

**Meltem KIZIL** <sup>1, a</sup><sup>1</sup> Fırat Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
Fizyoloji Ana Bilim Dalı,  
Elazığ, TÜRKİYE<sup>a</sup> ORCID: 0000-0001-6547-6809

## İrisin ve Fizyolojik Fonksiyonları

Hem miyokin hem de adipokin ailesinin önemli bir üyesi olarak tanımlanan irisinin bir egzersiz hormonu olduğu yapılan çalışmalarda ifade edilmektedir. İrisin hormonu, fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) proteininin proteolitik ürünü olup, egzersiz sayesinde beyaz yağ dokularını kahverengi yağ dokularına dönüştürerek, enerji harcamasını artırmakta ve ısı üretimine neden olmaktadır. Obezite, tip 2 diyabet gibi birçok metabolik hastalığın önlenmesinde, malign tümörler de dahil birçok sistemik hastalıkta ve merkezi sinir sistemi üzerinde koruyucu etkilerinin olabileceği bildirilmektedir. İrisinin bir egzersiz hormonu olduğu ifade edilmekle birlikte farklı denekler üzerinde, farklı zaman dilimlerinde, farklı egzersiz tipleri uygulanarak yapılan farklı çalışmalarda irisinin çelişkili sonuçlara neden olduğu ifade edilmektedir. Bu nedenle hem irisin ve egzersiz arasındaki etki mekanizmasının hem de irisinin metabolik hastalıklar ve merkezi sinir sistemi üzerindeki rollerinin tam olarak aydınlatılması amacıyla çalışmalar günümüzde devam etmektedir. Bu derlemede enerji metabolizması ve egzersiz ile ilişkili olduğu öne sürülen irisin hormonu hakkında bilgi verilmiş ve yapılan çalışmalar özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** *İrisin, miyokin, adipokin, egzersiz, FNDC5*

### İrisin and Its Physiological Functions

It is stated in studies that irisin, which is defined as an important member of both myokine and adipokine family, is an exercise hormone. The irisin hormone is the proteolytic product of fibronectin type III domain 5 (FNDC5) protein, and it transforms white adipose tissues into brown adipose tissues through exercise, increases energy expenditure and causes heat production. It has been reported that it may have protective effects on the central nervous system and may play roles in the prevention of many metabolic diseases such as obesity and type 2 diabetes, in many systemic diseases including malignant tumors. Although it is stated that irisin is an exercise hormone, it is stated that irisin causes conflicting results in different studies on different subjects, at different time periods, by applying different exercise types. For this reason, studies continue today in order to fully elucidate both the mechanism of action between irisin and exercise and the role of irisin on metabolic diseases and the central nervous system. In this review, information about the irisin hormone, which is claimed to be associated with energy metabolism and exercise, is given and the studies are summarized.

**Key Words:** *Irisin, myokine, adipokine, exercise, FNDC5*

### Giriş

Organizmadaki en büyük enerji kaynağı yağ dokusu olup, günümüzde yağ dokusunun sadece enerji deposu olarak görev yapmadığı, aynı zamanda çeşitli sitokin ve hormonlar sentezleyerek endokrin bir organ gibi çalıştığı bilinmektedir (1). Vücuttaki yağ dokusunun fiziksel koruma, enerji dengesi, enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, ısı üretimi fonksiyonlarının yanında, adipositlerden salgılanan bazı proteinlerin (adipokinler) otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu belirtilmektedir. Ayrıca immün cevapta, kan dolaşımında, steroid metabolizmasında ve vücut dengesinde etkili rol oynadıkları da bilinmektedir (2). Yağ hücreleri beyaz ve kahverengi olarak ayrılmaktadır. Beyaz yağ dokusu, en büyük enerji deposudur ve enerji homeostazisi için oldukça önemlidir. Yağ depolamanın yanı sıra irisin gibi birçok moleküllü sentezler ve salgılar (3). Kahverengi yağ doku ise bol damarlı olup yüksek metabolik aktiviteye ve zengin mitokondriye sahiptir. Kahverengi yağ dokunun yeni doğanlarda vücut ısısının düşmesine karşı koruyucu olabileceği de belirtilmektedir (4,5).

