

Visfatin ve Etkileri

Visfatin and its Effects

Gülbahar Uzun

Sebahat Özdem

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Antalya

Başvuru Tarihi: 01.11. 2013

Kabul Tarihi: 19.12.2013

ÖZET

Günümüzde aktif bir endokrin organ olarak düşünülen adipoz doku, adipositokinler olarak adlandırılan çok sayıda biyoaktif faktör üretmektedir. Adipositokinler, adipoz doku içerisinde lokal olarak etki gösterebildikleri gibi sistemik dolaşımla uzak organlarda da etkiler oluşturmaktadırlar. Visfatin yeni keşfedilmiş bir adipositokindir ve pek çok potansiyel etkisi nedeniyle son yıllarda önemli bir araştırma konusu durumuna gelmiştir. Bu derlemede visfatin ve etkileri özetlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Visfatin; adipoz doku; adipositokin

ABSTRACT

Adipose tissue which is currently considered as an endocrine organ produces several bioactive factors named as adipocytokines. Adipocytokines, apart from their local effects in adipose tissue may produce effects in distant organs through systemic circulation. Visfatin is a newly discovered adipocytokine and has recently become an important research subject due to its potential effects. Visfatin and its effects were summarized in the present review.

Key Words: Visfatin; adipose tissue; adipocytokine

GİRİŞ

Obezite ve obezite ile ilişkili hastalıkların insidansı giderek artmaktadır. ABD’de 1988-1994 yılları arasında %22.5 olan obezite prevalansının 2003-2004 yılları arasında %32.2’ye yükseldiği, tüm dünyada da benzer bir eğilim olduğu saptanmıştır (1). Özellikle santral obeziteye sahip kişiler, kardiyovasküler riski arttıran vasküler problemler, insülin rezistansı ve metabolik hastalıklar ile karşı karşıyadır (2).

Adipoz dokunun, enerjiyi ve yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma ve termogenez gibi fonksiyonları bulunmaktadır. Ayrıca, salgıladığı adipositokinler aracılığıyla (2,3) bir endokrin organ gibi davranarak (3,4) enerji homeostazı, beslenme davranışı, insülin sensitivitesi ve inflamasyon gibi olaylarda etkili olmaktadır (4). Adipoz doku major abdominal organların çevresinde visceral yağ dokusu olarak bulunmakta, tip2 diyabetes mellitus (T2DM), kardiyovasküler hastalıklar, akciğer, böbrek, karaciğer hastalıkları ve kanser gibi obezite ile ilişkili hastalıkların patogenezinde, subkutan yağ dokusuna oranla daha fazla yer almaktadır (1,4).

Adipositokinlerin bir kısmı adipositlerden diğer bir kısmı ise preadiposit, lenfosit, makrofaj, endotel hücreleri, fibroblastlar gibi adipoz dokunun stromal-vasküler komponentleri tarafından sentezlenmektedir (2). Adipositokinlerin otokrin, parakrin ve endokrin

olarak (3,4) enerji homeostazı, beslenme davranışı, insülin sensitivitesi ve inflamasyon gibi olaylarda etkili olmaktadır (4). Adipoz doku major abdominal organların çevresinde visceral yağ dokusu olarak bulunmakta, tip2 diyabetes mellitus (T2DM), kardiyovasküler hastalıklar, akciğer, böbrek, karaciğer hastalıkları ve kanser gibi obezite ile ilişkili hastalıkların patogenezinde, subkutan yağ dokusuna oranla daha fazla yer almaktadır (1,4).

Adipositokinlerin bir kısmı adipositlerden diğer bir kısmı ise preadiposit, lenfosit, makrofaj, endotel hücreleri, fibroblastlar gibi adipoz dokunun stromal-vasküler komponentleri tarafından sentezlenmektedir (2). Adipositokinlerin otokrin, parakrin ve endokrin

etkiler gösterdiği bilinmektedir (5,6). Adipoz dokudaki değişiklikler adipositokinlerin düzenlenme mekanizmalarını bozarak (6), adipoz doku inflamasyonu, insülin direnci, kronik sistemik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile birlikte pekçok metabolik bozukluğa zemin oluşturabilmektedir (7). Bu nedenle son yıllarda adipositokinler önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Visfatin obezite ve obezite ile ilişkili metabolik hastalıklardaki rolü tartışmalı adipositokinlerden biridir. Bir çok çalışmada obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarda visfatin seviyelerinin arttığı, bazı çalışmalarda ise azaldığı rapor edilmiştir (8). Bu derlemede pekçok hastalıkla ilişkisi bilinen, aynı zamanda çeşitli hastalıklardaki rolü hala araştırma konusu olan visfatin ve etkileri üzerinde durulacaktır.

VİSFATİN/PBEF/Nampt

Visfatin ilk olarak 1994 yılında lenfositlerden salınan, sitokin benzeri yeni moleküller aranırken bulunmuştur. Bulunan bu moleküllerin B hücre öncüllerinin maturasyonu üzerine interlökin-7 ve kök hücre faktörünün etkilerini artırdığı belirlenmiş ve bu nedenle pre-B-hücre koloni-artırıcı faktör (pre-B cell colony-enhancing factor: PBEF) olarak adlandırılmıştır (9). Visfatin, B hücre maturasyonunu uyarması ve nötrofil apoptozisini inhibe etmesi nedeniyle bir sitokin olarak kabul edilmiştir. Visfatinin aynı zamanda, lökosit aktivasyonunu, adezyon molekülü sentezini ve proinflamatuvar sitokin üretimini arttırdığı da gösterilmiştir (10). Diğer taraftan, visfatin nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan nikotinamidten, nikotinamid mononükleotid (NMN) sentezini sağlayan enzim olan nikotinamid fosforibozil transferaz (Nampt) olarak da bilinmektedir (11). Visfatinin "Nampt" olarak tanımlanması için ilk ipucu farklı bir alandan gelmiştir. Bakteriler nikotinamidten NAD biyosentezini gerçekleştirebilmelerine göre ikiye ayrılırlar; Laboratuvar ortamında büyüebilmeleri için NMN'ye ihtiyacı olanlar "V-faktör ba-

ğımlı", NMN'ye ihtiyacı olmadan, nikotinamidten NAD sentezleyebilenler ise "V-faktör bağımsız" bakteriler olarak adlandırılmaktadır. Martin ve ark. 2001 yılında V-faktör bağımsız bir bakteri olan *Haemophilus ducreyi*'den "nadV" olarak adlandırılan bir gen klonlamışlar ve bu gen ürününün Nampt enzimatik aktivitesine sahip olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu genin ürününün, şaşırtıcı bir şekilde memelilerdeki PBEF ile anlamlı bir yapısal homoloji gösterdiğini bulmuşlar ve memelilerdeki PBEF'in NAD biyosentezinde Nampt ile benzer etkileri olabileceğine işaret etmişlerdir (12). Daha sonra Rongvaux ve ark. 2002 yılında PBEF'i NAD biyosentezinde yer alan nikotinamid fosforibozil transferaz (Nampt) olarak tanımlamışlardır (13). Ek olarak, 2005 yılında Fukuhara ve ark. tarafından, yeni tanımlanan adipositokine temel olarak visceral adipoz dokuda üretildiği için "visfatin" ismi verilmiştir (14).

