan grubun amigdaladaki GLUT4 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.008$).

Dokuların ISR ELİSA Sonuçları

Tablo 13: Dokuların Gruplara Göre İnsülin Reseptörü Düzeyi

	Hipokampus		Prefrontal Korteks		Amigdala	
	Ortalama(pg/mg)	Standart Hata	Ortalama(pg/mg)	Standart Hata	Ortalama(pg/mg)	Standart Hata
Kontrol	1154.66	139.92	940.87	84.57	1512.29	71.63
30 mg/kg	797.97	55.87	958.61	61.01	1568.61	157.48
90 mg/kg	713.12	44.68	821.70	60.89	964.25	30.94
270 mg/kg	827.90	66.53	923.78	68.85	949.13	50.85

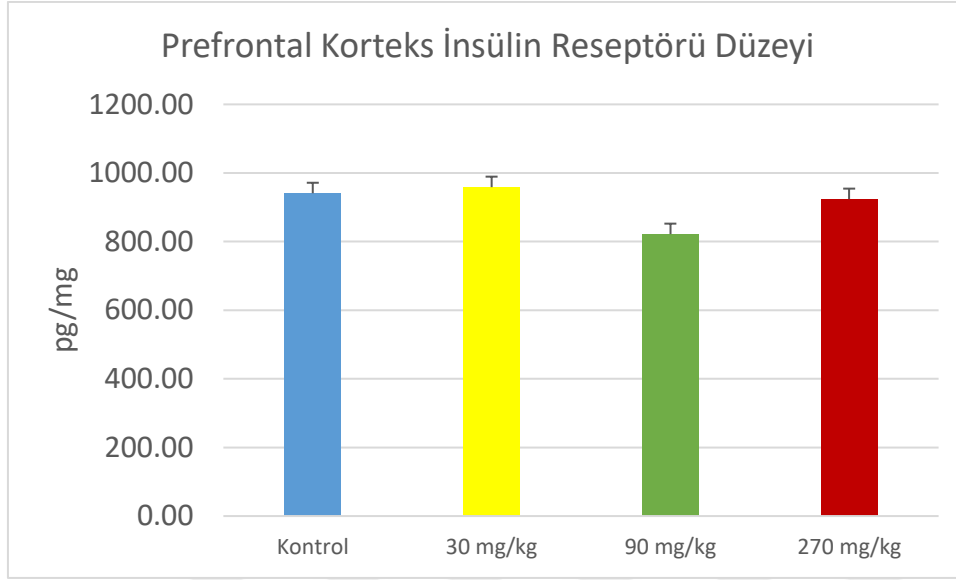


Grafik 14: Grupların Hipokampustaki ISR Düzeyi

* Kontrol grubu ile 30 mg/kg nikotinik asit uygulanan grubun hipokampustaki insülin reseptörü düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.020).

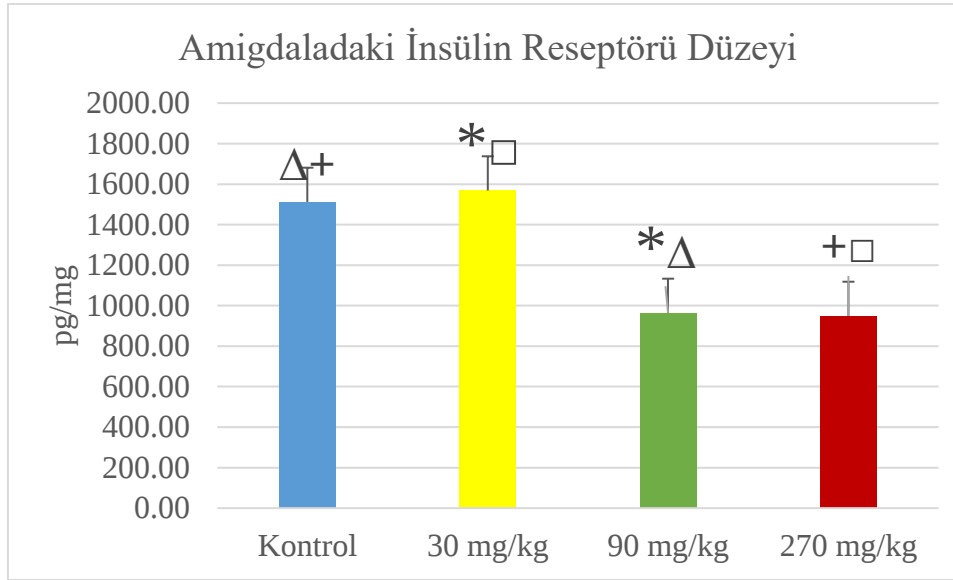
Δ Kontrol grubu ile 90 mg/kg nikotinik asit uygulanan grubun hipokampustaki insülin reseptörü düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.003).

+ Kontrol grubu ile 270 mg/kg nikotinik asit uygulanan grubun hipokampustaki insülin reseptörü düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.035).



Grafik 15: Grupların Prefrontal Korteksteki İSR Düzeyi

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.



Grafik 16: Grupların Amigdaladaki ISR Düzeyi

Δ Kontrol grubu ile 90 mg/kg nikotinik asit uygulanan grubun amigdaladaki insülin reseptörü düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$).

+ Kontrol grubu ile 270 mg/kg nikotinik asit uygulanan grubun amigdaladaki insülin reseptörü düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$).

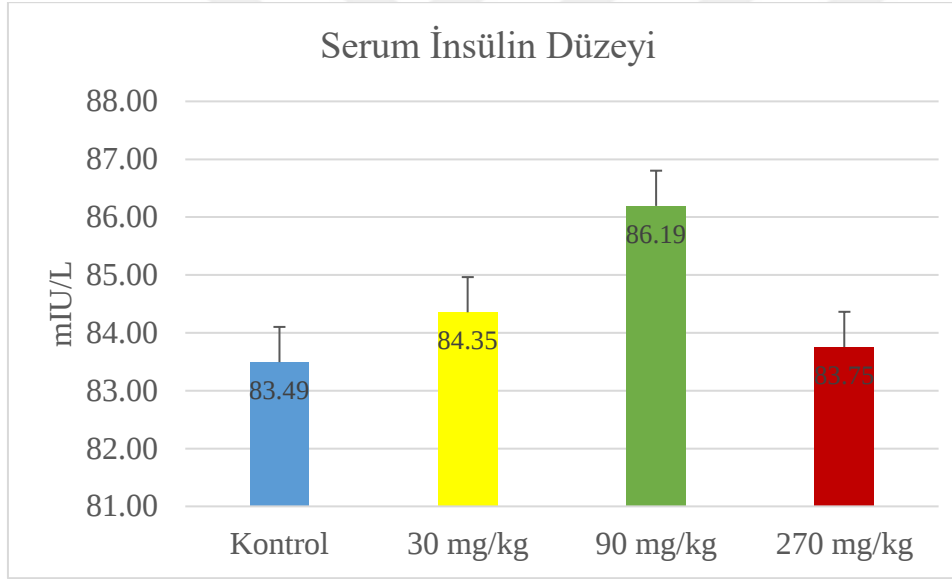
* 30 mg/kg nikotinik asit uygulanan grup ile 90 mg/kg nikotinik asit uygulanan grubun amigdaladaki insülin reseptörü düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$).

□ 30 mg/kg nikotinik asit uygulanan grup ile 270 mg/kg nikotinik asit uygulanan grubun amigdaladaki insülin reseptörü düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.000$).

Serum İnsülin ELİSA Sonuçları

Tablo 14: Grupların Serum İnsülin Düzeyleri

Gruplar	Sayı	Ortalama(mIU/L)	Standart Hata
Kontrol	6	83.5	6.97
30 mg/kg	7	84.4	1.86
90 mg/kg	7	86.2	2.54
270 mg/kg	7	83.8	3.74



Grafik 17: Serum İnsülin Düzeyi Elisa Sonuçları

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, bütün grupların sakrifikasyon sonrası ortalama ağırlıkları ile ilk günkü ağırlıklarına göre azalmıştır. Nikotinik asit verilen grupların, kendi içlerindeki ağırlık farkı istatistiksel olarak anlamlı değilken, kontrol grubunun kendi içindeki ağırlık farkı istatistiksel olarak anlamlıdır. Li ve ark. erkek sıçanlara 1g/kg ve 4g/kg nikotinamid uygulamışlar. 8 hafta sonunda, 1g/kg nikotinamid uyguladıkları sıçanların ağırlıkları artmış fakat 4 g/kg uyguladıkları sıçanların ağırlıkları değişmemiştir [307]. Young ve ark. çalışmalarında, besininde niasin olmayan grup, 27 gün sonunda 40 gramdan 60 grama çıkarken, besininde 30 mg/kg niasin olan grup, 27 gün sonunda 40 gramdan 110 grama çıkmış [308].

Morris su labirenti testinde, bütün grupların, ilk 4 gün boyunca platformu giderek daha hızlı buldukları gözlemlendi fakat ilk 4 gün toplam kat edilen mesafelerde, ilk 4 gün platformu bulma sürelerinde, son gün (probe trial) platformun çıkarılmadan önce bulunduğu kadranda geçirilen sürelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Morris su labirenti testinin ilk günündeki ve son günündeki sıçanların anksiyetesini gösteren thigmotaksis sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Morris su labirentinin son gününde 30 mg/kg nikotinik asit uygulanan grup, 270 mg/kg nikotinik asit uygulanan gruba göre daha fazla mesafe katetmiştir fakat kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ve böyle bir veriye literatürde rastlanmamıştır. Morris su labirentinin son günündeki platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede kontrol grubu ile nikotinik asit uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Köppen ve ark. genç ve yaşlı sıçanlara Morris su labirenti testinden 1 saat önce oral gavaj ile nikotinamid uygulamışlar. Nikotinamid hipokampustan asetilkolin (Ach) salgılanmasına yol açmış fakat bilişsel işlevlerde ilerleme sağlamamıştır. Nikotinamidin 10 mg/kg ve 1000 mg/kg arasındaki dozları, genç sıçanların, su altındaki platformu bulma süresinde azalmaya neden olmamış [309]. Aynı çalışmada yaşlı sıçanlara, 10 mg/kg nikotinamid uygulanmasının su altındaki platformu bulma süresine etkisi olmazken, 1000 mg/kg nikotinamid, yaşlı sıçanların platforma bulma sürelerini uzatmış [309].

Khurana ve ark. sıçanlara, 42 gün süreyle, alüminyum klorid uygulayarak, sıçanlarda demans oluşturmuşlar. Nikotinik asitin, sıçanların, demansla birlikte artan platformu bulma süresini, artan katedilen toplam mesafeyi ve azalan hedef kadranda bulunma süresini nasıl etkilediği

araştırmışlardır. 15 gün süreyle, 100 ve 200 mg/kg/gün dozlarda uygulanan nikotinik asit, artan platforma ulaşma süresini tersine çevirmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Uygulanan 50 mg/kg/gün dozunda nikotinik asit de, süreleri değiştirmemiştir. [310].

