

**Sermin ALGÜL**
Oğuz ÖZÇELİKFırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE**Obezite Tedavisi İçin Umud Verici Yeni Bir Peptid: Nesfatin-1**

Obezite, diyabet, kalp krizi, hipertansiyon, kanser ve hatta erken ölüm gibi çeşitli hastalıklar için artmış bir risk faktörüdür. Hormonların, kilo alınımı ve hipotalamik fonksiyonlar arasındaki ilişki üzerine etkilerinin açıklanması obezitenin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. NEFA/nukleobindin2 (NUKB2)'den kaynaklanan nesfatin-1, hipotalamusta melanokortin yoluyla yemek alınımını baskılayan son zamanlarda keşfedilen bir hormondur. Intracerebroventriküler, subkutan ve intraperitoneal enjeksiyon ya da burun sprey formunu içeren nesfatin-1 uygulamaları iştahı 3-14 saat arasında baskılamaktadır. Ek olarak, vücut kilo alımını azaltan nesfatin-1 yeni bir anoreksijenik faktör ve enerji dengesi modülatörü olarak önerilmektedir. Enerji-metabolizma düzenleyici etkisi yüzünden nesfatin-1 obezitenin gelişimine karşı önemli bir koruyucu rol oynayabilir. Son yıllarda beyinde ve periferel dokularda nesfatin-1'in lokalizasyonunun belirlenmesinde büyük ilerlemeler olmuştur. Gelecek çalışmalarda, nesfatin-1'in anoreksijenik etkisini anlamak için; nesfatin-1 reseptörleri ile ilgili önemli moleküler mekanizmalar, NUKB2 basamaklarının düzenlenmesi, nesfatin-1'in salınmasının açıkça tanımlanması gerekmektedir. Son çalışmaların ışığında, nesfatin-1'in yakın gelecekte umut veren bir anti-obezite ilacı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, nesfatin-1, hipotalamus, metabolizma.

A New Promising Peptide for Obesity Treatment: Nesfatin-1

Obesity is associated with increased risk of many diseases, including diabetes, heart attack, hypertension, cancer and even in early death. Identification of the association between weight gain and hypothalamic functions with respect to hormonal effects will provide a better understanding of obesity. Nesfatin-1, derived from NEFA/nucleobindin2 (NUCB2), is a recently introduced hormone that suppresses food intake via melanocortin system in hypothalamus. Nesfatin-1 administration, through intracerebroventricular, subcutaneous or intraperitoneal injections or even by nasal spray, inhibited appetite from 3 to 14 hours. In addition, it reduces weight gain, suggesting a role as a new anorexigenic factor and modulator of energy balance. Due to these effects on energy metabolism homeostasis, nesfatin-1 could play an important role in protection against the development of obesity. In recent years, there is a great progress on the detection of localization of nesfatin-1 in the brain and peripheral tissues. In future studies, to understand the anorexic effect of nesfatin-1 the important molecular mechanisms related with the nesfatin-1 receptor and the regulation of NUCB2 processing and nesfatin-1 release should be clearly defined. In the light of recent studies, nesfatin-1 may be termed as a new and promising anti-obesity drug that can be used in the near future.

Key Words: Obesity, nesfatin-1, hypothalamus, metabolism.

Giriş**Obezite: Tanımı ve Önemi**

Obezite kelime manası olarak latince "yemekten dolayı" anlamına gelen "şişmanlık" terimini tanımlamaktadır. Bilimsel olarak obezite vücut yağ dokusunun sağlığı bozacak şekilde aşırı düzeyde artmasını tanımlamak için kullanılmaktadır. Artan vücut ağırlığı beraberinde diyabet, kalp hastalığı, felç, eklem şikayetleri, uyku bozukluğu, kanser, hipertansiyon gibi birçok hastalığa neden olmakla birlikte ölüm riskini de artıran; mutlak tedavi edilmesi gereken tehlikeli bir hastalıktır (1, 2).

