

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(3):585-593

doi: 10.26559/mersinsbd.982042

Obezite ve nesfatin-1 ilişkisi: Bir meta analiz çalışması

 Burçin Altınbaş¹,  Pınar Günel Karadeniz²

¹Dr. Öğr. Üyesi, SANKO Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep,

² Doç. Dr., SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Gaziantep

Öz

Amaç: Nesfatin-1, anoreksijenik etkiye sahip tokluk peptidi olarak tanımlanan yeni bir peptittir. Çalışmalar nesfatin-1'in birçok fizyolojik faaliyetin gerçekleştirilmesinde görev aldığını göstermektedir. Öte yandan, nesfatin-1'in diyabet ve nörojenik hastalıkların yanı sıra obezite de rol oynadığı birçok çalışmada vurgulanmaktadır. Çalışmamızda, obez bireylerdeki plazma nesfatin-1 seviyelerinin obez olmayan gruplara göre anlamlı bir farka sahip olup olmadığını meta analiz ile araştırmayı amaçladık. **Yöntem:** Çalışmada, obez ve obez olmayan bireylerdeki plazma nesfatin-1 seviyelerini gösteren 11 çalışma (12 bulgu) değerlendirilmiştir. Tüm yaş gruplarına sahip çalışmalar ile yetişkin ve çocuk gruplarında meta analiz yapılmıştır. Rasgele etki modeli kullanılarak genel etki büyüklüğü hesaplanmıştır. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. **Bulgular:** Meta analiz sonuçları, tüm yaş grupları bir arada değerlendirildiğinde nesfatin-1 seviyelerinin obez gruplarda obez olmayan gruplara göre anlamlı bir azalmaya sahip olduğunu göstermektedir ($p<0.05$). Yetişkin ve çocuk gruplarının da meta analiz ile ayrı ayrı değerlendirilmesi sonucunda, yine obez bireylerin obez olmayan gruplara göre plazma nesfatin-1 seviyelerinin anlamlı olarak azaldığı ortaya çıkmaktadır ($p<0.05$). **Sonuç:** Sonuç olarak, meta analiz sonuçlarımız nesfatin-1'in yaştan bağımsız olarak sentez ve salınımının vücut ağırlık artışına bağlı değişim gösterebileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nesfatin-1, obezite, meta-analiz

The relationship between obesity and nesfatin-1: A meta-analysis study

Abstract

Aim: Nesfatin-1 is a new peptide defined as a satiety peptide with anorexigenic effect. Studies show that nesfatin-1 is involved in the realization of many physiological activities. On the other hand, it is emphasized in many studies that nesfatin-1 plays a role in obesity as well as diabetes and neurogenic diseases. In our study, we aimed to investigate whether plasma nesfatin-1 levels in obese individuals had a significant difference compared to non-obese groups with a meta-analysis.

Yazının geliş tarihi: 12.08.2021

Yazının kabul tarihi: 07.09.2021

Sorumlu yazar: Burçin Altınbaş, SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye, Eposta: altinbasburcin@gmail.com, Tlf: 0 342 211 65 00

Method: In the study, 11 studies (12 findings) showing plasma nesfatin-1 levels in obese and non-obese individuals were evaluated. Meta-analysis were conducted in studies with all age groups and in adult and child groups. The overall effect size was calculated using the random effect model. $p < 0.05$ was considered statistically significant. **Results:** Meta-analysis results showed that when all age groups were evaluated together, nesfatin-1 levels were significantly lower in obese groups than non-obese groups ($p < 0.05$). The separate evaluation of the adult and child groups with the meta-analysis revealed that the plasma nesfatin-1 levels of obese individuals were significantly lower than the non-obese groups ($p < 0.05$). **Conclusion:** In conclusion, our meta-analysis results indicated that the synthesis and release of nesfatin-1 may vary depending on body weight gain, regardless of age.