Nikotinamid, hücre içinde NAD^+ 'a dönüşmektedir. NAD^+ da, kalsiyum sinyalinde önemli olan cADPR'ye dönüşmektedir. cADPR hipokampusta plastisite açısından önemlidir dolayısıyla öğrenme bellek için de önemlidir ve hipokampusu yaşa bağlı dejenerasyondan korumaktadır. Bununla birlikte Young ve ark. yaptıkları çalışmada, bir gruptaki sıçanlara içinde niasin olmayan yem ile beslemişler. Deney sonucunda, niasin NAD^+ ve cADPR'ye dönüşümünün azalmasının deneyin 21. Günü yapılan Morris su labirenti testinde, sıçanların spasyal belleğinin geliştiği sonucuna ulaşmışlar. Diyetine 4 g/kg nikotinamid eklenen grupta ise 15. Gün yapılan Morris su labirenti testinde, spasyal bellek olumsuz etkilenmiştir [1].

Nikotinik asitin hücre içine serbest difüzyonu olmamaktadır. Xanthinol, nikotinik asitin hücre içine difüzyonunu kolaylaştırmaktadır [311]. Loriaux ve ark. 96 sağlıklı kişi ile yaptıkları çalışmada, bir gruba günde üç kez 141.7 mg nikotinik asit, ikinci gruba günde üç kez 141.7 mg nikotinik asitle beraber xanthinol tedavisi uygulamışlar , kontrol grubuna ise plesebo olarak laktoz tedavisi uygulanmış. Nikotinik asit, kısa süreli hafızayı geliştirirken, nikotinik asit ve xanthinol uygulanan kişilerde kısa süreli hafızanın yanında, uzun süreli hafıza da gelişmiştir [312].

Spychalla ve ark. tarafından, öğrenme yeteneği bozulmuş yaşlı sıçanlara, 10 gün süreyle, 10 mg/kg ve 100mg/kg NADH^+ enjeksiyonu yapılmış ve Morris su labirenti testinde kontrollere göre daha iyi performans gösterdikleri saptanmış [313]. Birkmayer ve ark. 17 Alzheimer hastasına günde 10 mg NADH tedavisi uygulamışlar. 8 ila 12 haftanın sonunda, bilişsel fonksiyonları değerlendiren mini mental state examination (MMSE) testi sonucunda kognitif fonksiyonların olumlu etkilendiği saptanmış [314]. Rainer ve ark. hastalıklarının ağırlığı hafif dereceden orta dereceye değişen 19 Alzheimer hastasına, 3 ay süreyle günde 10 mg NADH tedavisi uygulamışlar. 3 ay sonra, hastalara yapılan psikometrik testler sonucunda, NADH 'ın bilişsel fonksiyonlara etkisinin olmadığını saptamışlar [315].

Chang ve ark. 45 kişi ile tamamladıkları çalışmada 2 hafta süreyle uygulanan niasin tedavisinin, tedavi gören kişilerin açlık kan glukoz seviyelerini yükselttiğini bulmuşlar [316]. Vega ve ark. 17 kişiye 4 ay boyunca uyguladıkları günde 2 gram nikotinik asit tedavisinin, kan glukoz değerlerine etkisinin olmadığını bulmuşlar [317]. Elam ve ark. 468 kişiye uyguladıkları günde 3 gr niasin

tedavisi ile 60 hafta sonunda, kan glukoz değerlerinde hafif bir artma saptamışlardır [318]. Landau ve ark. 6 gönüllüye intravenöz yoldan, 2.8 mg/kg dozunda 4 saat süreyle nikotinik asit tedavisi uygulamışlar ve kan glukoz değerlerinde önemli düşme gözlemişler [319].

Bu çalışmada 30mg/kg ve 90 mg/kg nikotinik asit uygulanan grupların hipokampuslarındaki GLUT4 düzeyleri, 30mg/kg, 90 mg/kg ve 270 mg/kg nikotinik asit uygulanan grupların hipokampuslarındaki insülin reseptörü düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük seviyede olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). 90 mg/kg ve 270 mg/kg nikotinik asit uygulanan grupların amigdalalarındaki GLUT4 ve insülin reseptörü düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük seviyede olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Prefrontal kortekste GLUT4 ve insülin reseptörü düzeylerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Glukoz, beynin enerji üretmek için kullandığı temel kaynaktır. Kognitif işlem sırasında glukoz konsantrasyonu azalır ve spasyal bellek sürecinde glukoz kullanılır [320]. IR mRNA'ları, sıçan beyninde yaygın olarak bulunmaktadır. En yoğun olarak, cerebellar korteks ve koroid pleksusta olmak üzere, ön beyin, hipokampus, amigdala, talamus ve cerebral kortekste bulunduğu saptamışlar. İnsülinin, bilişsel performansı arttırmaktadır ve bu insülinin hipokampustaki IR ekspresyonunu arttırması ile ilgili olabilir. IR'leri ile GLUT4 birbirleri ile ilişkilidir ve beyinde birlikte bulunurlar. GLUT4'ün membrana endozitoz ve ekzositozu perifer dokularda olan endositoz ve ekzositoza benzemektedir [138, 219].

Frölich ve ark. Alzheimer ve Parkinsonlu hastaların beyninde IR'lerini düşük düzeyde bulmuşlardır [321, 322]. Schubert ve ark. nöron spesifik IR'leri, genetik olarak olmayan farelerin Morris su labirenti testinde spasyal belleklerini kontrol grubu ile aynı bulmuşlardır [323]. Bu da gelişim sırasında, hafıza oluşumunda, IR sinyallerinin asıl rolü oynamadığı, zamanla başka mekanizmalarla hafıza ve öğrenmenin telafi edildiğiyle açıklayabilir [324].

Bakirtzi ve ark. insülinin, GLUT4 translokasyonunu, PI3- kinaz yoluyla yaptığını göstermiştir [325]. PI3-kinaz/Akt yolu hücre proliferasyonunda, hücrenin canlılığını sürdürmesinde, metabolizma ve değişik hücreye spesifik yollarla besin alımında rol alır [326, 327]. Tirozin kinaz ve GPR109A reseptörlerinin ikisi de, fosforilasyondan sonra PI3-kinaz ailesinin aktiflenmesiyle protein kinaz B olarak bilinen Akt aktivasyonu takip eder [328].

Aline Couturier ve ark. tip 2 diyabet modeli obez Zucker sıçanlarda yaptıkları çalışmada, sıçanların diyetlerinde, bir gruba 30 mg/kg niasin uygulayarak kontrol grubu oluşturmuşlar, diğer gruba da 780 mg/kg niasin uygulayarak, besin ve suyla birlikte ad libitum olarak 28 gün süreyle beslemişler. Kontrol grubunun kas GLUT4 mRNA'sını 1.00 ± 0.54 , 780 mg/kg niasin uygulanan grubun GLUT4 mRNA'sını 3.29 ± 0.61 ve $p < 0.01$ olarak bulmuşlar. Sonuç olarak niasinin farmakolojik dozlarının kas dokusunun GLUT4 mikro RNA'sını arttırdığı sonucuna ulaşmışlar [12].

Glut4 mRNA ekspresyonu, ciddi insülin yetmezliğinde azalır. Bu durum, streptozosin ile yapılmış tip 1 diyabette ve açlıkta meydana gelir [185, 329]. İnsülin uygulanması, hipokampusun hücre membranına, GLUT4'ün translokasyonuna neden olur [330]. Glukoz ve insülin, spasyal bellek testinde sıçanların performansı insülinin dozlarının ters 'U' grafiği ile koreledir [225].

McNay ve ark. yalnızca GLUT4'ün bloke edilmesinin hipokampal nöronlarda glukoz kullanımını bozmadığını bulmuşlar. Bu da bazal seviyelerinde, GLUT4'ün glukoz kullanımında öne çıkan bir rolü olmadığını göstermektedir. Bu çalışma, bazalin üstündeki insülin seviyesi ve dolayısı ile GLUT4'ün, membranda bazal seviyesinin artması ile artmış bilişsel fonksiyonlarda rol aldığını gösterir [225].

Bu çalışmada gruplar arasında serumlarından bakılan insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Nidal ve ark. yaptıkları çalışmada glukoz seviyeleri 200 mg/dl'nin altında olan sıçanları diyabeti olmayan sıçanlar olarak kabul etmişlerdir [331]. Çalışmamızda nikotinik asit uygulanan gruplarla, kontrol grubundaki sıçanların glukoz seviyesi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hiçbir grup diyabet kabul edilebilecek glukoz sınırını geçmemiştir. Morris ve ark. öğrencilerle yaptıkları çalışmada, bir sağlıklı gruba glukoz diğer sağlıklı bir gruba sakkarin uygulayarak 126 mg/kg üzeri kan glukoz değerlerinin sersemliğe yol açtığı, hafızanın konsolidasyonu için konsolidasyon aşamasında, başlangıç glukoz düzeyinin 90 mg/dl ve altında olması gerektiği sonucuna varmışlar [332].

Kumar ve ark. ciddi insülin direnci ve hiperkolesterolemisi olan hastayı 8 hafta süreyle, GPR109A agonisti acipimox ile tedavi etmişler ve glukoz toleransının normale geldiğini ve insülin hassasiyetinin % 7'den % 32'ye çıktığını saptamışlar [89]. [91].

İnsülin ve analoglarının glukoz metabolizması ve insülin hassasiyeti üzerine etkileri karmaşık olup antilipolitik etkisine ve tedavinin süresine bağlıdır [93]. Periferde insülin rezistansı GLUT4'ün fonksiyonunu bozmaktadır [191, 333].

Hipokampal insulin rezistansı, bozulmuş insulin sinyali ve insülinin kan beyin bariyerinden azalmış geçişinden kaynaklanır [334].

İnsülin reseptörü ekspresyonu, beyin çoğu bölgesinde özellikle olfaktor bulbus, hipotalamus, serebral korteks ve hipokampusta tanımlanmıştır [324, 335]. Moran ve ark. tip2 diyabeti olan hastaların frontal ve temporal loblarında atrofi olduğunu saptamışlardır [336].

Bu çalışmada Morris su labirentinin testinin son gününde, platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede, nikotinik asit uygulanan gruplarla kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Grillo ve ark. hipokampal insülin reseptörlerinin down-regulasyonunun hipokampusa bağlı öğrenmeyi bozduğunu, sinaptik plastisiteyi azalttığını, glutamat reseptör alt biriminin ekspresyon ve fosforilasyonunu azalttığını bulmuşlar [337].

Diyabeti olan hayvanlarda, insülin reseptörü protein seviyeleri önemli miktarda azalmıştır. Mekanizma olarak devamlı insülin eksikliği veya hipergliseminin, insülinin reseptörüne bağlanma afinitesini azaltması olabilir [338].

Prediyabetik insülin rezistansı ve tip 2 diyabet, inflamasyon, oksidatif stres hücreleri etkiler [230]. Yüksek kalorili diyet, diyabet modeli oluşturmak için kullanılmaktadır. Stranahan ve ark. yüksek kalorili diyetin, hipokampal sinaptik plastisitede ve kognitif fonksiyonlarda bozulmaya yol açtığını saptamışlar [339].

GLUT4 seviyesi, insülin düzeyinden etkilenir. NIRKO(neuronal insülin receptor knockout) yani genetik olarak nöronlarında insülin reseptörü çıkarılmış farelerde hipotalamuslarında GLUT4 düzeyi %30 az bulunmuştur.