Dünya Sağlık Örgütü, boy uzunluğunun metre kare değerinin vücut ağırlığına oranını tanımlayan vücut kitle indeksi (VKİ, kg/m^2) değerini $<18.5 kg/m^2$ altında olanları zayıf, $18.5-25 kg/m^2$ arasında olanları ideal, $25-30 kg/m^2$ arasını aşırı kilolu, $30-35 kg/m^2$ arasını ise obez olarak tanımlamıştır (3). Normal erkek bireylerde, toplam vücut ağırlığının yaklaşık olarak %15-18'i, bayanlarda ise %20-25'i yağ dokusu tarafından oluşturulmaktadır. Bu oran erkeklerde %25'in, bayanlarda ise %30'un üzerine çıktığı zaman kişilerde obezite başlamış demektir. Bir diğer önemli obezite nedeni metabolik komplikasyon riskinin teşhis yöntemi ise; bel çevresinin erkeklerde 102 cm, bayanlarda 88 cm'in üzerine çıkmasıdır (4, 5). Buna ilave olarak, bel-kalça oranının abdominal obezitenin belirlenmesinde sadece bel çevresi ölçümüne göre daha güvenilir sonuç verdiği bildirilmiştir (6-8).

Geliş Tarihi : 02.11.2012
Kabul Tarihi : 17.01.2013**Yazışma Adresi**
Correspondence**Sermin ALGÜL**
Fırat Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ-TÜRKİYE**serminalgul@hotmail.com**

Obezite; bireysel bir hastalık olmayıp tüm toplum sağlığını etkileyebilen, tedavi edilmesi zorunlu bir endokrin-metabolizma bozukluğudur (9, 10). Hastalığın etiyojisinde; genetik, endokrin, psikolojik, kültürel ve alışkanlıklarla ilgili faktörler olmak üzere pek çok etken; ayrı ayrı veya birlikte rol oynayabilirler (11-13). Obezite gelişiminde rolü olan tüm faktörler temel olarak enerji alım ve tüketimi arasındaki kontrol mekanizmalarını etkileyerek; enerji dengesinin alım yönüne kaymasına neden olmaktadır. Enerji dengesinin bozulması sonucunda ortaya çıkan pozitif enerji miktarı yağ dokusunun büyümesine neden olmaktadır. Bunun doğal sonucunda ise vücut kilosunda anormal bir artış meydana gelmektedir (14). Günümüzde gelişen teknolojik imkânlarla, yeni bulunan değişik farmakolojik ajanlara, farklı cerrahi tedavi yöntemlerine ve çok çeşitli egzersiz uygulamalarına rağmen obezite tedavisinde başarı çok az veya sadece kısa süreli olmaktadır. Obezite hastalığı ile mücadelede kısa dönemde geçici başarılar elde edilse bile orta ve uzun vadede verilen kiloların tekrar geri alınması nedeniyle obezitenin ilerlemesi kaçınılmaz olmaktadır (15, 16). Aşırı kilo alınımının kaçınılmaz olduğu teknoloji çağında; enerji alım-tüketim ile ilgili biyolojik ve moleküler mekanizmaların açığa çıkarılması obezite hastalığının tedavisi ve önlenmesinde hayati öneme sahiptir.

Obezite Hastalığı ile Mücadelede Temel Nokta: Enerji Dengesinin Kontrolü

Hipotalamus, vücut kilo-enerji dengesi kontrolünün düzenlendiği ana merkezdir (17-19). Lateral hipotalamus beslenmeyi kontrol ederken, ventro mediyal hipotalamus ise doymayı kontrol eden bölümdür. Bu iki alan hem birbirleriyle hem de beynin diğer bölgeleriyle enerji dengesinin korunması için işbirliğiyle çalışmaktadır (20).