İrisin, Boström ve ark. tarafından 2012 yılında keşfedilmiş 112 aminoasitten oluşan polipeptid yapılı bir hormondur. Beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna çevirerek enerji harcanmasını sağlayan irisin, sistematik egzersiz yapıldığında, kişiyi metabolik hastalıklardan koruyan ve egzersizle iskelet kasından salınan bir proteindir (6). İrisinin ana kaynağı iskelet kası ve yağ dokusu olup, kalp dokusu, intrakraniyal arterler, miyelin kılıf, nöral hücreler, optik sinir, ovaryumlar, purkinje hücreleri, rektum, dil, mide, testisler ve tükürük bezlerinden salınmaktadır (7). İrisin serebrosipinal sıvı, beyin dokularının astrositleri, mikroglia ve nöronlarından da eksprese edilmektedir (8). İskelet kasından salınan irisin otokrin, parakrin ve endokrin etkili bir hormondur (9). İrisinin, kaslarda fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) olarak adlandırılan bir membran proteini olduğu, bu proteinin dolaşıma proteoliz sonrası salındığı anlaşılmış ve FNDC5 proteininin proteolitik ürününe irisin adı verilmiştir. FNDC5 proteini irisinin prokürsörü olarak da isimlendirilmektedir (7). FNDC5 gen ekspresyonunun artması, enerji

### Yazışma Adresi Correspondence

**Meltem KIZIL**  
Fırat Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
Fizyoloji Ana Bilim Dalı  
Elazığ – TÜRKİYE

