

# Depresyon Hastalarında Serum Apelin ve Nesfatin-1 Düzeyleri ve Tedavi ile İlişkisi

Şahap Dede<sup>1</sup>, Musa Şahpolat<sup>2</sup>,  
Mehmet Hanifi Kokaçya<sup>3</sup>,  
Mustafa Arı<sup>3</sup>, Cem Sesliokuyucu<sup>3</sup>,  
Zafer Yönden<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Reyhanlı Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği,  
Hatay - Türkiye

<sup>2</sup>Kilis Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Kilis - Türkiye

<sup>3</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Psikiyatri Anabilim Dalı, Hatay - Türkiye

<sup>4</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Biyokimya Anabilim Dalı, Hatay - Türkiye

## ÖZET

Depresyon hastalarında serum apelin ve nesfatin-1 düzeyleri ve tedavi ile ilişkisi

**Amaç:** Bu çalışma apelin ve nesfatin-1 moleküllerinin tedavi öncesi ve sonrası depresyonla ilişkisini ve biyolojik belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacaklarını araştırmak amacıyla planlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya psikiyatri polikliniğine başvuran 47 tedavisiz depresyon hastası ve 47 normal sağlıklı gönüllü alınmıştır. Tüm katılımcılara DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I), Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D), Klinik Global İzlem (KGI) Ölçeği uygulandı. Tedavi öncesinde ve tedavi başlangıcından sonraki 3. ayın sonunda 12 saat açlığı takiben periferik kan örnekleri alındı. Serum apelin ve nesfatin-1 düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** Kırkyedi depresyon hastasının 35'i (%74.5) kadın, 12'si (%25.5) erkekti. Kırkyedi gönüllünün 31'i (%66) kadın, 16'si (%34) erkekti. Yaş, medeni durum, meslek ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) bakımından gruplar arasında fark yoktu. Başvuru serum apelin düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında başvuru serum nesfatin-1 düzeyi açısından anlamlı fark yoktu. Üç aylık tedavi sonrası hem serum apelin hem de serum nesfatin-1 düzeylerinde anlamlı fark oluşmamıştır.

**Sonuç:** Çalışma bulgularımıza göre, serum apelin düzeyleri başvuru anında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksekti ve 3 aylık depresyon tedavisi (antidepresan, antidepresan + elektrokonvulsif terapi, antidepresan + terapi) sonrasında klinik iyileşmeye rağmen apelin düzeylerinde değişiklik saptanmadı. Hasta grubunda serum nesfatin-1 düzeyleri başvuru sırasında ve 3 aylık tedavi sonunda da kontrol grubundan farklı değildi. Çalışmamızda serum apelin düzeyi ile VKİ arasında ilişki saptanmamıştır. Başvuru sırasındaki serum nesfatin-1 düzeyi ile yine başvuru sırasında ölçülen VKİ arasında korelasyon tespit edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Apelin, depresyon, nesfatin-1



## ABSTRACT

Serum apelin and nesfatin-1 levels in depression patients and their relationship with treatment

**Objective:** This study was designed to investigate the molecules apelin and nesfatin-1, their relationship with depression before and after treatment, and whether they can be used as biomarkers.

**Method:** Forty-seven depression patients referred to psychiatric outpatient clinic who were not on treatment and 47 normal healthy volunteers were enrolled in the study. The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), and the Clinical Global Impression (CGI) Scale were administered to all participants. Peripheral blood samples were collected following a 12-hour fasting at the beginning and three months after the start of treatment. Serum apelin and nesfatin-1 levels were measured.

**Results:** Of the 47 depression patients, 35 (74.5%) were females and 12 (25.5%) were males. Thirty-one (66%) of the 47 volunteers were females and 16 (34%) of them were males. Age, marital status, occupation and Body Mass Index (BMI) did not differ between the groups. Serum apelin level was significantly higher in the patient group than in the control group. There was no significant difference between the patient group and the control group in terms of serum nesfatin-1 levels. There was no significant difference in serum apelin and serum nesfatin-1 levels after 3 months of treatment.

**Conclusions:** Serum apelin levels were significantly higher than healthy controls at the time of admission and there was no change in apelin levels after 3-months of treatment (antidepressant, antidepressant + electroconvulsive therapy, antidepressant + therapy) despite clinical recovery. Serum nesfatin-1 levels in the patient group were not different from the control group at the time of referral and at the end of 3 months treatment. There was no relationship between serum apelin level and BMI in our study. Serum nesfatin-1 level and BMI were correlated at the time of admission.

**Keywords:** Apelin, depression, nesfatin-1

Yazışma adresi / Address reprint requests to:  
Musa Sahpolat,  
Kilis Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği,  
Aşit Mahallesi Hastane Sokak No: 31  
Merkez/Kilis, Türkiye

Telefon / Phone: +90-348-822-1111/1280

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
drmsahpolat@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
6 Nisan 2016 / April 6, 2016

İlk düzeltme öneri tarihi /  
Date of the first revision letter:  
9 Haziran 2016 / June 9, 2016

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
14 Ağustos 2016 / August 14, 2016