Keywords: Nesfatin-1, obesity, meta-analysis

Giriş

Obezite, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak dünyada pandemik boyutlara ulaşmıştır.^{1,2} Aşırı kilo ve obezitenin küresel salgını, insülin direnci, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı gibi kronik hastalıkların riskini artırdığı için çoğu ülkede hızla önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir.³ Enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizlik ve hareketsiz bir yaşam tarzı, obezitenin en yaygın nedenleridir.² Hipotalamus, enerji dengesinin düzenlenmesinde anahtar role sahip bir merkezdir ve tokluğu düzenleyen bol miktarda peptit içermektedir.² Bu peptitlerin çoğu, vücut ağırlığı homeostazı için önemli bölgeler olan ve insülin direncinin patogeneze, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gibi metabolik rahatsızlıkların oluşmasına katkıda bulunan bağırsak ve yağ dokusu gibi periferik bölgelerde bulunmaktadır.⁴⁻⁶

Nesfatin-1, yakın zamanda tanımlanmış anoreksijenik bir peptittir. İştah düzenlemesi, kilo kaybı, yetersiz beslenme ve enerji metabolizması modülasyonunda rol oynayan öncü protein nükleobindin-2'den (NUCB2) köken alır.⁷⁻⁸ NUCB2/nesfatin-1, hipotalamusun gıda alımını düzenlemede önemli rol oynayan çeşitli bölgelerinde yüksek oranda eksprese edilir.⁷ NUCB2 mRNA ekspresyonu, hipotalamusta açlıkla önemli ölçüde azalır ve yeniden beslenmeyle seviyelerinde artışlar meydana gelmektedir.⁹ Ayrıca çalışmalar, nesfatin-1'in merkezi veya periferik olarak uygulandığında kemirgenlerde gıda alımını azalttığını göstermektedir.^{10,11} Yine, nesfatin-

1'in intraserebroventriküler enjeksiyonunun beyinde anoreksijenik etkiler gösterdiği de rapor edilmektedir.⁷ Bunların yanı sıra, nesfatin-1'in sınırlama olmadan kan-beyin bariyerini çift yönlü olarak geçtiği belirtilmektedir, bu durum periferik nesfatin-1'in merkezi sinir sistemine geçebileceğini ve iştahı düzenleyebileceğini düşündürmektedir.¹¹⁻¹³

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, mide endokrin hücrelerinde NUCB2 mRNA'sını tanımlayarak, periferik bir nesfatin-1 kaynağını ortaya koymaktadır.¹⁴ Yine yağ dokusu da tokluğun merkezi düzenlenmesinde çok önemli olan adipokinler (örneğin; leptin) başta olmak üzere moleküllerle dolu bir endokrin organdır.¹⁵⁻¹⁷ Ramanjaneya ve ark.'ları yaptıkları çalışmalarda nesfatin-1'in yağ dokusu/adipositlerinde eksprese edilen yeni bir depo-adipokin olduğunu göstermişlerdir.¹⁸ Bu bilgiler ışığında, bu çalışmada obezite ile bağlantılı olarak plazma nesfatin-1 seviyelerindeki değişimi meta analiz yöntemi ile araştırmayı amaçladık.