Vannucci ve ark. serebellum GLUT4 seviyesinin, serumdaki insülin düzeyi ile ilgili olduğunu öne sürmüşlerdir. Hipoinsülinemik, hiperglisemik STZ sıçanlarda GLUT4 düzeyinin azaldığını, obez tip 2 diyabetli genetiği değiştirilmiş db/db farelerde GLUT4 düzeyinin arttığını bulmuşlar [222].

Dresner ve ark. plazmada artmış serbest yağ asitleri düzeylerinin, insanlarda, IRS1 ilişkili PI3 kinaz aktivitesinin azalmasına yol açtığını ve glukoz transport aktivitesini inhibe etmesiyle kas dokusunda insülin rezistansına yol açtığı sonucuna ulaşmışlar [340].

Niasinin, adipositlerdeki lipid düşürücü etkisi c-AMP'nin azalması sonucunda olmakta ve hücre içi lipoliz inhibe olmakta ve dolaşıma nonesterifiye yağ asitleri salınımı azalmaktadır. Bununla birlikte uzun dönem niasin tedavisi, nonesterifiye yağ asitlerini normalleştirmekte ve mekanizması net anlaşılmayan bir yolla, insülin rezistansına yol açmaktadır [341].

Bu çalışmada, insülin düzeylerinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kahn ve ark. yaptıkları çalışmada 11 kişiye 2 hafta süreyle günde 2 gram nikotinik asit tedavisi uygulamışlar ve genç sağlıklı insanlarda insülin rezistansı geliştiğini ve serum açlık insülin seviyesinin arttığı sonucuna ulaşmışlar [342]. Chang ve ark. 45 kişiye 2 hafta süreyle günde 2 gr nikotinik asit tedavisi uygulayarak insülin sensivitesinde düşme ve açlık insülin düzeylerinde artış saptamışlar [316]. Alvarsson ve ark. 14 gün süreyle günde 2 gr niasin tedavisi uygulayarak sağlıklı kişilerde açlık insülin seviyelerinin önemli olarak değişmediğini bulmuşlar [343]. Kelly ve ark. 7 sağlıklı gönüllü kişiye 1 hafta süreyle 500mg/gün sonra 1 hafta 1000 mg/gün nikotinik asit tedavisi uygulamışlar ve 14 gün sonunda sağlıklı insanlarda açlık insülin seviyelerini önemli ölçüde değiştirmedikleri sonucuna ulaşmışlar.

Bu çalışmada, Morris su labirenti testinin ilk günündeki ve son günündeki sıçanların anksiyetesini gösteren thigmotaksis sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.. Patel ve ark. kronik beklenmeyen stresin, insülin sinyalini bozarak GLUT4 seviyesinde azalmaya neden olduğunu saptamışlar [344]. Piroli ve ark. Sprague Dawley sıçanlara, bir hafta süreyle kortikosteron uygulayarak, insülin rezistansı oluşturmuşlar. Hipokampusta, kontrollerle karşılaştırıldığında insülin reseptörü ekspresyonu değişmemiş. Bununla birlikte kontrollerle karşılaştırıldığında insülinin uyardığı insülin reseptörü fosforilasyonu, toplam Akt seviyesi ve toplam GLUT4 düzeyleri azalmış. Hipokampusta, GLUT4 translokasyonu tamamen ortadan kalkmış. Leon ve ark. sağlıklı olan ve Alzheimer hastalığı olan kişilerle yaptıkları çalışmada kortizolün hipokampusta, glukoz metabolizmasını azalttığını bulmuşlar [345]. Horner ve ark. hipokampus kültüründe, uyguladıkları kortikosteron ve deksametazonun glukoz alımını doz bağımlı olarak inhibe ettiğini bulmuşlar [346]. Kadekaro ve ark. sıçanlarda adrenalectomi yaptıktan 5 saat sonra, beyinde, özellikle locus ceruleus, hipotalamik paraventriküler nükleus,

hipokampus, median eminens, hipofiz bezinin ön lobunda glukoz kullanımı % 4 ile % 55 arasında artmış. Bu yapılar, kortikotropin releasing hormon, vazopresin ve adrenokortikotropik hormonun yapıldığı bölgelerdir. Deksametazon tedavisi ile adrenoektominin beyin glukoz metabolizması üzerine bu uyarıcı etkileri kaybolmuştur. Sonuç olarak, kortikosteroidler, adrenal bez ve beyin arasındaki negatif geribildirimde görev alan bölgelerin glukoz kullanımında inhibitör etki ortaya çıkarmaktadır ve beyin metabolizması üzerine genel bir inhibitör etkisi vardır [347].



6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Niasin, eksikliğinde ciddi hastalığa neden olabilir. Niasinin farmakolojik dozlarının lipid ve glukoz metabolizması üzerine etkileri bulunmaktadır. Farmakolojik dozlarının spasyal belleğe etkisi araştırılmıştır fakat glukoz taşıyıcısı 4 (GLUT4) üzerine etkisiyle ilgili araştırmalar daha çok adiposit ve kas dokusu üzerinedir. Niasinin, beyindeki GLUT4 üzerine etkisiyle ilgili çalışma bulunamamıştır. Bu çalışmayla nikotinik asitin spasyal belleğe etkisi ile birlikte hipokampus, amigdala ve prefrontal korteksteki GLUT4 ekspresyonunu araştırmak amaçlanmıştır. Morris su labirenti ile son gün yapılan spasyal bellek testinde, platformun olduğu kadranda geçirilen sürelerde nikotinik asit uygulanan gruplar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hipokampus ve amigdalada GLUT4 ve insülin reseptör düzeyleri kontrol grubuna göre nikotinik asit uygulanan gruplarda düşük olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Prefrontal kortekte GLUT4 ve insülin reseptörü düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. GLUT4 ve insülin reseptörlerinin hipokampus ve amigdalada anlamlı olarak düşük olması bu dokularda nikotinik asitin insülin direncine neden olduğunu düşündürmektedir. Glukoz düzeyleri kontrol grubunda nikotinik asit grubuna göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgu sıçanların diyabet olmadığını göstermektedir. İnsülin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Anksiyete GLUT4 seviyesini etkileyebilmektedir. Morris su labirenti testinin ilk denemesindeki thigmotaksis süresi anksiyeteyi yansıtmakla birlikte istatistiksel olarak gruplar arasında fark bulunmamıştır.

7.KAYNAKLAR

1. Young, G.S. and J.B. Kirkland, The role of dietary niacin intake and the adenosine-5'-diphosphate-ribosyl cyclase enzyme CD38 in spatial learning ability: is cyclic adenosine diphosphate ribose the link between diet and behaviour? *Nutrition research reviews*, 2008. 21(1): p. 42-55.
2. Green, K.N., et al., Nicotinamide restores cognition in Alzheimer's disease transgenic mice via a mechanism involving sirtuin inhibition and selective reduction of Thr231-phosphotau. *Journal of Neuroscience*, 2008. 28(45): p. 11500-11510.
3. Prousky, J., C.G. Millman, and J.B. Kirkland, Pharmacologic use of niacin. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 2011. 16(2): p. 91-101.
4. Altschul, R., A. Hoffer, and J. Stephen, Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. *Archives of Biochemistry*, 1955. 54: p. 558-559.
5. Soga, T., et al., Molecular identification of nicotinic acid receptor. *Biochemical and biophysical research communications*, 2003. 303(1): p. 364-369.
6. Wise, A., et al., Molecular identification of high and low affinity receptors for nicotinic acid. *Journal of Biological Chemistry*, 2003. 278(11): p. 9869-9874.
7. Nomura, H., B.W. Nielsen, and K. Matsushima, Molecular cloning of cDNAs encoding a LD78 receptor and putative leukocyte chemotactic peptide receptors. *International Immunology*, 1993. 5(10): p. 1239-1249.
8. Zou, X.-H., et al., The effect of 3-hydroxybutyrate methyl ester on learning and memory in mice. *Biomaterials*, 2009. 30(8): p. 1532-1541.
9. Taggart, A.K., et al., (D)- β -hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor PUMA-G. *Journal of Biological Chemistry*, 2005. 280(29): p. 26649-26652.
10. Basu, T.K., N. Makhani, and G. Sedgwick, Niacin (nicotinic acid) in non-physiological doses causes hyperhomocysteinaemia in Sprague–Dawley rats. *British Journal of Nutrition*, 2002. 87(2): p. 115-119.
11. Wong, T., L. Chan, and P. Leung, Involvement of the Niacin Receptor GPR109a in the Local Control of Glucose Uptake in Small Intestine of Type 2 Diabetic Mice. *Nutrients*, 2015. 7(9): p. 7543-7561.
12. Couturier, A., et al., Niacin in pharmacological doses alters microRNA expression in skeletal muscle of obese Zucker rats. *PloS one*, 2014. 9(5): p. e98313.
13. Leloup, C., et al., Discrete brain areas express the insulin-responsive glucose transporter GLUT4. *Molecular Brain Research*, 1996. 38(1): p. 45-53.
14. Havrankova, J., J. Roth, and M. BROWNSTEIN, Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat. *Nature*, 1978. 272(5656): p. 827.
15. Unger, J.W., J.N. Livingston, and A.M. Moss, Insulin receptors in the central nervous system: localization, signalling mechanisms and functional aspects. *Progress in neurobiology*, 1991. 36(5): p. 343-362.
16. Miller, G.A., The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological review*, 1956. 63(2): p. 81.
17. Tulving, E., Episodic and semantic memory. *Organization of memory*, 1972. 1: p. 381-403.
18. Squire, L.R. and S.M. Zola, Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1996. 93(24): p. 13515-13522.

19. Fagan, W.F., et al., Spatial memory and animal movement. *Ecology letters*, 2013. 16(10): p. 1316-1329.
20. Harris, S., *Clinical Pellagra*, St. Louis, CV Mosby Company, 1941. 6.
21. Carpenter, K., *Pellagra. Benchmark papers in Biochemistry/2*. 1981, Hutchinson Ross, Stroudsburg, PA.
22. Kirkland, J.B., Niacin, in *Handbook of vitamins*. 2010. p. 150-153.
23. Bollet, A.J., Politics and pellagra: the epidemic of pellagra in the US in the early twentieth century. *The Yale journal of biology and medicine*, 1992. 65(3): p. 211.
24. Goldberger, J., The Relation of Diet to Pellagra. *Journal of the American Medical Association*, 1922. 78(22).
25. Sebrell, W.H., History of pellagra. *Fed. Proc.*, 1981: p. 1520–1522.
26. Elvehjem, C.A., et al., Relation of nicotinic acid and nicotinic acid amide to canine black tongue. *Journal of the American Chemical Society*, 1937. 59(9): p. 1767-1768.
27. Krehl, W., L. Teply, and C. Elvehjem, Coin as an etiological factor in the production of a nicotinic acid deficiency in the rat. *Science (Washington)*, 1945. 101.
28. Spies, T.D., W.B. Bean, and W.F. Ashe, Recent advances in the treatment of pellagra and associated deficiencies. *Annals of Internal Medicine*, 1939. 12(11): p. 1830-1844.
29. Hoffer, A., Pellagra and schizophrenia. *Psychosomatics*, 1970: p. 522-525.
30. Kirkland, J.B., Niacin status, NAD distribution and ADP-ribose metabolism. *Current pharmaceutical design*, 2009. 15(1): p. 3-11.
31. Nikiforov, A., V. Kulikova, and M. Ziegler, The human NAD metabolome: functions, metabolism and compartmentalization. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 2015. 50(4): p. 284-297.
32. Anderson, K.A., et al., Metabolic control by sirtuins and other enzymes that sense NAD⁺, NADH, or their ratio. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 2017. 1858(12): p. 991-998.
33. Haigis, M.C., et al., SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic β cells. *Cell*, 2006. 126(5): p. 941-954.
34. Mao, Z., et al., SIRT6 promotes DNA repair under stress by activating PARP1. *Science*, 2011. 332(6036): p. 1443-1446.
35. Wang, Y., et al., An overview of Sirtuins as potential therapeutic target: structure, function and modulators. *European journal of medicinal chemistry*, 2018.
36. Imai, S.-i. and L. Guarente, Ten years of NAD-dependent SIR2 family deacetylases: implications for metabolic diseases. *Trends in pharmacological sciences*, 2010. 31(5): p. 212-220.
37. Manthey, K.C., et al., Riboflavin deficiency causes protein and DNA damage in HepG2 cells, triggering arrest in G1 phase of the cell cycle. *The Journal of nutritional biochemistry*, 2006. 17(4): p. 250-256.
38. Fox, K.R.a.H.C.A.M., *Biochem. Biophys. Acta*, 1974: p. 336-340.
39. Barley, J., D. Evered, and S.M. Troman, Transport of isoniazid across rat small intestine in vitro. *Biochemical pharmacology*, 1972. 21(19): p. 2660-2661.
40. Kutsky, R.J., *Handbook of vitamins and hormones*. 1973: Van Nostrand Reinhold Company.
41. Simanjuntak, M.T., et al., Carrier-mediated uptake of nicotinic acid by rat intestinal brush-border membrane vesicles and relation to monocarboxylic acid transport. *Journal of pharmacobio-dynamics*, 1990. 13(5): p. 301-309.