## GİRİŞ

Depresyon psikiyatrik hastalıklar arasında en sık görülenlerden biridir. Her yaşta görülebilen ancak orta yaşlarda ve özellikle de 25-44 yaşları arasında daha sık izlenen bir hastalıktır. Yaşam boyu major depresyon yaygınlığı %4.4-%19.6 arasında olduğu belirtilmektedir (1). Kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık rastlanır (2). Yaşam boyu gelişme olasılığı kadınlarda %10-25, erkeklerde %5-12 arasında değişmektedir (2,3). Yaşam boyu prevelansı, görülme yaşı, işlevsellik ve iş gücüne etkisi değerlendirildiğinde depresyon önemli bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir. Birçok çalışmada depresyon ile diyabet, inme ve kalp hastalıkları gibi metabolik hastalıklar arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (4). Obezitenin bazı çalışmalarda yüksek oranda duygudurum belirtileri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (5). Epidemiyolojik çalışmalarda depresyon hastalarında genel popülasyona göre daha fazla obezitenin görüldüğü bildirilmiştir (6). Duygudurum bozuklukları ve obezite arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmanın hipotalamus-hipofiz-adrenal aksındaki bozukluktan kaynaklandığı ileri sürülmektedir (7,8). Adipoz doku enerji depolaması yanında biyolojik olarak aktif, adipokin denilen peptid yapılı maddeler salgılamaktadır. Bu adipokinlerin depresyondaki metabolik değişikliklerle ilişkili olabileceği belirtilmektedir (9).

Yeni keşfedilen bir peptid yapılı hormon olan nesfatin-1 beynin çeşitli bölgelerinde tanımlanmıştır (10). Nesfatin-1'in iştah düzenlemesi ve hipotalamus üzerine etki ederek bazı metabolik olayların düzenlenmesi ilgili olabileceği düşünülmektedir (10,11). İştah değişikliği ve metabolik değişiklikler (uyku-uyanıklık, immünolojik, stres hormonları, cinsel hormonlar vb.) depresyonda yaygın biçimde görülmekte ve patofizyolojileri henüz tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli nörotransmitterlerin ve peptidlerin hem iştah hem de duygudurum üzerine etkisi olabileceği düşünülmektedir (12). Ratlara intraserebroventriküler olarak verilen nesfatin-1'in yeme davranışında azalma yaptığı bulunmuştur (10). Yine ratlarda intraserebral enjeksiyon yoluyla nesfatin-1 verilerek yapılan bir çalışmada bu ratlarda anksiyete ve korkuya bağlı davranış

değişiklikleri gözlenmiştir (13). Depresyonu olan ve olmayan insanlarda venöz kandan yapılan bir çalışmada ise hasta grubunda nesfatin-1 düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (12).

Apelin beyinde yüksek oranda bulunan ve adipokin grubuna dahil edilen yeni tanımlanmış biyoaktif bir moleküldür (14). İlk defa 1998'de sığır midesinden izole edilmiş, ardından açlık-toklukla ilgili organlar olan hipotalamus ve yağ dokusundan elde edilmiştir (14,15). Rat beynine apelin-13 enjekte edilerek yapılan bir çalışmada apelin-13'ün ratlarda depresyon benzeri davranışı indüklediği tespit edilmiştir (14). Yine ratlarda yapılan bir çalışmada, strese nöroendokrin yanıtta, apelinin nöroregulatuvar bir rolü olabileceğinden söz edilmiştir (16). Yeme bozukluğu olan kadınlarla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada apelin-12 ve apelin-36 düzeyleri yeme bozukluğu olan kadınlarda anlamlı derecede düşük bulunmuştur (15).

Diğer birçok psikiyatrik rahatsızlıkta olduğu gibi depresyonda da tanı güçlükleri arasında özgün laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerinin olmaması sayılabilir (3). Bu nedenle depresyonun tanısında kolaylık sağlayabilecek belirteçlere yönelik çalışmalara ilgi gittikçe artmaktadır. Özellikle periferik kandan bakılabilecek depresyon biyolojik belirteçleri pratik ve daha düşük maliyetli olabilmesi açısından bu ilginin odağında bulunmaktadır. DSM-5'e geçerken depresyon dâhil birçok psikiyatrik hastalığın tanısında kolaylık sağlanması bakımından, periferik kandan ölçülebilecek biyolojik belirteç gerekliliğine vurgu yapılmaktadır (17).

Apelin ve nesfatin-1 son yıllarda yapılan çalışmalarda çeşitli psikiyatrik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (12,14,15). Biz de çalışmamızda klinik pratikte ölçülmesi mümkün olan bu moleküllerin tedavi öncesi ve sonrası depresyon hastalarındaki düzeylerini araştırmayı amaçladık.

## YÖNTEM

Çalışma için etik kurul onayı Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Etik Kurulu komisyonundan alındı. Çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Polikliniği'ne ayaktan başvuran ve DSM-IV tanı kriterlerine göre Major Depresif Bozukluk tanısı almış olan 47 hasta alındı. Son 3 aydır herhangi bir psikiyatrik tedavi almayan, depresyon tanılı hastalar depresyon grubunu oluşturdu. Kontrol grubunu sağlıklı gönüllü bireyler oluşturdu. Komorbid ikinci bir psikiyatrik bozukluğu olanlar, ciddi tıbbi ve/veya nörolojik hastalığı olanlar, ileri derecede şişmanlık, hipertansiyon, diyabet ya da diğer nöroendokrinopatiler gibi ağır tıbbi rahatsızlığı olanlar, herhangi başka bir kronik hastalığı olanlar, gebeler, madde ya da alkol kullanımı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan bireylere Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI) uygulandı. Görüşmelerin tümü araştırmacılar tarafından yapıldı. Hastalar çalışmaya alınmadan önce çalışma hakkında bilgilendirildi ve kabul edenler "bilgilendirilmiş onam formu" nu imzaladı.