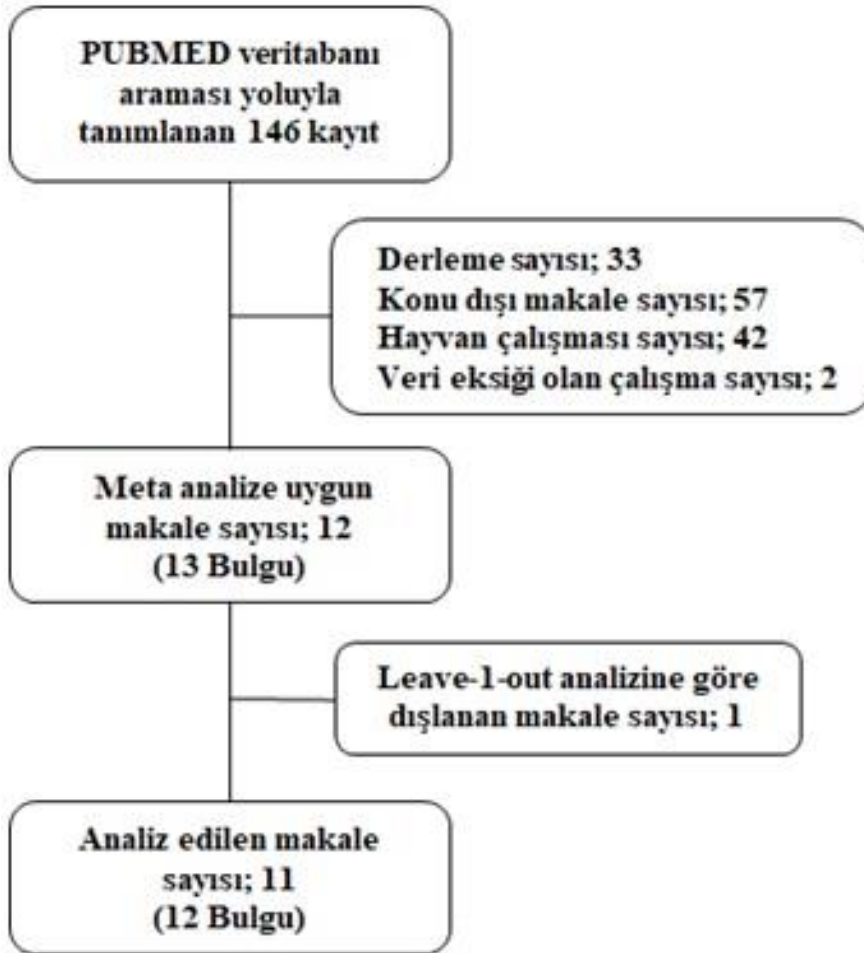
Yöntem

Çalışma seçimi

Bu çalışmada "Pubmed" veri tabanında kaynak taraması gerçekleştirilmiştir. Taramada "obese, obesity" ve "nesfatin-1, nesfatin" ifadeleri anahtar kelime olarak kullanılmıştır. Tarama sonucunda, veri tabanında Haziran 2021 yılına kadar olan toplam 146 çalışma belirlenmiştir. Bu çalışmalar insan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalardır.

İnsanlar üzerinde yapılan, obez ve obez olmayan gruplara ait plazma nesfatin-1 düzeyi verilmiş çalışmalar meta analize dahil edilirken; hayvanlar üzerinde yapılan ve ilgili bulguları net olarak raporlamayan çalışmalar dışlanmıştır. Çalışmalarda ortalama±standart sapma yerine medyan (minimum-maksimum) raporlayan çalışmalar için ilgili dönüşümler kullanılarak ortalama ve standart sapma değerleri elde edilmiştir.¹⁹ Çalışmaların seçimine ait çizelge *Şekil 1*'de verilmiştir. Çalışmaların özelliklerine ait bilgiler ise, *Tablo 1*'de gösterilmektedir.

Verilerin meta analizinde, seçilen çalışmalarda obez ve obez olmayan gruplar için %95 güven aralıkları ile standardize ortalama fark hesaplandı ve forest grafik ile gösterildi. Çalışmalar arası heterojenlik Cochran Q testi ve I^2 istatistiği ile; yayın yanlılığı Egger testi ile değerlendirildi. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Yüksek heterojenliğin göstergesi olarak $I^2>50\%$ kabul edildi.²⁰ Leave-1-Out analizi yapılarak gerekli çalışmalar dışlandı. Ortak etki büyüklüğü hesabında rastgele etki modeli kullanıldı. Meta analiz için ise web tabanlı "metaHUN: a web tool for meta-analysis" programı kullanıldı.²¹



Şekil 1. Çalışma seçiminin akış diyagramı

Tablo 1. Meta analize dahil edilen çalışmaların özellikleri

Yazar	Yıl	Ülke	Yaş Grubu	Örnek sayısı		Nesfatin-1 (Ortalama±ss)	
				Obez	Kontrol	Obez	Kontrol
Tan ²	2011	Birleşik Krallık	Yetişkin	10	14	6.44±0.165 ng/mL	3.5±0.195 ng/mL
Çelik ²⁷	2016	Türkiye	Yetişkin	18	25	0.88±0.27 µg/mL	0.84±0.16 µg/mL
Guo ²⁸	2014	Çin	Yetişkin	64	58	2.81±1.75 ng/mL	3.78±2.36 ng/mL
Lopez-Aguilar ²⁹	2018	Meksika	Yetişkin	80	50	3.6±0.5 ng/mL	4.33±1.3 ng/mL
Samani ³⁰	2019	İran	Yetişkin	30	30	1.13±0.51 ng/mL	2.61±0.92 ng/mL
Kravchun ³¹	2020	Ukrayna	Yetişkin	46	52	6.95±0.04 ng/mL	8.07±0.06 ng/mL
Dios (1. Veri) ²²	2019	İspanya	Çocuk	21	21	2.275±0,575 ng/mL	5.725±1.125 ng/mL
Dios (2. Veri) ²²	2019	İspanya	Çocuk	41	41	2.525±1.075 ng/mL	5.5±1.75 ng/mL
Anwar ²³	2014	Mısır	Çocuk	40	40	2.49 ± 1.96 ng/mL	0.70 ± 0.81 ng/mL
Yin ²⁵	2020	Çin	Çocuk	101	55	1,687.34±361.45 pg/ml	1,132.62±381.45 pg/ml
Abacı ³³	2013	Türkiye	Çocuk	37	31	1.53±1.63 ng/mL	2.66±1.0 ng/mL
Kim ³⁴	2019	Kore	Çocuk	42	36	3.4±2.65 ng/mL	6.025±4.975 ng/mL
Dokumacioglu ³⁵	2020	Türkiye	Çocuk	32	30	92.60±15.07 pg/ml	106.80±23.32 pg/ml

