Visfatin: Obezite ve Metabolik Sendrom ile İlişkisi

Visfatin: Relationship of Obesity and Metabolic Syndrome

Süheyla Görar, Cavit Çulha, Yavuz Selim Demir*, Rüştü Serter**, Yalçın Aral

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
*S.B. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Ankara, Türkiye
**S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Visfatin glukoz homeostazisinde rolü olduğu ileri sürülen bir adipositokindir. Çalışmamızın amacı obezite ve metabolik sendromda visfatinin rolünü araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Yaşları 11 ile 20 arasında değişen ciddi boy kısalığı olan kırk üç hastaya (32 erkek, 11 bayan) 4 stimülasyon testinden herhangi ikisi veya üçü uygulandı. Testler değişik sayılarda kullanıldı (ITT hepsine, L-dopa 32 kişiye, klonidin 21 kişiye ve glukagon 12 kişiye). L-dopa, klonidin, ve glukagon testlerine cevaplar ITT'ye cevap ile karşılaştırıldı. Ayrıca her testin sensitivitesi, spesifititesi ve pozitif ve negatif prediktivitesi hesaplandı. Bu analiz için iki stimülasyon testine yanıtsızlık büyüme hormonu yetersizliği olarak kabul edildi.

Bulgular: ITT ile diğer üç testin cevap oranları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı. Glukagon testi %100 sensitivite, spesifitite ve pozitif ve negatif prediktivite değerlerine sahipti. Kalan üç testten klonidin testinin spesifitite (%90) ve pozitif prediktivite değeri (%85) en yüksekti. Diğer yandan L-dopa testinin sensitivitesi (%91) ve negatif prediktivite değeri (%86) ise klonidin testinden yüksekti.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları ile visfatin düzeylerinin artışı düzeyleri obezite ile ilişkili olabilir fakat metabolik sendromla ilişkisi olmadığı ileri sürülebilir. Visfatinin ileri çalışmaları glukoz homeostazisi ve metabolik hastalıklardaki fizyolojik rolüne ışık tutacaktadır. *Türk Jem 2010; 14: 35-8*

Anahtar kelimeler: Obezite, metabolik sendrom, visfatin

Abstract

Objective: Visfatin is a adipocytokine suggested to play a role in glucose homeostasis. The aim of this study is to investigate the relationship of simple anthropometric measures of obesity and metabolic syndrome with visfatin.

Materials and Methods: Eighty-eight obese females were evaluated in our study. We used anthropometric measures to determine obesity and NCEP-ATPIII criteria, which best predict the metabolic syndrome. Visfatin concentrations were compared between the groups after categorizing the subjects according to obesity degree and presence or absence of metabolic syndrome.

Results: Visfatin levels were not statistically significant between overweight/obese and morbidly obese groups, but it was observed that visfatin levels rose as BMI increased. However, visfatin levels did not differ between the subjects with or without metabolic syndrome.

Conclusion: Our results suggested that increased concentrations of visfatin may be associated with obesity but not with metabolic syndrome. Further studies may lead to new insights into physiological role of visfatin in glucose homeostasis and metabolic diseases. *Turk Jem 2010; 14: 35-8*

Key words: Obesity, metabolic syndrome, visfatin

Giriş

Obezite son yüzyılın ciddi sağlık sorunlarından olup hızlı bir şekilde artışını sürdürmektedir. Obezite beraberinde getirdiği komplikasyonlar nedeniyle yaşamı tehdit etmekte, ciddi şekilde mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır. Obezitenin insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet, düşük HDL, yüksek trigliserid ve hipertansiyon ile birlikteliği 'Metabolik Sendrom (MetS)' olarak adlandırılır. Metabolik değişiklikler ve yağ dokusu arasındaki en önemli bağı insülin direnci oluşturmaktadır. Yıllar içinde tanımlanan birçok inflamatuvar belirteç ve adipositokinin, obezite derecesi ve MetS ile ilişkisi gösterilmiştir. Adipoz dokunun sadece enerji kaynağı olmaması, birçok sitokin ve yağ dokusu kaynaklı peptidleri salgılama yeteneği olan aktif bir organ olması, yeni metabolik belirteçlerin varlığını araştırmak için çalışmalara kaynak oluşturmaktadır.