## Ölçekler

**Sosyodemografik Veri Formu:** Olguların yaş, cinsiyet, medeni durumu, öğrenimi, çalışma durumu, boy-kilo durumu, sigara kullanımı, ailede ruhsal hastalık varlığı, önceki psikiyatrik tedavi, yatış, intihar ve Elektrokonzülf Terapi (EKT) uygulamasını belirlemek için bu çalışmada kullanılmak üzere geliştirilmiş 18 maddelik yarı yapılandırılmış soru formudur.

**Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D):** Hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek için kullanılan, değerlendiricinin derecelemesine dayanan bir ölçektir. 1960 yılında Max Hamilton tarafından yayınlanmıştır (18). Depresyonun derecesini ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir ölçektir. Her bir maddedeki belirtinin hastada bulunup bulunmadığını, bulunan maddelerin de şiddet derecesi hakkında yorum yapılabilmesini sağlamaktadır. Her bir madde için var olan soruların hastaya yöneltilmesi ve yanıtlarının değerlendirici tarafından işaretlenmesi suretiyle tamamlanmaktadır. Yapılan derecelendirmenin toplanmasıyla 0 ile 53 arasında değişen puanda ölçek toplam puanı elde edilmektedir ve puandaki artış depresyonun şiddetindeki artışa işaret etmektedir. Ölçekten en

yüksek 53 puan alınır. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir. Ölçeğin Türkiye için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (19).

**Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI):** Guy ve arkadaşları (20) tarafından, her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek için geliştirilmiştir. KGI üç boyutlu bir ölçektir ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin sağaltıma yanıtlarını değerlendirmek amacıyla hekim tarafından yürütülen görüşme sırasında doldurulur. Klinisyen hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalığın şiddetini ya da düzelmeye derecesini 1 (hasta değil) ile 7 (en ağır hastalardan) arasında derecelendirir. 1-normal, hasta değil, 2-sınırdaki hasta, 3-hafif derecede hasta, 4-orta derecede hasta, 5-belirgin derecede hasta, 6-ileri derecede hasta, 7-en ileri derecede hasta.

## Örneklerin Analizi

Hastalardan depresif dönemde tedaviye başlamadan önce ve tedavi başladıktan sonraki 3. ayda olmak üzere 2 defa periferik venöz kan örnekleme yapıldı. Bu amaçla çalışmanın 1. gününde ve 3. ayda, 12 saatlik açlıktan sonra sabah saat 08:00'de ön kol venlerinden kan örnekleri alındı. Kan alınan günlerde hastalara rutin psikiyatrik muayene yapıldı ve HAM-D ve KGI ölçekleri uygulandı. Kanlar iki saat içinde 15 dakika boyunca (3000xg) santrifüje edilip ayrılan serumları -70°C'de saklandı. Aynı örnekleme şekli kontrol grubuna yapıldı. Çalışmaya katılanların 3. ay kanlarının toplanması işlemi bittikten sonra apelin ve nesfatin-1 düzeyleri uygun kitlelerle (Apelin Elisa Kiti/CUSABİO – Nesfatin-1 Elisa Kiti/BİOVENDOR) ELISA yöntemiyle ölçüldü.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Çalışmadaki tüm verilerin tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. Apelin ve nesfatin-1 düzeyleri

normal dağılım göstermediğinden karşılaştırmalarda nonparametrik testler uygulandı. Bağımsız gruplar arasındaki verileri karşılaştırmak için iki grup arasında Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Grup içinde yapılan karşılaştırmalarda aynı değişken ikiden fazla ölçüldüğünden Wilcoxon testi uygulandı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran, çalışma ölçütlerini karşılayan depresyon tanısı alan 47 hasta (Kadın=35, Erkek=12) çalışmaya alındı. Ayrıca çalışma ölçütlerini karşılayan 47 sağlıklı gönüllü (Kadın=31, Erkek=16) çalışmaya alındı. Yaş, medeni durum, meslek ve VKİ (Vücut Kitle İndeksi) bakımından gruplar arasında fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

Depresyon grubu başlangıç VKİ ile kontrol grubu başlangıç VKİ arasında ( $p = 0.153$ ) anlamlı fark saptanmamıştır. Depresyon grubu bel çevresi ile kontrol grubu bel çevresi analizinde ( $p = 0.270$ ) anlamlı fark saptanmamıştır. Depresyon grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası VKİ arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (sırasıyla ortalama  $26.81 \text{ kg/m}^2$  ve  $27.28 \text{ kg/m}^2$ ,  $p = 0.009$ ). Depresyon grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası bel çevresi ortalamaları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (sırasıyla  $89.87 \text{ cm}$  ve  $91.25 \text{ cm}$ ,  $p < 0.01$ ). Depresyon grubundaki hastaların başvuru sırasında ölçülen serum nesfatin-1 ve serum apelin düzeyleri kendi VKİ'leri ile karşılaştırıldı. Serum apelin düzeyi ile VKİ arasında korelasyon tespit edilmedi ( $p = 0.874$ ). Serum nesfatin-1 ve VKİ arasında orta derecede negatif korelasyon tespit edildi (korelasyon katsayısı  $r = -0.35$ ;  $p = 0.016$ ). ANOVA ile lineer regresyonda ilişki tespit edildi

( $p = 0.016$ ). Bizim bu bulgumuz, depresyonun kendisinden ve tedavisinden bağımsız VKİ arttıkça, serum nesfatin-1 seviyesinde azalma meydana gelmesi şeklinde yorumlanabilir.