Visfatin, 491 amino asitten oluşan 52 kDa ağırlığında bir polipeptittir ve geni 7. kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır (15). Sekresyon sinyal sekansları olmamasına rağmen (11,15) endoplazmik retikulum (ER) golgi ya da mikroveziküllerden bağımsız bir yolla salgılanabilmektedir (11,16). ER-golgi bağımlı protein sekresyonunu inhibe eden brefeldin A ve monensin gibi kimyasal maddeler varlığında visfatin sekresyonunda bir değişiklik olmadığı görülmüş ve visfatinin klasik olmayan bir yolla sekrete edildiği düşünülmüştür (17). Bir çok dokuda eksprese edilebilen visfatin; omurgasız yumuşakçalar, bakteriler, balıklar, fareler, sıçanlar ve insan da dahil memelilerde homologdur (11).

Visfatin homodimer yapıda olup (15), her monomer 22- tabaka ve 15- heliks yapıdan oluşmakta ve üç domain (A,B,C) içermektedir. Proteinin 219. aspartik asid (Asp) aminoasidi, Nampt'ın nikotinamide olan substrat spesifitesinden sorumludur (11,18). Bu ilişki, Asp aminoasidi ile nikotinamidamid grubu arasında hidrojen bağı kurulması ile sağlanmaktadır (11).

Visfatinin iki farklı formu bulunmaktadır. İntrasellüler formu; NAD-bağımlı enzimlerin aktivitesinin sürdürülmesinde temel bir rol oynar, besin alımına yanıt, maturasyon, hayatta kalma (survival) gibi hücre metabolizma olaylarının düzenlenmesinde görev alır. Ekstrasellüler formu ise, hem adipoz doku hem de pek çok farklı hücre tipi tarafından sentezlenip ekstrasellüler ortama salınmakta ve bu şekilde geniş bir alanda endokrin/parakrin etkiler gösterebilmektedir (7).

Visfatin Nerede Sentezlenir?

Fukuhara ve ark. visfatinin temel olarak visceral yağ dokusunda ekspresye edildiğini bildirmiştir. 101 erkek ve kadından oluşan çalışmalarında plazma visfatin seviyelerinin; visceral yağ kitlesi ile güçlü, subkutan yağ kitlesi ile ise zayıf bir korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Ayrıca obez-tip2 diabetik fare modelinde obezite gelişim sürecinde plazma visfatin seviyelerinin giderek arttığını, bu artışın visceral yağ dokusundaki visfatin mRNA ekspresyonunun artma ile paralel olduğunu, ancak subkutan yağ dokusunda ve karaciğerde mRNA ekspresyonunda değişiklik olmadığını göstermişlerdir (14).

Bununla birlikte visfatin için tek kaynak visceral yağ dokusu değildir. Visfatin aynı zamanda lenfosit, monosit, nötrofil, hepatosit, iskelet kası ve pnömositlerde sentezlenmektedir (10). Bir çalışmada plazma visfatin seviyesinin asıl kaynağının lökositler, özellikle de granüositler olduğu bildirilmiştir (19). Ayrıca adipoz dokunun adipositler dışında makrofajlar, fibroblastlar gibi bir çok hücre tipini içerdiği (20) ve obezite ile korele şekilde visceral yağ dokusundaki makrofaj sayısının arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular bazında visfatinin asıl kaynağının adipositler değil, yağ dokusundaki makrofajlar olabileceği ileri sürülmüştür (21). Ayrıca 2010 yılında insan adipoz dokusunda yapılan bir çalışmada, visfatin ile makrofaj spesifik CD68 ve TNF- α gen ekspresyonu arasında güçlü bir korelasyon olduğu da gösterilmiştir (22).

Visfatin ile Vücut Kitle İndeksi (VKİ)/ Obezite İlişkisi

Vücutta visceral ve subkutan olmak üzere iki tip adipoz doku bulunmaktadır. Visceral yağ dokusu obezite ile ilişkili patolojik durumlarla daha güçlü bir korelasyon göstermektedir (16). Bu nedenle patolojik durumlar açısından toplam yağ kitlesinden çok, vücut yağ dağılımı daha önemli olabilmektedir (23). Visfatinin temel olarak visceral yağ dokusunda sentezlendiği (14) düşünüldüğünde VKİ ile ilişkisinin olup olmadığı aklaya gelmektedir.

Normal kilolu kişilerde visfatinin subkutan yağ dokusundaki gen ekspresyonu obez kişilerden daha yüksek bulunmuştur (16). Ayrıca visceral adipoz dokuda visfatin mRNA ekspresyonunun VKİ ile pozitif, subkutan yağ dokusundaki ise negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (24). Diğer taraftan diğer bir çalışmada plazma visfatin seviyeleri ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış ve bu durum subkutan ve visceral adipoz dokularda visfatin mRNA ekspresyon regülasyonunun farklı olabileceği hipotezi ile açıklanmıştır (16).

VKİ ile ilişkili olarak obezitede de, plazma visfatin seviyeleri ile ilgili de çelişkili veriler bulunmaktadır. Obezite/kilo alımı ile visfatin seviyelerinin hem yükseldiğini, hem de düşük seyrettiği bildiren insan ve deneysel hayvan çalışmaları bulunmaktadır (14,25-27).