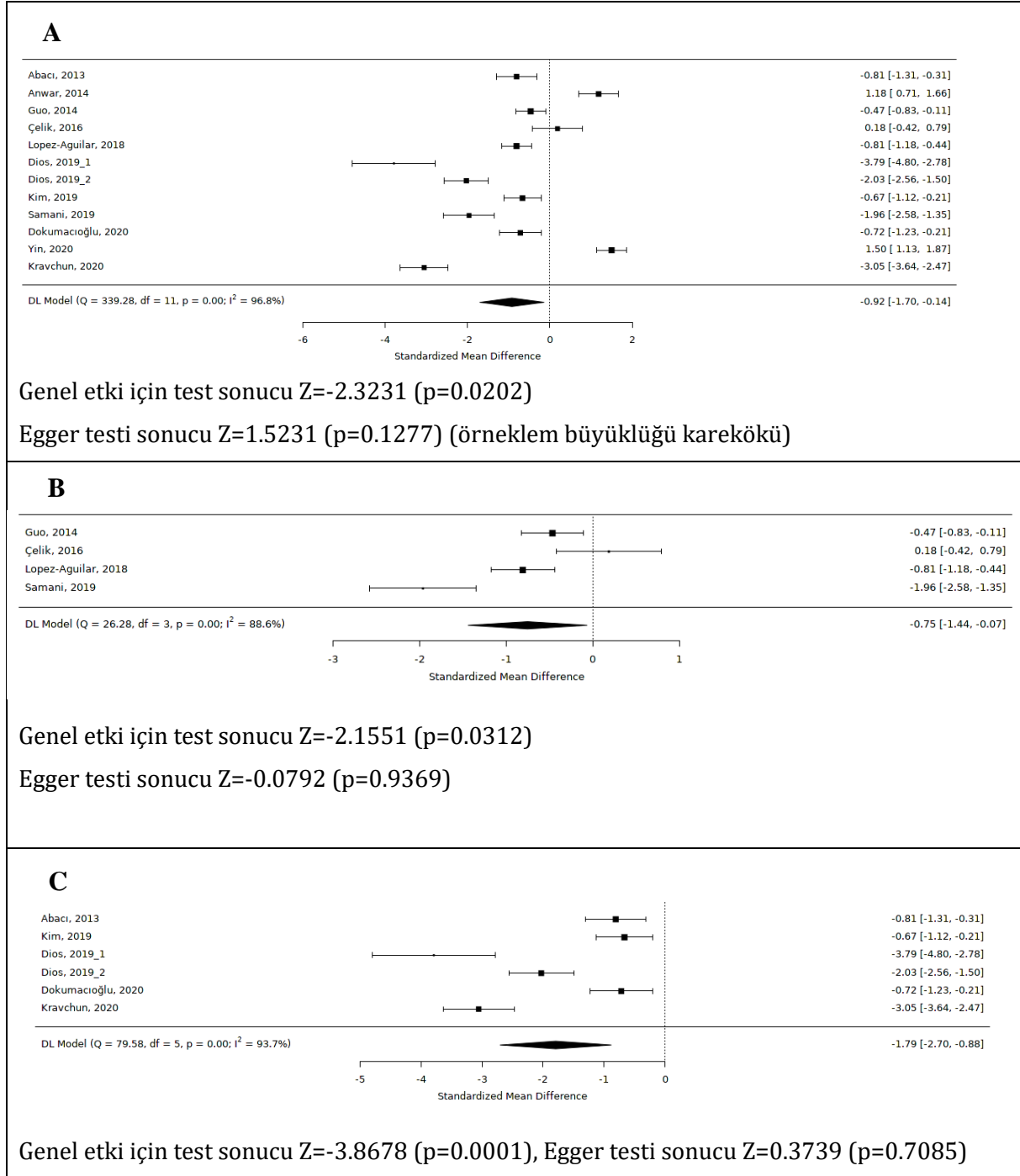
Bulgular

Dahil edilme ve edilmeme kriterleri uygulandıktan sonra toplam 12 çalışma elde edildi. Bu çalışmalardan, Dios ve ark.²² aynı çalışmada farklı yaş gruplarına sahip çocuklarda obez ve obez olmayan gruplara ait plazma nesfatin-1 seviyelerini içeren verileri rapor ettiğinden 12 çalışmada 13 bulguya ulaşıldı. Ancak, Tan ve ark.²'nin çalışması Leave-1-Out analizine göre

dışarıda bırakılarak 11 çalışma ve 12 bulgu ile meta analiz gerçekleştirildi. Yapılan meta analize ait sonuçlar *Şekil 2*'de verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 12 bulgunun meta analizi sonucu *Şekil 2A*'da verilmiştir. Elde edilen sonuca göre, plazma nesfatin-1 seviyelerinin obez ve obez olmayan gruplar arasındaki farkı anlamlı olarak bulundu ($p=0.0202$). Analize dahil edilen çalışmalarda geniş bir yaş dağılımı olduğundan, çalışmalar ayrıca yetişkin ve

çocuk grupları olarak iki ayrı alt grupta analiz edildi. Yetişkinler için yapılan analiz sonuçları Tan ve ark.²¹'nin çalışması Leave-1-Out analizine göre dışlanmış ve sonuçlar Şekil 2B'de verilmiştir. Çocuklar için yapılan analiz sonucunda ise Anwar ve ark.²³ ile Yin ve ark.²⁴'nin çalışmaları da yine Leave-1-Out

analizine göre dışarıda bırakılarak sonuçlar Şekil 2C'de verilmiştir. Buna göre hem yetişkinler hem de çocuklar için obez ve obez olmayan gruplar arasındaki genel etki anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $p=0.0312$, $p=0.0001$).