Hipotalamus enerji dengesinin kontrolünü vücut sistemlerinden kendisine gelen uyarıcı veya baskılayıcı sinyalleri değerlendirerek gerçekleştirmektedir (21, 22). Lateral hipotalamus ve ventro mediyal hipotalamus opioitlerin, katekolaminlerin, peptidlerin ve hormonların kontrolü altında çalışmaktadır (19). Beta endorfin, galanin ve dinorfin ventromediyal hipotalamus üzerinden ve paraventriküler nükleusu da etkileyerek bireylerin özellikle yağlı gıdalara yönelmesini uyarmaktadırlar (23, 24). Opioit antagonistleri beslenmeyi baskılayıcı etki gösterirler. Nöropeptid Y ise lateral hipotalamus, ventromediyal hipotalamus ve paraventriküler çekirdekler üzerinden karbohidrat ağırlıklı beslenmeyi uyarırlar. Kortikosteron ve aldosteron da başlıca karbohidrat alınımını artırıcı etki gösterirler (25). Kolesistokinin, anoreksin, bombesin, kalsitonin-gen-benzeri pepid, kortikotropin-serbestleştirici hormon, enterostatin, glukagon, insülin, nörotensin, oksitosin, somatostatin, tirotropin-serbestleştirici hormon, vazopressin gibi hormonlar hipotalamus üzerinden veya periferik etkileriyle doymayı uyarıcı etki gösterirler (22, 26-28).

Yağ dokusu, canlı organizmaların temel enerji deposu olarak bilinmektedir. Bununla birlikte, enerji metabolizmasının kontrolünde aktif olan ve özellikle de hipotalamusu etkileyerek enerji dengesinde rol oynayan,

önemli hormon salgılayan bir endokrin bez gibi çalışmaktadır (21, 29, 30). Yağ dokusundan salgılanan önemli bir sitokin olan TNF alfanın özellikle obez veya diyabetik hastalarda aşırı miktarda bulunduğu gösterilmiştir (31). Bu doku ayrıca anjiyotensinojen sentezleyip salgıladığı ve sonucunda obez hipertansiyon nedenlerinden biri olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (26, 32, 33).

Yağ dokusundan salgılanan diğer önemli bir hormon olan leptin, hipotalamusta bulunan kendi reseptörüne bağlanarak nöropeptid Y salgılanmasını baskılar ve tokluk hissinin devam etmesini sağlar (34, 35). Leptin ayrıca hipotalamik melanin konsantr edici hormon salgısını da azaltarak bu hormonun etkisi ile indüklenen besin alımındaki artışı azaltmaktadır (36, 37).

Enerji Dengesinin Korunmasında Kayıp Nokta: Nesfatin-1

Canlı organizmalar hayatta kalabilmek ve yaşayabilmek için mutlaka yeterli enerji kaynağını düzenli olarak sağlamak zorundadırlar. Besin ve enerji sağlama durumundaki baskılanma olayları canlıların üreme, büyüme ve diğer metabolik fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyebilen önemli bir faktördür (38, 39). Enerji dengesi sinyallerinin genelde açlıktan çok iştah üzerine etkili olduğu ileri sürülmüştür (40).

Obezite hastalığında; enerji alım ve tüketimi arasındaki denge ile ilgili bütün bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara rağmen besin-enerji dengesi hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Varlığı yeni ortaya konulmuş olan, enerji metabolizması ile yakından ilişkili olduğu gösterilen, hipotalamustaki nöronlarda iştah sinyali ile ilgili olduğu tanımlanmış olan nesfatin-1 hormonunun enerji dengesi konusunda kaybolmuş veya henüz aydınlatılmamış olan bağlantı noktasının olması ihtimaller dahilindedir (41).

Nesfatin-1, ilk defa Oh ve arkadaşları tarafından 2006 yılında tanımlanan, 82 aminoasitten oluşan, 9.7 kDa moleküler ağırlığına sahip, hipotalamusta bulunan bir tokluk molekülüdür (42). Nesfatin-1'in yiyecek alınımını baskılaması leptinden bağımsız ancak melanokortin 3/4 reseptörüne bağımlı bir mekanizma yardımıyla olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (36, 41-44). Literatürde nesfatin-1'in, NEFA/nükleobindin2 (NUKB2) den türeyen bir amino terminal fragmeti olduğu gösterilmiştir (42). NUKB2, toplam 396 aminoasitten oluşan bir protein olup 24 aminoasitlik bir sinyal peptidini oluşturur ve iştahın kontrolünde görev alır (42, 44) Sıçan beyin-omurluk sıvısı NUKB2'den türeyen bir amino terminal fragmenti olan nesfatin-1'i içermekte ve bunun miktarı açlık koşulları altında hipotalamik çekirdekte azalmaktadır. NUKB2'nin nesfatin-1'e dönüşümü yiyecek alınımının baskılanmasında gereklidir (42). Bu molekülün C terminal fragmenti besin düzenlenmesinde rol oynamamaktadır. Buna karşılık N terminali ise besin alınımında önemli rol oynamaktadır ve nesfatin-1'de NUKB2'nin N terminal bölgesinden kaynaklanan bir fragmenttir (42, 45). NUKB2'nin 396 aminoasidinden ilk 1- 82 aminoasit arası nesfatin-1'i, 85-163 aminoasit