Depresyon grubundaki hastalardan yatarak (en az 1 ve en çok 3 defa) tedavi görenlerin tümü ( $n = 4$ ) kadındı. Geri kalan ( $n = 43$ ) hastadan 12'si erkek 31'i kadın olmak üzere hiç yatarak tedavi görmemişlerdi. Yatarak tedavi görenlerden 2'si (%4.3) önceki yatışlarında EKT almışlardı. Depresyon grubunda ( $n = 47$ ) daha önce hiç tedavi (antidepresan/terapi) almamış olanların sayısı 30'du (%63.8). Depresyon grubunda daha önce alınmış depresyon tedavi süresi ile başvuru sırasındaki serum apelin düzeyleri arasında ilişki tespit edilmezken ( $p = 0.726$ ) başvuru sırasındaki serum nesfatin-1 düzeyleri arasında ilişki tespit edilmiştir ( $p = 0.023$ ).

Önceki tedavi süresi ile başvuru sırasındaki ortalama nesfatin-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Ancak 3 yıldan daha uzun tedavi gören kişilerde ortalama nesfatin-1 düzeyi tüm tedavi süresi alt gruplarından daha düşük olarak tespit edilmiştir.

Daha önce herhangi bir yöntemle en az 1 defa suisid girişiminde bulunmuş olmakla, başvuru sırasındaki serum apelin  $272.73 \text{ pg/ml}$  düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır ( $p = 0.819$ ). Daha önce herhangi bir yöntemle en az 1 defa suisid girişiminde bulunmuş olmakla, başvuru sırasındaki serum nesfatin-1  $0.258 \text{ ng/ml}$  düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır ( $p = 0.951$ ).

Depresyon grubu başvuru sırasındaki serum apelin  $324.04 \text{ pg/ml}$  düzeyleri ile kontrol grubu serum apelin  $135.86 \text{ pg/ml}$  düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ). Sonuçlar normal dağılım göstermediği için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Depresyon serum apelin  $282.38 \text{ pg/ml}$  düzeyleri ve

**Tablo 1: Grupların sosyodemografik özellikler yönünden karşılaştırılması**

	Depresyon grubu (n=47)		Kontrol grubu (n=47)		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Yaş	34.149	11.637	34.851	12.194	0.83
	n		n		
<b>Cinsiyet</b>					
Kadın	35		31		0.36
Erkek	12		16		

SS: Standart sapma

**Tablo 2: Depresyon ve kontrol gruplarında apelin düzeyleri karşılaştırılması**

GRUP	Ortalama	SS	p
Depresyon grubu apelin (pg/ml)	324.04	183.74	<0.001
Kontrol grubu apelin (pg/ml)	135.86	112.75	

Mann-Whitney U testi, SS: Standart sapma

**Tablo 3: Depresyon ve kontrol gruplarında nesfatin-1 düzeyleri karşılaştırılması**

GRUP	Ortalama	SS	p
Depresyon grubu nesfatin-1 (ng/ml)	0.552	0.850	0.705
Kontrol grubu nesfatin-1 (ng/ml)	0.729	1.040	

Mann-Whitney U testi, SS: Standart sapma

**Tablo 4: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası depresyon grubunun apelin ve nesfatin-1 düzeyleri**

ÖLÇÜM	Ortalama	SS	p
Nesfatin-1 tedavi öncesi (ng/ml)	0.552	0.850	0.105
Nesfatin-1 tedavi sonrası (ng/ml)	0.573	0.985	
Apelin tedavi öncesi (pg/ml)	324.041	183.746	0.416
Apelin tedavi sonrası (pg/ml)	352.085	209.360	

Wilcoxon testi, SS: Standart sapma

kontrol grubu serum apelin 97.73pg/ml düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p < 0.001$ ).

Depresyon grubu başvuru sırasındaki serum nesfatin-1 0.552ng/ml düzeyleri ile kontrol grubu serum nesfatin-1 0.729ng/ml düzeyleri Mann-Whitney U ile karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p = 0.705$ ).

Üç aylık tedavi sonrası serum apelin ve serum nesfatin-1 düzeyleri yeniden değerlendirilmiş ve Wilcoxon Nonparametrik Testi kullanılarak tedavi öncesi serum apelin ve serum nesfatin-1 düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Apelin düzeylerinde 28 kişide (%59.5) artış, 18 kişide (%38.3) azalma ve 1 kişide (%2.2) değişiklik olmadığı tespit edilmiştir. Nesfatin-1 düzeylerinde 17 kişide (%36.1) artış, 30 kişide (%63.8) azalma tespit edilmiştir. Depresyon grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum apelin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p = 0.416$ ). Depresyon grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum nesfatin-1

düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p = 0.105$ ).

Tedavi öncesi ve sonrası serum apelin düzeyleri değişimi ile tedavi öncesi ve sonrası VKİ değişimi arasında korelasyon tespit edilmedi ( $p = 0.32$ ,  $r = 0.15$ ). Tedavi öncesi ve sonrası serum nesfatin-1 düzeyleri değişimi ile tedavi öncesi ve sonrası VKİ değişimi arasında korelasyon tespit edilmedi ( $p = 0.827$ ,  $r = -0.33$ ).