mkizil@firat.edu.tr

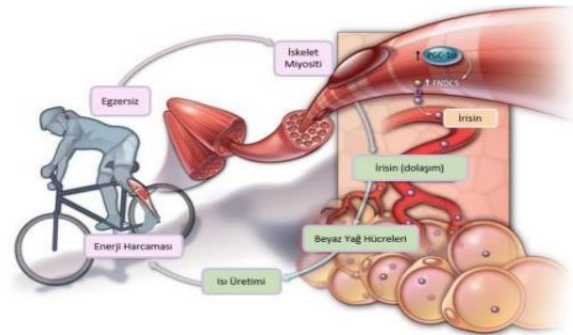
harcanmasını sağlayan ve egzersiz ile uyarılan kas tabakasından salınan peroksizom proliferatör ile aktive reseptör gama koaktivatör 1-alfa (PGC-1 $\alpha$ ) ile doğrudan ilişkilidir. FNDC5, PGC-1 $\alpha$ 'nın hedef proteinlerinden birisidir. Soğuk uygulaması ve egzersizden sonra, kastaki PGC-1 $\alpha$  ekspresyonunun FNDC5 ekspresyonunu artırdığı böylece plazma irisin konsantrasyonunun arttığı ifade edilmektedir (10). İrisin seviyesindeki artış kahverengi yağ dokusunda ve mitokondriyal bir protein olan uncoupling protein 1 (UCP1) ekspresyonunda artışa neden olur (6). Mitokondriyal UCP1 pompaları artan beyaz yağ dokusu hücreleri, bej yağ dokusu olarak adlandırılmaktadır. Bu hücreler kahverengi yağ dokusu hücreleri gibi çalışarak termogenezi sağlarlar (7). PGC-1 $\alpha$  biyolojik sistemlerde enerji metabolizmasının programlanmasına aracılık eder. PGC-1 $\alpha$  aynı zamanda birçok hücre tipinde oksidatif metabolizma ve mitokondriyal biyogenezi kontrol eder. Kas dokusunda PGC-1 $\alpha$  ekspresyonu ve muhtemelen salınımı ile ilişkili olan FNDC5, IL-15, vascular endothelial growth factor (VEGF $\beta$ ), lösin açısından zengin alfa-2-glikoprotein 1 (Lrg1) ve metalloproteinaz inhibitörü 4 (TIMP4) olmak üzere beş çeşit protein vardır (6, 7). FNDC5, kahverengi yağ dokusundan Elov 13, Cox 7ave, Otop1 gibi genlerin ekspresyonunu artırırken, beyaz yağ dokusunun ürünü olan leptin salınımını azaltır (6). İrisinin esas fizyolojik rolü, kan dolaşımından beyaz yağ dokuya geçerek, beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürerek yağ yıkımına neden olmasıdır. Kahverengi yağ dokusunda yağ yıkımı sırasında gerçekleşen olay ATP sentezi değil, ısı oluşumdur. ATP sentezini içermeyen bu biyokimyasal olay, kahverengi adipoz dokudaki UCP1 miktarlarının yükselmesinden kaynaklanmaktadır (6). Oluşan bu ısı, muhtemelen bebeklerde olduğu gibi yetişkinlerde de vücut ısısını düzenlemeye yardım eder. Kahverengi yağ doku hücrelerinin mitokondriyalinin iç zarında bulunan integral membran proteini, UCP1'in doğal bir reaktifidir (11, 12). İrisin tarafından 25 kat yükseltilmiş olan UCP1, protonların ATP-sentaz kompleksinden geçmeden zarlar arası boşluktan matrise dönmeye için bir yol sağlar. Üretilen serbest enerji ATP tarafından yakalanamaz çünkü UCP1, ATP sentezinin solunum sürecini ayırır (6). Bu olay solunumu uyarır ve sistem proton gradyanını düzeltmek için daha fazla yakıt oksitler ve daha fazla proton pompalar (11, 13). Bu koşullar altında oksijen kullanımı hızlı olduğu için serbest enerji, ısı olarak açığa çıkar (12, 14). Böylece vücut ısısı artar ve kilo kaybına izin verir (6,13). Bu süreç, sıcakkanlı hayvanlarda vücut ısısının korunmasına katkıda bulunur (15). Lipit dokusunda ayrılan UCP1 miktarını artıran ve termogenezi indükleyerek kilo kaybına ve enerji tüketimine neden olan irisindir (6).

İrisin, enerji harcanmasını aktive etmek ve ısı açığa çıkışı artırarak hücre içinde iki yolla etki eder. İlk yolda, irisin hormonu reseptörüne bağlandığında, lipolizi aktive eden siklik adenosin mono fosfat (cAMP)-protein kinaz A (PKA)-hormon sensitif lipaz (HSL)/perilipin yolağı aktive olur. Öncelikle hücre membranındaki adenilat siklaz enzimi aktive olur ve hücre içinde cAMP artışı gerçekleşir. Artan cAMP protein kinazı aktive

ederek hormona duyarlı lipazın aktive edilmesini sağlar. Aktive olan hormona duyarlı lipaz etkisi ile lipoliz ve enerji harcanması artar. İkinci yolda ise irisin nükleusu bilinmeyen bir şekilde uyarır. UCP1 ekspresyonunu artırarak elektron transport sisteminde ATP üretimini azaltır ve ayırıcı gibi etki ederek ısı üretimini artırır. UCP1'in ekspresyonunun artması ve dolayısıyla ısı üretiminin artması insülin rezistansı olan bireylerde ve obezlerde glikoz/yağ metabolizması açısından enerji harcanmasını sağlayan etkili bir durumdur (16).