Şekil 2. Obez ve obez olmayan gruplarda plazma nesfatin-1 seviyelerine ait forest grafik ve meta analiz sonuçları. **A**; tüm yaş gruplarına ait meta analiz sonuçlarını, **B**; yetişkinlere ait meta analiz sonuçlarını, **C**; çocuklara ait meta analiz sonuçlarını göstermektedir.

Tartışma

Nesfatin-1, 2006 yılında keşfedilen ve obezite ile ilişkilendirilen, gıda ve su alımını inhibe eden, etkisini leptin-bağımsız, melanokortin-bağımlı sistem üzerinden gösteren anoreksijenik bir peptittir.^{7,25} Bunun yanında, yapılan çalışmalarda paraventriküler nükleusta yer alan nesfatin-1'in leptin tarafından direkt olarak uyarıldığı ve leptinin nesfatin-1'in anoreksijenik etkilerine aracılık ettiği rapor edilmektedir.²⁶ Nesfatin-1'in merkezi sinir sisteminin dışında, mide, bağırsak mukozasında¹⁴ ve adipoz dokularda¹⁸ bulunduğu ortaya konmuştur. Dahası immunhistokimyasal çalışmalar ile serebrospinal sıvı (CSF) içerisinde varlığı da gösterilmiştir.^{2,7} Ayrıca, nesfatin-1'in periferik yolla enjeksiyonları sonrasında kan beyin bariyerini çift taraflı olarak hem kandan beyine hem de beyinden kana geçebildiği yapılan çalışmalarda ortaya konmaktadır.^{12,13} Çalışmalar nesfatin-1'in periferik dokulardan da salınımının olduğunu ve periferik nesfatin-1'in kan beyin bariyerini geçerek merkezi etkilere katkıda bulunabileceğini desteklemektedir. Bunun için obeziteye bağlı yağ dokudan salınan nesfatin-1'in de beslenmenin düzenlenmesinin yanında birçok fizyolojik faaliyetin gerçekleşmesini etkileyebileceğini düşünebiliriz.