Visfatin ve SIRT 1 İlişkisi

Sessiz Enformasyon Düzenleyici 2 (Silent Information Regulator 2/SIR2) protein ailesi, 'sirtuinler' olarak adlandırılmaktadır (28). Sirtuinler, organizmalarda bulunan uzun yaşam proteinlerinin iyi bilinen bir grubudur (11). Klas III histon deasetilaz grubundan olan sirtuinler aktiviteleri için NAD'a ihtiyaç duymaktadırlar (29). Sirtuinler evrimsel süreç boyunca korunmuştur ve çekirdek domain adı verilen yapısal bir motif ile karakterizedirler. Bu domain NAD bağımlı deasetilaz ve ADP-ribozil transferaz aktivitesi için gereklidir (30). İnsanlarda 7 çeşit sirtuin (SIRT 1-

7) proteini bulunmaktadır (29,31). SIRT1, nükleus ve stoplazmada yer alıp (29) memelilerde deasetilaz aktivitesi ile beslenme değişiklikleri ve çevresel uyarılara karşı biyolojik cevabın oluşmasında kritik rol oynamaktadır (31).

Memelilerde yapılan çalışmalarda, özellikle SIRT1'in farklı dokularda beslenme değişikliklerine bağlı metabolik yanıtı regüle ettiği gösterilmiştir. Ayrıca SIRT1'in yaşlanma ile ilişkili patofizyolojik değişiklikleri geciktirdiği, T2DM ve Alzheimer hastalığı gibi yaşlanma ile ilişkili hastalıklardan koruduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (30).

SIRT1 açlığa yanıt olarak deasetilaz aktivitesiyle karaciğerde glikoneogenezi arttırmakta, glikolizi baskılamakta ve yağ asidi oksidasyonunu uyarmaktadır. Yağ dokusunda serbest yağ asidi mobilizasyonunu uyarmakta, iskelet kasında da yağ asidi oksidasyonunu arttırmaktadır (31).

SIRT1, aktivite için NAD'ye gereksinim duymaktadır. Memelilerde NAD sentezindeki hız kısıtlayıcı bir enzim olan Nampt'in kardiyak myozitlerde artmış ekspresyonu, intrasellüler NAD miktarını arttırmaktadır (32). Dimerik yapıda olan Nampt'in intra (i)/ekstrasellüler (e) formları bulunmaktadır. eNampt adipositlerden iNampt'a göre yaklaşık iki kat daha fazla sentez edilip salgılanmakta ve bu durum aktivitesinin adipositler tarafından sıkı bir şekilde regüle edildiğini düşündürmektedir. Ancak asıl kaynağı net değildir. eNampt, NMN'nin ekstrasellüler sentezini sağlamakta ve dokular tarafından dolaşımdan alınarak NAD sentezi için kullanılmaktadır (30). Nampt, NAD biyosentezinin sistemik regülasyonunda santral rol oynamakta (28) ve böylelikle oluşan NAD sayesinde, SIRT 1 proteini aktifliğini gösterebilmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, pankreatik hücreleri, vasküler düz kas hücreleri (VDKH), myoblastlar, kardiyak myositler, granülositler gibi hücrelerde SIRT1 ve Nampt arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (33). Bu hücre tiplerinde Nampt-SIRT1

yolağı metabolik cevapları, hücre farklılaşması ve ömrü, hücre ölümü ve diğer önemli biyolojik olayları düzenlemektedir. Yapısal olarak az miktarda iNampt içeren dokular (özellikle pankreas hücreleri ve nöronlar) yeterli NMN üretmedikleri için eNampt tarafından sentezlenen dolaşımdaki NMN'e ihtiyaç duymaktadırlar (30).

Yaşlanma ile birlikte sistemik NAD biyosentezi azalmaktadır. Özellikle az miktarda iNampt içeren hücreleri ve nöronlar fonksiyonlarını tam olarak yerine getirememektedir (28). Bu nedenle insülin sekresyonunda ve santral metabolik yanıtlarda değişiklikler diğer periferik doku ve organların fizyolojilerini bozarak tüm vücudu etkilemektedir (34). hücrelerinin etkilenmesi ile T2DM, nöronların etkilenmesi ile demans ile seyreden hastalıklar ve diğer doku ve organların etkilenmesine bağlı olarak da yaşlanma ile ilişkili diğer komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (28).

Visfatinin İnsülin ve Glikoz Düzeyleri ile İlişkisi

Visfatinin insülin benzeri etkileri olduğu, ilk olarak Fukuhara ve ark. tarafından 2005'te yapılan çalışma sonucu ileri sürülmüştür. Visfatinin hücre kültüründe insülin benzeri etkiler gösterdiği, farelerde ise plazma glukozunu düşürdüğünü rapor edilmiş ve visfatin antidiyabetik bir adipositokin olarak tanımlanmıştır. Hücre kültürü çalışmasında visfatinin adiposit ve myositlerde glikoz alımını arttırdığı, hepatositlerden glikoz çıkışını azalttığı preadipositlerde trigliserit akümüasyonunu veyine bu hücrelerde trigliserit sentezini arttırdığını belirtilmiştir (14).

İnsülin ile benzer reseptör afinitesine sahip olmasına karşın visfatinin plazma konsantrasyonları insülininden 40-100 kat daha düşüktür (10). Fukuhara ve ark. visfatinin insülininden farklı bir bölge üzerinden insülin reseptörüne (IR) bağlandığını ve IR'yi direkt olarak aktive ettiğini bildirilmiş (14) olmalarına rağmen daha sonraki çalışmalar, visfatinin bu etkileri ile ilgili çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmıştır (35,36).

Visfatinin glikoz homeostazisi üzerine etkilerinin hangi mekanizma ile gerçekleştiğini konu alan bir çalışmada; visfatin(+/-) farelerde glikoz ile uyarılmış insülin sekresyonunun ve yine bu farelerden elde edilen pankreas hücre kültüründe intrasellüler NAD sentezinin azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca normal pankreas hücre kültürüne visfatinin kimyasal inhibitörü olan FK866 uygulanması sonucu da NAD biyosentezinin bozulduğu ve glikoz ile uyarılmış insülin sekresyonunun azaldığı görülmüştür. Tüm deney gruplarına ekzojen NMN uygulanması sonrası NAD biyosentezi ve insülin sekresyonunun normale döndüğü görülmüş ve bu nedenle glikoz metabolizmasında visfatinin insülinomimetik aktivesinden çok NAD biyosentezindeki etkisinin daha önemli olduğu sonucuna varılmıştır (36).