arası nesfatin-2'yi, 166–396 aminoasit arası ise nesfatin-3'ü oluşturmaktadır (42). Nesfatin-1; N23 (1-23), M30 (24-53), C29 (54-82) olmak üzere 3 alt segment içermektedir. Bu 3 alt segmentten M30; nesfatin-1'in besin alınımı üzerinde etkili olan kısmıdır (44-46). İmmünoboyama çalışmaları; sıçanların NUKB2/nesfatin-1 içeren proteinleri iştah ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli rol oynayan hipotalamusun paraventriküler (PVN), arkuat (ARC), supraoptik ve trakt solitarius çekirdeklerinde, lateral hipotalamik alan, dorsomedial hipotalamik çekirdek, zona inserta, spinal kordun hücre gövdeleri (akson terminalinde bulunmamaktadır), vagusun dorsal çekirdeği ve hipofiz bezinde bulunduğu gösterilmiştir (42, 47-53). Nesfatin-1 sadece beyin dokularında değil aynı zamanda adipoz doku, mide, pankreas adacıkları, karaciğer, testis gibi periferel dokularda da bulunmaktadır (50, 51).

Nesfatin-1'in obezite ile ilgili mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulmamış olmasına rağmen; diğer anoreksijenik moleküllerle; özellikle de leptin veya melanokortinle etkileşimli olduğu düşünülmektedir (42, 54). Literatürde nesfatin-1'in beyinde enerji dengesinin düzenlenmesi ile ilgili alanlardaki nöronlardan salgılandığı gösterilmiştir (42, 55, 56). İştahı düzenleyici bu etkinin birçok transmitter sisteminden bağımsız olduğu ancak melanokortin sistemi ile ilgili olduğu ortaya konmuştur. (42, 54, 57).

Vücut Kilosunun Korunması ve Kontrolünün Düzenlenmesi Mekanizmasında Nesfatin-1 Uygulamaları:

Günümüz obezite tedavisinde gelinen nokta nörobiyolojik substratların (nesfatin-1, adiponektin, leptin, ghrelin, dopamin, serotonin, norepinefrin, oreksin, melanosit-konsantr edici hormon (MKH) ve stres hormonları) rollerinin moleküler seviyede incelenmesine dayanmaya başlamıştır (58).

Leptin gen defekti bulunan Zucker sıçanlarına intraserebroventriküler (ISV) yoldan nesfatin-1 uygulanması besin alınımında anlamlı oranda azalmaya neden olurken bu hayvanlara nesfatin-1 antikorlarının verilmesi ise leptin enjeksiyonu ile birlikte azalması beklenen besin alımında herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır (42, 44). Buna karşılık anoreksijenik bir hormon olan melanokortin peptidinin enjeksiyonu ise PVN nöronlarındaki NUKB2'yi kodlayan genin miktarını anlamlı olarak artırmıştır. PVN ve ARC nöronlarındaki melanokortin peptidi prekürsörleri olan proopiomelanokortin, agouti related peptid, nöropeptid Y ve kortikotropin serbestleştirici hormon gibi moleküllerin gen ekspresyonlarını değiştirmemiştir. Bütün bu sonuçlar nesfatin-1'in anoreksijenik sinyal veren bir ajan olduğunu göstermektedir (59, 60).

Sıçanlara ISV yoldan nesfatin-1 enjeksiyonu iştahı önemli oranda baskımlarken, nesfatin-2'nin yerini tutan sentetik bir peptid, nesfatin-3 ile nesfatin-2/3'ün yerini tutan bir fragmentin ise iştahı etkilemediği gösterilmiştir (42, 44). IgG'den türeyen-nesfatin Ab24'ün enjeksiyonu

sonrasında iştahın önemli derecede arttığı fakat yine IgG'den türeyen nesfatin Ab301'in enjeksiyonu sonrasında ise iştahın artmadığı rapor edilmiştir (42).

