



## NESFATİN-1'İN BİYOKİMYASAL FONKSİYONLARI

Nedim Murat YAVUZ<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyokimya Anabilim Dalı, 58140, Sivas, Türkiye

**Özet:** İlk olarak 2006 yılında keşfedilip, beynin hipotalamus bölgesinde salgılanan, beslenme davranışının düzenlenmesinde önemli görevi olan bir molekül olan tanımlanmıştır. Öncüsü NUCB2(pronesfatin) olup, besin alımını baskılayan 82 amino asitlik bir peptittir. Nesfatin-1 hormonu; beyin, kalp, adipoz doku, mide (mukozası), duodenum, pankreas, hipofiz bezi ve testiste salgılanmaktadır. Vücut ısısı üzerinde uzun süreli bir etkiye sahip olup, kan plazma seviyesindeki düşüklüğünün hiperglisemiye ve dolayısıyla hiperinsülinemiye neden olarak polikistik over sendromu gelişiminde rol oynayabilmektedir. Nesfatin-1hormonu koroner motiliteyi etkilemeden kasılma ve gevşemeyi baskılamaktadır. Testisteki oksidatif stresi azaltmayı amaçlayan bir çalışmada önemli bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Ayrıca kan plazmasındaki seviye yüksekliğinin de demir eksikliği anemisindeki iştahsızlığın asıl nedeni olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Nesfatin, Hormon, Tokluk, İştah, NUCB2

### Biochemical Functions of Nesfatin-1

**Abstract:** It was first discovered in 2006 and secreted in the hypothalamus region of the brain and was defined as a molecule that has an important task in regulating nutritional behavior. The pioneer is NUCB2 (ProneSfatin) and is an 82 amino acidity peptide that suppresses food intake. Nesfatin-1 hormone; It is secreted in the brain, heart, adipose tissue, stomach (mucosa), duodenum, pancreas, pituitary gland and testis. It has a long -term effect on body temperature and may cause hyperglycemia and hyperinsulinemia of blood plasma levels and play a role in the development of polycystic ovary syndrome. Nesfatin-1hormone suppresses contraction and relaxation without affecting the coronary motility. If a study aimed at reducing oxidative stress in the testist, it was seen that it has no significant effect. In addition, the level of level in blood plasma is considered to be the main cause of anorexia in iron deficiency anemia, as well as play an important role in preventing body fluid homeostasis and dehydration -related anorexia.

**Keywords:** Nesfatin, Hormone, Satiety, Appetite, NUCB2

\*Sorumlu yazar (Corresponding author): Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Bölümü, 58070, Sivas, Türkiye

E mail: nmyavuz@hotmail.com (N.M. YAVUZ)

Nedim Murat YAVUZ



<https://orcid.org/0000-0002-0551-4102>

Gönderi: 03 Mart 2022

Kabul: 31 Mayıs 2022

Yayınlanma: 01 Temmuz 2022

Received: March 03, 2022

Accepted: May 31, 2022

Published: July 01, 2022

Cite as: Yavuz NM. 2022. Biochemical functions of nesfatin-1. BSJ Eng Sci, 5(3): 130-136.

### 1. Giriş

İlk olarak 2006 yılında keşfedilmiş olup, beynin hipotalamus bölgesinde salgılanan, beslenme davranışının düzenlenmesinde önemli görevi olan bir molekül olan tanımlanmıştır. Nesfatin-1' in öncüsü NUCB2 (pronesfatin) olup, besin alımını baskılayan 82 amino asitlik bir peptittir. Nesfatin-1 zamana ve doza bağlı olarak besin alımını azaltmakta, kilo alımını yavaşlatmakta, vücut ağırlığının azaltılmasında rol almaktadır. Öncü protein olan (NUCB2)nükleobindin-2'de (pronesfatin), prohormon dönüştürücülerin pronesfatini nesfatin-1 (1-82 amino asitler), nesfatin-2 (85-163 amino asit) ve nesfatin-3 (166-396 amino asitler) dönüştürmesiyle oluşmaktadır. Nesfatin-1 molekülü üç kısımdan oluşur: N-terminali (N23), orta kısım (M30) ve C-terminali (C29). M30 aktif çekirdek kısmı, bu peptidin fizyolojik etkilerinin indüklenmesinde ve özellikle anorektik tepkilerinde anahtar rolü oynuyor gibi görünmektedir (Oh-I ve ark., 2006; Palasz ve ark., 2012). 2006 yılında ratlardaki çalışmayla, bu proteinin

anoreksiyaya neden olan hipotalamik endojen bir molekül olduğu keşfedilen nesfatin-1 ile özdeş sentetik bir peptidin enjeksiyonu, doza bağlı bir şekilde besin alımını azaltırken, bu etkisi enjeksiyondan sonra 6 saat boyunca devam ettiği olduğu görülmüştür. Buna karşılık, nesfatin-2 ve nesfatin-3'e karşılık gelen bir sentetik peptidin iştahı hiç etkilemediği görülmüştür. Nesfatin-1'i nötralize eden bir antikor enjeksiyonu ise tam tersine iştahı uyarmaktadır (Oh-I ve ark., 2006).

Kan beyin bariyeri, spesifik olarak modifiye edilmiş endotel hücrelerinden oluşur ve oreksijenik ve anoreksijenik moleküllerin beyne giriş çıkışını düzenleyerek beslenmede önemli bir rol oynayan yapıdır (Tulin ve ark., 2007). Nesfatin-1'in nüfuz etmesinin kandan beyne ya da beyinden kana doyurulamaz bir süreç olduğu anlaşılmıştır. Nesfatin-1, enjeksiyondan sonraki ilk 20 dakika boyunca kanda nispeten stabildir ve kan beyin bariyerini (KBB'yi) basit difüzyonla geçmektedir. Böylece sistemik toksisite olmadığı varsayıldığında, nesfatin-1'in periferik yoldan yüksek



miktarlarda verilebileceğini göstermektedir. Bu nedenle nesfatin-1'in periferik yoldan verilmesi herhangi bir sistemik toksisite sınırlarında uygulanabilir olduğunu göstermektedir (Weihong ve ark., 2007).