Bu güne kadar tanımlanan adipositokinlerin obezite ve MetS'na katkıları öngörülmekle birlikte, patogenezdeki karmaşık ilişkiler ağı tam olarak açıklanamamaktadır. Visfatin, adipositokin ailesinin en

Yazışma Adresi: Süheyla Görar MD, SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye E-posta: sgoral@hotmail.com **Geliş Tarihi:** 22.07.2010 **Kabul Tarihi:** 17.08.2010

yeni üyelerindendir. Yayınlanan ilk çalışmaların verilerinde, insanlarda ve farelerde obezite gelişimi sırasında plazma visfatin düzeyinin arttığı, hücre kültürlerinde insülin-mimetik etki gösterdiği ve farelerde plazma glukoz düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir. Bu bulgular, insülin direnci ve beraberindeki metabolik hastalıkların patogenezini açıklamada, alternatif tedavi seçeneklerini yaratmada visfatinin yeni bir umut olabileceği fikrini getirmiştir.

Çalışmamızda obezite nedeniyle polikliniğimize başvuran kadınlarda bakılan visfatin düzeylerinin, olguların obezite derecesi ve metabolik sendrom kriterlerini karşılayıp karşılamamasına göre yapılan gruplandırma sonrası analizinde nasıl bir değişkenlik gösterdiğini araştırdık. Ayrıca değerlendirilen tüm parametreler ile visfatin arasındaki korelasyon ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine kilo verme isteği ile başvuran, onayları alınan 88 obez kadın olgu dahil edildi. Çalışmanın etik kurul onayı, hastanemiz EPK kurulundan alınmıştır. Çalışma 'Helsinki Deklarasyonu' ve 'İyi Klinik Uygulamalar Yönergesi' ne uygun olarak yürütülmüştür.

Obezite ile takibe alınan olguların anamnezleri sorgulanarak biyokimyasal, hormonal ve metabolik hastalıklar açısından laboratuvar değerlendirilmeleri yapıldı. Bilinen kronik hastalığı nedeniyle son bir ay içerisinde (antihipertansif, antidiyabetik, antihiperlipidemik, koroner arter hastalık tedavisi vs…) ilaç kullanımı hikayesi olanlar, bilinen endokrinolojik bir nedenle takip edilen (Cushing hastalığı, hipotiroidi, polikistik over sendromu vs…) ve tedavi alanlar, yapılan laboratuvar değerlendirmede karaciğer veya böbrek fonksiyonlarında yetmezlik olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Olguların fizik muayeneleri yapıldı. Tanita Body composition analyzer (model TBF-300) ile ölçümleri yapılarak beden kitle indeksi (BKİ) saptandı. Bel çevresi ve arteryel kan basınç ölçümü yapıldı. Tüm hastalardan en az 8-10 saatlik açlığı takiben 08:00-09:00 arasında açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülin, lipid profili ölçümü için kan örneği alındı. Visfatin düzeyi ölçümü için, kan örneği EDTA'lı tüpe alınarak yavaş hareketlerle 6-7 kez çevrildikten sonra kan örneğinin her milimetresi için yaklaşık 600-750 KİU aprotinin bulunan tüpe aktarıldı, tekrar pasif hareketlerle 6-7 kez çevrildi. Bu kan örnekleri 4° C derecede 1600 devirde 15 dakika süreyle santrifüje edildi. Ayrılan serum örnekleri -80° C derecede kitlerin çalışma zamanına kadar saklandı. Biyokimyasal parametreler hastanemiz biyokimya laboratuvarlarında çalışıldı. Olguların insülin direnci HOMA-IR formülü kullanılarak hesaplandı: HOMA-IR = Açlık plazma insülini (U/ml) x Açlık kan şekeri (mg/dl) / 405

Olguların verilerinin istatistiksel değerlendirmesinde iki farklı gruplandırma yapılarak analiz edildi. İlk gruplandırmada; olgular NCEP-ATP III kriterlerine göre MetS olanlar (37 olgu) ve olmayanlar (51 olgu) olarak iki gruba ayrıldı. İkinci gruplandırmada; BKİ'lerine göre fazla kilolular (14 olgu), obezler (45 olgu) ve morbid obezler (29 olgu) olmak üzere üç gruba bölündü. Her iki gruplandırma yönteminde de uygun istatistiksel yolla tüm parametrelerin, özellikle visfatin düzeylerinin gruplar arasındaki anlamlılığına bakıldı. Ayrıca çalışmaya alınan olguların bütün verileriyle visfatin düzeyleri arasındaki bağımlılık korelasyon analizi yapılarak değerlendirildi.