Yapılan çalışmalarda nesfatin-1'in osmotik pompa ile serebral ventriküllere düzenli olarak sürekli infüzyonu besin alınımında, vücut ağırlığında, mesenterik, subkutan ve epididimal yağ kitlesinde önemli oranlarda azalmaya neden olurken iskelet kaslarında herhangi bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir (42, 59). Bu sonucun ileri çalışmaları desteklenmesi obezlerde kilo kaybı sırasında görülen ve istenilmeyen bir durum olan yağ dokusu ve iskelet kası kaybının sadece yağ dokusu kaybına dönmesini sağlayacaktır. Böylece tedavinin etkinliği artırılmış olacaktır ve kilo geri alımına neden olan kas kaybının da önüne geçilmiş olacaktır. Nesfatin-1'in ISV enjeksiyonundan sonra besin alınımını azaltıcı etkisinin 6 saat boyunca devam ettiği gösterilmiştir (42, 44). Aç olmayan ICR farelerine intraperitoneal nesfatin-1 enjeksiyonu doza bağımlı olarak karanlık dönemde 3 saat boyunca yemek alınımını baskılamıştır. Nesfatin-1'in subkutan verilmesi ise besin alınımını 14 saat boyunca durdurmuştur. Bu çalışmalar subkutan enjeksiyon yönteminin; intraperitoneal ve ISV'ye göre daha uzun süre etki ettiğini göstermiştir. Nesfatin-1'in düzenli aralıklarla intraperitoneal enjeksiyonu 6 gün boyunca kilo alınımını engellemiştir. Diğer bir çalışma da ise; wistar sıçanlarına nesfatin-1'in nasal uygulanmasının 6 saat boyunca besin alınımında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmalardan elde edilen bilgilerin ışığında subkutan nesfatin-1 uygulanmasının besin alınımını azaltması ve uzun süre etkili olması nedeni ile antiobezite ilacı geliştirilmesinde en etkili uygulama yerinin olabileceğini düşündürmektedir (42, 44). Fakat nasal boşluğa nesfatin-1'in spreylere uygulanması ise insan obezite tedavisinde uygulamanın kolaylığı nedeniyle daha çok tercih edilebilecek diğer bir yöntem olarak kullanılabilir (42, 44). Nesfatin-1'in merkezi ve periferel uygulanımı yiyecek alınımını azaltmasıyla sonuçlanmaktadır. Beynin diğer dokularına göre hipotalamusun nesfatin-1'i bağlama kapasitesi daha fazla olmaktadır ve bu da hipotalamusta nesfatin-1 bağlanma bölgelerinin var olduğunu ortaya koymaktadır (42, 44). Burada önemli olan nokta nesfatin-1'in kan beyin bariyerinden geçişinde basit difüzyonun yeterli olması nedeniyle taşıyıcı sistemlerin doğunluğuna ihtiyaç duyulmaması ve ileride geliştirilecek olan farmakolojik tedavilerde sistemik toksiteye neden olacak dozajlara çıkılmasına gerek olmayacaktır. Tüm bu laboratuvar sonuçları çok yakın gelecekte nesfatin-1'in obezite tedavisinde etkili bir ajan olarak kullanılabilirliğini göstermektedir.

Nesfatin-1'in periferel uygulanımı (leptinden bağımsız bir mekanizma yoluyla) trakt solitarius çekirdekteki proopiomelanokortin ve kokain-amfetamin düzenleyici peptid (KART) nöronlarının aktifliği yüzünden farelerde anoreksiyaya neden olur (61, 62). Ek olarak, obez olmayan insanlarda nesfatin-1 ile VKI'nin negatif korele olduğu ve konsantrasyonunun yüksek VKI'li gruplarda önemli derecede daha düşük olduğu rapor edilmiştir (63). Kronik besin alımı kısıtlaması ile karakterize olan