42. Bahn, A., et al., Identification of a new urate and high affinity nicotinate transporter, hOAT10 (SLC22A13). *Journal of Biological Chemistry*, 2008. 283(24): p. 16332-16341.
43. Gopal, E., et al., Transport of nicotinate and structurally related compounds by human SMCT1 (SLC5A8) and its relevance to drug transport in the mammalian intestinal tract. *Pharmaceutical research*, 2007. 24(3): p. 575-584.
44. Gopal, E., et al., Sodium-coupled and electrogenic transport of B-complex vitamin nicotinic acid by slc5a8, a member of the Na/glucose co-transporter gene family. *Biochemical Journal*, 2005. 388(1): p. 309-316.
45. Henderson, L.M., Niacin. *Annu. Rev. Nutr.*, 1983: p. 289-307.
46. Badawy, A.A., Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: regulatory and functional aspects. *International Journal of Tryptophan Research*, 2017. 10: p. 1178646917691938.
47. Nakamura, T., H. Shinno, and A. Ichihara, Insulin and glucagon as a new regulator system for tryptophan oxygenase activity demonstrated in primary cultured rat hepatocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 1980. 255(16): p. 7533-7535.
48. Nakamura, T., et al., Multihormonal regulation of transcription of the tryptophan 2, 3-dioxygenase gene in primary cultures of adult rat hepatocytes with special reference to the presence of a transcriptional protein mediating the action of glucocorticoids. *Journal of Biological Chemistry*, 1987. 262(2): p. 727-733.
49. Shibata, K., T. Fukuwatari, and C. Suzuki, Pharmacological doses of nicotinic acid and nicotinamide are independently metabolized in rats. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 2014. 60(2): p. 86-93.
50. Group, C.D.P.R., Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *J Am Med Assoc*, 1975. 231: p. 360-381.
51. Schein, P., The use of nicotinamide to modify the toxicity of streptozotocin diabetes without loss of antitumor activity. *Cancer Res*, 1967. 27: p. 2324-2332.
52. Shibata, K., Tryptophan-NAD metabolism in streptozotocin diabetic rats. *Agricultural and biological chemistry*, 1988. 52(8): p. 1993-1998.
53. Handler, P. and W. Dann, The inhibition of rat growth by nicotinamide. *Journal of Biological Chemistry*, 1942. 146: p. 357-368.
54. Handler, P., The effect of excessive nicotinamide feeding on rabbits and guinea pigs. *J. biol. Chem*, 1944. 154: p. 203.
55. Shibata, K. and H. Matsuo, Comparison between the metabolic fate of physiological amount of dietary nicotinic acid and nicotinamide in rats. *Agricultural and biological chemistry*, 1990. 54(1): p. 223-224.
56. Nishizuka, Y. and O. Hayaishi, Studies on the Biosynthesis of Nicotinamide Adenine Dinucleotide I. ENZYMIC SYNTHESIS OF NIACIN RIBONUCLEOTIDES FROM 3-HYDROXYANTHRANILIC ACID IN MAMMALIAN TISSUES. *Journal of Biological Chemistry*, 1963. 238(10): p. 3369-3377.
57. Ichiyama, A., et al., Studies on the Metabolism of the Benzene Ring of Tryptophan in Mammalian Tissues II. ENZYMIC FORMATION OF α -AMINOMUCONIC ACID FROM 3-HYDROXYANTHRANILIC ACID. *Journal of Biological Chemistry*, 1965. 240(2): p. 740-749.
58. Foster, J.W. and A.G. Moat, Nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis and pyridine nucleotide cycle metabolism in microbial systems. *Microbiology and molecular biology reviews*, 1980. 44(1): p. 83-105.

59. Dietrich, L., et al., Nicotinamide mononucleotide pyrophosphorylase activity in animal tissues. *Journal of Biological Chemistry*, 1966. 241(1): p. 188-191.
60. Moat, A., Biosynthesis and salvage pathways of pyridine nucleotides. *Pyridine Nucleotide Coenzymes Part a*, 1987: p. 1-24.
61. Tone, S., et al., Primary structure of human indoleamine 2, 3-dioxygenase deduced from the nucleotide sequence of its cDNA. *Nucleic acids research*, 1990. 18(2): p. 367.
62. Spector, R., Niacinamide transport through the blood-brain barrier. *Neurochemical research*, 1987. 12(1): p. 27-31.
63. Hankes, L., et al., Effect of Huntington's and Alzheimer's diseases on the transport of nicotinic acid or nicotinamide across the human blood-brain barrier, in *Kynurenine and Serotonin Pathways*. 1991, Springer. p. 675-678.
64. Carlson, L.A., Studies on the effect of nicotinic acid on catecholamine stimulated lipolysis in adipose tissue in vitro. *Acta medica scandinavica*, 1963. 173(6): p. 719-722.
65. Carlson, L.A. and L. Orö, The effect of nicotinic acid on the plasma free fatty acids demonstration of a metabolic type of sympathicolysis. *Acta medica Scandinavica*, 1962. 172(6): p. 641-645.
66. Aktories, K., G. Schultz, and K.H. Jakobs, Regulation of adenylate cyclase activity in hamster adipocytes. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 1980. 312(2): p. 167-173.
67. Aktories, K., G. Schultz, and K.H. Jakobs, Inactivation of the guanine nucleotide regulatory site mediating inhibition of the adenylate cyclase in hamster adipocytes. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 1982. 321(4): p. 247-252.
68. Tunaru, S., et al., PUMA-G and HM74 are receptors for nicotinic acid and mediate its anti-lipolytic effect. *Nature medicine*, 2003. 9(3): p. 352.
69. Schaub, A., A. Fütterer, and K. Pfeffer, PUMA-G, an IFN- γ -inducible gene in macrophages is a novel member of the seven transmembrane spanning receptor superfamily. *European journal of immunology*, 2001. 31(12): p. 3714-3725.
70. Tunaru, S., et al., Characterization of determinants of ligand binding to the nicotinic acid receptor GPR109A (HM74A/PUMA-G). *Molecular pharmacology*, 2005. 68(5): p. 1271-1280.
71. Pike, N., Flushing out the role of GPR109A (HM74A) in the clinical efficacy of nicotinic acid. *J. Clin. Invest*, 2005: p. 3400-3403.
72. Ahmed, K., S. Tunaru, and S. Offermanns, GPR109A, GPR109B and GPR81, a family of hydroxy-carboxylic acid receptors. *Trends in pharmacological sciences*, 2009. 30(11): p. 557-562.
73. Soudijn, W., I. van Wijngaarden, and A.P. IJzerman, Nicotinic acid receptor subtypes and their ligands. *Medicinal research reviews*, 2007. 27(3): p. 417-433.
74. Wang, M. and C. Fotsch, Small-molecule compounds that modulate lipolysis in adipose tissue: targeting strategies and molecular classes. *Chemistry & biology*, 2006. 13(10): p. 1019-1027.
75. LaRosa, J., et al., Acifran: a double-blind, randomized, placebo-controlled efficacy study in type IIa hyperlipoproteinemic patients. *Artery*, 1987. 14(6): p. 338-350.
76. Richman, J.G., et al., Nicotinic acid receptor agonists differentially activate downstream effectors. *Journal of Biological Chemistry*, 2007. 282(25): p. 18028-18036.

77. Walters, R.W., et al., β -Arrestin1 mediates nicotinic acid-induced flushing, but not its antilipolytic effect, in mice. *The Journal of clinical investigation*, 2009. 119(5): p. 1312-1321.
78. Fraterrigo, G., et al., Relationship between changes in plasma adiponectin concentration and insulin sensitivity after niacin therapy. *Cardiorenal medicine*, 2012. 2(3): p. 211-217.
79. Goldsmith, G.A. and S. Cordill, The vasodilating effects of nicotinic acid (relation to metabolic rate and body temperature). *American Journal of Medical Sciences*, 1943. 205: p. 204-208.
80. Benyó, Z., et al., GPR109A (PUMA-G/HM74A) mediates nicotinic acid-induced flushing. *The Journal of clinical investigation*, 2005. 115(12): p. 3634-3640.
81. Tavintharan, S. and M.L. Kashyap, The benefits of niacin in atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports*, 2001. 3(1): p. 74-82.
82. Carlson, L.A., Nicotinic acid and inhibition of fat mobilizing lipolysis. Present status of effects on lipid metabolism, in *Drugs, Lipid Metabolism, and Atherosclerosis*. 1978, Springer. p. 225-238.
83. Eklund, B., et al., Prostaglandins contribute to the vasodilation induced by nicotinic acid. *Prostaglandins*, 1979. 17(6): p. 821-830.
84. Olsson, A., et al., Prostacyclin production augmented in the short term by nicotinic acid. *The Lancet*, 1983. 322(8349): p. 565-566.
85. Morrow, J.D., W. Parsons III, and L. Roberts II, Release of markedly increased quantities of prostaglandin D2 in vivo in humans following the administration of nicotinic acid. *Prostaglandins*, 1989. 38(2): p. 263-274.
86. Kliewer, S.A., et al., A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor γ and promotes adipocyte differentiation. *Cell*, 1995. 83(5): p. 813-819.
87. Bonner, C., et al., Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nature medicine*, 2015. 21(5): p. 512.
88. Fulcher, G., et al., Metabolic effects of suppression of nonesterified fatty acid levels with acipimox in obese NIDDM subjects. *Diabetes*, 1992. 41(11): p. 1400-1408.
89. Kumar, S., et al., Suppression of non-esterified fatty acids to treat type A insulin resistance syndrome. *The Lancet*, 1994. 343(8905): p. 1073-1074.
90. Bajaj, M., et al., Sustained reduction in plasma free fatty acid concentration improves insulin action without altering plasma adipocytokine levels in subjects with strong family history of type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004. 89(9): p. 4649-4655.
91. Garg, A. and S.M. Grundy, Nicotinic acid as therapy for dyslipidemia in non—insulin-dependent diabetes mellitus. *Jama*, 1990. 264(6): p. 723-726.
92. Shibata, Y., On the regulation of tryptophan metabolism" via" kynurenine. *Acta vitaminologica et enzymologica*, 1978. 32(5-6): p. 195-207.
93. Offermanns, S., The nicotinic acid receptor GPR109A (HM74A or PUMA-G) as a new therapeutic target. *Trends in pharmacological sciences*, 2006. 27(7): p. 384-390.
94. Gasperi, V., et al., Niacin in the Central Nervous System: An Update of Biological Aspects and Clinical Applications. *International journal of molecular sciences*, 2019. 20(4): p. 974.
95. Prakash, R., et al., Rapid resolution of delusional parasitosis in pellagra with niacin augmentation therapy. *General hospital psychiatry*, 2008. 30(6): p. 581-584.