Visfatinin hücreleri üzerine etkisi net değildir. Düşük fizyolojik konsantrasyonlarda faydalı, yüksek patolojik konsantrasyonlarda ise zararlı etkileri olduğuna dair bazı kanıtlar bulunmaktadır (37). Bir çalışmada klonal fare pankreatik hücreleri/TC6 200 ng/ml visfatin ve düşük/yüksek doz glikoz ile inkübe edilmiştir. Düşük doz glikoz ve visfatin uygulanan hücrelerde insülin sekresyonunda kontrol grubuna göre %46 oranında anlamlı bir artış olduğu, yüksek doz glikoz ve visfatin uygulananlarda ise anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Ayrıca düşük doz (0-100 ng/ml) visfatin uygulamasının da insülin sekresyonunda anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır. Bu hücreler suprafizyolojik konsantrasyonlarda (500 ng/ml) visfatin ile inkübe edildiğinde ise, visfatinin hücre canlılığında azalmaya neden olduğu belirlenmiştir (38). Klonal fare pankreatik hücreleri/MIN6 ile yapılan başka bir çalışmada ise visfatinin pankreatik hücrelerini palmitat ile indüklenen apoptozisten ERK1/2, PI3K/AKT sinyal yolları üzerinden Bcl-2/Bax oranını arttırarak, sitokrom c ve kaspaz 3'ü inhibe ederek koruduğu gösterilmiştir. (39). Bir başka çalışmada ise visfatinin enzimatik

ürünü olan NMN'in, pankreatik ve duodenal homeobox 1 üzerinden insülin transkripsiyonu ve hücre proliferasyonunu etkileyebileceği saptanmıştır (37). Tüm bu bulgulara rağmen visfatinin hücreleri üzerine etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır.

Visfatinin insülin resistansı durumundaki hiper glisemiye karşı kompensatuar olarak salınabileceği de iddia edilmiştir. İn vitro bir çalışmada glikozun adipositlerden visfatin salınımına direkt etkisinin PI3-kinaz/Akt yolu aktivasyonu aracılığıyla olabileceği belirtilmiştir. Uzun süreli hiperglisemisi olan tip 2 DM hastalarında plazma visfatin seviyelerinin yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olmasına karşın, kısa dönem glikoz yükselmesinde (OGTT sonrası 60 ve 120. dk) plazma visfatin seviyeleri değişmemiştir (25). Bazı çalışmalarda T2DM'da visfatin seviyeleri yüksek HbA1c ile ilişkilendirilirken diğerlerinde T1DM'da visfatin seviyelerinin düşük olduğu saptanmış ve HbA1c ile negatif bir ilişki belirlenmiştir (40). Ayrıca gestasyonel diyabeti olan kadınlarda yapılan çalışmalarda hem düşük hem de yüksek visfatin seviyeleri bildirilmiştir. Visfatin fetal membranlarda eksprese edilmekte ve gebelik boyunca amniyotik epitelden salıverilmektedir. Normal kilolu gebe bir kadında median visfatin konsantrasyonları 19-26 haftalarda pik yaparken, 27-34 haftalarda düşmektedir. Visfatinin fetal büyümede rol oynayabileceği düşünülmektedir (41).

Visfatinin Vasküler Sistemle İlişkisi

İnsanlarda ve deneysel hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda visfatin'in aort ve koroner arter gibi damarların perivasküler yağ dokusunda (PVAD) da bulunduğu belirlenmiştir. Visfatin monosit/makrofajları aktive ederek direkt olarak vasküler hücrelerle etkileşen çok yaygın bir hücre serisi tarafından salınmaktadır (7). Bu bulgular hem sistemik hem de lokal olarak sentezlenen visfatinin vasküler sistem üzerine etkileri olabileceğini göstermektedir. Kan damarları endotel,

VDKH ve PVAD oluştukları için visfatin in bu damar yapıları ile olan ilişkisi aşağıda ayrı ayrı incelenmiştir.

Visfatin ve Endotel Hücreleri

Visfatin endotel hücrelerinde eksprese edilmekte ancak bu hücrelerden sekresyonunun olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (11,42). Visfatin proanjiogenik bir moleküldür. Hipoksi, anjiogenez için önemli bir faktördür ve hipoksi ile visfatin gen transkripsiyonunun aktive olduğu gösterilmiştir (43). İnsan umbilikal ven endotel hücre kültüründe (HUVECs) yapılan çalışmalarda visfatinin konsantrasyon bağımlı bir şekilde hücre proliferasyonu, migrasyon ve kapiller benzeri tüp oluşumunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir (42-44). Visfatinin aynı zamanda ekstrasellüler matriks degradasyonu ile anjiogenezi kolaylaştıran enzimler olan matriks metalloproteinaz (MMP)-2 ve 9'un ekspresyonunu ve aktivitesini artırdığı, MMP doku inhibitörlerinin (TIMP-1 ve 2) düzeylerini ise azalttığı belirlenmiştir (44).

Visfatin'in endotel hücrelerindeki proliferatif etkilerinin bir kısmından endotel hücre proliferasyonu ve yeni damar oluşumunda anahtar bir molekül olan vasküler endotel hücre büyüme faktörü (VEGF) sorumludur (7). HUVECs'de yapılan başka bir çalışmada VEGF ve VEGF'nin anjiogenik etkilerine aracılık eden VEGF reseptör 2'nin ekspresyonunu da arttırdığı gösterilmiştir (44). Visfatin bu etkilerini PI3K/Akt (fosfatidilinozitol 3-kinaz/Akt) ve ERK1/2 (ekstrasellüler sinyalle düzenlenen kinaz) yoluyla aktivasyonu aracılığıyla gerçekleştirmektedir (11,43,44). monosit kemotaktik protein-1 (45) ve fibroblast büyüme faktörü-2'nin visfatinin indüklediği anjiogeneze aracılık ettiği de bildirilmiştir (46).

Nitrik oksit (NO), antitrombotik ve anti-inflamatuar etkileri olan önemli bir moleküldür (42). Visfatin'in insan endotel hücrelerindeki proanjiogenik etkisinde, endotelial nitrik oksid sentaz (eNOS) ekspresyonu ve aktivi-

tesindeki artmanın sonucu olarak, NO üretimindeki artmanın rol oynayabileceği öne sürülmektedir (7). HUVECs'de yapılan bir çalışmada visfatin eNOS ekspresyonunu ve aktivitesini arttırdığı (PI3K/Akt aracılı fosforilasyonla) gösterilmiştir (42). Bunun yanısıra visfatin'in eNOS inhibitörü L-arjinin analogu, asimetrik dimetil arjinini (ADMA) hidroliz eden bir enzim olan dimetil arjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH)'yı aktive ettiği de bildirilmiştir (7). Visfatinin proanjiogenik etkileri göz önüne alındığında iskemi ile giden hastalıklarda faydalı etkiler gösterebileceği diğer taraftan kanser progresyonunda olumsuz etkileri olabileceği düşünülebilir.