## 2. Nesfatin-1' in Ekspresyonu

Nesfatin-1 hormonu; beyin, kalp, adipoz doku, mide (mukozası), duodenum, pankreas, hipofiz bezi ve testiste salgılanmaktadır (Oh-I ve ark., 2006; Angelone ve ark., 2013). Karaciğer, böbrek, dalak, viseral yağ dokusunda, adrenal bezde, gastroknekius kasında ve akciğerde nesfatin immünopozitif hücreler saptanmamıştır. Antrumda çok az seviyede nesfatin immünreaktif hücre görülmüş, özofagus, karaciğer, ince bağırsak ve kolonda nesfatin ise hiç görülmemiştir (Stengel, 2009; Zhang ve ark., 2010). Anne sütü bebekler için bir biyoaktif peptit çorbası olarak görülebilir. Kolostrum ve olgun anne sütünde nesfatin-1 içeriğine sahip olduğu bildirilmiştir. Nesfatin-1 konsantrasyonu gestasyonel diyabetli hastalarda normal emziren annelere göre daha düşük seviyede olduğu görülmüştür (Aydın, 2010).

Çalışmalarla, nesfatin-1'in salgılanan bir protein olduğunu ve beyin omurilik sıvısında ve dolaşımında bulunduğu doğrulanmıştır. Nesfatin-1'in hem merkezi hem de periferik uygulaması, besin alımında bir azalma ile sonuçlanmıştır ve kilo azaltıcı etkileri olan bir anoreksijen olarak kabul edilmektedir. Pronesfatin, proinsülini olgun insüline dönüştüren aynı enzimler olan prohormon dönüştürücüler tarafından nesfatin -1, -2 ve -3'e dönüştürülür. Ratlarda yapılan çalışmalarda pankreasın beta hücrelerinde insülin ve pronesfatinin birlikte ekspresyonu olduğunu, nesfatin-1 veya diğer pronesfatin kodlu peptitlerin glukoz homeostazında potansiyel rolüne işaret etmektedir (Gonzalez ve ark., 2009).

Nesfatin-1 sıçan mide mukozasında periferik olarak üretilmektedir. Veriler, NUCB2'nin oksintik mide bezlerindeki endokrin hücre havuzunda yüksek oranda eksprese edildiğini açıkça göstermektedir. NUCB2'nin mRNA ekspresyonunun mide mukozasında beyin ve kalp dokularına kıyasla yaklaşık 10 kat daha fazla eksprese edildiğini gösterilmiştir. Buna karşılık, sadece beyinde değil aynı zamanda midede de enerji homeostazında rol oynayan NUCB2/nesfatin-1 varsayımını destekleyen önemli bir NUCB2 mRNA regülasyonu görülmüştür. Ayrıca ghrelin ve nesfatin-1 hormonlarının immünreaktivitesinin oksintik mukozanın endokrin hücrelerinde farklı veziküllerde bulunduğunu da görülmüştür. Buda, ghrelin ve NUCB2/nesfatin-1'in farklı hücre içi mesajlaşma sistemleri tarafından iletilen ayrı metabolik yollarla ayrı ayrı salınabileceğini göstermiş ve aynı hücre içinde besin alımının çevresel düzenlenmesinde negatif bir geri besleme döngüsü olduğunu düşündürmektedir (Stengel, 2009).

Duodenumda nesfatin-1/NUCB2 hücreleri de submukozal tabaka bezlerinde eksprese edilmiş olup ratlarda yemek borusu, karaciğer, ince bağırsak veya kolonda nesfatin-1/NUCB2 hücresi tespit edilmemiştir

(Zhang ve ark., 2010). Pankreas adacıklarında, mide endokrin hücrelerinde ve kemirgenlerin duodenal Brunner bezlerinde bol miktarda nesfatin-1 / NUCB2 IR hücresi dağılımı bulundu. Duodenumdaki Brunner bezlerinin sayısı, duodenumun küçük bir kısmında sınırlı alanda, nispeten az olduğu için, daha önceki çalışmalarda gözden kaçmış olabilmektedir. Bu nedenle, duodenumun Brunner bezlerinde nesfatin-1/NUCB2 IR hücrelerinin varlığını gösteren ilk rapordur (Zhang ve ark., 2010). Brunner'ın bezlerinin ana işlevi, mideden duodenuma gelen asidik içerikten korumak için bikarbonat ve mukus içeren alkali bir salgı üretmektir; böylece bağırsak enzimlerinin aktif olması için alkali bir ortam sağlanmakta, bağırsak duvarından emilim ile barsak hareketinin kolay gerçekleşmesine yardımcı olmaktadır. Nesafatin-1/NUCB2 duodenumdaki fonksiyonel rolü şu anda bilinmemekle birlikte, Brunner bezlerinde nesfatin-1/NUCB2 hücrelerinin bol ekspresyonu ile enzim aktivasyonu, besin emilimi ve bağırsak duvarlarının korunması işlevlerinde rol aldığı düşünülmektedir (Zhang ve ark., 2010).

Özetle, mide mukozası, diğer iç organlar ve beyin ile karşılaştırıldığında yüksek miktarlarda NUCB2 eksprese etmektedir. NUCB2 mRNA'nın gastrik endokrin hücrelerde ekspresyonu, sıçanda 24 saatlik açlık ile önemli ölçüde aşağı yönde regüle edilir (hormon seviyesinde düşüş), bu da periferik NUCB2/nesfatin-1'in enerji homeostazında düzenleyici bir anoreksijenik rolü olduğunu düşündürmektedir (Stengel, 2009).