Başvuru sırasında uygulanan HAM-D puanları ile başvuru sırasında ölçülen serum apelin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi ( $p = 0.574$ ,  $r = 0.085$ ). Başvuru sırasında uygulanan HAM-D puanları ile başvuru sırasında ölçülen serum nesfatin-1 düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi ( $p = 0.264$ ,  $r = 0.16$ ). Üç aylık tedavi sonrası HAM-D puanları değişim oranları ile apelin değişim oranları arasında korelasyon tespit edilmedi ( $p = 0.576$ ,  $r = 0.085$ ). Üç aylık tedavi sonrası HAM-D puanları değişim oranları ile nesfatin-1 değişim oranları arasında korelasyon tespit edilmedi ( $p = 0.82$ ,  $r = 0.034$ ).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada depresyonu olan bireylerin tüm örnekleme serum apelin ve nesfatin-1 düzeylerini, sağlıklı kontroller ile karşılaştırmak ve depresyon tedavisinin apelin ve nesfatin-1 düzeylerine etkisini incelemek amaçlanmıştır.

Çalışmamızda serum apelin düzeyleri açısından hasta ( $324.04 \pm 183.70$  ng/ml) ve kontrol ( $135.80 \pm 112.70$  ng/ml) grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. Ratlarda yapılan bir çalışmada merkezi (İCV) apelin-13 uygulaması, stres ekseninin uyarılmasına benzer biçimde hipotalamustan CRH ve VP salınmasıyla sonuçlanmıştır (21). Benzer biçimde apelinin yeme davranışıyla ilişkisi ve emosyonla ilgili özel beyin bölgelerindeki reseptör yoğunluğu noktalarından hareketle kurgulanan bir çalışmada farelere ICV apelin-13 uygulamasının depresyon benzeri tabloyla sonuçlandığı bildirilmiştir (22). Anoreksiya nervozalı kızlarla yapılan bir çalışmada kan apelin-12 ve apelin-36 düzeyleri anoreksiya nervoz grubunda anlamlı biçimde düşük bulunmuştur (15). Strese bağlı kan basıncı yükselmiş ratlarda, akupunktur

uygulamasını müteakip, rostral ventrolateral medulla (RVLM) apelin ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir (23). Apelinin nöroprotektif işlevi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (24). Çalışmamızın temel sonuçlarından biri olan depresyon hastalarında serum apelin düzeyinin yüksek bulunması literatürle uyumlu olarak depresyonun emosyonel ve fiziksel belirtilerinin ortak menşesine işaret etmektedir. Bu bilgiler apelinin strese endokrin yanıtta kaskadın bir bileşeni olabileceği gibi, reaktif bir peptid olarak protektif rolü olabileceğini de akla getirebilir.

Çalışmamızda 3 aylık tedavi sonrası serum apelin düzeyleri yeniden değerlendirilmiş ve tedavi öncesi serum apelin düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Apelin düzeylerinde 28 (%59.5) kişide artış, 18 (%38.3) kişide azalma tespit edilmiştir ve 1 (%2.2) kişide değişim olmamıştır. Depresyon grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum apelin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilememiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası apelin düzeyleri kadın ve erkek alt gruplarına ayrılarak olası değişim yeniden analiz edildiğinde erkek grubunda apelin (n=12, p=0.08) ve kadın grubunda apelin (n=34, p=0.09) düzeyinde anlamlı değişiklik tespit edilmemiştir. Çalışmamızda 3 aylık anti-depresan tedavisinin serum apelin düzeylerine etki etmediği gözlenmiştir. Bu gözlem antidepresan tedavi ile apelin düzeyinin klinik düzelme kadar hızlı düşmediği ya da serum apelin düzeyinin sağlıklı insan düzeyine düşmesi için 3 aylık tedavi süresinin yeterli olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Başvuru sırasında ve tedavinin 3. ayında hastalara depresyon şiddetini ve klinik gidişi nesnel biçimde izlemek amacıyla HAM-D uygulandı. HAM-D puanları ile başvuru sırasında ölçülen serum apelin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi. Üçüncü ay HAM-D puanları değişim oranları ile apelin değişim oranları arasında korelasyon tespit edilmedi. Bizim bulgularımıza göre hastalığın şiddeti ile serum apelin düzeyi arasında ilişki olmadığını söyleyebiliriz.

Serum apelin düzeyleri ile VKİ ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Kilo kaybının serum apelin düzeyleri üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada VKİ'ndeki azalma ile serum apelin düzeylerindeki azalma arasında korelasyon bildirmiştir (25). Anoreksiya

nervozalı (n=87), sağlıklı (n=61) ve basit obez (n=30) kadının dahil edildiği bir çalışmada serum apelin düzeyleri ile VKİ arasında pozitif korelasyon rapor edilmiştir (15). Obezlerde zayıflatma amaçlı cerrahi operasyon sonrası serum apelin düzeylerinde anlamlı düşme olduğu bildirilmiştir (26). Bir başka çalışmada düşük kalorili diyetle VKİ 32.2kg/m<sup>2</sup>'den 29.8kg/m<sup>2</sup>'ye düşürülen 20 kadında serum apelin düzeyinin de 369pg/ml'den 257pg/ml'ye düştüğü bildirilmiştir (27).