Nesfatin-1'in obezite ile ilişkisinin sunulduğu bu çalışmada, çalışmalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, Çelik ve ark.²⁷'nin çalışması dışında diğer çalışmalarda obez bireylerde yaş fark etmeksizin nesfatin-1'in plazma seviyelerinde anlamlı farklılıklar olduğu görülmektedir. Yaptığımız meta analizde, tüm bulgular bir arada değerlendirildiğinde plazma nesfatin-1 seviyelerinin, obez bireylerde obez olmayan gruplara göre anlamlı şekilde azaldığı ortaya çıkmaktadır. Meta analize uygun çalışmalar değerlendirilirken Tan ve ark.²'nin çalışması dışarıda bırakılmıştır. Tan ve ark. yaptıkları çalışmada plazma nesfatin-1'in anlamlı olarak obez bireylerde daha yüksek seviyelere sahip olduğunu rapor etmektedir.² Çalışmanın örneklem büyüklüğünün düşük olması elde edilen sonuçların bulunmasına neden olmuş olabilir. Bunun yanı sıra, yapılan alt grup meta analizinde yetişkinlere ait veriler

incelendiğinde, nesfatin-1 plazma seviyelerinin yetişkin obezlerde, normal vücut ağırlığına sahip bireylere göre anlamlı şekilde azaldığı görülmektedir. Çocuk grupların meta analiz sonuçları da yetişkinlere benzer şekilde, plazma nesfatin-1 seviyelerinin kontrol gruplarına göre obez gruplarda obeziteye bağlı anlamlı bir azalmaya sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda, Guo ve ark.²⁸, Lopez-Aguilar ve ark.²⁹, Samani ve ark.³⁰, Kravchun ve ark.³¹ obez gruplarda obez olmayan gruplara göre nesfatin-1 plazma konsantrasyonlarında anlamlı düşüşün olduğunu ortaya koymuştur. Çelik ve ark.²⁷ ise obez ve obez olmayan gruplar arasında plazma nesfatin-1 seviyelerinde anlamlı bir farkın olmadığını rapor etmişlerdir. Daha önceki raporlarda, NUCB2/nesfatin-1 merkezi ve periferik düzenlenmesinde cinsiyete özgü farklılıkların olduğunu belirtilmesi³² ve Çelik ve ark.²⁷'lerinin yapmış olduğu çalışmanın yalnızca kadınlarda gerçekleştirilmesi plazma nesfatin-1 seviyelerinde anlamlı farkın olmamasını açıklayabilir. Ayrıca, aynı çalışmada dahil edilen obez ve obez olmayan grupların örneklem sayısının az olması da plazma nesfatin-1 seviyelerinde anlamlı farkın çıkmamasında etkili olmuş olabilir.

Çocuklarda yapılan çalışmalar incelendiğinde, Anwar ve ark.²³ ile Yin ve ark.²⁵ obezitesi olan çocuklarda plazma nesfatin-1 düzeylerinin arttığını ve vücut kitle indeksi ile nesfatin-1 düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif ilişki olduğunu gösterirken, Abaci ve ark.³⁴, Kim ve ark.³⁵ Dokumacioglu ve ark.³⁵ ve Dios ve ark.²² obezitesi olan çocuklarda sağlıklı çocuklara göre plazma nesfatin-1 düzeylerinin daha düşük olduğunu bildirmiştir. Sonuçlardaki bu tutarsızlıkların nedenlerinden biri çalışmaların farklı örneklem büyüklüklerine sahip olması olabilir. Bunun yanında, çalışmalarda kullanılan ticari ELISA kitlerinin farklı olması, ek olarak çalışmaların farklı değerlendirme yöntemlerine ve deneysel koşullara sahip olması da bu tutarsızlıklara katkıda bulunabilir.

Daha önce gerçekleştirilmiş çalışmalara bakıldığında, 17 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenerek obezite modeli oluşturulan farelerde, obez olmayan kontrol grubu farelerine kıyasla NUCB2/nesfatin-1 serum konsantrasyonlarının ve karaciğer, mide ve kalın bağırsakta NUCB2 mRNA ekspresyonlarının azaldığı rapor edilmiştir.³⁶ İnsanlarda gerçekleştirilen çalışmalarda, obez bireylerin mide dokularında NUCB2/nesfatin-1 immünekspreyasyonlarında artışın olduğu gösterilmiştir.³⁷ Beyinde yapılan immunhistokimyasal çalışmalarda ise, normal vücut ağırlığına sahip bireylere kıyasla obez bireylerde, beyinde beslenmenin kontrolünde rol oynayan lateral hipotalamik bölgede NUCB2/nesfatin-1'in seviyelerinde azalmanın olduğu bildirilmiştir.³⁸ Nesfatin-1'in obeziteye bağlı CSF'deki varlığının araştırıldığı bir çalışmada, obez bireylerde CSF'deki nesfatin-1 seviyelerinin kontrol gruplarında anlamlı şekilde yüksek bulunduğu rapor edilmiştir.² Nesfatin-1/NUCB-2'nin bağlanacağı bir proteine sahip olması muhtemeldir ve obez ve zayıf kişilerde protein bağlanmasındaki farklılıklar ile obez bireylerde, muhtemelen taşıyıcıların doyumluğa ulaşması, nesfatin-1'in CSF'ye ve beyine geçişinde azalmalara sebep olabileceği mümkündür. Bu bulgular, NUCB2/nesfatin-1 ekspresyonunun vücut ağırlığındaki kronik değişiklikler tarafından değiştirildiğini açıkça göstermektedir. Aynı zamanda bahsedilen çalışmalar gerçekleştirdiğimiz meta analizi sonuçlarını da destekler özelliğe sahiptir.

