

Bölüm 14

ANTİDİYABETİK, PROİNFLAMATUVAR, KARDİYOPROTOTEKTİF ETKİYE SAHİP BİR ADİPOSİTOKİN VİSFATİN HORMONUN FİZYOLOJİK SİSTEMLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Bülent BAYRAKTAR¹

Giriş

Son zamanlarda keşfedilmiş olan antidiyabetik, proinflamatuvar, kardiyoprotaktif etkiye sahip, Pre-B Koloni Artıcı Faktör (PBEF) ve proenflamatuvar bir molekül olarak da bilinen visfatin, visceral yağ dokudan sentezlenen önemli bir adipokin hormonudur.

Visfatin içerisinde bulunduğu adipositokinler, adipoz doku içerisinde lokal olarak etki gösterebildikleri gibi sistemik dolaşım ile farklı organlara da ulaşabilmekte ve bu şekilde yiyecek alımı, vücut ağırlığının düzenlenmesi, insülin duyarlılığı, üreme, immünite, inflamasyon ve vasküler homeostaz üzerinde önemli fizyolojik etkileri bulunmaktadır. Ayrıca, lipid metabolizması, kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olan bir hormon olmasının yanı sıra obezite, insülin direnci ve inflamasyonda önemli fizyolojik fonksiyonları bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, Visfatin seviyesi sepsis, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, akut akciğer hasarı, miyokardiyal infarkt gibi bazı akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarda artış göstermekte ve nötrofil apoptozisini inhibe ederek inflamasyonun devamlılığında anahtar rolü bulunmaktadır (Luk ve ark., 2008). Bu fizyolojik etkisini enzimatik ya da nonenzimatik (sitokin benzeri) mekanizmalar aracılığı ile göstermektedir. Ancak, visfatin'in sitokin benzeri etkilerini hangi mekanizmalar aracılığı ile gerçekleştirdiği ise tam olarak bilinmemektedir (Wang ve ark., 2012). Bu nedenle, fizyolojik mekanizmaların aydınlatılması yönündeki ihtiyaç duyulan çalışmalar nedeniyle önemli bir konu haline gelmiştir. Bu çalışmada, son literatür verileri ışığında visfatin hormonunun yapısı, fizyolojisi, fizyolojik sistemler üzerindeki etkisine yönelik bilgi içermektedir.

Visfatin

Visfatin, 52 kDa ağırlığında, öncü B lenfositler için bir büyüme faktörü, insülin benzeri bir aktivite gösterdiğinden insülin direncinde önemli rolü bulunan visceral beyaz yağ doku tarafından sentezlenen önemli bir adipokindir (Pillz ve ark., 2007).

¹(Dr. Öğr.Üyesi); Bülent BAYRAKTAR, Bayburt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, bulentbayraktar@bayburt.edu.tr

vasküler homeostaz üzerinde etkiler oluşturmaktadırlar. Visfatin hormonun doğal ve adaptif immunité ve immün sistem üzerindeki etkisi, nötrofil infiltrasyonunu ve IL-8 artışıyla etkisini göstermektedir (Luk ve ark., 2008; Kendal ve ark.,2007). IL-8 ve nötrofillerden visfatin üretiminin artışı neticesinde inflamatuvar süreçte rolü bulunmaktadır (Kendal ve ark., 2007).

Visfatin kardiyovasküler sistem üzerinde kardiyoprotektif özelliğı bulunmasına rağmen kardiyak etkileri ve üzerine yapılan az sayıdaki çalışma sonucunda çelişkili veriler elde edilmiştir (Peiró C ve ark., 2010). Ayrıca, sepsis, enflamatuvar bağırsak akut akciğer hasarına bağılı olarak gelişen hastalıklarda visfatin seviyesi artış gözlenmektedir (AL-Suhaimi ve ark., 2013). Hücre kültürü çalışmasında insülin benzeri etkiler göstererek plazma glukoz seviyesini düşürmesi, adiposit ve myositlerde glukoz alımı ve trigliserit sentezini artışı, hepatositlerden glukoz çıkışını azaltması nedeniyle visfatin antidiyabetik bir adipositokin olarak tanımlanmaktadır (Fukuhara ve ark., 2005).

Visfatin, vasküler endotelial büyüme faktörü arttırıcı anjiogenetik, enflamatuvar etkilerinin yanısıra tümör oluşumunun; başlangıç, ilerleme, invazyon ve metastaz evrelerinde rolü bulunmaktadır (AL-Suhaimi ve ark., 2013). Kanser üzerinde visfatinin etkisi ise SIRT1 deasetilaz aktivitesi ile p53'ün transkripsiyonel aktivitesini baskılayarak tümör hücrelerini ölümden korumasıyla gerçekleştirmektedir (Vaziri 2001).

Sonuç

Adipokinlerin vücut üzerindeki etkileri oldukça kompleks bir yapıya sahiptir. Her bir adipokinin vücut üzerindeki etkisi değişik durumlarda farklılık arz etmektedir. Bu nedenle çalışmalarda birbirine farklı sonuçlar çıkabilmektedir.