96. Organization, W.H., Pellagra and its prevention and control in major emergencies. 2000, Geneva: World Health Organization.
97. Griffin, S.M., et al., Nicotinamide promotes neuronal differentiation of mouse embryonic stem cells in vitro. 2013, LWW.
98. Griffin, S.M., et al., Nicotinamide alone accelerates the conversion of mouse embryonic stem cells into mature neuronal populations. *PloS one*, 2017. 12(8): p. e0183358.
99. Rezaq, S. and A.A. Abdel-Rahman, Central GPR109A activation mediates glutamate-dependent pressor response in conscious rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2016. 356(2): p. 456-465.
100. Senior, B. and L. Loridan, Direct regulatory effect of ketones on lipolysis and on glucose concentrations in man. *Nature*, 1968. 219(5149): p. 83.
101. Babcock, J.W., The prevalence and psychology of pellagra. *American Journal of Psychiatry*, 1911. 67(3): p. 517-540.
102. Hoffer, A., et al., Treatment of schizophrenia with nicotinic acid and nicotinamide. *Journal of Clinical & Experimental Psychopathology*, 1957.
103. Hoffer, A., *Niacin Therapy in Psychiatry*. 1962: Ch. C. Thomas.
104. Badawy, A.A.-B. and M. Evans, The regulation of rat liver tryptophan pyrrolase activity by reduced nicotinamide-adenine dinucleotide (phosphate). *Experiments with glucose and nicotinamide. Biochemical Journal*, 1976. 156(2): p. 381-390.
105. Schwarcz, R., et al., Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 2001. 50(7): p. 521-530.
106. Miller, C.L., et al., Expression of the kynurenine pathway enzyme tryptophan 2, 3-dioxygenase is increased in the frontal cortex of individuals with schizophrenia. *Neurobiology of disease*, 2004. 15(3): p. 618-629.
107. Miller, C.L., et al., Upregulation of the initiating step of the kynurenine pathway in postmortem anterior cingulate cortex from individuals with schizophrenia and bipolar disorder. *Brain research*, 2006. 1073: p. 25-37.
108. Atlas, A., et al., Acute psychotic symptoms in HIV-1 infected patients are associated with increased levels of kynurenic acid in cerebrospinal fluid. *Brain, behavior, and immunity*, 2007. 21(1): p. 86-91.
109. Torhan, A.S., et al., Cloning and characterization of the hamster and guinea pig nicotinic acid receptors. *Journal of lipid research*, 2007. 48(9): p. 2065-2071.
110. Cao, B., et al., Association between B vitamins and schizophrenia: A population-based case-control study. *Psychiatry research*, 2018. 259: p. 501-505.
111. Wonodi, I. and R. Schwarcz, Cortical kynurenine pathway metabolism: a novel target for cognitive enhancement in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 2010. 36(2): p. 211-218.
112. Savitz, J., et al., Putative neuroprotective and neurotoxic kynurenine pathway metabolites are associated with hippocampal and amygdalar volumes in subjects with major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2015. 40(2): p. 463.
113. Jonsson, B., Nicotinic Acid Long-Term Effectiveness in a Patient with Bipolar Type II Disorder: A Case of Vitamin Dependency. *Nutrients*, 2018. 10(2): p. 134.
114. Morris, M.C., et al., Dietary niacin and the risk of incident Alzheimer's disease and of cognitive decline. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2004. 75(8): p. 1093-1099.
115. Kerr, J.S., et al., Mitophagy and Alzheimer's disease: cellular and molecular mechanisms. *Trends in neurosciences*, 2017. 40(3): p. 151-166.

116. Verdin, E., NAD⁺ in aging, metabolism, and neurodegeneration. *Science*, 2015. 350(6265): p. 1208-1213.
117. Hou, Y.L., S.; Cordonnier, S.; Wang, Y.; Croteau, D.L.; Zavala, E.; Zhang, Y.; Moritoh, K.; O'Connell, J.F.; Baptiste, B.A.; 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.*, 2018: p. 1876–1885.
118. Wencel, P.L., et al., Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase-1 enhances gene expression of selected sirtuins and APP cleaving enzymes in amyloid beta cytotoxicity. *Molecular neurobiology*, 2018. 55(6): p. 4612-4623.
119. Wakade, C., et al., Upregulation of GPR109A in Parkinson's disease. *PLoS One*, 2014. 9(10): p. e109818.
120. Rizzoli, P.M., W.J., Headache. *Am. J. Med.*, 2018. 131: p. 17-24.
121. Yorns Jr, W.R. and H.H. Hardison. Mitochondrial dysfunction in migraine. in *Seminars in pediatric neurology*. 2013. Elsevier.
122. Neri, M.F., A.; Milic, M.; Valdiglesias, V.; Fini, M.; Bonassi, S.; Barbanti, P., A Meta-Analysis of Biomarkers Related to Oxidative Stress and Nitric Oxide Pathway in Migraine. *Cephalalgia*, 2015.
123. Hardison, W.R.Y., H.H., Jr., Mitochondrial Dysfunction in Migraine. *Semin. Pediatr. Neurol.*, 2013: p. 188–193.
124. Ryou, M.-g. and R.T. Mallet, An In Vitro Oxygen–Glucose Deprivation Model for Studying Ischemia–Reperfusion Injury of Neuronal Cells, in *Traumatic and Ischemic Injury*. 2018, Springer. p. 229-235.
125. Martin, E., R.E. Rosenthal, and G. Fiskum, Pyruvate dehydrogenase complex: metabolic link to ischemic brain injury and target of oxidative stress. *Journal of neuroscience research*, 2005. 79(1-2): p. 240-247.
126. Shetty, P.K., F. Galeffi, and D.A. Turner, Nicotinamide pre-treatment ameliorates NAD (H) hyperoxidation and improves neuronal function after severe hypoxia. *Neurobiology of disease*, 2014. 62: p. 469-478.
127. Mandrup-Poulsen, T., et al., Nicotinamide treatment in the prevention of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism reviews*, 1993. 9(4): p. 295-309.
128. Burkart, V., et al., Mice lacking the poly (ADP-ribose) polymerase gene are resistant to pancreatic beta-cell destruction and diabetes development induced by streptozocin. *Nature medicine*, 1999. 5(3): p. 314.
129. Kolb, H. and V. Burkart, Nicotinamide in type 1 diabetes. *Diabetes care*, 1999. 22: p. B16.
130. Knip, M., et al., Safety of high-dose nicotinamide: a review. *Diabetologia*, 2000. 43(11): p. 1337-1345.
131. Anonymous, Niacinamide. *Merck and Co*, 1989. 11: p. 1025-1026.
132. Capuzzi, D.M., et al., Efficacy and safety of an extended-release niacin (Niaspan): a long-term study. *The American journal of cardiology*, 1998. 82(12): p. 74U-81U.
133. Winter, S.L. and J.L. Boyer, Hepatic toxicity from large doses of vitamin B3 (nicotinamide). *New England Journal of Medicine*, 1973. 289(22): p. 1180-1182.
134. Baldwin, J.M., J.C. Gorga, and G.E. Lienhard, The monosaccharide transporter of the human erythrocyte. Transport activity upon reconstitution. *Journal of Biological Chemistry*, 1981. 256(8): p. 3685-3689.

135. Kasahara, M. and P.C. Hinkle, Reconstitution and purification of the D-glucose transport protein from human erythrocytes, in *Biochemistry of Membrane Transport*. 1977, Springer. p. 346-350.
136. Uldry, M. and B. Thorens, The SLC2 family of facilitated hexose and polyol transporters. *Pflügers Archiv*, 2004. 447(5): p. 480-489.
137. Duelli, R. and W. Kuschinsky, Brain glucose transporters: relationship to local energy demand. *Physiology*, 2001. 16(2): p. 71-76.
138. McEwen, B.S. and L.P. Reagan, Glucose transporter expression in the central nervous system: relationship to synaptic function. *European journal of pharmacology*, 2004. 490(1-3): p. 13-24.
139. Joost, H.-G., et al., Nomenclature of the GLUT/SLC2A family of sugar/polyol transport facilitators. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 2002. 282(4): p. E974-E976.
140. Ganapathy, V., M. Thangaraju, and P.D. Prasad, Nutrient transporters in cancer: relevance to Warburg hypothesis and beyond. *Pharmacology & therapeutics*, 2009. 121(1): p. 29-40.
141. Thorens, B., Molecular and Cellular Physiology of GLUT-2, a High-Km Facilitated Diffusion Glucose Transporter, in *International review of cytology*. 1992, Elsevier. p. 209-238.
142. Thorens, B., et al., Reduced expression of the liver/beta-cell glucose transporter isoform in glucose-insensitive pancreatic beta cells of diabetic rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1990. 87(17): p. 6492-6496.
143. Kellett, G.L., et al., Sugar absorption in the intestine: the role of GLUT2. *Annu. Rev. Nutr.*, 2008. 28: p. 35-54.
144. Marty, N., M. Dallaporta, and B. Thorens, Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis. *Physiology*, 2007. 22(4): p. 241-251.
145. James, D.E., et al., Insulin-regulatable tissues express a unique insulin-sensitive glucose transport protein. *Nature*, 1988. 333(6169): p. 183.
146. Matsuo, H., et al., Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *The American Journal of Human Genetics*, 2008. 83(6): p. 744-751.
147. Maher, F., S. Vannucci, and I. Simpson, Glucose transporter proteins in brain. *The FASEB Journal*, 1994. 8(13): p. 1003-1011.
148. Shepherd, P.R. and B.B. Kahn, Glucose transporters and insulin action—implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 1999. 341(4): p. 248-257.
149. Vannucci, S.J., F. Maher, and I.A. Simpson, Glucose transporter proteins in brain: delivery of glucose to neurons and glia. *Glia*, 1997. 21(1): p. 2-21.
150. Lund-Andersen, H., Transport of glucose from blood to brain. *Physiological reviews*, 1979. 59(2): p. 305-352.
151. Pardridge, W.M., Brain metabolism: a perspective from the blood-brain barrier. *Physiological reviews*, 1983. 63(4): p. 1481-1535.
152. Farrell, C.L. and W.M. Pardridge, Blood-brain barrier glucose transporter is asymmetrically distributed on brain capillary endothelial luminal and abluminal membranes: an electron microscopic immunogold study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1991. 88(13): p. 5779.
153. Gerhart, D., et al., Glucose transporter localization in brain using light and electron immunocytochemistry. *Journal of neuroscience research*, 1989. 22(4): p. 464-472.