İrisin termojenik etkili olduğu için, yağ kütlelerinin azaltılmasında önemli bir rol oynadığı ifade edilmektedir (6). İrisin seviyeleri kilo kaybı ile düştüğü için, dolaşımdaki irisin seviyelerinin vücut yağ kütlelerinin bir göstergesi olabileceği de öne sürülmektedir (17). Bebeklerde kahverengi yağ dokusunun vücut ısısının düzenlenmesine katkıda bulunduğu bilinmesine rağmen (18), irisin hormonu bulununcaya kadar yetişkin fizyolojisindeki işlevi tam olarak anlaşılamamıştır. Ayrıca, egzersizin gıda alımını azaltmadığı, ancak yağ ve kalori yaktığı yaygın olarak bilinmesine rağmen, irisin bulununcaya kadar bu olayın moleküler mekanizması aydınlatılamamıştır (6). Bu nedenle, irisin izolasyonunun metabolik olayları büyük ölçüde açıklamaya yardımcı olabileceği ifade edilmektedir (14).

Son yıllarda, irisinin yağ dokusu üzerindeki etkilerinin yanı sıra kas dokusu üzerinde de pozitif etkilerinin olduğu belirtilmektedir. İrisin, kas dokuda protein sentezini artırmakta ve kas büyümesini uyarmaktadır. Yeni ortaya konulan bu özelliği, irisinin kas aktivitesi ve kas gücünün artırılmasına yani kas gelişiminde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. İrisin hormonu enerji tüketimini artırarak kilo kaybına, yağ kütlelerinin azalmasına ve beraberinde glikoz homeostazının iyileşmesine ve insülin duyarlılığının artmasına neden olmaktadır (6, 19). Bu nedenle anti-obezite ve anti-diyabetik etkiden sorumlu olduğu düşünülmektedir (20). İrisin seviyesi egzersiz, yaş, cinsiyet, obezitede kas kütlesi ve soğuğa maruz kalma gibi çeşitli faktörlerden etkilenmekte, metabolik hastalıklar ve egzersizle iyileşen diğer bozukluklar için terapötik bir protein olarak düşünülebilmektedir (6). İrisinin bir egzersiz hormonu olduğu birçok literatürde (21, 20) ifade edilmekte ve akut egzersiz programlarına yanıt olarak irisinin, çeşitli egzersiz uygulamaları (yüzme, tüm vücut titreşimi egzersizleri, direnç egzersizi vb.) sonrasında arttığı (22, 23) belirtilmektedir.