Sonuç olarak, yaptığımız meta analizde, yaş grubu fark etmeksizin yapılan değerlendirmelerde obez gruplar ile obez olmayan gruplar arasında plazma nesfatin-1 seviyelerinde anlamlı bir farkın ortaya çıktığı görülmektedir. Yine, yetişkin ve çocuk grupların kendi içlerinde yaptığımız alt grup meta analizinde yetişkin ve çocuk gruplarda yer alan obez bireylerin plazma nesfatin-1 seviyelerinde normal vücut ağırlığına sahip bireylere göre anlamlı farkların olduğu görülmektedir. Çalışmalar, ağırlık artışının nesfatin-1'in yaş farketmeksizin sentez ve salınımında değişikliklere yol açabileceğini

ve homeostatik mekanizmaların bu değişimlerden etkilenebileceğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, yapılan çalışmaların klinik ortamda mı yoksa deneysel ortamda mı daha fazla gözlemlendiğini ve cinsiyet, yaş ve stres faktörlerinin kafa karıştırıcı değişkenler olup olmadığını incelemek için daha fazla araştırma yapılmasını gerektiren bazı tutarsızlıklar da mevcuttur.

Yazar katısı: Tüm yazarlar, çalışmanın fikir ve tasarım, veri toplama ve işleme, analiz ve verilerin yorumlanması, makalenin önemli bölümlerinin yazılmasına katkı sağlamıştır.

Çıkar çatışması: Yazarlar bu araştırma ve makale için herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Mali destek: Yok

Kaynaklar

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415–1428.
2. Tan BK, Hallschmid M, Kern W, Lehnert H, Randeve HS. Decreased cerebrospinal fluid/ plasma ratio of the novel satiety molecule, nesfatin-1/NUCB-2, in obese humans: evidence of nesfatin-1/NUCB-2 resistance and implications for obesity treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:669–673.
3. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008;359:2105–2120.
4. Enriori PJ, Evans AE, Sinnayah P, et al. Diet-induced obesity causes severe but reversible leptin resistance in arcuate melanocortin neurons. *Cell Metab*. 2007;5:181–194.
5. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumour necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259:87–91.

6. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:64–73.
7. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature.* 2006;443:709–712.
8. Stengel A, Tache Y. Nesfatin-1 role as possible new potent regulator of food intake. *Regul Pept.* 2010;163:18–23.
9. Kohno D, Nakata M, Maejima Y, et al. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. *Endocrinology.* 2008;149:1295–1301.
10. Stengel A, Goebel M, Wang L, et al. Central nesfatin-1 reduces darkphase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor 2 receptor. *Endocrinology.* 2009;150:4911–4919.
11. Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, et al. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology.* 2009;150:662–71.
12. Pan, W, Hsueh H, Kastin AJ. Nesfatin-1 crosses the blood–brain barrier without saturation. *Peptides.* 2007;28(11):2223–28.
13. Price TO, Samson WK, Niehoff ML, Banks WA. Permeability of the blood–brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin-1. *Peptides.* 2007;28:2372–2381.
14. Stengel A, Goebel M, Yakubov I, et al. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology.* 2009;150:232–238.
15. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(5):242–9.
16. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2548–2556.
17. Brown RE. Could there be a fine-tuning role for brain-derived adipokines in the regulation of bodyweight and prevention of obesity? *Mcgill J Med.* 2008;11:177–184.
18. Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE, et al. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology.* 2010;151: 3169–80.
19. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol.* 2005;5:13.
20. Higgins J, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21:1539–1558.
21. Umaroglu M., Ozdemir P. metaHUN: a web tool for meta-analysis. 3rd International and 20th National Biostatistics Congress; November 26-28, 2018; Gaziantep, Turkey.
22. Dios O, Herrero L, Gavela-Pérez T, Soriano-Guillén L, Garcés C. Sex-specific association of plasma nesfatin-1 concentrations with obesity in children. *Pediatr Obes.* 2019;14(12):e12567.
23. Anwar GM, Yamamah G, Ibrahim A, El-Lebedy D, Farid TM, Mahmoud R. Nesfatin-1 in childhood and adolescent obesity and its association with food intake, body composition and insulin resistance. *Regul Pept.* 2014;188:21–24.
24. Yin C, Liu W, Xu E, et al. Copeptin and Nesfatin-1 Are Interrelated Biomarkers with Roles in the Pathogenesis of Insulin Resistance in Chinese Children with Obesity. *Ann Nutr Metab.* 2020;76(4):223–232.
25. Yosten GL, Samson WK. Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: possible interaction with the central melanocortin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;297:330–336.
26. Darambazar G, Nakata M, Okada T, et al. Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 is directly targeted by leptin and mediates its anorexigenic effect. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;456:913–918.