## 3. Çeşitli Biyokimyasal İşlevleri

Nesfatin-1'in, III. ventriküle sürekli infüzyonu, vücut kütlelerinde önemli bir azalmaya ve beyaz adipoz doku miktarında azalmaya neden olmaktadır. Nesfatin-1'in intraperitoneal enjeksiyonu, farelerde besin alımının 3 saatlik baskılanmasını sağlamaktadır. Ayrıca, deri altı uygulaması aynı etkiyi indükler (sağlar) ve bu anoreksijenik etki 14 saat boyunca korunabilmektedir. Tekrarlanan intraperitoneal dozlar, 6 günlük bir süre boyunca vücut kütle artışını önemli ölçüde engellemiştir. Besin alımını baskılamak için gereken periferik nesfatin-1 dozlarının MSS'de etkili olanlardan yaklaşık 1000 kat daha yüksek olmaktadır (Palasz ve ark., 2012).

Leptine dirençli obez farelerde nesfatin-1'e karşı antikor enjeksiyonu, leptin enjeksiyonunun neden olduğu besin alımındaki azalmayı etkilememiştir. Bu nedenle nesfatin-1, leptin yolu aracılığıyla etki etmediği görülmüş, muhtemelen hipotalamustaki melanokortin sistemi aracılığıyla etki ettiği düşünülmektedir. Bu durum nesfatin-1'in insanlarda diyete bağlı obezitede olduğu gibi leptin direnci durumlarında işlevsel olabileceğini düşündürmektedir. Bu peptitlerin, otonomik aktivite, nöroendokrin fonksiyon ve lökomotor davranışlar üzerindeki etkiler dahil olmak üzere besin alımı üzerindeki etkilerine ek olarak beyinde birden fazla eylem uyguladığı gösterilmiştir (Tulin ve ark., 2007). 2013 yılındaki obez çocuklarda yapılan bir çalışma,

nesfatin-1 düzeylerinin obez çocuklarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğunu ve nesfatin-1 düzeylerinin BKİ ile negatif ilişkili olduğunu gösterilmiştir (Abacia ve ark., 2013).

Nesfatin-1, farelerde pankreas  $\beta$ -hücrelerinde L-tipi kanallar yoluyla  $Ca^{2+}$  akışını teşvik ederek glukozun neden olduğu insülin sekresyonunu arttırmaktadır. Bu sonuçlar, nesfatin-1'in fare adacık  $\beta$ -hücrelerinde L-tipi  $Ca^{2+}$  kanallarından  $Ca^{2+}$  akışını teşvik ederek glikoz kaynaklı insülin salgılanmasını güçlendirdiğini göstermektedir. Nesfatin-1'in konsantrasyona bağlı bir şekilde glikoz kaynaklı insülin salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, nesfatin-1'in, pankreasın  $\beta$ -hücrelerinde L-tipi kanallar yoluyla  $Ca^{2+}$  akışı yoluyla  $Ca^{2+}$ 'i artışı teşvik ederek, glukozun neden olduğu insülin salınımını güçlendirmesi muhtemeldir. Bu veriler, nesfatin-1'in  $Ca^{2+}$ 'yi bağımsız olarak artırdığını göstermektedir. Kesin olmamakla birlikte nesfatin-1, hem insülin sekresyonunu hem de insülin etkisini artırarak anti-diyabetik faktör olarak görev yapabilmektedir (Nakata ve ark., 2011). Nesfatin-1 başlangıçta hipotalamusta bir tokluk molekülü olarak tanımlanmış olmasına rağmen, hiperglisemik ratlara intravenöz olarak verildiğinde anti-hiperglisemik bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Diğer anti-hiperglisemik ajanlarla karşılaştırıldığında, muhtemelen yeni bir insülin yardımcıları sınıfında olabileceği düşünülmektedir. Etkisi ise doza, zamana ve insüline bağımlı olduğu görülmüştür (Su ve ark., 2010). Tip-2 diyabetli hiperglisemik farelerde nesfatin-1 enjeksiyonu, herhangi bir ek insülin uygulaması olmaksızın 6 saat boyunca önemli ölçüde daha düşük kan şekeri seviyelerini korumaktadır. Bu çalışmada anti-hiperglisemik etkisinin sadece periferik olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, hiperglisemik farelerde anti-hiperglisemik etkisinin görünüşte saatlerce sürdüğünü bulunmuş, bu da hücre içi etkisinin kalıcı olabileceğini düşündürmüştür. Bir *in vivo* deneyde, Nesfatin-1'in anti hiperglisemik etkisinin, insülin sinyalleşmesinin iyi bilinen iki unsuru olan PPAR-c antagonisti ve AMPK inhibitörü tarafından önlendiği bulunmuştur (Su ve ark., 2010). Gestasyonel DM'li hastalardaki çalışmada nesfatin-1 düzeyinin ılımlı insülin rezistansının olduğu kontrol gebe grubuna kıyasla daha fazla baskılandığı görülmüştür. GDM 'de serum nesfatin-1 düzeyinin düştüğü, postpartum dönemde ise arttığı bildirilmiştir (Karakaya, 2011).

18-25 yaş aralığında ve normal BKİ değerlerine sahip 25 kişiden oluşan deneklerde akut aerobik egzersizin nesfatin-1 etkileri incelenmiştir. Akut egzersiz esnasında denekler üzerinde zıt yönlü farklılıklar gözlemlendiğinden egzersiz hormonu olarak kabul edilemeyeceği bildirilmiştir (Algül ve Özçelik, 2016). Benzer bir çalışmada 30 sporcu erkek denekten oluşan bir gruba sabah saatlerinde 30 dakikalık aerobik koşma egzersizi yaptırılmıştır. Bu çalışmada da nesfatin-1 düzeylerinde zıt sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmada, BKİ, vücut yağ oranı ve ağırlığı ile nesfatin-1 hormonu arasında anlamlı

bir korelasyon görülmemiştir (Özdenk, 2018). Sedanter ve antrenmanlı 28 kişilik grupta yapılan nesfatin-1 ile akut aerobik egzersiz ilişkisi değerlendirilmesinde önceki çalışmaları destekleyen benzer sonuçlarda bulunmuştur. Hatta sedanter deneklerin, bazal ve egzersiz sonrası nesfatin-1 düzeyleri antrenmanlı gruptan daha yüksek olduğu görülmüştür (Özdenk, 2017). Bu çalışmalarda nesfatin-1 düzeyindeki farklılıkların ise beslenme, metabolik, psikolojik vb. durumlardaki farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Özdenk, 2017).

