



Miyokard Enfarktüsü Hastalarında Nesfatin Düzeyi ve Nesfatinin Troponin ve CRP ile Korelasyonu

Mehmet Şahin Adıyaman¹, Revşa Evin Canpolat Erkan², İlyas Kaya¹, Özlem Aba Adıyaman³

1 SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

2 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya AD. Diyarbakır, Türkiye

3 SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 07.09.2022; Revizyon: 02.11.2022; Kabul Tarihi: 04.11.2022

Öz

Amaç: Miyokard enfarktüsü (MI), kardiyovasküler hastalık kaynaklı mortalite ve morbiditenin başlıca sebeplerindendir. Aterosklerotik plak rüptürü sonucu gelişen akut tromboz en önemli nedendir. Gıda alımı ve enerji homeostazında etkili olan nesfatin araştırılan belirteçlerdendir. Çalışmamızda miyokard enfarktüsü ile nesfatin düzeyi arasındaki ilişkiyi tespit etmeyi amaçladık. Ayrıca nesfatin düzeyinin troponin ve CRP ile ilişkisini açıklamayı planladık.

Yöntemler: Etik kurul onayı alınarak yapılan çalışmamıza, yeni tanı almış ve yatırılarak koroner anjiyografi yapılmış akut koroner sendrom (AKS) hastaları dahil edildi. Obezite, kronik böbrek hastalığı, diabetes mellitus hastalığı olanlar dışlandı. Kontrol grubuna troponin değerleri yükselmeyen ve normal koroner anatomi tespit edilen 60 hasta dahil edildi. MI grubunda başvuru Ekg'sinde >2 mm st segment elevasyonu görülerek primer perkütan girişim yapılan 59 MI hastası değerlendirildi. Tüm hastalarda demografik bilgiler, hemogram, serum nesfatin, troponin, c-reaktif protein (CRP), lipid paneli ve diğer rutin biyokimyasal parametreler bakıldı. SPSS 22 istatistik paket programı kullanıldı.

Bulgular: MI grubunda troponin, LDL, CRP, WBC değerleri anlamlı düzeyde yüksek izlendi ($p < 0,001$). Nesfatin değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü ($p < 0,001$). Erkek cinsiyetin MI grubunda ağırlıkta olduğu görüldü. MI grubundaki verilerde yapılan korelasyon analizinde nesfatin ile troponin, lipid profili, CRP ve WBC arasında pozitif veya negatif yönde anlamlı herhangi bir korelasyon ilişkisi görülmedi.

Sonuç: Çalışmamızda, düşük serum nesfatin seviyelerinin MI ile ilişkili olabileceği gösterilmiş ve etyopatogenetik sebeplerden biri olabileceği desteklenmiştir. Artmış troponin, LDL, CRP ve WBC düzeyleri ile herhangi bir korelasyon ilişkisi tespit edilmemiştir. Bu ilişki, inflamatuvar özellikleri ve hastalığın prognozunu göstermesi açısından destekleyici olmamıştır.

Anahtar kelimeler: CRP, Nesfatin, Miyokard enfarktüsü, Troponin

DOI: 10.5798/dicletip.1220948

Yazışma Adresi / Correspondence: Mehmet Şahin Adıyaman, SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye
e-mail: drsahinadiyaman@hotmail.com

Nesfatin Level and Correlation of Nesfatin with Troponin and CRP in Patients with Myocardial Infarction

Abstract

Aim: Myocardial infarction (MI) is one of the main causes of cardiovascular disease-related mortality and morbidity. Acute thrombosis resulting from atherosclerotic plaque rupture is the most important cause. Nesfatin, which is effective in food intake and energy homeostasis, is one of the markers investigated. In our study, we aimed to determine the relationship between myocardial infarction and nesfatin level. We also planned to explain the relationship between nesfatin level and troponin and CRP.

Method: Newly diagnosed patients with acute coronary syndrome (ACS) who underwent coronary angiography were included in our study, which was approved by the ethics committee. Those with obesity, chronic kidney disease, diabetes mellitus were excluded. The control group included 60 patients whose troponin levels did not increase and who had normal coronary anatomy. In the MI group, 59 MI patients who underwent primary percutaneous intervention due to >2 mm ST segment elevation on the admission ECG were evaluated. Demographic information, hemogram, serum nesfatin, troponin, c-reactive protein (CRP), lipid panel and other routine biochemical parameters were evaluated in all patients.