anoreksiya nervoza hastalarında plazma nesfatin-1 seviyelerinin çok düşük olduğu gösterilmiştir (61). Nesfatin-1'in bu anoreksijenik etkisine ilave olarak metabolik kontrolde önemli rol oynayan saldı proteinlerinin gösterdiği üzere nesfatin-1'in antihiperlisemik etkisi de rapor edilmiştir (64). Nesfatin-1'in kardiyak fonksiyonları düzenlediği, kan glukoz düzeyini düşürdüğu, korku ve anksiyete benzeri davranışları indüklediği de ayrıca gösterilmiştir (65-67). Bu yüzden nesfatin-1 anorektik etkili multifonksiyonel bir peptid olarak bilinmektedir. Bu sonuçlarla nesfatin-1'in obezite etiyojisinde önemli bir anoreksijenik sinyal olduğu düşüncesi artarak desteklenmektedir.

Önemli bir halk sağlığı problemi olan ve dünyada görölme sıklığı gittikçe artan obezite ile mücadelede kullanılan mevcut tedavi yöntemlerinin etkinliğinin tartışılması nedeniyle yeni, etkin ve güvenli bir yöntem ihtiyacı duyulmaktadır. Artan obezite görölme sıklığı nedeni ile bu hastalık ve onun yol açtığı bozukluklar ile mücadelede en önemli faktör obezitenin nedenlerini anlamak ve buna yönelik mücadele yöntemlerini geliştirmektir. Kan beyin bariyerini kolaylıkla ve

doymaksızın geçtiği gösterilen nesfatin-1 ile ilgili yapılan sınırlı sayıdaki hayvan deneyleri, sistemik veya lokal nesfatin-1'in ilaç olarak uygulanmasının kilo kaybına neden olabileceği görüşünü doğrulamaktadır (68). Bu kapsamda düşünöldüğünde; NUKB2 gen bölgesinde obezite için genetik risk faktörü taşıyan kişilerde hastalığın gelişiminde nesfatin-1'in antiobezite ilacı olarak kullanılabileceği fikri güçlenmektedir.

Sonuç olarak; bu derlemenin yazılmasındaki amaç; yeni keşfedilmiş ve etkileri henüz araştırma aşamasında olan nesfatin-1 hormonunun metabolizma üzerindeki fonksiyonlarına dikkatlerin çekilmesini sağlamaktır. Bunun sonucunda da enerji dengesi-metabolizma-nesfatin-1 üçlüsü arasındaki ilişkinin ayrıntılı incelenerek değerlendirilmesi ile ilgili olarak yapılacak tüm çalışmalar; obezite mücadelesine tedavi yönünden pozitif katkılar yapacaktır. Gelecekte nesfatin-1 obez insanların tedavisinde ihtiyaç duyulan, toksik etkisi olmayan bir ilaç terapisinin gelişmesi için yararlı bir hedef olabilecek gibi görünmektedir. Bu doğrultuda, daha kapsamlı çalışmalar yapılarak "insan obezite tedavisinde nesfatin-1 uygulanmasının gerekliliği" ortaya çıkarılmış olacaktır.