Majör depresif hastalardaki çalışmada, kısa ve uzun dönemde uygulanan ilaç tedavisinin etkinliğiyle birlikte nesfatin-1 hormonunun tedavi öncesi ve sonrasındaki 3 ile 9 aylık dönemlerdeki seviyesi araştırılmıştır. Tedavi öncesi nesfatin-1 değeri hasta grubunun, kontrol grubundaki hastalara göre nesfatin-1 değerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. 3 aylık tedavi sonrasında nesfatin-1 seviyesi azalmış olup, yine 9 aylık tedavi sonundaysa azaldığı görülmüştür. Araştırmada tedavinin üç ile dokuzuncu aylardaki nesfatin-1 düzeyindeki azalmanın hastaların anksiyete durumu veya santral sinir sistemlerindeki düzelmeyle ilişkili olabileceği düşüncesini öne çıkarmaktadır. Öne çıkan noktaysa, depresyon tedavisinde bazal 3 ve 9 aylık periyotlarının tamamında nesfatin-1 seviyesindeki azalma önemli bir noktadır (Algül ve ark., 2014).

Depresyon tedavisinin öncesi ve sonrası durumu üzerine çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında serum nesfatin-1 seviyesi açısından, depresyon tedavisi öncesi ve sonrası nesfatin-1 seviyeleri kıyaslandığında anlamlı fark görülmemiştir. Üç aylık antidepresan tedavisinde nesfatin-1 düzeylerine etki etmediği gözlemlenmiştir (Dede ve ark., 2017).

Nesfatin-1 yetersizliği, lipopolisakkarit kaynaklı murin akut akciğer iltihabını artırdığı bildirilmiştir. Çalışmalar NUCB2/nesfatin-1'in yokluğunun, yapışık nötrofillerin birikimini yaklaşık 3 kat artırdığını göstermektedir. NUC2/nesfatin-1'in yokluğu sadece yapışık nötrofil birikimini önemli ölçüde arttırmakla kalmamış, aynı zamanda proinflatuar sitokinleri ve kemokinleri de arttırmıştır. Fare akciğerlerinde ve nötrofillerde yapısal olarak eksprese edilip, akut akciğer hasarı sırasında fare akciğerlerinde yapışık nötrofil birikimini ve enflatuar sitokin ekspresyonunu inhibe ederek antiinflatuar özellikler olduğu sonucunda varılmıştır. Bu bulgularda, NUCB2/nesfatin-1'in antiinflatuar bir sitokin olduğunu da düşündürmektedir (Shimizu, 2020). Nesfatin-1 anoreksijenik özelliğinin yanında, son çalışmalar enflamasyonun düzenlenmesi de dahil olmak üzere çeşitli ek fonksiyonları olduğunu ortaya koymuştur. Nöroinflatuar hastalık olan multiple sklerozda (MS) NUCB2/nesfatin-1'in durumu hakkındaki çalışmada MS hastalarının beyin omurilik sıvısında NUCB2/nesfatin-1'in artan ekspresyonu ilk kez doğrulanmıştır. Böylece mevcut veriler beyin omurilik sıvısındaki NUCB2/nesfatin-1 seviyesinin MS tanısı için etkili bir biyobelirteç olma potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir (Shimizu, 2020). Akut

pankreatit modelinde gelişen oksidan hasarın nesfatin-1 hormon tedavisiyle azaldığı ve bu hormonun pankreatik hasarı azalttığı gözlenmiş olup, lipaz ve tripsinojen-2 gibi serum belirteçlerinde melanokortin reseptörleri üzerinden etkiliyken, farklı enflamatuvar ve oksidan hasar parametrelerinde farklı reseptörler üzerinden etki ettiği görülmektedir. Bu çalışmayla nesfatin-1'in, antioksidan etkisini glutasyon seviyesini arttırarak reseptörlerin antagonisti üzerinden gösteriyor olabileceğini düşündürmektedir (Buzcu, 2019).

Nesfatin-1, besin alımı ve vücut ısısı üzerinde uzun süreli bir etkiye sahiptir. Nesfatin-1'in etkilerinin zaman seyri, uygulanan süreye bağlı olarak değişebilmektedir. Nesfatin-1 nöronlarının çoğu soğuğa duyarlıdır ve termoregülasyonun kilit merkezlerine yerleştirilmiştir. Nesfatin-1, hipotalamik paraventriküler çekirdeğin soğuğa duyarlı nöronlarında ve kahverengi yağ dokusu termojenezini ve cilt kan akışını düzenleyen premotor nöronlar olan çekirdek raphe pallidus ve obscurus'un nöronlarında prepro-tirotropin salgılayan hormon ile birlikte lokalize şekilde olduğu rapor edilmiştir (Könczöl ve ark., 2012). Nesfatin-1, yemeğin motivasyonel ve ödüllendirici değerini azalttığı öne sürülmüş, bulgulara dopaminerjik nöron aktivitesini ve dolayısıyla besin alımının hedonik yönlerini negatif olarak modüle ederek enerji alımını azalttığını göstermektedir. Mevcut çalışmada, nesfatin-1'in mezolimbik dopamin sisteminin modülasyonu yoluyla enerji alımını etkilediğini göstermektedir (Dore ve ark., 2020). Literatürde ilk kez yapılan bir araştırmada; hem psikolojik hem de fizyolojik bir akut stres modeli olarak deney hayvanlarındaki yüzme stresinin nesfatin-1 nöronları aracılığıyla besin alımını azaltabileceği ve bu şekildeki azalmasının da glutamaterjik sistemle olabildiği ifade edilmiştir. Besin alımının baskılanmasında etkili nöronların periferik stres sinyallerini algılayabilecek reseptörleri sentezlediği ve bu yolla periferik dokuları etkileyerek, akut stres durumunda besin tüketiminin azalmasına, nesfatin-1'in nöronal sisteminin strese bağlı aktivasyonunda glutamaterjik sistemin önemli rol oynadığı belirlenmiştir. Periferik sinyalleri aldığı belirlenen nesfatin-1 nöronlarının aktivasyonuna neden olduğu ve bu besin alımının baskılanması yönünde etki sağlayabileceği gösterilmiştir (Ekizceli, 2019). Ratların duyuşal nöronlarında kalsiyum sinyalleşmesi etkisinin incelendiğinde, ilk defa nesfatin-1'in sıçan kültüre DKG(Dorsal Kök Gangliyonu) nöronlarında intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu arttırdığı ispatlanmaktadır.  $Ca^{2+}$  üzerindeki etkisinin ise doza bağımlı olduğu gösterilmiştir. Çalışmada protein kinaz C inhibitörünün DKG nöronlarında nesfatin-1 ile indüklenmiş kalsiyum artışını ortadan kaldırmasının; merkezi ve periferik nöronlarda farklı akış etkileyicileri olduğunu düşündürmektedir. Verilerde; nesfatin-1'in dorsal kök gangliyon nöronlarında (DKG) kalsiyum akışını, G protein bağılı reseptör ve protein kinaz C' ye bağımlı mekanizma kullanılarak stimüle ettiğini ilk defa göstermiştir. Araştırma sonuçlarına göre nesfatin-1'in sıçan kültüre