Results: Troponin, LDL, CRP, WBC values were significantly higher in the MI group ($p<0.001$). Nesfatin values were found to be significantly lower than the control group ($p<0.001$). It was observed that male gender predominated in the MI group. In the correlation analysis of the data in the MI group, no significant positive or negative correlation was found between nesfatin and troponin, lipid profile, CRP and WBC.

Conclusion: In our study, it was shown that low serum nesfatin levels may be associated with MI and it was supported that it could be one of the etiopathogenetic reasons. No correlation was found with increased troponin, LDL, CRP and WBC levels. This relationship was not supportive in terms of inflammatory properties and prognosis of the disease.

Keywords: CRP, Nesfatin, Myocardial infarction, Troponin.

GİRİŞ

Sağlık alanındaki gelişmelere rağmen aterosklerotik damar hastalıkları önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Miyokard enfarktüsü (MI), kardiyovasküler hastalık kaynaklı mortalite ve morbiditenin başlıca sebeplerindendir. Sessizce ilerleme gösteren ateroskleroz, koroner arterlerde gelişen akut trombozlarla ani olarak kendisini göstermekte ve MI ile sonuçlanmaktadır¹. Hipertansiyon, diabetes mellitus, lipid metabolizması bozuklukları ve sigara kullanımı başlıca risk faktörleridir. Endotel hasarı neticesinde düz kas hücre proliferasyonu, inflamatuvar hücre artışı ve vasküler yatakta lipid depolanması temel fizyopatolojik mekanizmayı oluşturur. Bunun inflamatuvar bir süreç olduğu bilinmektedir^{2,3}. ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsünün (STEMI) tespit edilmesinde elektrokardiyogram ile birlikte, troponin gibi kardiyak biyobelirteçler

kullanılır. Koroner anjiyografi ve perkütan koroner girişimler hastalığın tanısında ve tedavisinde önemli yer tutar. MI'nin erken döneminde troponin ile birlikte c-reaktif protein (CRP) düzeylerinin de yükseldiği görülmektedir. Son dönemlerde MI tanısında yeni biyobelirteçler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Üzerinde çalışmalar yapılan ajanlardan olan Nesfatin, nükleobinding-2 öncül proteininden türemiş olan 9.8 kDa molekül ağırlığına sahip 82 aminoasitlik peptid yapısında bir hormondur^{4,5}. Diabetes mellitus, obezite, anoreksia nervosa ve aterosklerotik damar hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur⁶⁻⁸. Çalışmamızın amacı, akut koroner sendrom hastalarında nesfatin düzeyinin miyokard enfarktüsündeki yerini, ayrıca troponin ve inflamatuvar belirteç olan CRP ile ilişkisini ortaya koymaktır. Nesfatinin, miyokard enfarktüsünün erken döneminde, artan troponin ile birliktelik

ilişkisinin ortaya konulması planlandı. Elde edilecek verilerle nesfatinin, miyokard enfarktüsünde bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı ve erken tanıda kardiyak bir biyobelirteç olarak kullanılabilme özelliğinin araştırılması amaçlandı. Ayrıca, inflamatuvar bir süreç olan MI'da, CRP ve diğer inflamasyon parametreleri ile korelasyon ilişkisine bakarak, nesfatinin aynı zamanda inflamatuvar etkileri ve inflamatuvar parametrelerle ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