İstatistiksel analizde SPSS 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma sahip olup olmadığı Shapiro Wilks' testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma (std. sapma) veya ortanca (minimum – maksimum) şeklinde gösterildi. Bağımsız gruplar arasında ölçüm yönünden elde edilen özelliklerin farklılığı, bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi veya Mann Whitney U testiyle değerlendirilirken bağımsız grup sayısının ikiden fazla olduğu durumlarda Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ya da Kruskal Wallis testi ile incelendi. Visfatin ile diğer değişkenlerle arasında ilişkinin varlığı Pearson Korelasyon testi ile araştırıldı. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma grubunun demografik ve biyokimyasal verileri Tablo 1'de sunuldu.

Çalışma grubunda NCEP-ATPIII kriterlerine göre 51 (%58) olgunun MetS tanısı almadığı, 37 (%42) olgunun MetS tanısı aldığı görüldü. Yapılan değerlendirmede MetS kriterlerini karşılayan olgularda bel çevresinin ($p<0.05$), sistolik KB'nın ($p<0.001$), AKŞ ($p<0.001$), TG ($p<0.001$), insülin ($p<0.05$), HOMA-IR ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı yüksek, HDL-kolesterol ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Visfatin düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemekteydi (Tablo 2).

Olguların BKİ'ne göre yapılan gruplandırmasında, fazla kilolu (BKİ 25-30 kg/m2 arasında) olan 14 olgu, obez (BKİ 30-40 kg/m2 arasında) olan 45 olgu, morbid obez (BKİ>40 kg/m2) olan 29 olgu olarak ayrıldı. Fazla kilolu ve obez gruplar arasındaki istatistiksel analizde yaş, BKİ, bel çevresi ($p<0.001$) ve AKŞ ($p<0.05$) obez grupta anlamlı yüksek bulundu. Fazla kilolu-morbid obez ve obez-morbid obez grupları arasındaki karşılaştırmada, morbid obez grubunda BKİ,

Tablo 1. Çalışma grubunun antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal verileri

n = 88	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	39,2	10,7	21,0	73,0
BKI (kg/m^2)	37,4	7,0	25,4	54,9
Bel çevresi (cm)	103,3	10,3	80,0	133,0
Sistolik KB (mmHg)	125,0	11,2	100,0	150,0
Diastolik KB (mmHg)	72,7	7,0	60,0	100,0
Açlık kan şekeri (mg/dl)	95,0	16,5	64,0	164,0
Trigliserid (mg/dl)	145,9	70,5	43,0	564,0
HDL-Kolesterol (mg/dl)	50,6	11,9	29,1	90,5
İnsülin (uIU/ml)	13,5	10,8	1,0	70,0
HOMA-IR	3,3	3,2	0,2	21,0
Visfatin (ng/ml)	33,7	34,8	9,2	335,0

bel çevresi, sistolik kan basıncı (p<0.001) ve AKŞ (p<0.05) istatistiksel anlamlılık gösterdi. Visfatin, BKİ'ne göre gruplandırmada gruplar arasında farklılık göstermedi (Tablo3).
Obezite ile değerlendirilen 88 kadın olguda, bakılan parametrelerle visfatinin korelasyon analizinde, visfatinin bu parametrelerle anlamlı ilişkisi bulunmadı.