Çalışmamızda depresyon grubunda tedavi öncesi VKİ ile kontrol grubu VKİ arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Depresyon grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası VKİ karşılaştırıldığında değerler sırasıyla ortalama 26.81kg/m<sup>2</sup> ve 27.28kg/m<sup>2</sup> idi ve (p=0.009) ile anlamlı fark tespit edilmiştir. Bu durum (VKİ'de artış) depresyon tedavisinde kullanılan ilaçların iştahı artırması ya da iştahsız olan hastaların depresyonu düzeldikçe iştahlarının da normale dönmesi sonucu meydana gelmiş olabilir. Bununla birlikte tedavi öncesi ve sonrası serum apelin düzeyleri değişimi ile tedavi öncesi ve sonrası VKİ değişimi arasında korelasyon tespit edilmedi. Literatürdeki çalışmaların önemli bir kısmının kadınlarda yapıldığı görülmüştür, bizim çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası apelin değişimini kadın ve erkek alt gruplarına ayrılarak yeniden analiz ettiğimizde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç tespit edilmemiştir. Çalışmamız ile literatürdeki bilgileri arasında fark olmasının nedenleri değerlendirildiğinde, tedavi sırasında kullandığımız yöntemlerin (çeşitli antidepresanlar, antidepresan+Elektrokonvulsif terapi [EKT], anti depresan+bilişsel/davranışçı terapi) çeşitliliği ve çalışmamızdaki VKİ değişiminin diğer çalışmalardaki kadar geniş bir aralıkta olmaması gibi faktörler olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda serum nesfatin-1 düzeyleri açısından hasta (0.552±0.850ng/ml) ve kontrol (0.729±1.040ng/ml) grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde depresyonda nesfatin-1 düzeylerini insanlarda araştıran bir çalışmaya rastlanmıştır (12). Sağlıklı kontroller ve depresyon tanısı almış insanların serum nesfatin-1 düzeylerini karşılaştıran bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak hasta nesfatin-1düzeyleri (4.22±2.16ng/ml) kontrol grubuna göre (2.13±1.52ng/ml) anlamlı

yüksek bulunmuştur (12). Depresyon hastası olup intihar girişiminde bulunan erkek ve kadınları kontrol grubuyla karşılaştıran bir çalışmada beyin NUCB2 mRNA ekspresyonları karşılaştırılmış, kontrol grubuna göre erkeklerde yüksek, kadınlarda düşük seviyeler tespit edilmiştir (28).

Yaygın anksiyete bozukluğunda serum nesfatin-1 düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada 40 hasta ve 34 kişilik sağlıklı kontrol grubu oluşturulmuş, ortalama serum nesfatin-1 düzeyleri sırasıyla  $0.35 \pm 0.037$  ng/ml ve  $0.63 \pm 0.08$  ng/ml olup yaygın anksiyete bozukluğunda serum nesfatin-1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük tespit edilmiştir (29). Bu bulguya zıt olarak Hofmann ve arkadaşları (30) anksiyete bozukluğu olan obez kadınlarda anksiyete puanları yükseldikçe serum nesfatin-1 düzeyinin de yükseldiğini bildirmiştir. Manideki hastaların tedavi öncesi serum nesfatin-1 düzeylerinin kontrol grubundan düşük bulunduğu bir çalışmada, hastaların tedavi (EKT+antipsikotik) sonrası serum nesfatin-1 düzeylerinde anlamlı yükselme tespit edilmiştir (31). Kısıtlayıcı tip anoreksiya nevroza hastalarında serum nesfatin-1 düzeylerini kontrol grubuyla karşılaştıran bir çalışmada hastaların serum nesfatin-1 düzeylerinde anlamlı düşüklük saptanmıştır (32). Nesfatin-1 düzeyleri ile ilgili yapılan tüm bu çalışmalar farklı hasta gruplarında ve farklı desenlerde kurgulanmıştır. Karşılaştırmalı yorumlar yapılabilmesi için daha çok benzer çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda 3 aylık tedavi sonrası serum nesfatin-1 düzeyleri yeniden değerlendirilmiş ve tedavi öncesi serum nesfatin-1 düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Depresyon grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum nesfatin-1 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır. Nesfatin-1 düzeylerinde 17 (%36.1) kişide artış, 30 kişide (%63.8) azalma tespit edilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası nesfatin-1 düzeyleri kadın ve erkek alt gruplarına ayrılarak olası değişim yeniden analiz edildiğinde erkek grubunda nesfatin-1 ( $n=13$ ,  $p=0.814$ ) ve kadın grubunda nesfatin-1 ( $n=34$ ,  $p=0.033$ ) düzeyinde anlamlı değişiklik tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda 3 aylık antidepresan tedavisinin serum nesfatin-1 düzeylerine etki etmediği

gözlenmiştir. Depresyon hastalarında nesfatin-1 düzeyinin tedavi ile değişimini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Başvuru sırasında ve tedavinin 3. ayında hastalara depresyon şiddetini ve klinik gidişi nesnel biçimde izlemek amacıyla HAM-D uygulandı. HAM-D puanları ile başvuru sırasında ölçülen serum nesfatin-1 düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi. Üçüncü ay HAM-D puanları değişim oranları ile nesfatin-1 değişim oranları arasında korelasyon tespit edilmedi. Bizim bulgularımıza göre hastalığın şiddeti ile serum nesfatin-1 düzeyi arasında ilişki olmadığını söyleyebiliriz.