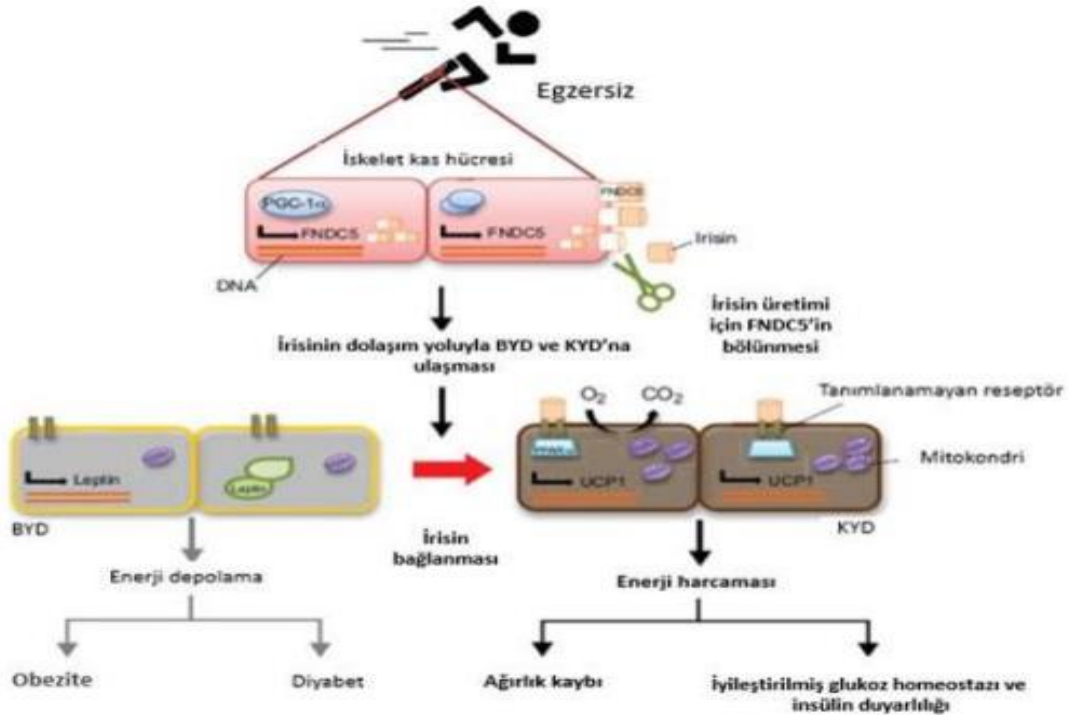


Şekil 2. Egzersiz yoluyla irisin salınımı (24)

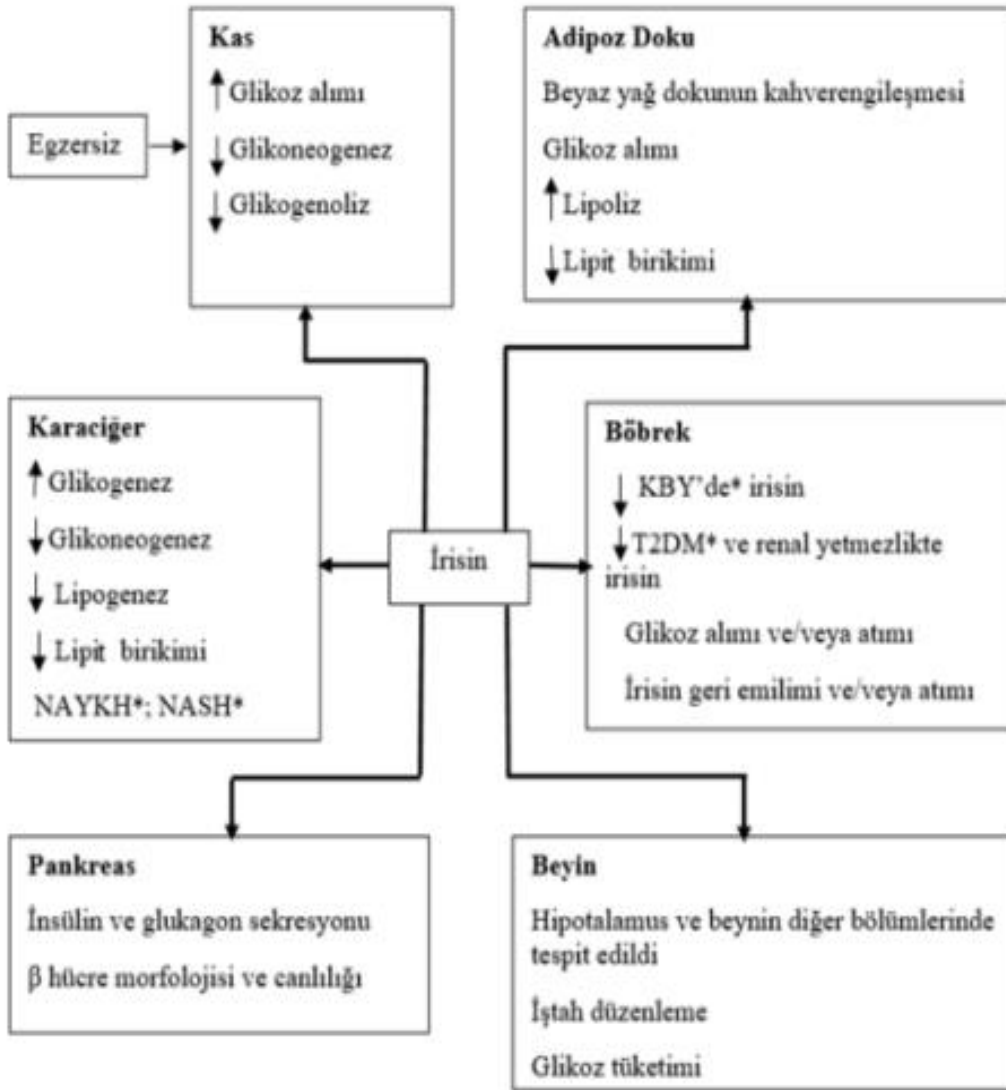
Aerobik egzersizin irisin seviyesine etkisini araştırmak için 7 erkek 4 kadın gönüllüye aerobik antrenman yaptırılan bir çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, çalışmanın 54. dakikasında irisin seviyesinin artış gösterdiği, 90. dakikada 54. dakikaya göre azaldığı, istirahat döneminde ise başlangıç seviyesinin altına düştüğü ifade edilmektedir (25). Öte yandan başka çalışmalarda düşük yoğunlukta yapılan aerobik egzersizin irisin seviyesini arttırdığı ve aerobik antrenmanın metabolik fonksiyonları ve yağ metabolizmasını iyileştirdiği bildirilmektedir (26, 27). Yaş, antropometri, hormonal yapı ve kas kitlesinin insanlarda irisin salınımına daha fazla etkisinin olduğu öne sürülmektedir. Aynı zamanda irisin seviyesinin sporcularda obezlerden daha yüksek seviyede bulunduğu ve akut egzersizin FNDC5 ile dolaşımdaki irisin miktarını arttırdığı ifade edilmektedir (28). Yapılan bir çalışmada akut egzersizin irisin seviyesini değiştirmede, uzun süreli yapılan egzersizin (16 hafta) irisin seviyesini arttırdığı, sporcuların sedanterlerden daha yüksek irisin seviyesine sahip olduğu bildirilmektedir (29). Wrann ve ark. (30) tarafından yapılan çalışmada egzersizin irisin salınımını arttırdığı ifade edilirken, Pekkala ve ark. (31) 'nın yapmış olduğu çalışmada egzersizin FNDC5 ve irisin üzerindeki etkilerinin tutarlı olmadığı ve sağlıktaki rollerinin sorgulanabilir olduğu, ayrıca düzenleyici mekanizmalar üzerine daha fazla çalışma yapılması gerektiği belirtilmektedir. Akut ve kronik formdaki egzersizin dolaşımdaki irisin seviyelerini ve iskelet kası FNDC5 gen ekspresyonunu modüle etmede etkili olmadığı bununla birlikte, egzersiz eğitimi tarafından kazanılan kas kütlesi ve kuvvet ile birlikte daha yüksek serbest yaşayan bir