154. Kasanicki, M., et al., Immunocytochemical localization of the glucose-transport protein in mammalian brain capillaries. *The Histochemical Journal*, 1989. 21(1): p. 47-51.
155. Levin, B.E., A.A. Dunn-Meynell, and V.H. Routh, Brain glucosensing and the K ATP channel. *Nature neuroscience*, 2001. 4(5): p. 459.
156. Miki, T., et al., ATP-sensitive K⁺ channels in the hypothalamus are essential for the maintenance of glucose homeostasis. *Nature neuroscience*, 2001. 4(5): p. 507.
157. Nagamatsu, S., et al., Neuron-specific glucose transporter (NSGT): CNS distribution of GLUT3 rat glucose transporter (RGT3) in rat central neurons. *Febs Letters*, 1993. 334(3): p. 289-295.
158. Leino, R., et al., Ultrastructural localization of GLUT 1 and GLUT 3 glucose transporters in rat brain. *Journal of neuroscience research*, 1997. 49(5): p. 617-626.
159. Birnbaum, M.J., Identification of a novel gene encoding an insulin-responsive glucose transporter protein. *Cell*, 1989. 57(2): p. 305-315.
160. Charron, M.J., et al., A glucose transport protein expressed predominately in insulin-responsive tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1989. 86(8): p. 2535-2539.
161. Saltiel, A.R. and J.E. Pessin, Insulin signaling pathways in time and space. *Trends in cell biology*, 2002. 12(2): p. 65-71.
162. El Messari, S., et al., Immunocytochemical localization of the insulin-responsive glucose transporter 4 (Glut4) in the rat central nervous system. *Journal of Comparative Neurology*, 1998. 399(4): p. 492-512.
163. Watson, R.T. and J.E. Pessin, Subcellular compartmentalization and trafficking of the insulin-responsive glucose transporter, GLUT4. *Experimental cell research*, 2001. 271(1): p. 75-83.
164. Piroli, G.G., et al., Peripheral glucose administration stimulates the translocation of GLUT8 glucose transporter to the endoplasmic reticulum in the rat hippocampus. *Journal of Comparative Neurology*, 2002. 452(2): p. 103-114.
165. Shepherd, P.R., et al., Human small intestine facilitative fructose/glucose transporter (GLUT5) is also present in insulin-responsive tissues and brain: Investigation of biochemical characteristics and translocation. *Diabetes*, 1992. 41(10): p. 1360-1365.
166. Burant, C.F., et al., Fructose transporter in human spermatozoa and small intestine is GLUT5. *Journal of Biological Chemistry*, 1992. 267(21): p. 14523-14526.
167. Payne, J., et al., Glucose transporter Glut 5 expression in microglial cells. *Glia*, 1997. 21(3): p. 327-331.
168. Sasaki, A., et al., Antiserum against human glucose transporter 5 is highly specific for microglia among cells of the mononuclear phagocyte system. *Neuroscience letters*, 2003. 338(1): p. 17-20.
169. Doege, H., et al., GLUT8, a novel member of the sugar transport facilitator family with glucose transport activity. *Journal of Biological Chemistry*, 2000. 275(21): p. 16275-16280.
170. Ibberson, M., M. Uldry, and B. Thorens, GLUTX1, a novel mammalian glucose transporter expressed in the central nervous system and insulin-sensitive tissues. *Journal of Biological Chemistry*, 2000. 275(7): p. 4607-4612.
171. Reagan, L.P., et al., Localization and regulation of GLUTx1 glucose transporter in the hippocampus of streptozotocin diabetic rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001. 98(5): p. 2820-2825.

172. Reagan, L.P., et al., GLUT8 glucose transporter is localized to excitatory and inhibitory neurons in the rat hippocampus. *Brain research*, 2002. 932(1-2): p. 129-134.
173. Biessels, G.-J., et al., Place learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*, 1996. 45(9): p. 1259-1266.
174. Magariños, A.M. and B.S. McEwen, Experimental diabetes in rats causes hippocampal dendritic and synaptic reorganization and increased glucocorticoid reactivity to stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2000. 97(20): p. 11056-11061.
175. Park, C., Cognitive effects of insulin in the central nervous system. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2001. 25(4): p. 311-323.
176. Schwartz, M.W., et al., Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocrine reviews*, 1992. 13(3): p. 387-414.
177. Zhao, W., et al., Brain insulin receptors and spatial memory correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats. *Journal of Biological Chemistry*, 1999. 274(49): p. 34893-34902.
178. El Messari, S.d., et al., Expression of insulin-responsive glucose transporter GLUT4 mRNA in the rat brain and spinal cord: an in situ hybridization study. *Journal of chemical neuroanatomy*, 2002. 24(4): p. 225-242.
179. Koneru, S., et al., Redox regulation of ischemic preconditioning is mediated by the differential activation of caveolins and their association with eNOS and GLUT-4. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2007. 292(5): p. H2060-H2072.
180. Sun, D., et al., Ischemia induces translocation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT4 to the plasma membrane of cardiac myocytes. *Circulation*, 1994. 89(2): p. 793-798.
181. Penumathsa, S.V., et al., Niacin bound chromium treatment induces myocardial Glut-4 translocation and caveolar interaction via Akt, AMPK and eNOS phosphorylation in streptozotocin induced diabetic rats after ischemia-reperfusion injury. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2009. 1792(1): p. 39-48.
182. Chen, Z.-P., et al., AMP-activated protein kinase phosphorylation of endothelial NO synthase. *FEBS letters*, 1999. 443(3): p. 285-289.
183. Ducluzeau, P.-H., et al., Functional consequence of targeting protein kinase B/Akt to GLUT4 vesicles. *Journal of Cell Science*, 2002. 115(14): p. 2857-2866.
184. Hill, M.M., et al., A role for protein kinase B β /Akt2 in insulin-stimulated GLUT4 translocation in adipocytes. *Molecular and cellular biology*, 1999. 19(11): p. 7771-7781.
185. Olson, A.L., Regulation of GLUT4 Transcription and Gene Expression. *Current Medicinal Chemistry-Immunology, Endocrine & Metabolic Agents*, 2005. 5(2): p. 219-225.
186. Olson, A.L. and J.E. Pessin, Transcriptional regulation of the human GLUT4 gene promoter in diabetic transgenic mice. *Journal of Biological Chemistry*, 1995. 270(40): p. 23491-23495.
187. Holmes, B.F., et al., AMP kinase is not required for the GLUT4 response to exercise and denervation in skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2004. 287(4): p. E739-E743.
188. Dugani, C.B. and A. Klip, Glucose transporter 4: cycling, compartments and controversies: Third in the Cycles Review Series. *EMBO reports*, 2005. 6(12): p. 1137-1142.

189. Saltiel, A.R. and C.R. Kahn, Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 2001. 414(6865): p. 799.
190. Kraegen, E.W., et al., Dose-response curves for in vivo insulin sensitivity in individual tissues in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 1985. 248(3): p. E353-E362.
191. Zisman, A., et al., Targeted disruption of the glucose transporter 4 selectively in muscle causes insulin resistance and glucose intolerance. *Nature medicine*, 2000. 6(8): p. 924.
192. Abel, E.D., et al., Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature*, 2001. 409(6821): p. 729.
193. Watson, R.T., M. Kanzaki, and J.E. Pessin, Regulated membrane trafficking of the insulin-responsive glucose transporter 4 in adipocytes. *Endocrine reviews*, 2004. 25(2): p. 177-204.
194. Bryant, N.J., R. Govers, and D.E. James, Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2002. 3(4): p. 267.
195. Rudich, A. and A. Klip, Push/pull mechanisms of GLUT4 traffic in muscle cells. *Acta physiologica Scandinavica*, 2003. 178(4): p. 297-308.
196. Satoh, S., et al., Use of bismannose photolabel to elucidate insulin-regulated GLUT4 subcellular trafficking kinetics in rat adipose cells. Evidence that exocytosis is a critical site of hormone action. *Journal of Biological Chemistry*, 1993. 268(24): p. 17820-17829.
197. Li, D., et al., Hyperosmolarity reduces GLUT4 endocytosis and increases its exocytosis from a VAMP2-independent pool in l6 muscle cells. *Journal of Biological Chemistry*, 2001. 276(25): p. 22883-22891.
198. Zeigerer, A., et al., GLUT4 retention in adipocytes requires two intracellular insulin-regulated transport steps. *Molecular biology of the cell*, 2002. 13(7): p. 2421-2435.
199. Evans, R.D., et al., Myosin-Va and dynamic actin oppose microtubules to drive long-range organelle transport. *Current Biology*, 2014. 24(15): p. 1743-1750.
200. Lin, S.X., et al., Rme-1 regulates the distribution and function of the endocytic recycling compartment in mammalian cells. *Nature cell biology*, 2001. 3(6): p. 567.
201. Caplan, S., et al., A tubular EHD1-containing compartment involved in the recycling of major histocompatibility complex class I molecules to the plasma membrane. *The EMBO journal*, 2002. 21(11): p. 2557-2567.
202. Li, L.V. and K.V. Kandror, GGA adaptors mediate insulin-responsive trafficking of GLUT4 in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes*, 2005. 54: p. A316.
203. Ishiki, M. and A. Klip, Minireview: recent developments in the regulation of glucose transporter-4 traffic: new signals, locations, and partners. *Endocrinology*, 2005. 146(12): p. 5071-5078.
204. Gerozissis, K., Brain insulin, energy and glucose homeostasis; genes, environment and metabolic pathologies. *European journal of pharmacology*, 2008. 585(1): p. 38-49.
205. Zhao, W.-Q. and D.L. Alkon, Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Molecular and cellular endocrinology*, 2001. 177(1-2): p. 125-134.
206. Wozniak, M., et al., The cellular and physiological actions of insulin in the central nervous system. *Neurochemistry international*, 1993. 22(1): p. 1-10.
207. Devaskar, S.U., et al., Insulin II gene expression in rat central nervous system. *Regulatory peptides*, 1993. 48(1-2): p. 55-63.