Tedavi öncesi ve sonrası serum nesfatin-1 düzeyleri değişimi ile tedavi öncesi ve sonrası VKİ değişimi arasında korelasyon tespit edilmemiştir ( $p=0.827$ ,  $r=-0.33$ ). Çalışmamız depresyon grubunda VKİ anlamlı düzeyde artmış, nesfatin-1 düzeyinde bununla ilişkili bir değişiklik gözlenmemiştir. Başvuru sırasındaki serum nesfatin-1 düzeyi ile yine başvuru sırasında ölçülen VKİ arasında korelasyon tespit edildi ( $p=0.016$ ). Korelasyon katsayısı  $r=-0.35$  ile serum nesfatin-1 ve VKİ arasında orta derecede negatif korelasyon tespit edildi. ANOVA ile regresyonda nedensellik tespit edildi ( $p=0.016$ ). VKİ yüksek olanlarda nesfatin-1'in daha düşük olduğu yönündeki bu bulguya paralel çalışmalar olmakla beraber zıt çalışmalar da mevcuttur. Serum nesfatin-1 düzeyleri ile VKİ ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Stengel ve arkadaşları (33) nesfatin-1'in gıda alımı ve obeziteyi azalttığını bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada serebrospinal sıvı ve plazma nesfatin-1 oranlarının obezite ile negatif korelasyonu olduğu bildirilmiştir (34). Artan VKİ'ne karşıt olarak oreksijenik olan ghrelinin düştüğü, anoreksijenik olan nesfatin-1'in ise yükseldiği bildirilmiştir (35). Çeşitli genetik varyasyonlarında nesfatin-1'in kilo ve VKİ ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (36).

Depresyon grubunda daha önce alınmış depresyon tedavi süresi ile başvuru sırasındaki serum nesfatin-1 düzeyleri arasında ilişki tespit edilmiştir. Önceki tedavi süresi ile başvuru sırasındaki ortalama nesfatin-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Ancak 3 yıldan daha uzun tedavi gören kişilerde ortalama nesfatin-1 düzeyi tüm tedavi süresi alt gruplarından daha düşük olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; birçok yeni bulgular ile çalışmamız literatürde ilk çalışma özelliği taşımaktadır. Gerek apelin gerekse nesfatin-1 çalışmalarındaki desen çeşitliliği (psikiyatrik hastalık türü, ırksal farklılık) çalışma sayısının kısıtlılığı, kullanılan metodlardaki farklılıklar (insan/hayvan çalışması olması, saklama koşulları) gibi nedenler dolayısıyla bu moleküllerin, psikiyatrik hastalıklarla ilişkisini, ilişkisi varsa düzeyini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmüştür.

Katkı Kategorileri	Yazarın Adı
Çalışma fikrinin geliştirilmesi	Ş.D., M.Ş., M.H.K.
Çalışmanın metodolojik olarak tasarımı	Ş.D., M.Ş., M.H.K., Z.Y.
Veri toplama ve işleme	Ş.D., M.Ş., M.H.K., Z.Y.
Verinin analizi ve yorumlanması	Ş.D., M.Ş., M.H.K., MA., Z.Y.
Literatür araştırması	Ş.D., M.Ş., M.H.K., MA., C.S.
Makalenin yazımı	Ş.D., M.Ş., M.H.K., MA., C.S., Z.Y.
Makalenin gözden geçirilerek revize edilmesi	Ş.D., M.Ş., M.H.K., MA., C.S.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal destek:** Yazarlar bu çalışma için Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma birimi tarafından 11302 proje numarasıyla finansal destek aldıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

- Angst J. Epidemiology of depression. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 106(Suppl):71-74. **[CrossRef]**
- Köroğlu E. Psikiyatri Temel Kitabı Baskı 2 Ankara: Hekimler Yayın Birliği 2007: 240-64.
- Akiskal HS. Mood Disorders: Introduction and overview. *Compreh. Textbook of Psychiatry, 1<sup>st</sup> ed.* Kaplan HI, Sadock BJ. PA: Williams and Wilkins 1995; 1067-1079.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. The impact of negative emotions on prognosis following myocardial infarction: is it more than depression? *Health Psychol* 1995; 14:388-398. **[CrossRef]**
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS; National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289:3095-3105. **[CrossRef]**
- McIntyre RS, Konarski JZ, Wilkins K, Soczynska JK, Kennedy SH. Obesity in bipolar disorder and major depressive disorder: results from a national community health survey on mental health and well-being. *Can J Psychiatry* 2006; 51:274-280.
- McIntyre RS, Park KY, Law CW, Sultan F, Adams A, Lourenco MT, Lo AK, Soczynska JK, Woldeyohannes H, Alsuwaidan M, Yoon J, Kennedy SH. The association between conventional antidepressants and the metabolic syndrome: a review of the evidence and clinical implications. *CNS Drugs* 2010; 24:741-753. **[CrossRef]**
- Weber-Hamann B, Kopf D, Lederbogen F, Gilles M, Heuser I, Colla M, Deuschle M. Activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system and oral glucose tolerance in depressed patients. *Neuroendocrinology* 2005; 81:200-204. **[CrossRef]**
- Weber-Hamann B, Kratzsch J, Kopf D, Lederbogen F, Gilles M, Heuser I, Deuschle M. Resistin and adiponectin in major depression: the association with free cortisol and effects of antidepressant treatment. *J Psychiatr Res* 2007; 41:344-350. **[CrossRef]**
- Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, Eguchi H, Yamamoto M, Imaki T, Hashimoto K, Tsuchiya T, Monden T, Horiguchi K, Yamada M, Mori M. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443:709-712. **[CrossRef]**
- Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, Nakata M, Yamamoto S, Yoshida N, Eguchi H, Kato I, Inoue K, Satoh T, Okada S, Yamada M, Yada T, Mori M. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology* 2009; 150:662-671. **[CrossRef]**
- Ari M, Ozturk OH, Bez Y, Oktar S, Erduran D. High plasma nesfatin-1 level in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35:497-500. **[CrossRef]**
- Merali Z, Cayer C, Kent P, Anisman H. Nesfatin-1 increases anxiety- and fear-related behaviors in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 201:115-123. **[CrossRef]**



