

# İrisin Hormonu

## Irisin Hormone

Büşra SARIOĞLU

### ÖZ

Son yıllarda insidansı artan obezite ve bununla ilişkili metabolik bozukluklara alternatif tedavi yaklaşımları araştırılmaktadır. Egzersizin metabolizmayı hızlandırma etkisinin yanında başlıca kas doku ve adipoz dokudan salgılanan irisin hormonunu da etkilemektedir. Yeni keşfedilen ve hücre transmembranı fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) 'ten ayrılarak oluşan irisin hormonu beyaz adipoz doku hücrelerini kahverengi adipoz doku hücrelerine çevirerek enerji harcanmasını sağlar.

Egzersiz ile indükte olan irisin beyaz ve kahverengi adipoz dokuda uncoupling protein 1 (UCP1) sayısını artırarak termogenez ve enerji dengesini sağlar. Bozulmuş glukoz metabolizması kaynaklı hastalıklarda ve obezitede umut verici tedavi yaklaşımı olabileceği potansiyelinden dolayı irisin çok sayıda çalışmaya konu olmuştur. Yapılan çalışmalarda bu bilgileri destekler nitelikte sonuçların elde edilmesi ile beraber çelişkili etkilerin olduğu da belirlenmiştir. Bu yüzden irisinin etkileri hala tartışmalıdır. Bu derleme yazıda başta egzersizle ilişkisi olmak üzere obezite, diyabet, metabolik sendrom, beslenme alışkanlıkları gibi durumlarda irisinin doku ve dolaşımdaki düzeylerini ele alan çalışmalar araştırılmıştır. Ayrıca irisin seviyesinin metabolizmada fonksiyonel etkisi incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** İrisin, adipoz doku, egzersiz, adipokin

### 1. GİRİŞ

Son yıllarda oldukça yaygın görülen başta obezite olmak üzere Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklar vücutta artan yağ kütlesine bağlı olarak daha sık görülmektedir (1). Fiziksel aktivitenin ise iskelet kasındaki bazı miyokinlerin salınımını artırarak metabolik bozuklukların önlenmesindeki etkisi yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (2). İskelet kasının kasılarak sitokin üretmesiyle metabolizma ve farklı organlarda etkili hormon benzeri faktörler salgılayan endokrin bir yapı olduğu

### ABSTRACT

In recent years, approaches of alternative treatment have been researched against increasing incidence of obesity and associated metabolic disorders. Besides the effect of the exercise to accelerate the metabolism, it also affects to the secretion of the irisin mainly from muscle and adipose tissues. Irisin hormone, which is formed by separating the cell transmembrane from fibronectin type III domain 5 (FNDC5), changes white adipose tissue cells into brown adipose tissue cells, thereby providing energy expenditure.

Irisin induced with exercise, increases the amount of uncoupling protein 1 (UCP1) in white and brown adipose tissues effects thermogenesis and provides energy balance. Irisin has been the subject of numerous studies due to the potential of a promising treatment for diseases related to impaired glucose metabolism and obesity. Studies support this information, but there are also some contradictory results. So the issue of the effects of the irisin is still controversial. In this review studies dealing with the relationship between exercise, obesity, diabetes, metabolic syndrome, dietary habits and irisin levels of the tissue's and circulation are discussed. In addition, the functional effect of iris to metabolism is evaluated.

**Keywords:** Irisin, adipose tissue, exercises, adipokine

düşünülmektedir. Peptid yapılı miyokinler farklı doku ve organlardaki sitokin aktivitesi üzerinde etkilidir. Miyokinler sadece kas dokudan değil adipoz dokudan da salgılanırlar (2). Vücuttaki enerji dengesi ve homeostazda etkili olan bu dokunun kahverengi ve beyaz olmak üzere 2 tipi mevcuttur. Beyaz adipoz dokuda enerji depolanırken kahverengi adipoz doku çok daha fazla mitokondriye sahip olup daha aktif rol oynar. Bebeklerde vücut sıcaklığının düzenlenmesine katkıda bulunan kahverengi adipoz doku, yetişkin fizyolojisinde fonksiyonu son yapılan çalışmalara kadar tam olarak bilinmemektedir (3). Adipoz dokudan salgılanan bir miyokin, beyaz adipoz dokuyu kahverengi adipoz dokuya çevirir. Enerji harcanmasında etkili olduğu öne sürülen termojenik miyokine irisin adı verilmiştir

1- Yük.Lis.Öğr.Diyetisyen, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Programı,  
E posta: dyt.busrasarioğlu@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-9143-8707

Gönderim Tarihi:22.09.2020 - Kabul Tarihi: 02.09.2021

(4). Yeni tanımlanan irisin, kas dokudan diğer dokulara mesaj ilettiği için Yunan Mesaj Tanrısı İris'ten adını almaktadır (3). Kahverengi adipoz dokunun irisin hormonunun keşfiyle hayvan ve insanlarda daha etkin olduğu anlaşılmaktadır. Egzersizle kas dokusundan salgılanan irisinin termogenezi uyarması sonucu obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde etkin rol oynayıp oynamayacağı merak uyandırmaktadır (5).