Visfatin içerisinde yer aldığı adipositokinler, adipoz doku içerisinde lokal olarak etki gösterebildikleri gibi sistemik dolaşımla farklı organlara da ulaşabilmekte ve bu şekilde yiyecek alımı, vücut ağırlığının düzenlenmesi, insülin duyarlılığı, üreme, immünite, inflamasyon ve vasküler homeostaz üzerinde etkiler oluşturmaktadırlar. Fizyolojik sistemler üzerindeki olumlu etkileri bulunmasının yanı sıra fizyolojik mekanizmaların aydınlatılması yönündeki ihtiyaç duyulan çalışmalar nedeniyle önemli bir konu haline gelmiştir. Bu çalışmada, antidiyabetik, proinflamatuvar, kardiyoprotektif etkiye sahip bir adipositokin visfatin hormonun bazı fizyolojik sistemler üzerindeki etkisine yönelik son yıllardaki literatür verileri ışığında detaylı olarak ele alınarak incelenmiş olup fizyolojik mekanizmaların aydınlatılması yönünde yapılacak daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

AL-Suhaimi EA, Shehzad A. Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. Eur J Med Res. 2013; 18(1): 12. DOI: 10.1186/2047-783X-18-12. PMID: PMC3655867.

Arner, P. (2006). Visfatin a true or false trail to type 2 diabetes mellitus. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 91, 28-30.

- Beltowski, J. (2006). Apelin and visfatin: unique beneficial adipokines upregulated in obesity?. *Medical Science Monitor*, 12, 112-119.
- Berndt J, Kloting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR, Stumvoll M, Bluher M: Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005, **54**:2911-2916.
- Cabia B, Andrade S, Carreira MC, Casanueva FF, Crujeiras AB. A Role For Novel Adipose Tissue-Secreted Factors In Obesity-Related Carcinogenesis. *Obes Rev*. 2016 Apr;17(4):361-76. DOI: 10.1111/obr.12377. Epub 2016 Feb 24.
- Friebe D, Neef M, Kratzsch J, Erbs S, Dittrich K, Garten A, Petzold-Quinque S, Bluher S, Reinehr T, Stumvoll M, 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**:1200-1211.
- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, et al: Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005, **307**:426-430.
- Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2003;3:705-13.
- Kendal CE, Bryant-Greenwood GD. Pre-B-cell colony-enhancing factor (PBEF/Visfatin) gene expression is modulated by NF-kappaB and AP-1 in human amniotic epithelial cells. *Placenta* 2007;28:305-14.
- 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.
- Kukla M, Mazur W, Buldak RJ, Zwirska-Korczala K: Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines-visfatin, chemerin and vaspin in chronic hepatitis. *Mol Med* 2011, **17**:1397-1410.
- Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O: Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nature clinical practice Rheumatology* 2007, **3**:716-724.
- 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.
- Luk T, Malam Z, Marshall JC (2008). Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity. *J Leukoc Biol* 2008;83:804-16.
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, *JAMA* 2003; **289**(1): 76- 79.
- Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederregger H et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007;178:1748-58.
- 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; **31**(1): 51-7. 75.
- Peiró C, Romacho T, Carraro R, Sánchez-Ferrer CF. Visfatin/PBEF/Nampt: A New Cardiovascular Target? *Front Pharmacol* 2010; **1**:1-7.
- Peiro C, Romacho T, Carraro R, Sanchez-Ferrer CF: Visfatin/PBEF/Nampt: A New Cardiovascular Target? *Front Pharmacol* 2010, **1**:135.
- Pilz S, Mangge H, Obermayer-Pietsch B, März W. Visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor: a protein with various suggested functions. *J Endocrinol Invest* 2007;30:138-44.
- Revollo JR, Korner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, Dasgupta B, Sasaki Y, Wolberger C, Townsend RR, et al: Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell metabolism* 2007, **6**:363-375.
- Sandeep S, Velmurugan K, Deepa R, Mohan V: Serum visfatin in relation to visceral fat, obesity, and type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. *Metabolism* 2007, **56**:565-570.
- Schilling E, Hauschildt S: Extracellular ATP induces P2X7- dependent nicotinamide phosphoribosyltransferase release in LPS-activated human monocytes. *Innate Immun* 2012, **18**:738-744.
- Stastny J, Bienertova-Vasku J, Vasku A: Visfatin and its role in obesity development. *Diabetes Metab Syndr* 2012, **6**:120-124.
- Sommer G, Garten A, Petzold S, Beck-Sickinge AG, Bluher M, Stumvoll M, Fasshauer M: Visfatin/PBEF/Visfatin: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. *Clin Sci (Lond)* 2008, **115**:13-23.
- Tilg H, Moschen AR. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clin Sci (Lond)* 2008;114:275-88.
- 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.
- Vaziri H, Dessain SK, Ng Eaton E, Imai SI, Frye RA, Pandita TK, et al. hSIR2(SIRT1) functions as an NADdependent p53 deacetylase. *Cell* 2001; **107**(2): 149- 59.

Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y (2014). Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev.*13:981-1000.

Wang P, Vanhoutte PM, Miao CY: Visfatin and cardio-cerebrovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012, 59:1-9.

Zhang LQ, Heruth DP, Ye SQ: Nicotinamide Phosphoribosyltransferase in Human Diseases. *J Bioanal Biomed* 2011, 3:13-25.