27. Çelik F, Belviranlı M, Okudan N. Circulating levels of leptin, nesfatin-1 and kisspeptin in postmenopausal obese women. *Arch Physiol Biochem.* 2016;122(4):195-199.
28. Guo Y, Xing M, Sun W, Yuan X, Dai H, Ding H. Plasma nesfatin-1 level in obese patients after acupuncture: a randomised controlled trial. *Acupunct Med.* 2014;32(4):313-317.
29. Lopez-Aguilar I, Ibarra-Reynoso LDR, Malacara JM. Association of Nesfatin-1, Acylated Ghrelin and Cortisol with Scores of Compulsion, Food Addiction, and Binge Eating in Adults with Normal Weight and with Obesity. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(1):54-61.
30. Mirakhor Samani S, Ghasemi H, Bookani KR, Shokouhi B. Serum Nesfatin-1 Level in Healthy Subjects With Weight-Related Abnormalities and Newly Diagnosed Patients With Type 2 Diabetes Mellitus; A Case-Control Study. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019;5(1):69-73.
31. Kravchun P, Kadykova O, Narizhnaya A, Tabachenko O, Shaparenko O. Association of Circulating Adiponectin, Resistin, Irisin, Nesfatin-1, Apelin-12 and Obestatin Levels With Hypertension and Obesity. *Georgian Med News.* 2020;304-305:43-48.
32. Bloem B, Xu L, Morava E. Sex-specific differences in the dynamics of cocaine- and amphetamine-regulated transcript and nesfatin-1 expressions in the midbrain of depressed suicide victims vs. controls. *Neuropharmacology.* 2012;62(1):297-303.
33. Abaci A, Catli G, Anik A, Kume T, Bober E. The relation of serum nesfatin-1 level with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children. *Pediatr Diabetes.* 2013;14(3):189-195.
34. Kim SH, Ahn MB, Cho WK, Cho KS, Jung MH, Suh BK. The relation of serum nesfatin-1 level with anthropometric and metabolic parameters in children and adolescents: A prospective observational study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(19):e15460.
35. Dokumacioglu E, Iskender H, Sahin A, Erturk EY, Kaynar O. Serum levels of nesfatin-1 and irisin in obese children. *Eur Cytokine Netw.* 2020;31(1):39-43.
36. Mohan H, Ramesh N, Mortazavi S, Le A, Iwakura H, Unniappan S. Unniappan. Nutrients differentially regulate nucleobindin-2/nesfatin-1 in vitro in cultured stomach ghrelinoma (MGN3-1) cells and in vivo in male mice. *PLoS One.* 2014;9(12):e115102.
37. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, et al. Ghrelin and NUCB2/nesfatin-1 are expressed in the same gastric cell and differentially correlated with body mass index in obese subjects. *Histochem. Cell Biol.* 2013;139(6):909-918.
38. Psilopanagiotti A, Nikou S, Papadaki H. Nucleobindin-2/nesfatin-1 in the human hypothalamus is reduced in obese subjects and colocalizes with oxytocin, vasopressin, melanin-concentrating hormone, and cocaine- and amphetamine-regulated transcript. *Neuroendocrinology.* 2019;108(3):190-200.