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.3. İrisin Hormonu**

#### **2.3.1. İrisinin Yapısı**

İlk kez 2012 yılında Boström tarafından yayımlanan çalışmada tanımlanan irisin 112 aminoasitten oluşan peptid yapılı bir proteindir (4). İrisin kaslardaki membran proteini olan fibronektin tip III domain 5 (FNDC5)'in proteolitik ürünü olan bir miyokindir. Farelerde yapılan çalışmalarda FNDC5'in 94 aminoasitli zincir, 29 aminoasitten oluşan sinyali peptid ve bir C terminalinden oluştuğu bulunmuştur. Transmembran FNDC5, hücrese FNDC5'ten büyük olduğu için salgılanmadan önce C terminal bölgesinden ayrıldığı ve sonucunda irisin salgılandığı tahmin edilmektedir. Farelerde ve insanlarda %100 benzerliğe sahip irisin fonksiyonu nedeniyle hormon görevi üstlenmektedir (3).

#### **2.3.2. İrisinin Sentezi ve Biyokimyasal Etkileri**

Birçok hücrede oksidatif metabolizma ve mitokondriyal biyogenezi kontrol eden kas tabakasındaki peroksizom proliferatör koaktivatör  $\alpha$  (PGC1 $\alpha$ ) aynı zamanda enerji metabolizmasının düzenlenmesinde etkilidir. Peroksizom proliferatör koaktivatör  $\alpha$  (PGC1 $\alpha$ ) ile FNDC5 gen ekspresyonu arasında bir ilişki mevcuttur. Egzersiz sonucu uyarılan PGC1 $\alpha$  ile ilişkili olarak FNDC5 gen ekspresyonu sonucu enerji harcaması artar. FNDC5, kahverengi adipoz dokusunda bazı genlerin ekspresyonunu artırırken, beyaz adipoz dokunun ürünü olan leptinin salınımını baskılar (3,4). Egzersizle iskelet kasından FNDC5 tarafından irisinin salınımıyla beraber ayırıcı protein "uncoupling protein (UCP1)" mRNA ekspresyonunu 7-1.500 kat artırdığı belirtilmektedir. Deri altı adipoz dokudaki UCP1,

ATP sentezini baskıladığı ve ısı açığa çıktığı rapor edilmektedir. Oluşan termogenez sonucu enerji harcanmaktadır (4).

İlk olarak iskelet kasında bulunan irisin yapılan araştırmalar sonucu vücutta farklı işlevlere sahip dokularda sentezlenip salgılanmaktadır. İrisin başlıca iskelet kası ve yağ dokusu olmak üzere kalp dokusu, intraktaniyel arterler, böbrek, miyelin kılıf, nöral hücreler, overler, purkinje hücreleri, rektum, tükürük bezleri, ter bezleri, mide, testisler ve dil dokularında görülmüştür (3). Belirtilen dokulardan FNDC5 in proteolizi sonucu irisin seviyesi yükselmektedir. Yapılan araştırmalarda çelişkili sonuçlar olmakla beraber irisinin kilo kaybı, insülin direncinde azalma, şişmanlık ile ilişkili olması, glukoz düzenlemesi ve lipid metabolizmasında etkiler gibi birçok fizyolojik özelliği olduğu belirtilmektedir (6).

#### **2.3.3 İrisinin Ölçümü**

İrisin ölçümü, plazma veya serumdaki "Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay" (ELİSA) ve FNDC5 mRNA geninin ekspresyonu ile gerçekleştirilir. Ölçümü; kasın perikard tabakasında, kalın bağırsağın rektum alanında rektum, kalpte hatta böbrek, karaciğer, akciğer ve adipoz dokusunda da gerçekleştirilebilir. ELİSA ve FNDC5 gen ekspresyonu yöntemini kullanan piyasadaki farklı markaların testleri yapılan çalışmalarda analiz edilmektedir (7). ELİSA kitinin uygulama açısından pratik ve ekonomik olması sebebiyle çalışmalarda daha çok yer verilmektedir. İnsanlarda ve farelerde dolaşımdaki normal irisin seviyeleri için çalışmalarda farklı sonuçlar belirtilmektedir (3).

## **2.4. İrisinle İlgili Yapılan Çalışmalar**

### **2.4.1. İrisinin Egzersizle İlişkisi**

Obezite, Tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik sorunların kontrol altına alınmasında oldukça önemli olan fiziksel aktivite ayrıca kas kasılması sonucu artış görülen irisin hormonu ile ilişkilendirilmektedir. Yapılan egzersiz çeşidine göre irisinin dokulardaki düzeyleri değişmektedir (7). Uygulanan egzersiz tipi, şiddeti, süreleri, beslenme alışkanlıkları ve çalışma yapılan denek farklılığı (sporcu, sedanter,