Kaynaklar

- Bellanger TM, Bray GA. Obesity related morbidity and mortality. J La State Med Soc 2005; 157: 42-49.
- Overweight, obesity, and health risk. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Arch Intern Med 2000; 160: 898-904.
- WHO Physical Status: The use and interpretation of anthropometry Ceneva CH, Who Technical Report 854, World Health Organization, 1995.
- Smith SC Jr, Haslam D. Abdominal obesity, waist circumference and cardio-metabolic risk: awareness among primary care physicians, the general population and patients at risk – the Shape of the Nations survey. Curr Med Res Opin 2007; 23: 29-47.
- Hu FB. Obesity and mortality: watch your waist, not just your weight. Arch Intern Med 2007; 167: 875-876.
- Molarius A, Seidell JC, Sans S, et al. Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. Clin Epidemiol 1999; 52: 1213-1224.
- Visscher TL, Seidell JC, Molarius A, et al. A comparison of body mass index, waist-hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: the Rotterdam study. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 1730-1735.
- Camhi SM, Bray GA, Bouchard C, et al. The relationship of waist circumference and BMI to visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race differences. Obesity (Silver Spring) 2011; 19: 402-408.
- Report of a WHO Consultation. Obesity: preventing and man-aging the global epidemic. World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894: i-xii, 1-253.
- Visscher TL, Seidell JC. The public health impact of obesity. Annu Rev Publ Health 2001; 22: 355-375.
- Seidell J, Rissanen A. Prevalence of obesity in adults: the global epidemic. In: Bray GA, Bouchard C (Editors). Handbook of Obesity: Etiology and Pathophysiology New York: Marcel Dekker Inc, 2004: 93-107.
- Björntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? Obes Rev 2001; 2: 73-86.
- Challis BG, Yeo GS. Past, present and future strategies to study the genetics of body weight regulation. Brief Funct Genomic Proteomic 2002; 1: 290-304.
- Swinburn BA, Caterson I, Seidell JC, James WP. Diet, nutrition and the prevention of excess weight gain and obesity. Public Health Nutr 2004; 7: 123-146.
- Rodgers RJ, Tschöp MH, Wilding JPH. Anti-obesity drugs: past, present and future. Dis Model Mech 2012; 5: 621-626.
- Kennett GA, Clifton PG. New approaches to the pharmacological treatment of obesity: Can they break through the efficacy barrier? Pharmacol Biochem Behav 2010; 97: 63-83.
- Juge-Aubry CE, Somm E, Giusti V, Pernin A, et al. Adipose tissue is a major source of interleukin-1 receptor antagonist: upregulation in obesity and inflammation. Diabetes 2003; 52: 1104-1110.
- Williams LM. Hypothalamic dysfunction in obesity. Proc Nutr Soc 2012; 6: 1-13.
- Spiegelman BM, Fliers JS. Obesity and the regulation of energy balance. Cell 2001; 104: 531-543.
- Richard D, Baraboi D. Circuitries involved in the control of energy homeostasis and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. Treat Endocrinol 2004; 3: 269-277.
- King PJ. The hypothalamus and obesity. Curr Drug Targets 2005; 6: 225-240.