İn vivo ve in vitro çalışmalarda visfatinin endotelial hücrelerde inflamatuvar olayları tetiklediği ileri sürülmektedir (11). Visfatinin inflamasyonda yer alan önemli bir transkripsiyon faktörü olan, NF- B'nin transkripsiyonel aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (11,47). Ayrıca visfatinin reaktif oksijen radikali (ROS) oluşumunu arttırdığı (10,48), endotel hücrelerinde ROS bağımlı NF- B aktivasyonu aracılığıyla endotelial hücre adezyon moleküllerinin (İntersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), Vasküler hücre adezyon proteini 1 (VCAM-1) ekspresyonunu arttırdığı da saptanmıştır (48). Bu bulgular visfatinin endotelial hücreleri sadece stresten korumadığını, aynı zamanda endotelial disfonksiyona neden olan inflamasyon ve oksidasyonda da önemli rol oynadığını göstermektedir (11).

Diabetes mellitus endotelial disfonksiyon gelişimine neden olan hastalıklardan biridir. Bunun yanısıra kronik böbrek hastalıkları da endotelial disfonksiyon için iyi bilinen bir risk faktörüdür (49). Kronik böbrek hastalarında yapılan bir çalışmada dolaşımdaki visfatin seviyelerinin renal transplantasyonu takiben endotel fonksiyonunun düzelmesi ile ilişkili olarak azaldığı görülmüştür (50). Ayrıca diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada; visfatinin diyabetli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olduğu, özellikle ciddi proteinürisi olan hastalarda minör proteinürisi

olanlara göre daha yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çoklu regresyon analizi ile proteinüri ve visfatin düzeylerinin endotelial fonksiyonun bir göstergesi olabileceği sonucuna da varılmıştır (49).

Visfatin, Vasküler Düz Kas Hücreleri ve Perivasküler Adipoz Doku

VDKH visfatin sekresyonu olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle bu hücreleri etkileyen visfatin ya dolaşımdan ya da PVAD'dan kaynaklanmaktadır. PVAD hemen hemen tüm kan damarları çevresinde bulunmaktadır. Yüksek oranda adipozite ile oluşmakla birlikte preadipozite, endotelial hücreler, fibroblast, lökosit ve makrofajlar gibi diğer hücreleri de içermektedir. Bu açıdan PVAD'nun kardiyovasküler sistemde önemli biyolojik fonksiyonları olduğu düşünülmektedir (11). Bu konuda yapılan çalışmaların bazılarında PVAD'nun vazokonstriktör, bazılarında ise vazodilatör faktörler salgıladığı bildirilmiştir (51).

PVAD'nda visfatin, subkutan adipoz dokuya göre 3.7, visseral adipoz dokuya göre ise 1.8 kat daha fazla ekspresyon edilmiştir. Ayrıca visfatin PVAD'dan da sekrete edilebilmektedir. Visfatinin spesifik antikör ve kimyasal inhibitörü kullanılarak uyarılmış VDKH proliferasyonunun bloke edildiği, dolayısıyla visfatinin VDKH proliferasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (52). Ayrıca VDKH maturasyonu için SIRT1'in deasetilaz aktivitesi gerekli olup, bu da visfatinin artmış ekspresyonu ile sağlanmaktadır. Visfatinin artmış ekspresyonu SIRT1 aracılığıyla p53 degradasyonunu artırarak VDKH ömrünü uzatmaktadır (11). VDKH proliferasyonu aterosklerotik lezyon gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (7). Bu bulgu visfatinin aterosklerotik lezyonların gelişmesi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Visfatinin İnflamasyonla İlişkisi

PBEF olarak da bilinen visfatin, B hücre maturasyonunu uyardığı ve nötrofil apoptozisini

inhibe ettiği için sitokin olarak adlandırılmıştır (10). Visfatinin proinflatuar etkili olduğu ve insan monositleri ile yapılan bir çalışmada doz bağımlı olarak IL-1, TNF-ve IL-6 sentezini indüklediği gösterilmiştir. Yüksek konsantrasyonlarda ise antiinflatuar sitokinlerden IL-10 ve IL-1Ra ekspresyonunu indüklediği saptanmıştır (53). Ayrıca T hücre aktivasyonu için önemli olan (25) ko-stimulatuar moleküllerden CD54 (ICAM-1), CD40 ve CD80'nin monositlerde yüzey ekspresyonunu arttırmaktadır (53). Nötrofillerin inflammatuar uyarı oluşturan lipopolisakarit (*E.coli* 0111) ile inkübasyonu sonucu visfatinin nötrofillerde sentezlenip salındığı ve apoptozisi inhibe ettiği gösterilmiştir. Sepsisli kritik hastalarda visfatin nötrofillerde sentezlenmekte ve nötrofil apoptozisini geciktirmektedir (54).

Endotoksemi oluşturulan farelerde yapılan bir çalışmada, APO866 ile visfatinin farmakolojik inhibisyonu sonrasında inflammatuar hücrelerde intrasellüler NAD miktarının ve dolaşımdaki TNF- seviyesinin azaldığı gözlenmiştir. Bu bulgu inflammatuar hücrelerde visfatinin sitokin sentezinde NAD metabolizması ile ilişkili olduğunu göstermektedir (55).

Ateroskleroz CRP, proinflatuar sitokinler, metalloproteinazlar, adezyon molekülleri, selektinler gibi inflammatuar belirteçlerin kronik yükselişiyle karakterize, inflammatuar bir hastalıktır (56). Periaortik ve perikoroner yağ dokusundaki visfatin ekspresyonundaki artma ile koroner ateroskleroz gelişimi arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur (57). Bu bulgu da perivasküler visfatinin parakrin yol ile aterosklerotik lezyonların gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

VDKH ve monosit/makrofaj gibi farklı hücre tiplerini aktive ederek vasküler inflamasyonu direkt olarak tetikleyebilmektedir (7). Visfatinin insan endotel hücre kültürlerinde ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu, ROS ile ilişkili NFkB aktivasyonu aracılığıyla arttırdığı ve endotele in vivo ve in vitro lökosit adezyonunu indüklediği gösterilmiştir (48). Adezyon

molekülleri yanısıra IL-6 ve IL-8 ekspresyonunu da attırmaktadır (58). Semptomatik karotid plağı olanlarda asemptomatik plağı olanlara göre visfatin ekspresyonunun arttığı, bu artışın özellikle lipidle dolu köpük hücre makrofajlarında olduğu ve visfatinin plak destabilizasyonunda önemli bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (59).