YÖNTEMLER

Çalışmamız prospektif, tek merkezli ve gözlemsel bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya yeni tanı almış ve koroner yoğun bakıma yatırılmış akut koroner sendrom (AKS) hastaları dahil edildi. Toplam 119 hasta çalışma kapsamında değerlendirildi. Çalışma için etik kurul onayı alındı (Tarih:10.08.2022 Sayı:155). Çalışmaya dahil edilen hastalar bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Nesfatin seviyesini etkileyebilecek diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı ve obezite (body massindex>25) öyküsü olan hastalar dışlandı. Hastalar, Kontrol grubu ve MI grubu olmak üzere iki grupta incelendi. Kontrol grubuna takip troponin değerleri yükselmeyen, yapılan koroner anjiyografide normal koroner anatomi izlenen, takip süreleri sonunda görüntüleme yöntemleri ve biyokimyasal olarak kardiyak hasar bulguları izlenmeyen 60 hasta dahil edildi. MI grubuna, başvuru elektrokardiyografisinde herhangi komşu iki derivasyonda ≥ 2 mm st segment elevasyonu görülerek STEMI tanısı konulan ve koroner anjiyografide bir veya birden fazla koroner arterde total tromboz görülerek primer perkütan koroner girişim yapılan 59 hasta dahil edildi. Koroner anjiyografi kesitlerinden koroner arter hastalığı yaygınlığı SYNTAX (SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) skorları ile hesaplandı. Hasta demografik bilgileri ve hemogram alındı. Tüm hastaların hastaneye başvurudan sonraki ilk 24 saatinde

kan biyokimyasal analizi için düz biyokimya tüpüne kanları alınıp santrifüj edilerek kan serumları ayrıldı. Kan serumu biyokimyasal analizinde nesfatin, troponin, CRP, lipidprofili ve rutin diğer biyokimyasal parametreler bakıldı. Nesfatin testi için kanlar düz biyokimya tüplerine alınıp santrifüj edilip serumları ayrılarak -40°C derecede derin dondurucuda saklandı. Test analizi için enzim-linked immunosorbent assay (Human Nesfatin ELİSA) yöntemi kullanıldı. Serum Nesfatin seviyeleri ölçümleri, ticari olarak elde edilen kit içeriğine (Sunred Biological Technology, Shanghai, China) uygun olarak BioTek ELx50 Microplate Washer ve BioTek ELx800 Microplate Reader (BioTek Instruments,Inc. USA) cihazları kullanılarak yapıldı.

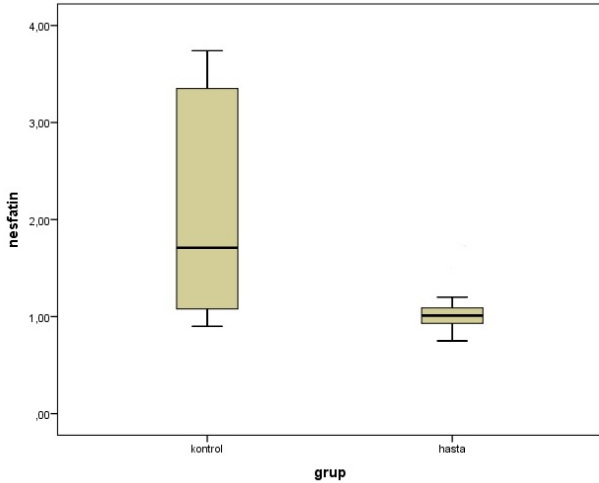
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 22 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada elde edilen sayısal veriler median(minimum-maksimum), kategorik veriler frekans (yüzde) olarak ifade edildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks, homojenliği Levene testi ile test edildi. Verilerin türü ve dağılım durumuna göre Mann-Whitney U ve Ki-kare testleri kullanıldı. Normal dağılım göstermediği izlenen MI grubundaki verilere spearman korelasyon analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ değeri kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamında kontrol grubunda 38 kadın (%63,3) ve MI grubunda 12 kadın (%20,3) olmak üzere toplam 50 kadın (%42,0) değerlendirildi. Kontrol grubunda 22 erkek (%36,7) ve MI grubunda 47 erkek (%79,7) olmak üzere toplam 69 erkek hasta (%58) olduğu görüldü. Erkek cinsiyet, hasta grubunda daha yüksek düzeyde izlendi ($p<0.001$). MI grubunda troponin, CRP, WBC ve nötrofil değerleri anlamlı düzeyde yüksek izlendi ($p<0.001$). MI grubunda nesfatin düzeyleri

kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü ($p < 0.001$). Lipid profili değerlendirmesinde hasta grubunda LDL ve VLDL kolesterol düzeyleri yüksek izlendi. HDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Çalışma gruplarında bakılan parametreler ve p değerleri Tablo I'de verildi. Gruplar arasındaki nesfatin düzeyleri karşılaştırması ayrıca Şekil 1'de gösterildi. MI grubundaki hasta verilerine uygulanan spearman korelasyon analizinde, nesfatin ile troponin arasında pozitif veya negatif yönde anlamlı herhangi bir korelasyon ilişkisi görülmedi ($p:0.064$). MI grubundaki hastalarda, nesfatin ile CRP arasında anlamlı korelasyon ilişkisi görülmedi ($p:0.85$). Ayrıca diğer inflamasyon parametreleri olan WBC, nötrofil ve lenfosit düzeyleriyle de herhangi bir yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi görülmedi. LDL kolesterol, HDL kolesterol, Trigliserid ve diğer lipid profili bileşenleri ile korelasyon ilişkisi izlenmedi. MI grubunda Nesfatin ile diğer parametreler arasındaki Spearman korelasyon analizi Tablo II'de gösterildi.



Şekil 1. Gruplar Arası Nesfatin Düzeyleri Karşılaştırması

Tablo I: Çalışma gruplarında bakılan parametreler ve p değerleri

Parametreler	Kontrol Grubu (n:60)	MI Grubu (n:59)	P değeri
Nesfatin (mmol/L)	1,71(0,90-3,74)	1,01(0,31-1,75)	<0.001
Troponin (ng/mL)	0,10(0,07-0,13)	12,60(1,00-25,00)	<0.001
CRP (mg/L)	2,00(1,00-4,00)	4,10(0,40-34,00)	<0.001
Yaş (yıl)	44,00(37-68)	53,00(32-80)	<0.001
Wbc ($10^3/uL$)	7,16(4,69-11,00)	14,08(6,60-19,68)	<0.001
Nötrofil ($10^3/uL$)	4,17(2,24-8,70)	10,63(4,27-21,00)	<0.001
Lenfosit ($10^3/uL$)	2,05(1,20-3,23)	2,33(0,66-5,95)	0.98
Hemoglobin (g/dl)	14,15(11,30-24,00)	15,30(11,00-18,00)	0.008
Hematokrit (%)	43,60(36,00-53,00)	46,60(36,60-54,70)	0.57
Platelet ($10^3/uL$)	255(156-395)	246(115-390)	0.125
LDH (U/L)	190,00(106-270)	328,00(156-946)	<0.001
Trigliserid (mg/dl)	81,50(34,00-170,00)	95,00(37,00-290,00)	0.083
LDL kolesterol (mg/dl)	93,00(46,00-130,00)	116(48,00-180,00)	<0.001
HDL kolesterol (mg/dl)	42,10(26,60-58,30)	39,80(22,30-63,00)	0.064
VLDL kolesterol (mg/dl)	20,00(12,00-40,00)	25,00(11,00-48,00)	0.002
SYNTAX skoru		20,08(8,00-35,00)	

CRP: C-reactive protein, HDL: high-densitylipoprotein, LDH: Lactatedehydrogenase, LDL: low-densitylipoprotein, SYNTAX: SYNERgybetween PCI with TAXUS andCardiacSurgery,Wbc: White Blood Cell, VLDL: very-low-densitylipoprotein

Tablo II: MI grubunda Nesfatin ile diğer parametreler arasındaki Spearman korelasyon analizi

Parametreler	n	r ^{spearman}	p değeri
Troponin	59	0,242	0.06
CRP	59	-0,024	0.85
WBC	59	0,090	0.50
Hemoglobin	59	0,200	0.12
Hematokrit	59	0,138	0.29
Platelet	59	-0,024	0,85
Nötrofil	59	-0,029	0.82
Lenfosit	59	0,124	0.34
LDL kolesterol	59	-0,037	0.78
HDL kolesterol	59	0.021	0.87
Trigliserid	59	0,007	0.95
VLDL kolesterol	59	-0,006	0.96
SYNTAX skoru	59	-0,171	0.19

CRP: C-reactive protein, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, SYNTAX: SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery, WBC: White Blood Cell, VLDL: very-low-density lipoprotein