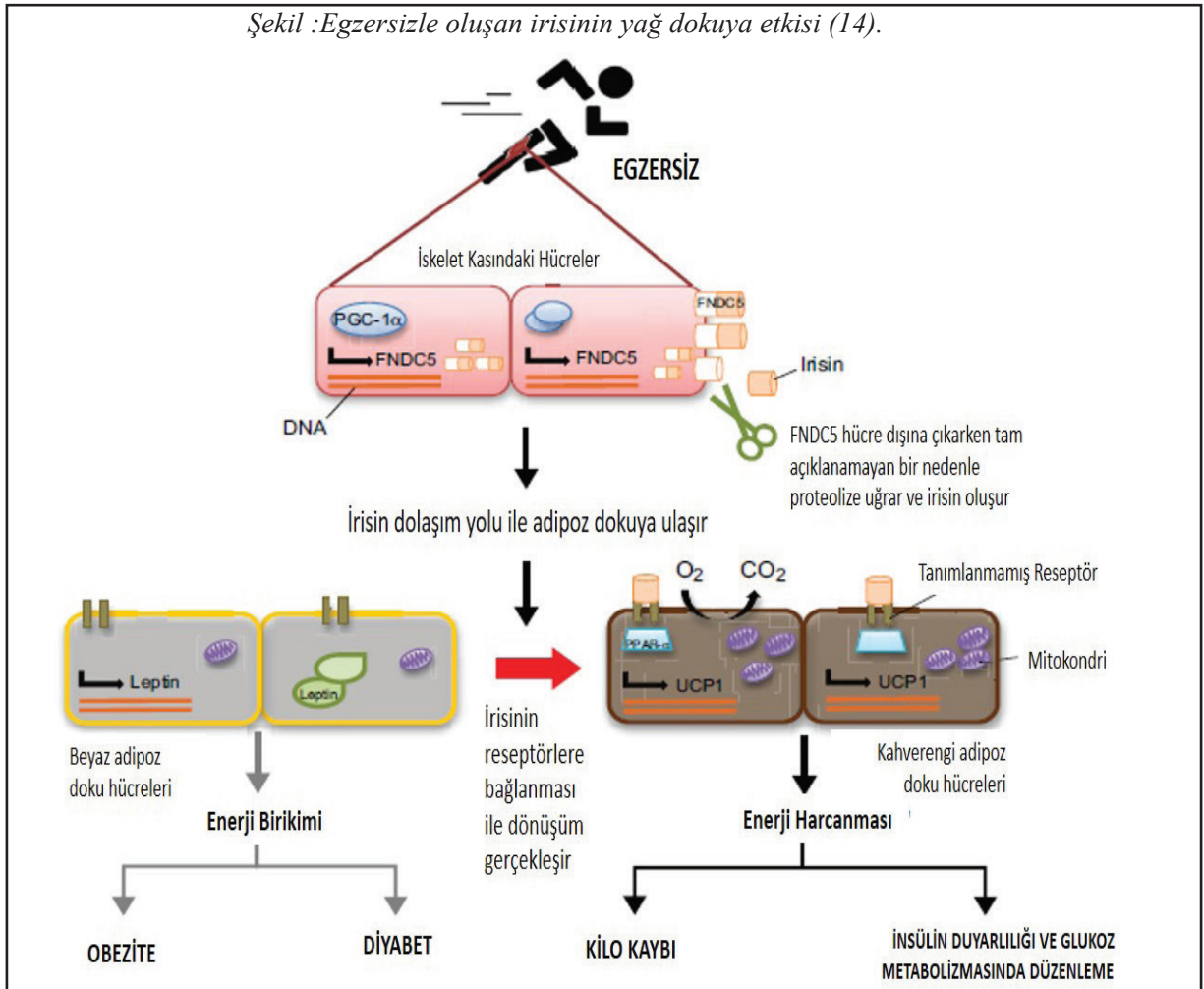
kadın, erkek, hasta, sağlıklı) direkt egzersizin irisin seviyesini etkileyip etkilemediğini saptamayı güçleştirmektedir. Bu yüzden çelişkili sonuçlar ortaya çıkmaktadır (8).

Obez ve normal farelerde yüksek yoğunluklu - aralıklı egzersiz yapanlar ile orta yoğunluklu - sürekli egzersiz yapanlar arasında adipoz doku irisin düzeylerindeki etkisi anlamlı bulunmaktadır. Ayrıca obez deney grubunda adipoz irisin düzeyi daha düşük bulunurken yüksek yoğunluk egzersizden sonra orta yoğunlukta göre adipoz doku irisin seviyesi daha fazla yükselmektedir. Fakat iskelet kası ve serum irisin düzeylerine bakıldığında anlamlı bir sonuç bulunamamaktadır. Bu çalışmada yoğun egzersizle beraber adipoz dokudaki irisin sonucu enerji harcaması artarak obezitede etkili olabileceği ileri sürülmektedir (9).

Uzun süreli egzersiz planlı çalışmalarda günlük antrenmandan hemen sonrakı irisin seviyelerinde artış görülürken 30 dk sonra yavaş yavaş düşme görülmektedir. Planlanan egzersiz çalışması bittikten sonra dolaşımdaki irisin seviyelerinde farklılık görülmemektedir. Egzersizlerde kan irisin seviyesinin akut etkili yükselmesi ATP'deki homeostatik düzenlemenin gerçekleşmesi ve ardından bazal konsantrasyonlarda düşmesinden kaynaklanmaktadır (10, 11).