Visfatinin Kardiyak Etkileri

Visfatinin direkt kardiyak etkileri üzerine yapılan az sayıdaki çalışma sonucunda çelişkili veriler elde edilmiştir. Bir taraftan miyokardiyal fibrozis patogeneğinde önemli rol oynadığı ileri sürülürken, diğer taraftan kardiyoprotektif özelliklere sahip olduğu iddia edilmektedir (7). Myokardiyal fibrozisteki temel patolojik olay kardiyak fibroblastların proliferasyonu ve artmış ekstrasellüler matris proteini birikimidir. İn vitro olarak kardiyak fibroblastlarda yapılan çalışmalarda visfatinin fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini arttırdığı gösterilmiştir (60). Visfatinin, perikoronar ve apikal epikardiyal yağ dokusunda eksprese edildiği (57) düşünüldüğünde hem lokal olarak üretilen hem de dolaşımdaki visfatinin miyokardiyal fibrozisi indüklemeye etkili olabileceği ortaya çıkmaktadır.

Diğer taraftan miyokardiyal reperfüzyon gibi klinik durumlarda visfatinin kardiyoprotektif etkileri de gözlenmiştir (7). Lim ve ark. farelerde iskemi reperfüzyon modeli oluşturarak yaptıkları bir çalışmada miyokardiyal reperfüzyon sırasında visfatinin intravenöz verilmesi sonucu infarkt alanında yaklaşık %20 oranında azalma olduğunu göstermişlerdir. İn vitro olarak önce hipoksi sonra reoksijenizasyona maruz bırakılan murin ventriküler kardiyomiyositlerine reoksijenizasyon sırasında verilen visfatinin kardiyomiyosit ölümünü azalttığını gösterilmiştir. İn vivo ve in vitro deneylerde visfatinin bu etkileri, PI3K ve MEK1/2 üzerinden, mPTP (mitochondrial permeability transition pore) açılmasını geciktirerek gerçekleştirdiği belirlenmiştir (61). mPTP miyokardiyal reperfüzyonun ilk

birkaç dakikasında açılan, kardiyomiyosit ölümünde önemli role sahip olan nonspesifik mitokondriyal bir kanaldır (62). Visfatinin iskemik hasara karşı kardiyomiyositleri hangi mekanizma ile koruduğu anlaşılamamıştır. Ekstrasellüler visfatinin Nampt aktivitesi aracılığı ile hücre içi NAD⁺ düzeylerini artırarak oksidan strese karşı kardiyomiyositlerin direncini artırabileceği öne sürülmektedir (7).

Visfatin ve İskemik İnme

İskemik inme, inme tiplerinden en yaygın görüneni olup, beyin arteriyel kan akımında akut blokaj nedeni ile oluşmaktadır (63). Plazma visfatin seviyelerinin iskemik inme durumunda yükseldiği ve plazma visfatinin bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (64). Ciddi travmatik beyin hasarı olanlarda plazma visfatin seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Plazma visfatin seviyeleri ile Glasgow koma skoru arasında ve hastaların klinik gidişleri ile yüksek visfatin seviyeleri arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır (65).

Nampt in vivo ve in vitro nöroprotektif etkiler göstermektedir (63). Orta serebral arter oklüzyonu ile beyinde iskemi oluşturulmuş ratlarda yapılan bir çalışmada, artmış visfatin ekspresyonu olan grupta infarkt alanında anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (63). Bir başka çalışmada ise, primer kortikal nöron kültürlerinde visfatin ekspresyonu artırılmış hücrelerin, oksijen-glikoz kısıtlaması sonrası daha uzun yaşadığı gözlemlenmiştir (66). Ayrıca Nampt, nöronal apoptozisi ve nekrozu inhibe ederek serebral iskemide endojen bir koruyucu gibi davranmaktadır bu etkilerini SIRT-1 bağımlı AMPK yolu üzerinden gerçekleştirmektedir (63).

Visfatin ve Kanser

Farklı kanser tiplerinde visfatin ekspresyonu artmaktadır (67). İlk olarak kolorektal kanserde visfatinin ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir (68,69). Değişik tümör hücre kültürleri ile yapılan çalışmalarda visfatin ekspresyonu fazla olan hücrelerin apopto-

zise ve kemoterapötik ajanlara daha dirençli olduğu gösterilmiştir (67).

Kanser progresyonu ve kemorezistans açısından tümörlerde kronik inflamasyonun varlığı önemlidir (67). Pankreatik adenokarsinom hücre kültürlerinde yapılan bir çalışmada, visfatinin IL-1 ile indüklendiği gösterilmiştir (70). Solid tümörlerin santral bölgedeki hipoksi, kanser progresyonunda önemli bir rolü olan anjiyogenezi tetiklemektedir (67). MCF7 meme kanser hücre kültüründe, hipoksinin visfatin mRNA ve protein seviyesini arttırdığı, ayrıca visfatin geninin, hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 alfa (HIF-1alpha) ile indüklendiği gösterilmiştir (71).