22. Havel PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 2004; 53: 143-151.
23. Bray GA. Afferent signals regulating food intake. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 373-384.
24. Morley JE, Levine AS, Yim GK, Lowy MT. Opioid modulation of appetite. *Neurosci Biobehav Rev* 1983; 7: 281-305.
25. Akabayashi A, Koenig JI, Watanabe Y, et al. Galanin-containing neurons in the paraventricular nucleus: a neurochemical marker for fat ingestion and body weight gain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10375-10379.
26. Kappeler L, Zizzari P, Grouselle D, et al. Plasma and hypothalamic peptide-hormone levels regulating somatotroph function and energy balance in fed and fasted states: a comparative study in four strains of rats. *J Neuroendocrinol* 2004; 16: 980-988.
27. Geiselman PJ. Control of food intake. A physiologically complex, motivated behavioral system. *Endoc Metab Clin North Am* 1996; 25: 815-829.
28. Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: 158-168.
29. Tritos NA, Maratos-Flier E. Two important systems in energy homeostasis: melanocortins and melanin-concentrating hormone. *Neuropeptides* 1999; 33: 339-349.
30. Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol* 2005; 184: 285-293.
31. Trayhurn P, Bing C. Appetite and energy balance signals from adipocytes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 36: 1237-1249.
32. Hauner H. Secretory factors from human adipose tissue and their functional role. *Proc Nutr Soc*. 2005; 64: 163-169.
33. York DA. Lessons from animal models of obesity. *Clin Endoc Metab North America* 1996; 25: 781-800.
34. Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967: 379-388.
35. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 51-59.
36. Shimizu H, Inoue K, Mori M. The leptin-dependent and-independent melanocortin signaling system: regulation of feeding and energy expenditure. *J Endocrinol* 2007; 193: 1-9.
37. Lee YS. The role of leptin-melanocortin system and human weight regulation: lessons from experiments of nature. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38: 34-11.
38. Steiner J, LaPaglia N, Kirsteins L, et al. The response of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis to fasting is modulated by leptin. *Endocr Res* 2003 29: 107-117.
39. Cameron JL, Helmreich DL, Schreihof DA. Modulation of reproductive hormone secretion by nutritional intake: stress signals versus metabolic signals. *Hum Reprod* 1993; 8: 162-167.
40. Blundell JE. Appetite regulation and obesity treatment, *International Textbook of Obesity* Edited by Björntorp John Wiley Section: 8, 2001; 113-124.
41. Stengel A, Taché Y. Nesfatin-1 role as possible new potent regulator of food intake. *Regul Pept* 2010; 163: 18-23.
42. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443: 709-712.
43. 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.
44. 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: 662-671.
45. Stengel A, Goebel-Stengel M, Wang L, et al. Nesfatin-1 (30-59) but not the N- and C-terminal fragments, nesfatin-1 (1-29) and nesfatin-1 (60-82) injected intracerebroventricularly decreases dark phase food intake by increasing inter-meal intervals in mice. *Peptides* 2012; 35: 143-148.
46. Gonzalez R, Kerbel B, Chun A, Unniappan S. Molecular, cellular and physiological evidences for the anorexigenic actions of nesfatin-1 in goldfish. *Plos One* 2010; 5: e15201.
47. 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.
48. Goebel M, Stengel A, Wang L, et al. Nesfatin-1 immunoreactivity in rat brain and spinal cord autonomic nuclei. *Neurosci Lett* 2009; 452: 241-246.
49. Inchoff T, Stengel A, Peter L, et al. Novel insight in distribution of nesfatin-1 and phospho-mTOR in the arcuate nucleus of the hypothalamus of rats. *Peptides* 2010; 31: 257-262.
50. 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.
51. Zhang AQ, Li XL, Jiang CY, et al. Expression of nesfatin-1/NUCB2 in rodent digestive system. *World J Gastroentero* 2010; 16: 1735-1741.
52. Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E, et al. Nesfatin-1: Distribution and Interaction with a G Protein-Coupled Receptor in the Rat Brain. *Endocrinology* 2007; 148: 5088.
53. Foo K, Brismar H, Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. *Neuroscience* 2008; 156: 563-579.
54. Beckers S, Zegers D, Van Gaal LF, Van Hul W. The role of the leptin-melanocortin signalling pathway in the control of food intake. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009; 19: 267-287.
55. Stengel A, Taché Y. Minireview: nesfatin-1 an emerging new player in the brain-gut, endocrine, and metabolic axis. *Endocrinology* 2011; 152: 4033-4038.

56. Kerbel B, Unniappan S. Nesfatin-1 suppresses energy intake, co-localises ghrelin in the brain and gut, and alters ghrelin, cholecystokinin and orexin mRNA expression in goldfish. *J Neuroendocrinol* 2012; 24: 366-377.
57. Cui H, Sohn JW, Gautron L, et al. Neuroanatomy of melanocortin-4 receptor pathway in the lateral hypothalamic area. *J Comp Neurol* 2012; 520: 4168-4183.
58. Takahashi T. Toward molecular neuroeconomics of obesity. *Med Hypotheses* 2010; 75: 393-396.
59. William F. Colmers less fat with nesfatin-1. *Trends Endocrin Metab* 2007; 18: 131-132.
60. Stengel A, Goebel M, Wang L, et al. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. *Endocrinology*. 2009; 150: 4911-4919.
61. Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, et al. Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa. *Peptides* 2011; 32: 150-153.
62. Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, et al. Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell Metab* 2009; 10: 355-365.
63. Tsuchiya T, Shimizu H, Yamada M, et al. Fasting concentrations of nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males. *Clin Endocrinol* 2010; 73: 484-490.
64. Su Y, Zhang J, Tang Y, et al. The novel function of nesfatin-1: Anti-hyperglycemia. *Biochem Biophys Res Co* 2010; 391: 1039-1042.
65. Yosten GLC, 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.
66. Li QC, Wang HY, Chen X, et al. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regul Peptides* 2010; 159: 72-77.
67. Merali Z, Cayer C, Kent P, Anisman H. Nesfatin-1 increases anxiety- and fear-related behaviors in the rat. *Psychopharmacology* 2008; 201: 115-123.
68. Pan W, Hsueh H, Kastin AJ. Nesfatin-1 crosses the blood-brain barrier without saturation. *Peptides* 2007; 28: 2223-2228.