TARTIŞMA

Miyokard enfarktüsünün en sık sebebi, aterosklerotik plak rüptürü sonucunda gelişen tromboza eşlik eden vazokonstriksiyonla birlikte dokuya giden kan akımının kısıtlanmasıdır. Koroner emboli, koroner diseksiyon, spazm ve arterit diğer etyolojik sebeplerdendir⁹. Patofizyolojisi halen aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Patofizyolojik ilişkisine yönelik yaptığımız bu çalışma, aterosklerotik damar hastalığı zemininde gelişen miyokard enfarktüsünde nesfatin seviyesinin düşük olduğunu göstermiştir. Hipotalamus başta olmak üzere merkezi sinir sistemi ve periferik dokulardan salgılandığı tespit edilen nesfatinin, gıda alımını düzenleyerek enerji homeostazında etkili olduğu bildirilmiştir^{10,11}. Nöropeptid-Y salgılanmasından sorumlu olan arkuat çekirdeklerinde hiperpolarizasyona neden olması, bu etkiyi açıklayan mekanizma olarak gösterilmiştir¹². Cowley ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalarında nesfatin enjeksiyonunun gıda alımını azalttığını ve

nesfatin blokajının besin alımını arttırdığını göstermişlerdir¹³. Dışladığımız obezite ve dahil ettiğimiz hastaların normal body mass index (<25) aralığında olduğu çalışmamızda, hasta grubunda gördüğümüz düşük nesfatin düzeyleri, nesfatinin gıda alımı ve enerji homeostazı üzerindeki etkilerinin, aterosklerotik damar hastalığı etyopatogenezinde etkili tek mekanizma olmayabileceğini düşündürmüştür. Koroner arter hastalığı risk faktörlerinden olan diyabetes mellitus ile nesfatin arasında ilişki olduğu gözlemlenmiştir¹⁴. Su Y ve arkadaşları, çalışmaları sonucunda, nesfatinin intravenöz uygulamasının kan glukoz seviyesini önemli ölçüde azalttığını, anti-hiperglisemik etkisinin periferik olduğunu, zamana, doza ve insüline bağlı olduğunu bildirmişlerdir¹⁵. Diyabetik olmayan ve glukoz seviyeleri normal sınırlarda olan hasta grubumuzdaki düşük nesfatin değerleri, risk faktörlerinden bağımsız olarak düşük nesfatin düzeylerinin aterosklerotik damar hastalığı gelişmesinde etkili olabileceğini desteklemektedir. Nesfatinin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde yapılan çalışmalarında, intra-serebrospinal nesfatin enjeksiyonunun arteriyel kan basıncını yükselttiği izlenmiştir¹⁶. Hipertansif etkinin oksitosin aracılığıyla melanokortin yolunu aktive etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca nitrik oksit üretimini engelleyerek vazokonstriksiyona neden olduğu gösterilmiştir¹⁷. Belirtilen bu etkiler, değişen nesfatin seviyelerinin endotel disfonksiyonuna sebep olarak, özellikle akut kardiyovasküler olayları tetikleyebileceğini düşündürmektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalar nesfatinin inflamasyonla ilişkili farklı hastalıklarda antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-apoptotik etkiler oluşturduğunu göstermektedir¹⁸. Wang Z ve arkadaşları, nesfatinin inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltarak akut akciğer hasarını hafiflettiğini göstermişlerdir¹⁹. Akut koroner sendrom hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda nesfatin ile CRP arasında negatif

bir korelasyon ilişkisi bildirilmiştir⁷. Ancak düşük nesfatin seviyesi ile birlikte yüksek CRP ve nötrofil değerlerinin tespit edildiği MI grubunda yaptığımız korelasyon analizinde, bu parametreler arasında herhangi bir korelasyon ilişkisi izlenmemiştir. Aynı zamanda troponin düzeyiyle de anlamlı korelasyon ilişkisi görülmemiştir. Çalışmamız, nesfatin ve inflamatuvar parametreler arasındaki negatif korelasyon ilişkisini desteklemektedir. Hasta grubunda LDL kolesterol düzeyi yüksek bulunmuştur. Nesfatinin besin alımı ve enerji metabolizması üzerine etkileri düşünüldüğünde etyopatogenetik birliktelik düşünülebilir. Ancak LDL kolesterol ve nesfatin arasında anlamlı korelasyon ilişkisi izlenmemesinden dolayı bu düşünce desteklenmemiştir.