ambulatuvar aktivitenin pozitif metabolik sonuçlarının, dolaşımdaki irisin seviyeleri ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (32). Yapılan bir çalışmada dolaşımdaki irisin düzeylerinin gün içerisinde yaklaşık %29'luk bir dalgalanma ile gece-gündüz ritmi gösterdiği ve irisin düzeylerinin sabah 06.00'da en düşük akşam 21.00'de ise en yüksek değerlerine ulaştığı ifade edilmektedir. İrisin düzeylerinde gözlenen gece-gündüz ritmi bu hormonun kortizol ve melatonin hormonları gibi sirkadyen bir ritme sahip olabileceğini göstermektedir (33). Kronik egzersiz eğitiminin dolaşımdaki irisin seviyelerinde önemli bir düşüşe yol açtığı (34) egzersizin yapıldığı günün saatine bağlı olarak irisin salınımında olası farklılıkların ortaya çıkabileceği ve bunun sonucunda bu etkilerin gözlenebileceği ileri sürülmektedir (35). Egzersiz yaparken doğal olarak kaslarda üretilen irisin, malign tümörler de dahil birçok sistemik hastalıkta koruyucu etkileri olduğu ifade edilmektedir (36, 37). Meme kanserinde daha düşük irisin seviyelerinin olduğu irisin düzeyindeki artışın meme kanseri olasılığını azaltabileceği bu nedenle hastalığın tespitinde kullanılabilir bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmektedir (38). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda irisin hormonu düzeyinin çok düşük olduğu ve hastalık ilerledikçe hormon düzeyinin daha fazla düştüğü, irisin hormon düzeyinin böbrek fonksiyonları ve insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği ifade edilmektedir (39).