14. Lv SY, Qin YJ, Wang HT, Xu N, Yang YJ, Chen Q. Centrally administered apelin-13 induces depression-like behavior in mice. *Brain Res Bull* 2012; 88:574-580. **[CrossRef]**
15. Ziora K, Oswiecimska J, Swietochowska, Ziora D, Ostrowska Z, Stojewska M, Klimacka-Nawrot E, Dyduch A, Błonska-Fajfrowska B. Assessment of serum apelin levels in girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2935-2941. **[CrossRef]**
16. Newson MJ, Pope GR, Roberts EM, Lolait SJ, O'Carroll AM. Stress-dependent and gender-specific neuroregulatory roles of the apelin receptor in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute stress. *J Endocrinol* 2013; 216:99-109. **[CrossRef]**
17. Phillips ML, Vieta E. Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder: toward DSM-V. *Schizophr Bull* 2007; 33:893-904. **[CrossRef]**
18. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62. **[CrossRef]**
19. Akdemir A, Turkcapar MH, Orsel SD, Demirergi N, Dag I, Ozbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry* 2001; 42:161-165. **[CrossRef]**
20. Guy W. *Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville, MD: US Department of Health Education and Welfare, 1976; 218-222.
21. Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, Dhillon W, Dakin C, Sajedi A, Ghatei M, Bloom S. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291:1208-1212. **[CrossRef]**
22. Lv SY, Yang YJ, Qin YJ, Mo JR, Wang NB, Wang YJ, Chen Q. Central apelin-13 inhibits food intake via the CRF receptor in mice. *Peptides* 2012; 33:132-138. **[CrossRef]**
23. Zhang CR, Xia CM, Jiang MY, Zhu MX, Zhu JM, Du DS, Liu M, Wang J, Zhu DN. Repeated electroacupuncture attenuating of apelin expression and function in the rostral ventrolateral medulla in stress-induced hypertensive rats. *Brain Res Bull* 2013; 97:53-62. **[CrossRef]**
24. Cheng B, Chen J, Bai B, Xin Q. Neuroprotection of apelin and its signaling pathway. *Peptides* 2012; 37:171-173. **[CrossRef]**
25. Krist J, Wieder K, Kloting N, Oberbach A, Kralisch S, Wiesner T, Schon MR, Gartner D, Dietrich A, Shang E, Lohmann T, Drefßler M, Fasshauer M, Stumvoll M, Bluher M. Effects of weight loss and exercise on apelin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Obes Facts* 2013; 6:57-69. **[CrossRef]**
26. Soriguer F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Serrano S, Garcia-Almeida JM, Garcia-Arnes J, Tinahones FJ, Garcia-Fuentes E. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Obes Surg* 2009; 19:1574-1580. **[CrossRef]**
27. Castan-Laurell I, Vitkova M, Daviaud D, Dray C, Kovacikova M, Kovacova Z, Hejnova J, Stich V, Valet P. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. *Eur J Endocrinol* 2008; 158:905-910. **[CrossRef]**
28. Hofmann T, Stengel A, Ahnis A, Buße P, Elbelt U, Klapp BF. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated scores of anxiety in female obese patients. *Psychoendocrinology* 2013; 38:2502-2510. **[CrossRef]**
29. Gunay H, Tutuncu R, Aydin S, Dag E, Abasli D. Decreased plasma nesfatin-1 levels in patients with generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37:1949-1953. **[CrossRef]**
30. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000; 62:413-437. **[CrossRef]**
31. Emul M, Karamustafalioglu N, Kalelioglu T, Genc A, Tasdemir A, Gungor FC, Incir S, Seven A. The nesfatin-1 level in male patients with manic episode and alterations of nesfatin-1 level after antipsychotic and electroconvulsive treatment. *J Affect Disord* 2013; 151:849-853. **[CrossRef]**
32. Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Nakahara T, Ushikai M, Haruta I, Koyama K, Amitani M, Harada T, Yasuhara D, Inui A. Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa. *Peptides* 2011; 32:150-153. **[CrossRef]**
33. Stengel A, Tache Y. Minireview: nesfatin-1, an emerging new player in the brain-gut, endocrine, and metabolic axis. *Endocrinology* 2011; 152:4033-4038. **[CrossRef]**
34. Tan BK, Hallschmid M, Kern W, Lehnert H, Randevo HS. Decreased cerebrospinal fluid/plasma ratio of the novel satiety molecule, nesfatin-1/NUCB-2, in obese humans: evidence of nesfatin-1/NUCB-2 resistance and implications for obesity treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E669-673. **[CrossRef]**
35. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Lembke V, Ahnis A, Elbelt U, Lambrecht NW, Ordemann J, Klapp BF, Kobelt P. Ghrelin and NUCB2/nesfatin-1 are expressed in the same gastric cell and differentially correlated with body mass index in obese subjects. *Histochem Cell Biol* 2013; 139:909-918. **[CrossRef]**
36. Zegers D, Beckers S, Mertens IL, Van Gaal LF, Van Hul W. Association between polymorphisms of the Nesfatin gene, NUCB2, and obesity in men. *Mol Genet Metab* 2011; 103:282-286. **[CrossRef]**