208. Strubbe, J., D. Porte Jr, and S. Woods, Insulin responses and glucose levels in plasma and cerebrospinal fluid during fasting and refeeding in the rat. *Physiology & behavior*, 1988. 44(2): p. 205-208.
209. Wallum, B., et al., Cerebrospinal fluid insulin levels increase during intravenous insulin infusions in man. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1987. 64(1): p. 190-194.
210. Genders, A.J., et al., Endothelial cells actively concentrate insulin during its transendothelial transport. *Microcirculation*, 2013. 20(5): p. 434-439.
211. Iliff, J.J., et al., A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Science translational medicine*, 2012. 4(147): p. 147ra111-147ra111.
212. Niswender, K.D., et al., Insulin activation of phosphatidylinositol 3-kinase in the hypothalamic arcuate nucleus: a key mediator of insulin-induced anorexia. *Diabetes*, 2003. 52(2): p. 227-231.
213. Plum, L., B.F. Belgardt, and J.C. Brüning, Central insulin action in energy and glucose homeostasis. *The Journal of clinical investigation*, 2006. 116(7): p. 1761-1766.
214. Chiu, S.-L. and H.T. Cline, Insulin receptor signaling in the development of neuronal structure and function. *Neural development*, 2010. 5(1): p. 7.
215. Beattie, E.C., et al., Regulation of AMPA receptor endocytosis by a signaling mechanism shared with LTD. *Nature neuroscience*, 2000. 3(12): p. 1291.
216. Lin, J.W., et al., Distinct molecular mechanisms and divergent endocytotic pathways of AMPA receptor internalization. *Nature neuroscience*, 2000. 3(12): p. 1282.
217. Withers, D.J., et al., Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature*, 1998. 391(6670): p. 900.
218. Higaki, Y., et al., Insulin receptor substrate-2 is not necessary for insulin-and exercise-stimulated glucose transport in skeletal muscle. *Journal of Biological Chemistry*, 1999. 274(30): p. 20791-20795.
219. Piroli, G.G., et al., Corticosterone impairs insulin-stimulated translocation of GLUT4 in the rat hippocampus. *Neuroendocrinology*, 2007. 85(2): p. 71-80.
220. Grillo, C., et al., Insulin-stimulated translocation of GLUT4 to the plasma membrane in rat hippocampus is PI3-kinase dependent. *Brain research*, 2009. 1296: p. 35-45.
221. Diggs-Andrews, K.A., et al., Brain insulin action regulates hypothalamic glucose sensing and the counterregulatory response to hypoglycemia. *Diabetes*, 2010. 59(9): p. 2271-2280.
222. Vannucci, S.J., et al., GLUT4 glucose transporter expression in rodent brain: effect of diabetes. *Brain research*, 1998. 797(1): p. 1-11.
223. Reno, C.M., et al., Brain GLUT4 knockout mice have impaired glucose tolerance, decreased insulin sensitivity, and impaired hypoglycemic counterregulation. *Diabetes*, 2017. 66(3): p. 587-597.
224. Mueckler, M., Facilitative glucose transporters. *European journal of biochemistry*, 1994. 219(3): p. 713-725.
225. McNay, E.C., et al., Hippocampal memory processes are modulated by insulin and high-fat-induced insulin resistance. *Neurobiology of learning and memory*, 2010. 93(4): p. 546-553.

226. McNay, E.C. and A.K. Recknagel, Reprint of: 'Brain insulin signaling: A key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes'. *Neurobiology of learning and memory*, 2011. 96(4): p. 517-528.
227. Wrighten, S.A., et al., A look inside the diabetic brain: Contributors to diabetes-induced brain aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2009. 1792(5): p. 444-453.
228. Gregg, E.W., et al., Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? *Archives of internal medicine*, 2000. 160(2): p. 174-180.
229. Elias, P.K., et al., NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance: the Framingham Study. *Diabetes care*, 1997. 20(9): p. 1388-1395.
230. Biessels, G.J. and L.P. Reagan, Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*, 2015. 16(11): p. 660.
231. Kim E. Barrett , B.a.S.M.B., By (author) Scott Boitano , By (author) Heddwen L. Brooks, *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*, ed. H. Gökbel. 2015: Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.
232. Staddon, J.E. and D.T. Cerutti, Operant conditioning. *Annual review of psychology*, 2003. 54(1): p. 115-144.
233. Hudspeth, A.J., et al., *Principles of neural science*. 2013: McGraw-Hill, Health Professions Division.
234. Paxinos, G. and C. Watson, *The rat brain in stereotaxic coordinates: hard cover edition*. 2006: Elsevier.
235. Witter, M.P., et al., Functional organization of the extrinsic and intrinsic circuitry of the parahippocampal region. *Progress in neurobiology*, 1989. 33(3): p. 161-253.
236. Elul, R., Regional differences in the hippocampus of the cat. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1964. 16(5): p. 470-488.
237. Racine, R., P.A. Rose, and W. Burnham, Afterdischarge thresholds and kindling rates in dorsal and ventral hippocampus and dentate gyrus. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 1977. 4(4): p. 273-278.
238. Lorente de Nó, R., Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system. *Journal für Psychologie und Neurologie*, 1934.
239. Ramón y Cajal, S., *The structure of Ammon's horn*. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1968.
240. Rosene, D.L. and G.W. Van Hoesen, The hippocampal formation of the primate brain, in *Cerebral cortex*. 1987, Springer. p. 345-456.
241. Lothman, E.W., E.H. Bertram III, and J.L. Stringer, Functional anatomy of hippocampal seizures. *Progress in neurobiology*, 1991. 37(1): p. 1-82.
242. Songur A, Ö.O., Sarsılmaz M, *Hipokampus*. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 21(5): p. 427-431.
243. Suzuki, M., et al., Male-specific volume expansion of the human hippocampus during adolescence. *Cerebral Cortex*, 2004. 15(2): p. 187-193.
244. Amaral, D.G., A Golgi study of cell types in the hilar region of the hippocampus in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 1978. 182(5): p. 851-914.
245. Bakst, I. and D.G. Amaral, The distribution of acetylcholinesterase in the hippocampal formation of the monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 1984. 225(3): p. 344-371.
246. Sloviter, R.S. and G. Nilaver, Immunocytochemical localization of GABA-, cholecystokinin-, vasoactive intestinal polypeptide-, and somatostatin-like

- immunoreactivity in the area dentata and hippocampus of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 1987. 256(1): p. 42-60.
247. Chronister, R. and L. White, Fiberarchitecture of the hippocampal formation: anatomy, projections, and structural significance, in *The hippocampus*. 1975, Springer. p. 9-39.
 248. Amaral, D.G., R. Insausti, and W. Cowan, The entorhinal cortex of the monkey: I. Cytoarchitectonic organization. *Journal of Comparative Neurology*, 1987. 264(3): p. 326-355.
 249. de Lorente, N.R., Studies on the structure of the cerebral cortex,. I: the area entorhinalis. *J Psychol Neurol*, 1933. 45: p. 381-438.
 250. Cajal, S.R., *Studies on the Cerebral Cortex: Limbic Structures*. 1955: Year Book Publishers.
 251. Amaral, D.G. and M.P. Witter, The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience*, 1989. 31(3): p. 571-591.
 252. Andersen, P., T. Bliss, and K.K. Skrede, Lamellar organization of hippocampal excitatory pathways. *Experimental brain research*, 1971. 13(2): p. 222-238.
 253. Sendrowski, K. and W. Sobaniec, Hippocampus, hippocampal sclerosis and epilepsy. *Pharmacological Reports*, 2013. 65(3): p. 555-565.
 254. Saransaari, P. and S.S. Oja, Taurine release from the developing and ageing hippocampus: stimulation by agonists of ionotropic glutamate receptors. *Mechanisms of ageing and development*, 1997. 99(3): p. 219-232.
 255. Zhang, S.-J., et al., Functional connectivity of the entorhinal–hippocampal space circuit. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2014. 369(1635): p. 20120516.
 256. Woollett, K. and E.A. Maguire, Exploring anterograde associative memory in London taxi drivers. *Neuroreport*, 2012. 23(15): p. 885.
 257. O'Keefe, J. and J. Dostrovsky, The hippocampus as a spatial map: preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain research*, 1971.
 258. Moser, E.I., E. Kropff, and M.-B. Moser, Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2008. 31: p. 69-89.
 259. Rowland, D.C. and M.-B. Moser, Time finds its place in the hippocampus. *Neuron*, 2013. 78(6): p. 953-954.
 260. Papez, J.W., A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 1937. 38(4): p. 725-743.
 261. İZCİ, Y. and Y.C. ERBAŞ, Hipokampus: Yapısı ve Fonksiyonları. *Türk Nöroşir Derg*, 2015. 25(3): p. 287-95.
 262. Darwin, C., 1965. *The expression of the emotions in man and animals*. London, UK: John Marry, 1872.
 263. Cannon, W.B., The James-Lange theory of emotions: A critical examination and an alternative theory. *The American journal of psychology*, 1927. 39(1/4): p. 106-124.
 264. Lean Mc, P., Psychosomatic disease and the visceral brain. *Psychosomatic Medicine*, 1949. 11.
 265. McDonald, A.J., Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Progress in neurobiology*, 1998. 55(3): p. 257-332.
 266. Pitkanen, A., Connectivity of the rat amygdaloid complex. *The amygdala, a functional analysis*, 2000.

267. Amaral, D.G. and R. Insausti, Retrograde transport of D-[3 H]-aspartate injected into the monkey amygdaloid complex. *Experimental brain research*, 1992. 88(2): p. 375-388.
268. Nutt, D.J. and A.L. Malizia, New insights into the role of the GABA A-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 2001. 179(5): p. 390-396.
269. Canteras, N. and L. Swanson, Projections of the ventral subiculum to the amygdala, septum, and hypothalamus: a PHAL anterograde tract-tracing study in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 1992. 324(2): p. 180-194.
270. Smith, Y. and D. Pare, Intra-amygdaloid projections of the lateral nucleus in the cat: PHA-L anterograde labeling combined with postembedding GABA and glutamate immunocytochemistry. *Journal of Comparative Neurology*, 1994. 342(2): p. 232-248.
271. Farb, C., C. Aoki, and J. Ledoux, Differential localization of NMDA and AMPA receptor subunits in the lateral and basal nuclei of the amygdala: a light and electron microscopic study. *Journal of Comparative Neurology*, 1995. 362(1): p. 86-108.
272. Farb, C.R. and J.E. Ledoux, NMDA and AMPA receptors in the lateral nucleus of the amygdala are postsynaptic to auditory thalamic afferents. *Synapse*, 1997. 27(2): p. 106-121.
273. Farb, C.R. and J. Ledoux, Afferents from rat temporal cortex synapse on lateral amygdala neurons that express NMDA and AMPA receptors. *Synapse*, 1999. 33(3): p. 218-229.
274. Sugita, S., K.-Z. Shen, and R. North, 5-hydroxytryptamine is a fast excitatory transmitter at 5-HT₃ receptors in rat amygdala. *Neuron*, 1992. 8(1): p. 199-203.
275. LOPEZ, D. and M.S. ARMENTIA. P. Excitatory projections to the central lateral nucleus of the amygdala in the rat. in *Soc Neurosci Abstr.* 2001.
276. Royer, S., M. Martina, and D. Pare, An inhibitory interface gates impulse traffic between the input and output stations of the amygdala. *Journal of neuroscience*, 1999. 19(23): p. 10575-10583.
277. Neugebauer, V., et al., Cocaine and kindling alter the sensitivity of group II and III metabotropic glutamate receptors in the central amygdala. *Journal of Neurophysiology*, 2000. 84(2): p. 759-770.
278. Whiting, P.J., R.M. McKernan, and K.A. Wafford, Structure and pharmacology of vertebrate GABA_A receptor subtypes, in *International review of neurobiology*. 1995, Elsevier. p. 95-138.
279. Hall, E., The amygdala of the cat: a Golgi study. *Zeitschrift für Zellforschung und mikroskopische Anatomie*, 1972. 134(4): p. 439-458.
280. McDonald, A.J., Cytoarchitecture of the central amygdaloid nucleus of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 1982. 208(4): p. 401-418.
281. Weiskrantz, L., Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys. *Journal of comparative and physiological psychology*, 1956. 49(4): p. 381.
282. Zola-Morgan, S., et al., Independence of memory functions and emotional behavior: separate contributions of the hippocampal formation and the amygdala. *Hippocampus*, 1991. 1(2): p. 207-220.
283. Chapman, W.P., et al., Physiological evidence concerning importance of the amygdaloid nuclear region in the integration of circulatory function and emotion in man. *Science*, 1954.
284. GLOOR, P., Experiential phenomena of temporal lobe epilepsy: facts and hypotheses. *Brain*, 1990. 113(6): p. 1673-1694.