Tartışma

Son 10 yıl içinde, lenfositlerden salgılanan bir protein olarak bilinen visfatinin aynı zamanda adipoz dokudan da salgılandığı gösterildi (1, 2). Bu önemli gelişmeden önce, bir süre sessiz bir dönem geçiren ve fizyolojik rolü üzerinde çok yorum yapılmayan bu protein, ilk zamanlarda 'pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)' olarak adlandırılmıştı. Metabolik hastalıkların patogenezinde adipoz dokunun rolü yadsınamaz. Bu protein-adipoz doku ilişkisi üzerine yapılan çalışma 2005 yılında Fukuhara ve ark. tarafından yayınlandı ve PBEF'e farklı bir boyut getirdi. Bu çalışmayla, PBEF olarak bilinen proteinin, hem insanlarda hem de farelerde viseral adipoz dokudan daha fazla salgılandığı ortaya konuldu ve 'visfatin' olarak anılmaya başlandı. Aynı çalışmada visfatinin biyolojik etkileri değerlendirildi ve farelerde rekombinant visfatinin akut intravasküler enjeksiyonunun plazma glukoz düzeylerini ilk 30 dakika içerisinde düşürdüğü gösterildi. Visfatinin kronik verilmesinde, farelerde plazma glukoz ve insülin düzeyleri üzerine etkisinin zayıfladığı ifade edildi. Çalışmada yapılan ileri analiz verileriyle, visfatinin insülin-mimetik etki gösteren bir adipositokin olduğu yorumu yapıldı (1). Fukuhara ve ark nın bu ayrıntılı, iyi planlanmış çalışmaları, visfatin adlı adipositokinin, metabolik hastalıkların patogenezindeki yerini, tanısını, tedavi yollarına alternatif yaklaşımlar getirip getiremeyeceğine yönelik konumunu belirlemek için yapılan yeni çalışmalara çekirdek oluşturmuştur. Yapılan başka çalışma verilerinde de, Fukuhara ve ark nı destekler nitelikte, insülin direnci, obezite ve bunlarla ilişkili metabolik hastalıkların patogenezinde yağ hücrelerindeki visfatin ekspresyonunun insülinden bağımsız selektif düzenleyici bir mekanizma olarak katkısı olabileceği ve visfatinin insülin-mimetik etkisinin doğrulandığı vurgulandı (3,4).
Yapılan in vivo ve in vitro deneysel çalışma verileri, visfatinin muhtemel etkileri üzerine yol gösterici olsa da, kesin kanaatlerin oluşması için insan çalışmaları ile desteklenmesi gerekmektedir. Bu amaçla yapılan birçok çalışma mevcuttur. Pagano ve ark çalışmalarında, obezlerde plazma visfatin düzeylerinin düşük olduğunu fakat viseral adipoz doku visfatin m-RNA'sının kontrol grubuna göre anlamlı yüksekliğini ve BKİ ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirdiler (5). Ayrıca morbid obez olgulara uygulanan gastrik band uygulaması sonrasında, yüksek olan visfatin düzeylerinin düştüğünün gösterilmesi obezite-insülin direnci ilişkisinde visfatinin rolü olabileceği düşüncesini destekler nitelikteydi (6). Bu bulgular obezite-insülin direnci gelişimi sürecinde, visfatinin diyabet tanı ve tedavisi üzerine etkisini irdeleyen yapılan çalışma örneklerini tetikledi. Diyabetik ve nondiyabetik olgulardan oluşan çalışma grubunda, diyabetiklerin plazma visfatin düzeylerinin yüksekliği, artan visfatin konsantrasyonunun bağımsız ve anlamlı bir biyolojik belirleyici olduğu ileri sürüldü (7). Ülkemizden Doğru ve ark nın yeni teşhis edilmiş tip 2 diyabet ve bozulmuş glukoz

Tablo 2. Olguların Metabolik Sendrom tanısına göre antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal verilerinin istatistiksel karşılaştırılması

	MetS (-) (n = 51)	MetS (+) (n=37)	P
Yaş	37,5±10,6	41,6±10,4	0,073*
BKI (kg/m^2)	36,4±6,5	38,8±7,4	0,109*
Bel çevresi (cm)	100,6±9,3	106,7±10,6	0,004*
Sistolik KB (mmHg)	120,9±10,1 (100,0-140,0)	130,7±10,3 (110,0-150,0)	<0,001†
Diastolik KB (mmHg)	71,7±6,2 (60,0-85,0)	73,7±8,0 (60,0-100,0)	0,435†
Açlık kan şekeri (mg/dl)	88,6±10,1 (64-108)	103,7±19,6 (78-164)	<0,001†
Trigliserid (mg/dl)	120,7±45,9 (43-296)	180,8±83,4 (79-564)	<0,001†
HDL-Kolesterol (mg/dl)	53,6±12,7 (29,1-90,5)	46,4±9,5 (33,8-81,8)	<0,001†
İnsülin (Uıu/ml)	11,5±10,3 (4,0-70,0)	16,2±11,2 (1,0-51,9)	0,003†
HOMA-IR	2,6±2,5 (0,8-16,2)	4,3±3,8 (0,2-21,0)	<0,001†
Visfatin (ng/ml)	35,4±44,6 (9,2-335,0)	31,2±12,6 (14,1-64,6)	0,777†

1. * Student's t testi ile değerlendirilmiştir † Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir

Tablo 3. Beden kitle indekslerine göre yapılan gruplandırma sonucu antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal verilerinin istatistiksel karşılaştırılması.