Çalışmanın kısıtlamaları

Daha yüksek çalışma popülasyonu ile daha fazla bilgi elde edilebilir. Değerlendirilen hastaların takip nesfatin değerlerinin de bakılması, miyokard enfarktüsünün erken ve geç dönemdeki düzeyleri ve MI ilişkisini daha iyi yansıtacaktır.

SONUÇ

Çalışmamızda, düşük serum nesfatin seviyelerinin STEMI ile ilişkili olabileceği gösterilmiş ve etyopatogeneizde etkili olabilecek sebeplerden biri olabileceği desteklenmiştir. Artmış troponin, CRP ve WBC düzeyleri ile herhangi bir korelasyon ilişkisi tespit edilmemiştir. Bu durum, hastalığın prognozunu göstermede ve inflamatuvar etkileri açısından destekleyici olmamıştır.

Etik Kurul Kararı: Çalışma için etik kurul onayı alındı. SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Tarih:10.08.2022 Sayı:155).

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Zeymer U. Hat der Patient einen Herzinfarkt? [Diagnosis and initial management of acute myocardial infarction]. MMW Fortschr Med. 2019; 161(4): 34-6.
2. Ruiz-García J, Lerman A, Weisz G, et al. Age-and gender-related changes in plaque composition in patients with acute coronary syndrome: the PROSPECT study. Euro Intervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol. 2012; 8(8): 929-38.
3. Demir M, Özbek M, Aktan A, Ertaş F. Fibrinogen to Albumin Ratio Predicts Burden of Coronary Artery Disease in Patients with NSTEMI. Dicle Tıp Dergisi. 2021; 48(4): 688-95.
4. Aydin S. Multi-functional peptide hormone NUCB2/ Nesfatin-1. Endocrine. 2013; 44: 312-25.
5. Stengel A, Taché Y. Minireview. Nesfatin-1--an emerging new player in the braingut, endocrine, and metabolic axis. Endocrinology. 2011; 152(11): 4033-8.
6. Jiang S, Zhou W, Zhang X, et al. Developmental expression and distribution of nesfatin-1/nucb2 in the canine digestive system. Acta Histochem. 2016; 118: 90-6.
7. Dai H, Li X, He T, et al. Decreased plasma Nesfatin-1 levels in patients with acute myocardial infarction. Peptides. 2013; 46: 167-71.
8. Schalla MA, Stengel A. Current Understanding of the Role of Nesfatin-1. Journal of the Endocrine Society. 2018; 2.10: 1188-206.
9. Burke AP, Virmani R. Pathophysiology of Acute Myocardial Infarction. Med Clin North Am. 2007; 91(4): 553-72.
10. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. Nature. 2006; 443: 709-12.

11. Stengel A, Tach Y. Nesfatin-1 role as possible new potent regulator of food intake. *Regul Pept.* 2010; 163: 18–23.
12. Garca-Galiano D, Navarro VM, Gaytan F, Tena-Sempere M. Expanding roles of NUCB2/nesfatin-1 in neuroendocrine regulation. *J Mol Endocrinol.* 2010; 45: 281–90.
13. Cowley MA, Grove KL. To be or NUCB2, is nesfatin the answer? *Cell Metab.* 2006; 4: 421–2.
14. Ranjan A, Choubey M, Yada T, Krishna A. Nesfatin-1 ameliorates type-2 diabetes-associated reproductive dysfunction in male mice. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2020; 43(4): 515–28.
15. Su Y, Zhang J. The novel function of nesfatin-1: anti-hyperglycemia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 391: 1039–42.
16. 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: 330–6.
17. Yamawaki H, Takahashi M, Mukohda M, et al. A novel adipocytokine, nesfatin-1 modulates peripheral arterial contractility and blood pressure in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 418: 676–81.
18. Tasatargil A, Kuscü N, Dalaklıoğlu S, et al. Cardioprotective effect of nesfatin-1 against isoproterenol-induced myocardial infarction in rats: role of the akt/gsk-3 β pathway. *Peptides.* 2017; 95: 1–9.
19. Wang Z, Chen S, Zou X, et al. Nesfatin-1 alleviates acute lung injury through reducing inflammation and oxidative stress via the regulation of hmgb1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24: 5071–81.