Toplam 65 obez gençte bir yıllık diyet ve egzersiz takibi sonucu irisin seviyelerine %12'lik artış saptanmaktadır (12). Farelerde %95 oksijen hacimli yürüme bandında yaptırılan egzersiz ve keten tohumu yağı takviyesini inceleyen çalışmanın 8 haftanın sonunda serum irisin seviyelerinde anlamlı bir artış saptanmıştır (13).

Şekil :Egzersizle oluşan irisinın yağ dokuya etkisi (14).



Son yıllarda yapılan çalışmalarda beklenenin aksine egzersizin irisin düzeyine etki etmediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (15). Düzenli olarak antrenman yapan erkek ve kadın tekvandocularında irisin düzeyleri antrenmanlardan ve cinsiyetten etkilenmemektedir (16).

#### **2.4.2. İrisinin Obezite İle İlişkisi**

Tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olan obezite özellikle genç nüfusta ciddi artış göstermektedir. Budurumun ilerleyen yıllarda daha büyük problemlere neden olacağı kaçınılmazdır. Kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi, insülin direnci, diyabet ve hipertansiyon hastalıkları gibi metabolik sorunların daha fazla görüleceği öngörülmektedir. Obezitede etkisi olan yağ ve kas dokuları ile yapılan çalışmalar sonucunda irisin hormonu keşfedilmiştir. Bu hormonun etkilerinin incelenmesiyle küresel sorun olan obeziteye umut verici bir yaklaşım olabileceği düşünülmüş ve araştırmalar bu alanda yoğunlaşmıştır (7). İrisin kastan salgılanan miyokin kimliği ile ön plana çıkmış olsa da adiipoz dokudan da salgılandığı için bir adiipopokindir. Dolaşımdaki irisin seviyelerine etkisi incelendiğinde beyaz yağ dokusundan salgılananın kastan salgılanana göre daha düşük seviyede olduğu belirlenmiştir. Fakat egzersizi takiben irisin öncüsü olan PGC1 $\alpha$  seviyesinin yağ dokusunda da yükseldiği görülmektedir (6). Metabolik bozukluğa sahip obez bireylerde glukoz ve lipit metabolizma bozukluğu belirteçleri ile irisin seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (17). İrisin ve BKİ arasında pozitif ilişki olması artan yağ ve kas kütle dokusundaki irisinin salınımının daha fazla olmasına bağlanmaktadır (6).

Adiipoz dokusu arttıkça irisin seviyelerinin düştüğünü gösteren çalışmalara karşın bel çevresi, bel/kalça oranı leptin düzeyleri arttıkça dolaşımdaki irisin seviyesi artmaktadır. BKİ normal aralıkta ve herhangi bir metabolik rahatsızlığı olmayan bireylerde dolaşımdaki irisin çoğunluğu kas hücrelerinden salgılanırken, obez bireylerde vücut yağ kütle artışından dolayı salgılanan irisin miktarı adiipoz dokuda fazladır (17). Bu çalışmaları destekler nitelikte bariatrik cerrahi yöntemi ile vücut ağırlığı kaybeden

obezlerde kandaki irisin seviyeleri ve kastaki FNDC5 gen ekspresyonunun önemli ölçüde azalmasının; obezlerde yüksek irisin seviyesinin düşürülme mekanizmaları yolu ile tedavi edici bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir (10). Fakat obez bireylerde bariatrik cerrahi sonrası insülin seviyesini inceleyen çalışmada azalmış vücut kütlelerine tepki olarak irisin seviyesinin arttığı da bulunmaktadır (18).

Çocuklarda yapılan çalışmalarda ise metabolik sendroma sahip obez çocukların irisin düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Fakat puberte sonrası irisin seviyelerin artış görülmüştür. Bu durum obez çocukların puberteye girişi ile insülin direncinin artmasının irisin seviyesini yükseltmesine bağlıdır. Puberte öncesi obez çocuklarda ise düşük irisin seviyesi metabolik belirteç olarak kullanılabilir (19). Obezite ile arasında güçlü bir bağ olan obstrüktif uyku apnesinde miyokinler önemli bir faktördür. Serum irisin düzeyi, obstrüktif uyku apnesi olanlarda tanı konmamış kişilere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Apnenin görülme şiddeti arttıkça da irisin seviyesi artmaktadır. Serum irisin, BKİ ve fiziksel aktiviteden bağımsız olarak incelendiğinde uyku apnesi ile pozitif korelasyona sahiptir (20).