	Fazla kilolu (n = 14)	Obez (n =45)	Morbid obez (n=29)	p
Yaş	31,2±8,1	38,7±9,5¶	43,9±11,4¶	<0,001*
BKI (kg/m^2)	28,2±1,2	35,0±3,1¶	45,5±4,1¶,‡	<0,001†
Bel çevresi (cm)	92,4±5,4	100,6±6,8¶	112,6±9,1¶,‡	<0,001*
Sistolik KB (mmHg)	120,2±11,0	122,2±9,4	131,7±11,1¶,‡	<0,001†
Diastolik KB (mmHg)	70,0±6,3	72,4±6,3	72,7±7,0	0,167†
Açlık kan şekeri (mg/dl)	85,7±13,0	93,1±12,0¶	102,3±21,0¶,‡	0,006†
Trigliserid (mg/dl)	116,0±43,8	143,2±55,0	164,8±94,1	0,075†
HDL-Kolesterol (mg/dl)	50,0±8,2	49,2±11,6	53,0±13,8	0,586†
İnsülin (ulU/ml)	9,7±2,9	15,1±12,8	12,8±9,6	0,531†
HOMA-IR	2,1±0,7	3,6±3,2	3,5±3,7	0,248†
Visfatin (ng/ml)	25,9±11,0	29,8±10,9	43,4±58,1	0,294†

*ANOVA testi ile değerlendirilmiştir †Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiştir
¶ Grup 1 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)
‡Grup 2 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

toleransı olan olgularda yaptıkları çalışmada, diabetik grupta kontrol grubuna göre visfatin düzeyleri yüksek bulundu. Visfatin düzeylerinin BKİ, kan basıncı, insülin, kan şekeri, lipid parametreleri ve HOMA-IR ile korelasyonu bulunmadı (8). Benzer hasta grupları ile Çin'de yapılmış bir çalışmada ise, diabetiklerde açlık ve postprandial visfatin düzeyleri anlamlı düşük bulundu. Ayrıca BKİ, bel kalça oranı ile pozitif, HbA1c ve 2. saat kan şekeri ile negatif korelasyonu gösterildi (9). Yine normal-bozulmuş glukoz toleransı-diyabeti olan olguların değerlendirildiği çalışmada ilginç şekilde, erkek olgularda visfatin düzeyleri ile BKİ ve bel-kalça oranı arasında anlamlı korelasyon tespit edilmesine rağmen kadın olgularda bir korelasyon bulunmadı (10). Bazı çalışma verilerinde ise, plazma visfatin düzeyleri ile BKİ, bel çevresi, AKŞ ve insülin düzeyi arasında bir ilişki bulunmadığı, tip 2 diyabet gelişiminde rolünün şüpheli olduğu fakat inflamasyonla ilişkisi olabileceği bildirildi (11,12,13).

Visfatinin insülin direnci ve tip 2 diyabet patogenezinden sorumlu olduğu kabul edilerek antidiyabetik tedavilerin visfatin üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda, visfatinin gerçek bir adipokin olduğu fakat tiazolidinedionlarla regüle edilemediği ve bu grup ilaçların insülin sensitivitesi üzerine bu yolla katkı sağlamadığı yorumu yapıldı (5,14,15).

Yaptığımız çalışmamızda fazla kilolu ve obez olgularda visfatin düzeylerinin nasıl değişkenlik gösterdiği ve MetS olgularında visfatin düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde visfatin ile BKİ, bel çevresi, sistolik-diastolik kan basıncı, AKŞ, HOMA-IR, lipid profili arasında korelasyon bulunamadığı gibi obezite derecesi ve MetS varlığında da visfatinin istatistiksel farklılık göstermediği saptandı. Bunun yanı sıra, BKİ arttıkça visfatin düzeylerinin artması, istatistiksel anlamlılığı gösterilemese de, dikkat çekici bir bulgudur. Bu açıdan, visfatinin obezite ile ilişkilendirilebileceği düşünülebilir. MetS kriterlerini karşılayan ve karşılamayan gruplarımızın istatistiksel sonuçlarında, bakılan MetS parametreleri MetS'u olanlarda anlamlılık göstermekteydi. Buna rağmen, MetS varlığı halinde visfatin düzeylerinde değişkenlik olmaması, visfatinin metabolik hastalıkların patogenezinde sorumlu olabilecek bir belirleyici gibi davranmadığı söylenebilir. Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı durumları, normal kilolu kontrol grubunun olmaması ve olgu sayısının daha yeterli olabileceğidir. Bunların sağlanması halinde verilerimizin ve istatistiksel analizlerimizin daha anlamlı ve yeterli olmasını sağlayacağı kesindir.