duyuşal nöronlarında Protein Kinaz C (PKC) mekanizmaları aracılığıyla nosiseptif uyarımında dahil olduğu somatosensöriyel transmisyonu modüle ettiğini ortaya koymaktadır. Bulgularla nesfatin-1'in duyuşal nöronlarda doza bağımlı olarak  $Ca^{2+}$  düzeyini arttırdığı ve nesfatin-1'in indüklediği bu artışın PKC-aracılı sinyal yolağı aracılığıyla olabileceğini, aynı zamanda diğer önemli bulgusuysa yüksek doz nesfatin-1'in uygulaması (100nM) ağrı iletiminden sorumlu olan nosiseptif (küçük ve orta çapa sahip DKG) nöronlardan ziyade büyük çapa sahip olan propriyoseptif nöronları etkilediği bildirilmiştir (Gök, 2016). CDP-kolin çeşitli nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçtır. Serebral iskemi ve hipoksi, kafa travmaları, nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer ve demans gibi hastalıklar), hafıza ve öğrenme bozukluklarında olumlu yönde etkileri mevcuttur. İnsan ve hayvanlardaki çalışmalarda CDP-kolinin endokrin sistemi üzerinde etkili olduğu bulunmuştur. Büyük ve polar bir bileşik olmasından dolayı kan-beyin bariyerinden geçişi zordur. Ratlardaki çalışmada, verilmiş yolu, açlık-tokluk durumu, cinsiyet farkı gibi birçok değişken dikkate alınmış; farklı dozların, 7 veya 8 farklı zaman aralığında etkisi ilk kez incelenmiştir. Sonuçta, intraserebroventriküler yolla verilen CDP-kolinin serum nesfatin-1 seviyesini etkilediği görülmüş olup, etkinin açlık-tokluk koşullarına göre değiştiği saptanmıştır. Tokluk koşullarında dolaşımında nesfatin-1 düzeylerini artırırken, aç bırakılmış hayvanlarda ilacın etkisi nesfatin-1'i baskılamak şeklinde olmuştur. Cinsiyete bağılı olarak etkinin yönü değişmemiş, ancak etkinin başlama ve devam sürelerinde farklılıklar olduğu izlenmiştir (Usta, 2014).

Polistik over sendrom (PKOS)'lu 90 katılımcılı araştırmada; nesfatin-1 seviyelerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu belirlenmiş olsa da bu durumun hasta grubunun BMI değerlerinin yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünülüp, tüm gruplar BMI'ye göre alt gruplara ayrılarak karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak hastalık durumundaki nesfatin-1 düşmelerinin BMI'den bağımsız olduğu gözlemlenmiştir. PKOS'lu kadınlarda FSH ve nesfatin-1 seviyesi arasında pozitif korelasyon belirlenmiş, HOMA-IR ile nesfatin-1 hormonu arasındaysa bir ilişkiye görülmemiştir (Alp, 2014). 60 katılımcıdan oluşan başka bir araştırmada; PKOS'lu kadınların plazma nesfatin-1 seviyeleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. PKOS patofizyolojisinde obesite, hiperinsülinemi ve insülin direnci mekanizmaları etkenlerinde, nesfatin-1'in plazma seviyelerinin düşüklüğünün hiperglisemiye ve dolayısıyla hiperinsülinemiye neden olarak, PKOS gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmiştir (Deniz, 2010).

Nesfatin-1'in kalp üzerine direkt etkisinin incelendiğinde, periferik arter direnci ve kardiyak kontraktilete üzerinde direkt etkisi aracılığıyla periferik kardiyovasküler yanıtları etkileyebileceği sonucuna varılmıştır. Literatürde ilk kez nesfatin-1'in izole sıçan aort dokusu ve sağ atrium preparatındaki fonksiyonel etkileri birlikte

değerlendirildiği çalışmada, izole sıçan aort preparatında nesfatin-1'in kasılma yanıtlarını anlamlı olarak etkilemediğini ancak konsantrasyon bağımlı şekilde gevşeme yanıtları oluşturduğunu bildirilmiştir. Ayrıca, izole sağ atrium preparatlarında da nesfatin-1 pozitif inotrop(kasılma gücü) ve pozitif kronotrop (kalbin düzenli çalışması) etki ortaya çıkardığı açıklanmıştır (Barutcuğil, 2016).