Küresel bir sağlık sorunu haline gelen obezitede ve metabolik bozukluklarda yeni keşfedilen metabolizma miyokini irisinin rol oynadığı belirtmekle beraber tam olarak netliğe sahip değildir. Bu alanda yapılan 1005 obez ve 1242 kontrol grubu içeren 18 çalışmanın meta analizi sonucunda obezlerde sağlıklı gruba göre irisin seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Etnik köken açısından Afrika'daki aşırı kilolu/obez bireylerin irisin düzeyinin diğer ırklara göre yüksek olması genetik faktörlerin irisin gibi spesifik hormonları etkileyebileceğine bağlanmaktadır. Yaş grupları açısından değerlendirildiğinde diğer yaş gruplarına göre obez çocuklarda daha yüksek irisin seviyesi tespit edilmektedir. Yaşlı obez grupta daha düşük irisin seviyesi yaşa bağlı azalan kas fonksiyonuna ile ilişkilendirilmektedir. Obezitede dolaşımdaki irisin seviyesinin düşük insülin, insülin direnci gibi metabolik bozukluklara karşı düzenleyici bir tepki niteliğinde sentezi artarak yüksek

seyretmektedir. Obezitede irisin seviyesinin yüksekliği erken tanı ve tedavi için öngörücü etken olarak kullanılması yarar sağlayabilir. Fakat bu sonuçların sağlamlık kazanabilmesi için daha fazla bireyde çalışma yapılması önerilmiştir (21).

İnsan ve farelerde yüksek benzerliğe sahip irisinin obeziteyle ilişkisini inceleyen ilk çalışmalarda umut verici sonuçlar doğurması bu alanda çalışmaların yoğunlaşmasına sebep olmuştur. Ancak çalışma sayısı arttıkça çelişkiler gözlenmekte ve obezite ile ilişkisi net bir şekilde ortaya konamamaktadır (22).

### 2.4.3 İrisinin Tip 2 Diyabet ile İlişkisi

Obezitenin yaygınlaşması sebebiyle metabolik hastalıkların başında gelen T2DM sıkça görülmektedir. Metabolik ara ürünlerin glukoz metabolizmasının düzenleme etkisine yeni bir yaklaşım olarak proteolitik metabolik ürün olan irisin de dahil edilmiştir. İrisin ile BKİ arasında genellikle pozitif ilişki saptanması T2DM'li bireylerde irisin seviyesi yüksekliği bulgusunu akıllara getirmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda T2DM'li bireylerin irisin miktarının kontrol grubuna göre düşük olduğu bulunmuştur. Obeziteye göre farklılık görülmesinin nedeni yüksek olan irisin düzeyinin T2DM tablosunda düşmesi kronik hiperglisemi ve hiperlipidemi etkili olduğu düşünülmektedir. (7). T2DM li hastalarda HbA1c seviyesi arttıkça irisin düzeyinin azaldığı görülürken diyabetik nöropatili hastalarda irisin seviyesi daha düşük bulunmuştur. Bu durum T2DM nin sebep olduğu komplikasyonlar ile irisin arasında bağlantı kurulabileceğini göstermektedir (23). T2DM li bireylerde makrovasküler komplikasyonlar varlığında irisin düzeyinin daha düşük olması bu hastalıkların bir belirteci olarak kullanılabilceği gösterilmektedir (24).

Obez, T2DM ve kontrol grubunda irisin düzeylerine bakıldığında T2DM hastalarında T2DM olmayan normal kilolu gruba göre anlamlı olarak düşük iken diyabetik olmayan obezlerde normal kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. T2DM li grupta serum irisin BKİ ve yağ kütlesi ile pozitif korelasyona sahipken yağsız kütle, bel-kalça oranı, açlık insülin ve

HOMA-IR ile negatif korelasyona sahiptir (25). Çalışmalar çoğunlukla irisin ile T2DM arasında bir ilişki göstermekte iken az sayıda çalışmada ise ilişki saptanamamıştır (7).

### 2.4.4. İrisinin Tip 1 Diyabet İle İlişkisi

T1DM li çocuk ve adölesanlarda sağlıklı gruba göre daha yüksek irisin düzeyi bulunmuştur. Sürekli derialtı insülin alımının irisin seviyesini arttırmasına bağlı olarak iyi bir metabolik ve glisemik kontrol sağladığı öngörülmektedir (26).

İrisin ve T1DM arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışmada diyabetli kadınlarda seviyenin yükseldiği saptanırken, T1DM'nin başlangıç yaşı ve insülin dozu ile irisin düzeyi arasında negatif ilişki ortaya konmuştur. Ayrıca son zamanlarda farelerde insülin direncine tepki niteliğinde  $\beta$  hücre sentezini arttırarak metabolik kontrolü geliştirme kapasitesine sahip karaciğer ve yağ dokusu tarafından salgılanan hormon olarak tanımlanan betatrofin ile irisin arasındaki ilişkiye de bakılmıştır. Total betatrofin ile irisin arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir (27).

### 2.4.5. İrisinin Metabolik Sendromla İlişkisi

İnsülin direnci, hiperglisemi, hipertansiyon, hiperlipidemi ve abdominal obezite ile karakterize edilen metabolik sendrom son 30 yılda en riskli sağlık problemlerinden biridir. Metabolik sendrom ile beraber kardiyovasküler hastalık görülme tehlikesi artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı ve Uluslararası Diyabet Federasyonu gibi önemli sağlık kuruluşları tarafından kan basıncı, glikoz, kolesterol, trigliserit düzeyleri ve bel-kalça ölçümlerine göre belirlenen değerlere göre tanı konmaktadır. Daha fazla sayıda mitokondriye sahip kahverengi adipoz doku UCPI salınımı ile termojenezde etkilidir. Adipoz dokunun enerji harcanmasında fonksiyona sahip olması metabolik sendrom ile ilişkilendirilmektedir (28).