285. McGaugh, J., Amygdala: role in modulation of memory storage. The amygdala: A functional analysis, 2000.
286. Putz, R., Sobotta-Anatomie des Menschen: Der komplette Atlas in einem Band| Allgemeine Anatomie-Bewegungsapparat-Innere Organe-Neuroanatomie. 2007: Elsevier, Urban & Fischer.
287. ROSE, J.E. and C.N. WOOLSEY, The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat. Research Publications-Association for Research in Nervous and Mental Disease, 1948. 27: p. 210-232.
288. Uylings, H.B. and C.G. van Eden, Qualitative and quantitative comparison of the prefrontal cortex in rat and in primates, including humans, in Progress in brain research. 1991, Elsevier. p. 31-62.
289. Groenewegen, H.J. and H.B. Uylings, The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information, in Progress in brain research. 2000, Elsevier. p. 3-28.
290. Goldman-Rakic, P.S., Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. Comprehensive Physiology, 2011: p. 373-417.
291. JM, F., The Prefrontal Cortex. 2008, Academic Press: London. p. 424.
292. Yeterian, E.H., et al., The cortical connectivity of the prefrontal cortex in the monkey brain. Cortex, 2012. 48(1): p. 58-81.
293. Abernathy, K., L.J. Chandler, and J.J. Woodward, Alcohol and the prefrontal cortex, in International review of neurobiology. 2010, Elsevier. p. 289-320.
294. Simons, J.S. and H.J. Spiers, Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. Nature reviews neuroscience, 2003. 4(8): p. 637.
295. Miller, E.K. and J.D. Cohen, An integrative theory of prefrontal cortex function. Annual review of neuroscience, 2001. 24(1): p. 167-202.
296. Córcoles-Parada, M., et al., Anatomical segmentation of the human medial prefrontal cortex. Journal of Comparative Neurology, 2017. 525(10): p. 2376-2393.
297. Goel, V., et al., Lesions to polar/orbital prefrontal cortex selectively impair reasoning about emotional material. Neuropsychologia, 2017. 99: p. 236-245.
298. Ueda, K., et al., Brodmann Areas 11, 46, and 47: Emotion, Memory, and Empathy. Brain and nerve= Shinkei kenkyu no shinpo, 2017. 69(4): p. 367-374.
299. Usami, Y., et al., Detection of chymase-digested C-terminally truncated apolipoprotein AI in normal human serum. Journal of immunological methods, 2011. 369(1-2): p. 51-58.
300. De Bruin, J., W. Swinkels, and J. De Brabander, Response learning of rats in a Morris water maze: Involvement of the medial prefrontal cortex. Behavioural brain research, 1997. 85(1): p. 47-55.
301. Mogensen, J., et al., Egocentric spatial orientation in a water maze by rats subjected to transection of the fimbria-fornix and/or ablation of the prefrontal cortex. Brain research bulletin, 2005. 65(1): p. 41-58.
302. Churchwell, J.C., et al., Prefrontal and hippocampal contributions to encoding and retrieval of spatial memory. Neurobiology of learning and memory, 2010. 93(3): p. 415-421.
303. Fujisawa, S., et al., Behavior-dependent short-term assembly dynamics in the medial prefrontal cortex. Nature neuroscience, 2008. 11(7): p. 823.
304. Benchenane, K., et al., Coherent theta oscillations and reorganization of spike timing in the hippocampal-prefrontal network upon learning. Neuron, 2010. 66(6): p. 921-936.

305. Ito, H.T., et al., A prefrontal–thalamo–hippocampal circuit for goal-directed spatial navigation. *Nature*, 2015. 522(7554): p. 50.
306. Gonenc, S., et al., Effects of melatonin on oxidative stress and spatial memory impairment induced by acute ethanol treatment in rats. *Physiol Res*, 2005. 54(3): p. 341-348.
307. Li, D., et al., Nicotinamide supplementation induces detrimental metabolic and epigenetic changes in developing rats. *British Journal of Nutrition*, 2013. 110(12): p. 2156-2164.
308. Young, G.S., E.L. Jacobson, and J.B. Kirkland, Water maze performance in young male Long-Evans rats is inversely affected by dietary intakes of niacin and may be linked to levels of the NAD⁺ metabolite cADPR. *The Journal of nutrition*, 2007. 137(4): p. 1050-1057.
309. Köppen, A., et al., Effects of nicotinamide on central cholinergic transmission and on spatial learning in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1996. 53(4): p. 783-790.
310. Khurana, S., M. Nampoothiri, and J. Mudgal, Behavioural assessment of nicotinic acid, a GPR109a receptor agonist against memory deficit in rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 2016. 40(1): p. 313-317.
311. Brenner, G., Die Einwirkung von Xanthinol-Nicotinat auf die durch Adrenalin und Noradrenalin induzierte Hyperlactacidämie. *Arzneim Forsch*, 1970. 20: p. 1860-1862.
312. Loriaux, S., et al., The effects of nicotinic acid and xanthinol nicotinate on human memory in different categories of age. *Psychopharmacology*, 1985. 87(4): p. 390-395.
313. Rex, A., M. Spychalla, and H. Fink, Treatment with reduced nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) improves water maze performance in old Wistar rats. *Behavioural brain research*, 2004. 154(1): p. 149-153.
314. Birkmayer, J., Coenzyme nicotinamide adenine dinucleotide: new therapeutic approach for improving dementia of the Alzheimer type. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 1996. 26(1): p. 1-9.
315. Rainer, M., et al., No evidence for cognitive improvement from oral nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) in dementia. *Journal of neural transmission*, 2000. 107(12): p. 1475-1481.
316. Chang, A.M., et al., Impaired β -cell function in human aging: response to nicotinic acid-induced insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006. 91(9): p. 3303-3309.
317. Vega, G.L., et al., Influence of extended-release nicotinic acid on nonesterified fatty acid flux in the metabolic syndrome with atherogenic dyslipidemia. *The American journal of cardiology*, 2005. 95(11): p. 1309-1313.
318. Elam, M.B., et al., Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: a randomized trial. *Jama*, 2000. 284(10): p. 1263-1270.
319. Landau, C., et al., Effect of nicotinic acid on plasma glucose concentration in normal individuals. *Hormone and metabolic research*, 1992. 24(09): p. 424-428.
320. McNay, E.C., T.M. Fries, and P.E. Gold, Decreases in rat extracellular hippocampal glucose concentration associated with cognitive demand during a spatial task. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2000. 97(6): p. 2881-2885.
321. Frölich, L., et al., Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission*, 1998. 105(4-5): p. 423-438.

322. Frölich, L., et al., A disturbance in the neuronal insulin receptor signal transduction in sporadic Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1999. 893(1): p. 290-293.
323. Schubert, M., et al., Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2004. 101(9): p. 3100-3105.
324. Plum, L., M. Schubert, and J.C. Brüning, The role of insulin receptor signaling in the brain. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2005. 16(2): p. 59-65.
325. Bakirtzi, K., et al., Cerebellar neurons possess a vesicular compartment structurally and functionally similar to Glut4-storage vesicles from peripheral insulin-sensitive tissues. *Journal of Neuroscience*, 2009. 29(16): p. 5193-5201.
326. Franke, T.F., et al., The protein kinase encoded by the Akt proto-oncogene is a target of the PDGF-activated phosphatidylinositol 3-kinase. *Cell*, 1995. 81(5): p. 727-736.
327. Manning, B.D. and L.C. Cantley, AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell*, 2007. 129(7): p. 1261-1274.
328. New, D.C. and Y.H. Wong, Molecular mechanisms mediating the G protein-coupled receptor regulation of cell cycle progression. *Journal of molecular signaling*, 2007. 2(1): p. 2.
329. Olson, A.L. and J.B. Knight, Regulation of GLUT4 expression in vivo and in vitro. *Front Biosci*, 2003. 8(8): p. s401-s409.
330. Reagan, L.P., Neuronal insulin signal transduction mechanisms in diabetes phenotypes. *Neurobiology of aging*, 2005. 26(1): p. 56-59.
331. Qinna, N.A. and A.A. Badwan, Impact of streptozotocin on altering normal glucose homeostasis during insulin testing in diabetic rats compared to normoglycemic rats. *Drug design, development and therapy*, 2015. 9: p. 2515.
332. Morris, N. and P. Sarll, Drinking glucose improves listening span in students who miss breakfast. *Educational research*, 2001. 43(2): p. 201-207.
333. Harriet Wallberg-Henriksson, J.R.Z., GLUT4: a key player regulating glucose homeostasis? Insights from transgenic and knockout mice. *Molecular membrane biology*, 2001. 18(3): p. 205-211.
334. Banks, W.A., J.B. Owen, and M.A. Erickson, Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacology & therapeutics*, 2012. 136(1): p. 82-93.
335. Havrankova, J., M. Brownstein, and J. Roth, Insulin and insulin receptors in rodent brain. *Diabetologia*, 1981. 20(1): p. 268-273.
336. Moran, C., et al., Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition. *Diabetes care*, 2013. 36(12): p. 4036-4042.
337. Grillo, C.A., et al., Hippocampal insulin resistance impairs spatial learning and synaptic plasticity. *Diabetes*, 2015. 64(11): p. 3927-3936.
338. Dou, J.-T., et al., Insulin receptor signaling in long-term memory consolidation following spatial learning. *Learning & memory*, 2005. 12(6): p. 646-655.
339. Stranahan, A.M., et al., Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats. *Hippocampus*, 2008. 18(11): p. 1085-1088.
340. Dresner, A., et al., Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *The Journal of clinical investigation*, 1999. 103(2): p. 253-259.
341. Heemskerk, M.M., et al., Long-term niacin treatment induces insulin resistance and adrenergic responsiveness in adipocytes by adaptive downregulation of phosphodiesterase

- 3B. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2014. 306(7): p. E808-E813.
342. Kahn, S.E., et al., Increased β -cell secretory capacity as mechanism for islet adaptation to nicotinic acid-induced insulin resistance. Diabetes, 1989. 38(5): p. 562-568.
343. Alvarsson, M. and V. Grill, Impact of nicotinic acid treatment on insulin secretion and insulin sensitivity in low and high insulin responders. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 1996. 56(6): p. 563-570.
344. Patel, S.S., et al., Depression mediates impaired glucose tolerance and cognitive dysfunction: a neuromodulatory role of rosiglitazone. Hormones and behavior, 2016. 78: p. 200-210.
345. De Leon, M., et al., Cortisol reduces hippocampal glucose metabolism in normal elderly, but not in Alzheimer's disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1997. 82(10): p. 3251-3259.
346. Homer, H.C., D.R. Packan, and R.M. Sapolsky, Glucocorticoids inhibit glucose transport in cultured hippocampal neurons and glia. Neuroendocrinology, 1990. 52(1): p. 57-64.
347. Kadakaro, M., M. Ito, and P.M. Gross, Local cerebral glucose utilization is increased in acutely adrenalectomized rats. Neuroendocrinology, 1988. 47(4): p. 329-334.