Visfatinin insülin-mimetik etkisinin nasıl ortaya çıktığı üzerine yapılan yorumlarda; insülin reseptörleri üzerinden fakat benzer afinitelere sahip farklı bölgelere bağlanarak ve insülinin etkisini potansiyalize ederek olduğu öne sürülmektedir (16). Ama visfatinin insülin reseptörünü ne şekilde aktive edebildiği tam netliğe kavuşmuş bir nokta değildir, bu da aydınlatılması gereken bir noktadır.

Diğer taraftan, insülin direnci durumunda viseral yağ dokusu tarafından insülin- mimetik bir proteinin yüksek miktarda üretimi paradoks bir durumdur. Sanki adipositler obezitede adipoz dokudan insülin cevabını sağlamak için tüm gerekleri kullanıyor gibi algılanmaktadır. Visfatin fizyolosinin anlaşılabilmesi için daha çok çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Örneğin, visfatinin insülin reseptörleri üzerinden mi, yoksa insülin tarafından module edilen sinyal proteinlerle mi, varsa kendi reseptörleriyle mi hareket etmektedir sorularının belirlenmesinin önemli bir nokta olduğunu düşünmekteyiz. Diğer bir olasılıkta, belki visfatin yağ hücrelerinin ölümü ile salgılanan bir faktördür. Bunu destekleyebilecek çalışma, obez farelerin beyaz yağ dokusunda ölen adipositlerin miktarı ile birlikte visfatin düzeyinin arttığı Cinti ve ark tarafından gösterilmiştir (17). Eğer bu protein ölen adipositlerden salgılanmaktaysa visfatinin obezite ile artan adipositlerden artmış salınım paradoksu daha açıklanabilir olacaktır. Bu birçok ileri sürülen hipotezlerden birisidir ki ispatı için ciddi kanıtlar sunan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızın verileri, obezlerde visfatin düzeylerinin yükseldiğini desteklemekle beraber metabolik hastalıkların gelişimine katkısının olmadığını düşündürtmektedir. Sonuç olarak; visfatinin obezite ve insülin direnci patogenezindeki yerinin netleşebilmesi için iyi dizayn edilmiş, deneysel ve populasyon çalışmalarına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science 2005; 307: 426-430.
2. Samal B, Sun Y, Stearns G, et al. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. Mol Cell Biol 1994; 14: 1431-1437.
3. Kralish S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. J Endocrinol 2005; 185: R-R8.
4. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Wolzt M. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. Diabetologia 2006; 49: 1909-1914.
5. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R, Milan G, Rossato M, Federspil G, Vettor R. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3165-3170.
6. Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 1578-1581.
7. Chen M.-P, Chung F.-M, Chang D.-M , Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, Lee YJ. Elevated plasma level of visfatin/ pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin End Metab 2006; 91: 295-299.
8. Doğru T, Sönmez A, Taşçı I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H, Erdem G, Gok M, Bingol N, Kilic S, Ozgurtas T, Bingol S. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. Diabetes Res Clin Pract 2006 (Epub ahead of print)
9. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, Li K. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006; 114 : 544-548.
10. Jian WX, Luo TH, Gu YY, Zhang HL, Zheng S, Dai M, Han JF, Zhao Y, Li G, Luo M. The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population. Diabet Med 2006; 36: 967-973.
11. Zhang YY, Gottardo L, Thompson R, Powers C, Nolan D, Duffy J, Marescotti MC, Avogaro A, Doria A. A visfatin promoter polymorphism is associated with low-grade inflammation and type 2 diabetes. Obesity. 2006; 14: 2119-2126.
12. Berndt J, Klöting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, Stumvoll M, Blüher M. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. Diabetes 2005; 54: 2911-2916.
13. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, Bouloumié A. Macrophages in human visceraladipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. Diabetologia 2006; 49: 744-747.
14. Hammarstedt A, Pihlajamäki J, Rotter Sopasakis V, Gogg S, Jansson PA, Laakso M, Smith U. Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 1181-1184.
15. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Bodles AM, Phanavanh B, Lee MJ, Starks T, Kern LM, Spencer HJ 3rd, McGehee RE Jr, Fried SK, Kern PA. Human visfatin expression: relation to insulin sensitivity, intramyocellullar lipids, and inflammation. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 666-72.
16. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intraabdominal obesity and diabetes? Trends Mol Med 2005; 11: 344-347.
17. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. J Lipid Res 2005; 46: 2347-2355.