İrisin proteolitik hormonu, bilinmeyen bir reseptör aracılığı ile FNDC5'in proteolizi sonucu oluşmaktadır. Klinik ve labaratuvar çalışmalarda FNDC5'in metabolik sendromu tetikleyen durumlara terapötik yaklaşımı olduğu onaylanmaktadır (29). Metabolik sendromlu

bireylerde irisin düzeyini inceleyen çalışmada kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Yaş ilerledikçe metabolik sendromlu hastalarda irisin seviyesi azalmaktadır. Ayrıca Metabolik sendrom kistaslarından HbA1c ile irisin arasında negatif korelasyon vardır (30). Farelerde yapılan bir çalışmada periferik yoldan irisin verilmesi metabolik bozukluğun önemli bir etkeni olan kan basıncını düşürdüğü ve ayrıca birbiriyle bağlantılı olan beyin, iskelet, yağ dokusu ve kardiyovasküler sistemi düzenleyerek enerji harcamada etkili olduğu vurgulanmaktadır (24)

#### **2.4.6. İrisin ve Diyet**

İrisin egzersizden etkilenen ve adipoz ve kas doku kaynaklı bir hormon olduğu için çalışmalar daha çok egzersiz, obezite ve glukoz metabolizması üzerine yoğunlaşmıştır. Beslenme tipi ve içeriğinin irisinle ilişkisini inceleyen çalışmalar kısıtlıdır.

Diyet içeriğinin irisin seviyesine etkisini inceleyen deneysel bir çalışmada 8 hafta boyunca yüksek yağlı diyet (%44, 8 yağ) uygulanan osteoporozlu farelerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak irisin düzeyi daha düşük bulunmuştur. Ardından 8 haftalık egzersiz planı uygulanmasıyla irisin seviyesi yükselmektedir. Ayrıca yağ dokusu arttığı için kemik mineral yoğunluğu da azalma ve ardından yüzme egzersizi sonunda kemik dansitesinde gelişme saptanmaktadır (31).

Diyet kaliteleri ve beslenme modelleri ile kardiyometabolik biyobelirteçler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada DASH diyet skoru yüksek ve dengeli beslenme profiline sahip olanlarda irisin düzeyi daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Besin grupları açısından ele alındığında meyve tüketimi pozitif etkiye sahipken, et tüketimi yüksek olan kişilerde irisin seviyeleri daha düşük bulunmuştur. İrisinin sağlıklı beslenme modelleri ile doğrudan ilişkili olacağı belirtilirken bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (32).

Diyet makro besin öğelerinin kadaki irisin sentezini sağlayan FNDC5 ekspresyonuna etkisini inceleyen çalışmada farelere 60 gün

yüksek yağlı, yüksek karbonhidratlı, yüksek proteinli ve standart diyet uygulanmıştır. Yüksek yağlı ve yüksek karbonhidratlı diyetin iskelet kasında FNDC5 ekspresyonunu azalttığı ve yüksek proteinli diyetin ise kahverengi yağ dokuyu arttırarak FNDC5 ve irisin miktarının azalmasını önlemiştir (33).

Farklı diyet tiplerinin metabolik sendrom görülen bireylerde irisin seviyesine bakmak için düşük glisemik indeksli diyet, akdeniz diyeti ve düşük glisemik indeksli akdeniz diyeti ve kontrol grubu olmak üzere farklı gruplara uygulanmıştır. Tüm diyet grupların irisin seviyesi artarken 6 ayın sonunda sadece glisemik indeksi düşük diyetle anlamlı bir artış saptanmaktadır. Bitkisel proteinlerin ve doymuş yağ asitlerinin irisin konsantrasyonuna olumlu etkisi vardır. Diyet ve kas aktivitesinde etkili metabolik biyobelirteç arasında bağlantı olduğu görülmektedir (34)

#### **2.4.6. İrisinle İlgili Yapılan Diğer Çalışmalar**

İrisinin ile cinsiyet, kardiyovasüker sistem, kemik metabolizması, kanser ve beyin gibi diğer alanlarda da yapılan çalışmalar mevcuttur.

Kronik dejeneratif rahatsızlığı olmayan obez kadınlarda yağ kütlesi erkeklere göre daha yüksek olduğu için kan dolaşımındaki irisin seviyeleri de daha yüksektir. BKI'ye bakılmaksızın östradiol gibi anabolik hormonların kas kütlesinde artışa neden olması irisin seviyesini arttırmaktadır (35).