Wang ve ark. insan prostat kanser hücrelerinde visfatin ekspresyonunun SIRT1 ile birlikte arttığını göstermişlerdir (72). Yukarıda da belirtildiği gibi SIRT1, aktivite için NAD'a gereksinim duymakta (32) ve visfatin/Nampt, NAD biyosentezinin sistemik regülasyonunda santral rol oynamaktadır (28). Tümör supresör genlerden p53, apoptozisi indüklemektedir. Artmış visfatin ekspresyonu, SIRT1 deasetilaz aktivitesi ile p53'ün transkripsiyonel aktivitesini baskılayarak tümör hücrelerini ölümden korumaktadır (73). Nampt inhibe edildiğinde, hücre kültüründe hücre büyümesi, invazyonu ve koloni formasyonunun anlamlı bir şekilde baskılandığı gösterilmiştir (72). Visfatininin aynı zamanda meme ve prostat kanser hücrelerinde, tümör metastazı ve anjiyogeneze önemli role sahip olan MMP-2 ve MMP-9 ile VEGF'ün ekspresyonunu da arttırdığı bildirilmiştir (74,75). Tümör varlığında visfatin ekspresyonu artmakta bu da tümör progresyonuna katkıda bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Ferris WF, Crowther NJ. Once fat was fat and that was that: our changing perspectives on adipose tissue. *Cardiovasc J Afr* 2011; 22(3): 147-54.
- Anfossi G, Russo I, Doronzo G, Pomero A, Trovati M. Adipocytokines in atherothrombosis: focus on platelets and vascular smooth muscle cells. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 1-27.
- Kadowaki T, Yamauchi T. A diponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; 26(3): 439-51.
- Majka SM, Barak Y, Klemm DJ. Concise review: adipocyte origins: weighing the possibilities. *Stem Cells* 2011; 29(7): 1034-40.
- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92(3): 347-55.
- Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1212: E1-19.
- Peiró C, Romacho T, Carraro R, Sánchez-Ferrer CF. Visfatin/PBEF/Nampt: A New Cardiovascular Target? *Front Pharmacol* 2010; 1:1-7.
- Prieto-Hontoria PL, Pérez-Matute P, Fernández-Galilea M, Bustos M, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Role of obesity-associated dysfunctional adipose tissue in cancer: a molecular nutrition approach. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1807(6): 664-78.
- Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994; 14(2): 1431-7.
- Kukla M, Mazur W, Buldak RJ, Zwirska-Korcza K. Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines-visfatin, chemerin and vaspin-in chronic hepatitis. *Mol Med* 2011; 17(11-12): 1397-410.
- Wang P, Vanhoutte PM, Miao CY. Visfatin and cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 59(1): 1-9.
- Martin PR, Shea RJ, Mulks MH. Identification of a plasmid-encoded gene from *Haemophilus ducreyi* which confers NAD independence. *J Bacteriol* 2001; 183(4): 1168-74.
- Rongvaux A, Shea RJ, Mulks MH, Gigot D, Urbain J, Leo O, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. *Eur J Immunol* 2002; 32(11): 3225-34.
- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 21; 307(5708): 426-30.
- Sommer G, Garten A, Petzold S, Beck-Sickinger AG, Blüher M, Stumvoll M, et al. Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. *Clin Sci (Lond)* 2008; 115(1): 13-23.
- Stastny J, Bienertova-Vasku J, Vasku A. Visfatin and its role in obesity development. *Diabetes Metab Syndr* 2012; 6(2): 120-4.
- Schilling E, Hauschildt S. Extracellular ATP induces P2X7-dependent nicotinamide phosphoribosyltransferase release in LPS-activated human monocytes. *Innate Immun* 2012; 18(5): 738-44.

18. Zhang LQ, Heruth DP, Ye SQ. Nicotinamide Phosphoribosyltransferase in Human Diseases. *J Bioanal Biomed* 2011; 7(3): 13-25.
19. Friebe D, Neef M, Kratzsch J, Erbs S, Dittrich K, Garten A, et al. Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans. *Diabetologia* 2011; 54(5): 1200-11.
20. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001; 60(3): 329-39.
21. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* 2006; 49(4): 744-7.
22. Chang YC, Chang TJ, Lee WJ, Chuang LM. The relationship of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor/nicotinamide phosphoribosyltransferase in adipose tissue with inflammation, insulin resistance, and plasma lipids. *Metabolism* 2010; 59(1): 93-9.
23. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med* 2005; 11(8): 344-7.
24. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Bodles AM, Phanavanh B, Lee MJ, et al. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2): 666-72.
25. Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. *Endocr Regul* 2010; 44(1): 25-36.
26. Klötting N, Klötting I. Visfatin: gene expression in isolated adipocytes and sequence analysis in obese WOKW rats compared with lean control rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 332(4): 1070-2.
27. Mercader J, Granados N, Caimari A, Oliver P, Bonet ML, Palou A. Retinol-binding protein 4 and nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin in rat obesity models. *Horm Metab Res* 2008; 40(7): 467-72.
28. Imai S. The NAD World: a new systemic regulatory network for metabolism and aging-Sirt1, systemic NAD biosynthesis, and their importance. *Cell Biochem Biophys* 2009; 53(2): 65-74.
29. Horio Y, Hayashi T, Kuno A, Kunimoto R. Cellular and molecular effects of sirtuins in health and disease. *Clin Sci (Lond)* 2011; 121(5): 191-203.
30. Imai S. Dissecting systemic control of metabolism and aging in the NAD World: the importance of SIRT1 and NAMPT-mediated NAD biosynthesis. *FEBS Lett* 2011; 585(11): 1657-62.
31. Imai S, Guarente L. Ten years of NAD-dependent SIR2 family deacetylases: implications for metabolic diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2010; 31(5): 212-20.
32. Hsu CP, Oka S, Shao D, Hariharan N, Sadoshima J. Nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates cell survival through NAD⁺ synthesis in cardiac myocytes. *Circ Res* 2009; 105(5): 481-91.
33. Imai S. 'Clocks' in the NAD World: NAD as a Metabolic Oscillator for the Regulation of Metabolism and Aging. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1804(8): 1584-90.
34. Xie H, Tang SY, Luo XH, Huang J, Cui RR, Yuan LQ, et al. Insulin-Like Effects of Visfatin on Human Osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2007; 80(3): 201-10.
35. Stephens JM, Vidal-Puig AJ. An update on visfatin, pre-B cell colony-enhancing factor, an ubiquitously expressed, illusive cytokine that is regulated in obesity. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17: 128-131.
36. Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, et al. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab* 2007; 6(5): 363-75.
37. Dunmore SJ, Brown JE. The role of adipokines in β -cell failure of type 2 diabetes. *J Endocrinol* 2013; 216(1): T37-45.
38. Brown JE, Onyango DJ, Ramanjaneya M, Conner AC, Patel ST, Dunmore SJ, et al. Visfatin regulates insulin secretion, insulin receptor signalling and mRNA expression of diabetes-related genes in mouse pancreatic beta-cells. *J Mol Endocrinol* 2010; 44(3): 171-8.
39. Cheng Q, Dong W, Qian L, Wu J, Peng Y. Visfatin inhibits apoptosis of pancreatic β -cell line, MIN6, via the mitogen-activated protein kinase/phosphoinositide 3-kinase pathway. *J Mol Endocrinol* 2011; 47(1): 13-21.
40. Saddi-Rosa P, Oliveira CS, Giuffrida FM, Reis AF. Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2(21): 1-6.
41. Miehle K, Stepan H, Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 76(1): 2-11.
42. Lovren F, Pan Y, Shukla PC, Quan A, Teoh H, Szmítko PE, et al. Visfatin activates eNOS via Akt and MAP kinases and improves endothelial cell function and angiogenesis in vitro and in vivo: translational implications for atherosclerosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296(6): E1440-9.
43. Kim SR, Bae SK, Choi KS, Park SY, Jun HO, Lee JY, et al. Visfatin promotes angiogenesis by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357(1): 150-6.
44. Adya R, Tan BK, Punna A, Chen J, Randeve HS. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis. *Cardiovasc Res* 2008; 78(2): 356-65.