Nesfatin-1'in kardiyovasküler etkilerinde merkezi kolinerjik sistemin aracılığını göstermek için ratlarda nesfatin-1'in pH (sıçanların posterior hipotalamusuna)'den asetilkolin (Ach) ve kolin (Ch) salınımına etkisi üzerine bir çalışma yapılmıştır. Merkezi olarak uygulanan nesfatin-1'in normotansif ratlarda pressör ve bradikardik/taşikardik fazlar içeren yanıtlar oluşturduğu görülmüştür. Nesfatin-1'in oluşturduğu kardiyovasküler etkilere PH'den salınan Ach ve Ch, merkezi kolinerjik muskarinik ve nikotinik reseptörler vasıtasıyla aracılık ettiği bildirilmiştir. Merkezi sinir sistemi ile kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinde nesfatinerjik ve kolinerjik sistem arasında bir etkileşim olduğunu göstermektedir. Çünkü serebral yan ventriküle nesfatin-1 enjeksiyonu posterior hipotalamik Ach ve Ch seviyesini arttırmakta ve merkezi kolinerjik hem nikotinik hem de muskarinik reseptörlerin aktivasyonu enjekte edilen nesfatin-1'e alınan kardiyovasküler yanıtı aracılık ettiği gösterilmiştir. Çalışmalarla nesfatin-1'in merkezi kontrol açısından oldukça önemli bir molekül olduğunu doğrular nitelikte görülmüştür (Aydın, 2017).

Sıçan kalp özütlerinde hem Nesfatin-1 proteini hem de NUCB2 mRNA'nın varlığını belirlediği çalışmada, İzole ve Langendorff ile perfüze edilmiş sıçan kalbi preparatlarında, eksojen Nesfatin-1'in koroner motiliteyi etkilemeden kasılma ve gevşemeyi baskıladığı bulunmuştur (Angelone ve ark., 2013).

Nesfatin-1'in, testosteron salgılanması üzerine araştırmada, merkezi olarak uygulanmasının ratların plazma GnRH seviyesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik oluşturmaksızın plazma FSH, LH ve testosteron seviyelerinde anlamlı bir artışa sebep olduğu görülmüştür. Bu verilerle ilk kez nesfatin-1'in merkezi enjeksiyonunun plazma FSH, LH ve testosteron düzeylerini arttırarak erkek HPGA (Hipotalamo-hipofizer-gonadal)'sını regüle ettiğini göstermiştir (Yalçın ve ark., 2019). Nesfatin-1'in ratlardaki testis iskemi reperfüzyon hasarı üzerine koruyuculuğunu inceleyen bir araştırmadaysa, torsiyon sonrasında oksidatif enzimlerde, lipid peroksidasyonda artış testis dokusunda oksidatif stresin geliştiğini göstermektedir. Bulgular neticesinde nesfatin-1'in testisteki oksidatif stresi azaltmadığı gözlemlenmiştir. Nesfatin-1 kullanıldığında testisteki oksidatif stresi azaltmayı amaçlanmış ancak önemli bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Erdoğan, 2018).

6 ay boyunca diyet kısıtlaması ile birlikte  $\beta$ -glukan takviyesi verilen erkek erişkin ratlarda nesfatin-1 düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Arpa, yulaf, çavdar gibi tahılların ve bakteri, maya ve mantarların

hücre duvarından elde edilen glukoz polimerleri  $\beta$ -glukan olarak tanımlanıp, önemli bir diyet lifidir. Diyet kısıtlaması ve  $\beta$ -glukan takviyesi uygulanan grupla kontrol grubu karşılaştırıldığında nesfatin-1 hormonunun kan plazmasındaki konsantrasyonu üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir (Akça, 2017).

Tüp mide ameliyatı olan bireyler üzerindeki (31 kadın, 9 erkek) çalışma da ameliyat öncesi ve sonrasındaki 4. Haftadaki nesfatin-1 seviyeleri karşılaştırılmış ve ameliyattan sonralı 4. Haftada serum nesfatin-1 seviyelerinin azaldığı görülmüştür. Buna rağmen ameliyattan 1 ay sonrası için nesfatin-1 seviyesiyle, glikoz ve insülin seviyeleri arasında ilişki saptanmamıştır. Tüp mide ameliyatı olmuş kadın ve erkek hastalarda 0-4 haftalık serum nesfatin-1 düzeyleri incelendiğinde erkek hastalarla anlamlı bir fark bulunamazken, kadın hastalarda anlamlı bir fark bulunmuştur (Deliloğlu, 2019).

Nesfatin-1'in çeşitli kanser türleri üzerinde etkilerini ele alan çalışmalarda birbiriyle çelişkili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu farklılıklar dolayısıyla henüz NUCB2/NESF-1, hem kanser baskılama hem de ilerleme faktörleri olarak kabul edilmemektedir. Nesfatin-1 proteinin birkaç fonksiyonel alanı ve proteolitik türevleri olup, bu nedenle dokular ve hücre tipleri arasında farklı rolleri olabileceği görüşü öne çıkmaktadır. Ayrıca, nesfatin-1 için varsayılan bir reseptör henüz tanımlanmamıştır (Kmieciak ve ark., 2021).

Sigara içmenin, erken foliküler fazda kadınlardaki nesfatin-1 seviyesindeki etkisini belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada sigara içen kadınlarda sigara içmeyenlere göre erken foliküler fazda ölçülen serum nesfatin-1 seviyeleri anlamlı olarak düşük olduğu belirlenmiş, ancak buna hangi mekanizmanın sebep olduğu bilinmemektedir (Yıldız ve ark., 2020).