Çelişkili sonuçlar olmakla beraber düşük irisin düzeyi kardiyovasküler hastalıklarda ön tanı olarak kullanılabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur. İrisin damar hastalıkları önlemede ve tedavi etmede kullanılabilmesi belirtilmiştir. İrisinin, ERK sinyal yolunun fosforilasyonunda etkili mekanizmaya sahip olduğu belirtilmektedir (7).

Meme kanserinde, sağlıklı kadınlara kıyasla hastalıktan muzdarip kadınlarda önemli ölçüde daha düşük irisin seviyeleri bulunmuştur, bir ünite irisin artışının meme kanseri olasılığını azaltabileceği bildirilmektedir. Meme kanserinde hastalığın tespiti için potansiyel biyobelirteç olabileceği belirtilmektedir (36) .

İrisinin kemik metabolizması üzerinde etkisini inceleyen hayvan deneyi çalışmasında osteoporozlu farelere irisin verilmesi kemik kaybını ve kas atrofisini önlemiştir (37).

### 3. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yakın dönemde işlevi keşfedilen irisin hormonu metabolizmada farklı etkiler göstermektedir. Obezite, T2DM, metabolik sendrom gibi oldukça sık rastlanan metabolik bozukluklarda irisin etkisini net olarak çözümlenebilmesi hastalıkların önlenmesi ve tedavisi açısından umut olmaktadır. Kas dokuda bulunan irisin egzersizle indüklenmesi sonucu dolaşıma katılarak hedef organ ve dokulara etki etmektedir. Egzersiz tipi, şiddeti, süresi gibi faktörler ile deney grubunu insan ya da fare olması irisin seviyesinde etkilidir. Bu yüzden yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar yer almaktadır. Net bir ifadeye ulaşılabilmesi için daha fazla insan klinik çalışmalarına yer verilmelidir.

Dolaşıma katılan irisin adipoz dokuya ulaşarak beyaz yağ hücrelerinin UCP1 miktarını arttırmasıyla kahverengi yağ işlevine dönüşmesini sağlamaktadır. Bu durumda daha fazla enerji depolanmasının önüne geçilmektedir. İrisin adipoz dokuda da yer aldığı için obez bireylerdeki değişimi ve etkisi dikkat çekmektedir. Genellikle adipoz doku kütle fazlalığı sebebiyle obezite de irisin seviyesi yüksekliğine karşın obezite ile beraber görülen kronik hastalıklar, beslenme ve fiziksel aktivite gibi faktörler etkisiyle çelişkili sonuçlar da yer almaktadır. Kronik hastalıklar, diyet, fiziksel aktiviteyi de içeren daha kapsamlı çalışmalarda irisinin nasıl etkilendiği ve metabolizmayı nasıl etkilediğine dair araştırmalar yer almalıdır. Küreselleşen sağlık sorunlarına farklı bir yaklaşım sağlayan irisin çelişkili sonuçlarla beraber üstünde durulması gereken bir hormondur. Daha uzun soluklu ve kompleks çalışmalar yapılarak elde edilen sonuçlar desteklenmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Lanas F, Bazzano L, Rubinstein A, et al. Prevalence, distributions and determinants of obesity and central obesity in the Southern Cone of America. *PLoS One* 2016, 11,10.
2. So B, Kim HJ, Kim J, Song W. Exercise-induced myokines

in health and metabolic diseases. *Integrative Medicine Research* 2014, 3,172–179.

3. Aydın S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides* 2014, 56,94-110.
4. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012, 48,463-468.
5. Elsen M, Raschke S, Eckel J. Browning of white fat: does irisin play a role in humans? *Journal of Endocrinology* 2014, 222, 25–38.
6. Arhire LI, Mihalache L, Covasa M. Irisin: A hope in understanding and managing obesity and metabolic syndrome. *Frontiers in Endocrinology* 2019, 10,524.
7. Martinez Munoz IY, Camarillo Romero ES et al. Irisin a novel metabolic biomarker: present knowledge and future directions. *Hindawi International Journal of Endocrinology* 2018.
8. Arıkan Ş, Akın G. İrisin ve egzersiz. *Türk Spor Bilimleri Dergisi* 2019, 2 , 106-114.
9. Kartinah TN, Sianipar RI. The effects of exercise regimens on irisin levels in obese rats model: comparing high-intensity intermittent with continuous moderate-intensity training. *BioMed Research International* 2018.
10. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE et al. FND5 and irisin in humans. I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012, 61, 1725-1738.
11. Huh JY, Mougios V, Skraparlis A, Kabasakalis A, Mantzoros CS. İrisin in response to acute and chronic whole-body vibration exercise in humans. *Metabolism* 2014, 63, 918-921.
12. Blüher S, Panagiotou G, Petroff D, Markert J, Wagner A, Klemm T, et al. Effects of a 1 year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. *Obesity* 2014, 22(7), 1701-1708.
13. Shirvani H, Rahmati Ahmadabad S. Irisin interaction with adipose tissue secretions by exercise training and flaxseed oil supplement. *Lipids in Health and Disease* 2019,18(15).
14. Castillo Quan JI. From White to Brown fat through the PGC-1 $\alpha$ -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Disease Models & Mechanisms* 2012,3, 293-295.
15. Benedini S, Dozio E, Invernizzi PL, Vianello E, Banfi G, Terruzzi I, et al. Irisin: A potential link between physical exercise and metabolism-an observational study in differently

trained subjects, from elite athlete to non-athlete people. *Hindawi Journal of Diabetes Research* 2017, 7.