45. Adya R, Tan BK, Chen J, Randeve HS. Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF)/visfatin induces secretion of MCP-1 in human endothelial cells: role in visfatin-induced angiogenesis. *Atherosclerosis* 2009; 205(1): 113-9.
46. Bae YH, Bae MK, Kim SR, Lee JH, Wee HJ, Bae SK. Upregulation of fibroblast growth factor-2 by visfatin that promotes endothelial angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 379(2): 206-11.
47. Adya R, Tan BK, Chen J, Randeve HS. Nuclear factor-kappaB induction by visfatin in human vascular endothelial cells: its role in MMP-2/9 production and activation. *Diabetes Care* 2008; 31(4): 758-60.
48. Kim SR, Bae YH, Bae SK, Choi KS, Yoon KH, Koo TH, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF- κ B activation in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1783(5): 886-95.
49. Yılmaz MI, Saglam M, Qureshi AR, Carrero JJ, Caglar K, Eyileten T, et al. Endothelial dysfunction in type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(5): 1621-7.
50. Yılmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, Qureshi AR, Caglar K, Eyileten T, et al. Normalization of endothelial dysfunction following renal transplantation is accompanied by a reduction of circulating visfatin/NAMPT. A novel marker of endothelial damage? *Clin Transplant* 2009; 23(2): 241-8.
51. Rajsheker S, Manka D, Blomkalns AL, Chatterjee TK, Stoll LL, Weintraub NL. Crosstalk Between Perivascular Adipose Tissue and Blood Vessels. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10(2): 191-6.
52. Wang P, Xu TY, Guan YF, Su DF, Fan GR, Miao CY. Perivascular adipose tissue-derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide. *Cardiovasc Res* 2009; 81(2): 370-80.
53. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H. Visfatin, an Adipocytokine with Proinflammatory and Immunomodulating Properties. *J Immunol* 2007; 178(3): 1748-58.
54. Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 2004; 113(9): 1318-27.
55. Busso N, Karababa M, Nobile M, Rolaz A, Van Gool F, Galli M, et al. Pharmacological inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin enzymatic activity identifies a new inflammatory pathway linked to NAD. *PLoS One* 2008; 3(5): e2267.
56. Müller K, Aichele S, Herkommer M, Bigalke B, Stellos K, Htun P, et al. Impact of inflammatory markers on platelet inhibition and cardiovascular outcome including stent thrombosis in patients with symptomatic coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2010; 213(1): 256-62.
57. Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, Papadaki HH. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17(2): 115-30.
58. Lee WJ, Wu CS, Lin H, Lee IT, Wu CM, Tseng JJ, et al. Visfatin-induced expression of inflammatory mediators in human endothelial cells through the NF-kappaB pathway. *Int J Obes (Lond)*. 2009; 33(4): 465-72.
59. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, Øie E, Dahl A, Michelsen A, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007; 115(8): 972-80.
60. Yu XY, Qiao SB, Guan HS, Liu SW, Meng XM. Effects of visfatin on proliferation and collagen synthesis in rat cardiac fibroblasts. *Horm Metab Res* 2010; 42(7): 507-13.
61. Lim SY, Davidson SM, Paramanathan AJ, Smith CC, Yellon DM, Hausenloy DJ. The novel adipocytokine visfatin exerts direct cardioprotective effects. *J Cell Mol Med* 2008; 12(4): 1395-403.
62. Hausenloy DJ, Yellon DM. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 35:3 39-41.
63. Wang P, Xu TY, Guan YF, Tian WW, Viollet B, Rui YC, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase protects against ischemic stroke through SIRT1-dependent adenosine monophosphate-activated kinase pathway. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 360-74.
64. Lu LF, Yang SS, Wang CP, Hung WC, Yu TH, Chiu CA et al. Elevated visfatin/pre-B-cell colonyenhancing factor plasma concentration in ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009; 18: 354-9.
65. Chen J, Weng JF, Hong WC, Luo LF, Yu W, Luo SD. Change in plasma visfatin level after severe traumatic brain injury. *Peptides* 2012; 38(1): 8-12.
66. Wang P, Guan YF, Du H, Zhai QW, Su DF, Miao CY. Induction of autophagy contributes to the neuroprotection of nicotinamide phosphoribosyltransferase in cerebral ischemia. *Autophagy* 2012; 8(1): 77-87.
67. Bi TQ, Che XM. Nampt/PBEF/visfatin and cancer. *Cancer Biol Ther* 2010; 10(2): 119-25.
68. Hufton SE, Moerkerk PT, Brandwijk R, de Bruïne AP, Arends JW, Hoogenboom HR. A profile of differentially expressed genes in primary colorectal cancer using suppression subtractive hybridization. *FEBS Lett* 1999; 463: 77-82.
69. Van Beijnum JR, Moerkerk PT, Gerbers AJ, De Bruïne AP, Arends JW, Hoogenboom HR, et al. Target validation for genomics using peptide-specific phage antibodies: a study of five gene products overexpressed in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 101: 118-27.

70. Bauer L, Venz S, Junker H, Brandt R, Radons J. Nicotinamide phosphoribosyltransferase and prostaglandin H2 synthase 2 are upregulated in human pancreatic adenocarcinoma cells after stimulation with interleukin-1. *Int J Oncol* 2009; 35: 97-107.
71. Bae SK, Kim SR, Kim JG, Kim JY, Koo TH, Jang HO, et al. Hypoxic induction of human visfatin gene is directly mediated by hypoxia-inducible factor-1. *FEBS Lett* 2006; 580: 4105-13.
72. Wang B, Hasan MK, Alvarado E, Yuan H, Wu H, Chen WY. Oncogene NAMPT overexpression in prostate cancer and its contribution to tumor cell survival and stress response. *Oncogene* 2011; 30(8): 907-21.
73. Vaziri H, Dessain SK, Ng Eaton E, Imai SI, Frye RA, Pandita TK, et al. hSIR2(SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell* 2001; 107(2): 149-59.
74. Patel ST, Mistry T, Brown JE, Digby JE, Adya R, Desai KM, et al. A novel role for the adipokine visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor 1 in prostate carcinogenesis. *Peptides* 2010; 51(1): 51-7.
75. Kim JG, Kim EO, Jeong BR, Min YJ, Park JW, Kim ES, et al. Visfatin stimulates proliferation of MCF-7 human breast cancer cells. *Mol Cells* 2010; 30(4): 341-5.

Yazışma adresi:

Dr. Sebahat Özdem
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Antalya
E-posta: ozdem@akdeniz.edu.tr