Demir eksikliğinden kaynaklı anemide en çok karşılaşılan klinik şikâyet iştahsızlıktır. DEA tanımlı çocuklarda iştah düzenleyici hormonlardan ghrelin, obestatin, nesfatin-1 seviyesi arasında ilişkisi üzerine olan çalışmada, DEA olan grupta kontrol grubuna kıyasla nesfatin-1 seviyesi yüksek görülmüştür. Nesfatin-1 seviyesinin cinsiyet ve yaşa bağlı olmadığı da ortaya konulmuştur. Literatürdeki başka çalışmalar demir eksikliği anemisinde iştahsızlık nedenini ghrelin hormonu seviyesindeki düşüklüğe bağlarken; bu çalışmada tam tersine demir eksikliği anemisi hasta grubunda ghrelin hormonu seviyesi kontrol grubundan yüksek seviyededir. Nesfatin-1 seviyesi DEA grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu için, nesfatin-1 düzeyindeki bu yüksekliğin demir eksikliği anemisindeki iştahsızlığın asıl nedeni olabileceği düşünülmektedir (Altıntaş, 2017).

Bir araştırmada Nesfatin-1'in dehidrasyona bağlı anoreksiyada çok önemli bir peptit olduğu öne sürülmüştür. Buna göre hipertonic salin yüklemesi veya su yoksunluğu gibi ozmotik uyarılara maruz kaldıktan sonra nesfatin-1 seviyelerinin arttığı görülmüştür. Susuzluğa yanıt olarak nesfatin-1 ekspresyonu zamana

bağlı olarak artış göstermiştir. Araştırmada nesfatin-1 seviyelerinin de 48 saatlik dehidrasyondan sonra arttığını ve 24 saatlik rehidrasyonla azaldığını ortaya koyulmuştur. Nesfatin-1/NucB2, vücuttaki Na konsantrasyonlarını korumak için işlev gören düzenleyici bir faktör olduğu görüşü öne çıkmıştır. Bu sonuçlar, nesfatin-1' in vücut sıvısı homeostazını ve dehidrasyona bağlı anoreksiyi önlemede önemli rolleri olduğunu göstermiştir (Yoshimura ve ark., 2014).

## 4. Sonuç ve Öneriler

Özellikle obezite hastalarının tedavisinde iştah kontrolü mekanizması rolüyle yeni bir alternatif yöntem olabileceği düşünülmektedir. İştahsızlık kaynaklı malnutrisyonun ortaya çıkarabileceği anemi, büyüme ve gelişme geriliği gibi çeşitli hastalıklardan korunmak içinde hormon seviyesinin düzenlenmesi tedavide farklı bir yöntem olarak göz ardı edilmemelidir. Bazı biyokimyasal fonksiyonlarının aydınlatılmasının neticesinde farmakolojik ajan olarak kullanılma potansiyeli de olan bu hormonunun metabolik etkileri fonksiyonel açıdan oldukça önemlidir. Obezite, diyabet, metabolik cerrahi, endokrinolojik hastalıklar, onkolojik, nörolojik, psikolojik, elit sporcular ile bazı fiziksel aktiviteler, kalp ve testis gibi organlardaki etkilerinin aydınlatılması için daha kapsamlı araştırmalar yapılmasının yanında literatürde değinilmemiş hastalıklar üzerine araştırma yapılması halk sağlığının korunması ve sürdürülmesi göz önüne alındığında, hastalıklardan korunma ve tedavi sürecinde nesfatin-1 hormonunun kullanımının etkilerini diğer hastalıklarla ilişkileri üzerine daha kapsamlı araştırmalar yapılması gerekmektedir.

## Katkı Oranı Beyanı

Makale ile ilişkili tüm işlemler NMY (%100) tarafından yapılmıştır. Yazar makalenin son halini inceleyip onaylamıştır.

## Çatışma Beyanı

Yazar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

## Kaynaklar

- Abacia A, Catlia G, Anika A, Kumb T, Bober E. 2013. The relation of serum nesfatin-1 level with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children. *Pediatr Diabetes*, 14: 189-195.
- Akça GY. 2017. Diyet kısıtlaması ile birlikte beta gluklan uygulanan erişkin erkek sıçanlarda leptin, nesfatin konsantrasyonları ve tiroid hormon değerlerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bursa, ss. 68.
- Algül S, Kara B, Özçelik O. 2014. Majör depresif hastalarda kısa ve uzun dönem ilaç tedavisinin etkinliği ile nesfatin-1, grelin ve nitrik oksit seviyesi arasındaki ilişkinin belirlenmesi. *FÜ Sağ Bil Tıp Derg*, 28 (3): 105 - 109
- Algül S, Özçelik O. 2016. Akut aerobik egzersizin nesfatin-1 üzerine etkilerinin belirlenmesi. *FÜ Sağ Bil Tıp Derg*, 30 (1): 05-08.