16. Arıkan Ş, Revan S, Balcı ŞS, Şahin M, Serpek B. Effect of training on plasma irisin, leptin and insulin levels. *International Journal of Applied Exercise Physiology* 2018,7(2), 1-8.

17. Crujeiras AB, Zulet MA, Lopez Legarrea P, de la Iglesia R, Pardo M, Carreira MC, et al. Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. *Metabolism* 2014, 63,520– 531

18. Glück M, Glück J, Wiewióra I M, Rogala B, Piecuch J. Serum irisin, adiponin, and preptin in obese patients 6 months after bariatric surgery. *Obesity Surgery* 2019, 29, 3334–3341.

19. Shim YS, Kang MJ, Yang S, Hwang IT. Irisin is a biomarker for metabolic syndrome in prepubertal children. *Endocrine Journal* 2018, 65,23– 31.

20. Huang W, Liu Y, Xu H, Zhu H, Guan J, Yi H, Zou J. Association of the serum irisin level with obstructive sleep apnea: a body mass index- and physical activity-matched study. *Endocrine Journal*,2019, EJ19,0590.

21. Jia J, Yu F, Wei WP, Yang P, Zhang R, Sheng Y, Shi QY. Relationship between circulating irisin levels and overweight/obesity: A meta-analysis. *World Journal of Clinical Cases* 2019, 7(12), 1444-1455.

22. İnce İ. Metabolik bozukluklara karşı egzersiz ile ilişkili yeni bir miyokin: irisin. *Türk Spor Bilimleri Dergisi* 2020,3(1),44-50

23. Haddad HE, Sedrak H, Naguib M, Yousief E, Ibrahim DR, Rasha M, Samiel A, Hamdy A. Irisin level in type 2 diabetic patients and its relation to glycemic control and diabetic complications. *International Journal of Diabetes in Developing Countries* 2019,39(4),641–646

24. Zhang W, Chang L, Zhang C, et al. Central and peripheral irisin differentially regulate blood pressure. *Cardiovascular Drugs and Therapy*.2015,29(2) ,121–127.

25. Shoukry A, Shalaby SM, et al. Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology* 2016,68(7),544-556

26. Faienza MF, Brunetti G, Sanesi L, et al. High irisin levels are associated with better glycemic control and bone health in children with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2018,141, 10–17.

27. Espes D, Lau J, Carlsson OP. Increased levels of irisin in people with long-standing type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2015,32(9), 1172–1176.

28. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Current Hypertension Reports* 2018, 20,12

29. Cao RY, Zheng H, Redfearn D, Yang J. FNDC5: A novel player in metabolism and metabolic syndrome. *Biochimie* 2019, 158, 111-116.

30. Bozyel S, Bozyel Çalışkan E, Arkan T, Şengül E. Metabolik sendromlu hastalarda serum irisin düzeyi ile kardiyovasküler risk faktörleri ve insülin direnci parametreleri arasındaki ilişki. *Kocaeli Medicine Journal* 2018,7 (3),184-191.

31. Kang YS, Kim JC, Kim JS, Hyun Kim S. Effects of swimming exercise on serum irisin and bone fndc5 in rat models of high-fat diet-induced osteoporosis. *Journal of Sports Science and Medicine*,2019,18, 596-603.

32. Koa BJ, Hee Parka K, Shine S, Zaichenkoa L, Davisf CR, Crowellf JA, Jounge H, Mantzorosa CS. Diet quality and diet patterns in relation to circulating cardiometabolic biomarkers. *Clinical Nutrition* 2016, 35(2), 484–490

33. de Macedo SM, Lelis DF, Mendes KL, Fraga CAC, Brandi IV, Feltenberger JD, et al. Effects of dietary macronutrient composition on fndc5 and irisin in mice skeletal muscle. *Metabolic Syndrome And Related Disorders*. 2017,15(4),161-169.

34. Osella AR, Colaiani G, Correale M, Pesole PL, Bruno I, Buongiorno C, Deflorio V, Leone CM et al. Irisin serum levels in metabolic syndrome patients treated with three different diets: a post- hoc analysis from a randomized controlled clinical trial. *Nutrients* 2018, 10, 844.

35. Fukushima Y, Kurose S, Shinno H, et al. Relationships between serum irisin levels and metabolic parameters in Japanese patients with obesity. *Obesity Science & Practice*,2016, 2(2), 203–209.

36. Moon HS ve Mantzoros CS. Regulation of cell proliferation and malignant potential by irisin in endometrial, colon, thyroid and esophageal cancer cell lines. *Metabolism*,2014,63(2),188-193.

37. Colaiani G, Mongelli T, Cuscito C, et al. Irisin prevents and restores bone loss and muscle atrophy in hind-limb suspended mice. *Scientific Reports*, 2017, 7(1),2811.