- Alp E. 2014. Polikistik over sendromu hastalarında nesfatin-1 düzeyleri ve metabolik sendromla ilişkili parametreler. Uzmanlık Tezi, İstanbul Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, ss. 103.
- Altıntaş S. 2017. Çocuklarda demir eksikliği anemisinde grelin obestatin nesfatin düzeyi. Uzmanlık Tezi, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Denizli, ss.
- Angelone T, Filice E, Pasqua T, Amodio N, Galluccio M, Montesanti G. 2013. Nesfatin-1 as a novel cardiac peptide: identification, functional characterization, and protection against ischemia/reperfusion injury. *Cell Mol Life Sci*, 70: 495-509.
- Aydın B. 2017. Nesfatin-1'in oluşturduğu kardiyovasküler etkilerde merkezi kolinerjik sistemin aracılığının incelenmesi. [Yüksek Lisans Tezi]. Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı. Bursa.
- Aydın S. 2010. The presence of the peptides apelin, ghrelin and nesfatin-1 in the human breast milk, and the lowering of their levels in patients with gestational diabetes mellitus. *Peptides*, 31: 2236-2240.
- Barutçugil A. 2016. Nesfatin-1'in damar yanıtı ve kalp hızı üzerine etkisinin değerlendirilmesi. [Uzmanlık Tezi]. Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı. Antalya.
- Buzcu H. 2019 Nesfatin-1'in sıçan akut pankreatit modelinde etkileri ve alta yatan mekanizmanın araştırılması. [Uzmanlık Tezi]. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul.
- Dede Ş, Şahpolat M, Kocaçaya MH, Arı M, Sesliokuyucu C, Yönden Z. 2017. Depresyon hastalarında serum apelin ve nesfatin-1 düzeyleri ve tedavi ile ilişkisi. *J Psychiat Neurol Sci*, 30: 39-47.
- Deliloğlu A. 2019. Tüp mide ameliyatı geçiren bireylerde beslenme durumu, serum nesfatin düzeyi ve glikoz regülasyonunun incelenmesi. [Uzmanlık Tezi]. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara.
- Deniz M. Anaerobik eşikteki iş gücünde yapılan egzersizin irisin, nesfatin-1 ve oksidatif stres üzerine olan etkilerinin belirlenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Elazığ; 2017
- Deniz R. 2010. Polikistik over sendromlu kadınlarda nesfatin 1'in plazma düzeylerinin araştırılması. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı. [Uzmanlık Tezi]. Elazığ.
- Dore R, Krotenko K, Reising J P, Murru L, Sundaram S M, Spiezio A. 2020. Nesfatin-1 decreases the motivational and rewarding value of food. *Neuropsychopharmacol*, 45: 1645-1655.
- Ekizceli G. 2019. Farklı stres modellerinde nesfatin-1 VE nöronostatin nöronlarındaki aktivasyonun ve glutamaterjik sistem etkilerinin histolojik tekniklerle araştırılması. Doktora Tezi, Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bursa, ss 156.
- Erdoğan Ö. 2018. Ratlarda testis iskemisi reperfüzyon hasarı üzerine nesfatin-1'in koruyucu etkisinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Muğla, ss 64.
- Foo KS, Brauner H, Ostenson CG, Broberger C. 2010. Nucleobindin-2/nesfatin in the endocrine pancreas: distribution and relationship to glycaemic state. *J Endocrinol*, 204: 255-263.
- Gonzalez R, Tiwari A, Unniappan S. 2009. Pancreatic beta cells colocalize insulin and nesfatin immunoreactivity in rodents. *Biochem Biophys Res Commun*, 381: 643-648.
- Gök ZB. 2016. Nesfatin-1'in sıçan duyuşal nöronlarında kalsiyum sinyalleşmesi üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, ss 69.

- Hui J, Aulakh GK, Unniappan S, Singh B. 2021. Loss of Nucleobindin 2/Nesfatin 1 increases lipopolysaccharide induced murine acute lung inflammation. *Cell Tissue Res*, 385: 87-103.
- Karakaya F. 2011. Gestasyonel diyabetes mellituslu hastalarda serum nesfatin-1 düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Elazığ, ss 51.
- Kmiecik AM, Dziegiel P, Podhorska-Okolów M. 2021. Nucleobindin-2/Nesfatin-1—A new cancer related molecule? *Int J Mol Sci*, 22: 8313.
- Könczöl K, Pinter O, Ferenczi S, Varga J, Kovacs K, Palkovits M. 2012. Nesfatin-1 exerts long-term effect on food intake and body temperature. *Int J Obes*, 36: 1514-1521.
- Nakata, M, Manaka, K, Yamamoto, S, Mori, M, Yada, T. 2011. Nesfatin-1 enhances glucose-induced insulin secretion by promoting Ca<sup>2+</sup> influx through L-type channels in mouse islet  $\beta$ -cells. *Endocr. J*, 58, 305-313
- Oh-I S, Schimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K. 2006. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*, 443(7112):709-13.
- Özdenk Ç. Antrenmanlı erkek bireylerde anaerobik eşikte yapılan egzersizin nesfatin-1 hormonu üzerine olan etkilerinin belirlenmesi. *J Health Sci*, 27(2): 132-136
- Palasz A, Krzystanek M, Worthington J, Czajkowska B, Kostro K, Wiaderkiewicz R, Bajor G. 2012. Nesfatin-1, a unique regulatory neuropeptide of the brain. *Neuropeptides*, 46: 105-112
- Shimizu M, Manome T, Kumami M, Matsumura K, Kanai K, Shimomura K. 2020. Detection of NUCB2/nesfatin-1 in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Aging*, 12/23: 24134-24140.
- Stengel A. 2009. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinol*, 150(1): 232-238
- Su Y, Zhang J, Tang Y, Bi F, Liu JN. 2010. The novel function of nesfatin-1: antihyperglycemia. *Biochem Biophys Res Commun*, 391: 1039-1104
- Tulin O, Price, Willis K, Samson, Michael L. 2007. Niehoff, William A. Banks. Permeability of the blood-brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin-1. *Peptides*, 28: 2372-238.
- Usta H. A. 2014. Merkezi ve periferik olarak verilen Cdp-Kolinin serum Nesfatin-1 düzeylerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bursa, ss 40.
- Weihong Pan, Hung Hsuchou, Abba J. Kastin. 2007. Nesfatin-1 crosses the blood-brain barrier without saturation. *Peptides*, 28: 2223-2228.
- Yalçın E, Güvenç G, Altınbaş B, Özyurt E, Yalçın M. 2019. Nesfatin'in erkek sıçanlarda hipotalamo-hipofizer-gonadal aks üzerine etkileri. 2. Uluslararası Mardin Artuklu Bilimsel Araştırmalar Kongresi, 3-25 Ağustos, Mardin, ss. 129-135.
- Yıldız DE, Akçığ Z, Salman S, Uçar E, Tunç Karaman S. 2020. Sigara içmenin foliküler fazdaki kadınlarda serum nesfatin-1 değerleri üzerindeki etkisi: bir pilot çalışma. *JAREM*. 10(1): 23-26.
- Yoshimura M, Matsuura T, Ohkubo J, Maruyama T, Ishikura T, Hashimoto H, Kakuma T, Mori M, Ueta Y. 2014. A role of nesfatin-1/NucB2 in dehydration-induced anorexia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 307: 225-236
- Zhang AQ, Li XL, Jiang CY, Lin L, Shi RH, Chen JD, Oomura Y. 2010. Expression of nesfatin-1/NUCB2 in rodent digestive system. *World J Gastroenterol*, 16: 1735-1741.