İrisin hormonunun hücre içinde p38 mitoz aktive edici kinazları fosforilleyerek, hücre dışı sinyal ilişkili kinazı (ERK) aktive ederek kilo kaybına neden olduğu ve glukoz homeostazını sağladığı böylece obezite ve Tip 2 diyabeti önlediği bildirilmektedir (40).



Şekil 3. İrisin İle Obezite-Diabetes Mellitus İlişkisi (41)



**Şekil 4.** İrisin glikoz homeostazı üzerine etkisi (42)

\*NAYKH: Nonalkolik Karaciğer Yağlanması Hastalığı, NASH: Nonalkolik Steatohepatit Hastalığı, T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

İrisin enerji harcamasını, glikoz alımını ve glikojenolizi artırarak; glikoneogenez, adipogenez ve lipit birikimini azaltarak, glikoz homeostazı ve insülin duyarlılığı üzerinde olumlu rol oynamaktadır (42). Bu etkisini iskelet kasında insülin reseptörlerinin duyarlılığını artırması, pankreastaki  $\beta$  hücrelerinin aktivitesine katkıda bulunması ve beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü sağlama mekanizmasıyla gerçekleştirilmektedir (43).

Androjen reseptöründen bağımsız olarak yüksek dozda irisin hormonunun uygulanmasına bağlı olarak irisinin hücre ömrünü azalttığı bu nedenle de bu hormonun antikanser peptit olabileceği öne sürülmektedir (44). Miyokard infarktüsünde kalp dokusunda irisin düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada, miyokard infarktüsünden bir-dört saat sonra irisin hormonu sentezinin düştüğü ve bu düşüşün diagnostik

bir belirteç olarak kullanılabileceği ifade edilmektedir (45). Obez ve aynı zamanda tiroid hastalığı olan hastalarda hipotiroid grubunun irisin hormonu seviyelerinin daha yüksek olduğu, tüm bireylerde irisin düzeylerinin tiroid stimulan hormon (TSH) ile pozitif, serbest T4 ile negatif ilişkili olduğu bildirilmektedir (46).

İrisinin, iskelet kası ve yağ doku üzerindeki etkilerinin yanı sıra merkezi sinir sistemi üzerinde de rolü olabileceği bildirilmektedir. FNDC5'in bir üst basamağı olan PGC-1 $\alpha$ 'nın beyinde yararlı etkilerinin olduğu belirtilmektedir (47,48). Egzersizin beyin üzerindeki etkilerinin en çok hipokampusta ve beynin öğrenme ve hafıza ile ilgili bir parçası olan dentat girusta belirgin olduğu ifade edilmektedir (30). Deneysel çalışmalar irisinin merkezi sinir sisteminde antidepresan (49), motor performansı artırma (50), nöroproteksiyon ve hipokampal nörojenesis (51) gibi etkilerinin olabileceğini

de ileri sürmektedir. Düzenli aerobik egzersiz yapılmasının azalmış anksiyete ve artan irisin seviyeleri ile ilişkili olduğu ayrıca egzersiz uygulamasının periferik irisin seviyesinde artışa neden olduğu ve bunun da beyni doğrudan etkilediği ifade edilmektedir (52). Sıkıntı bozukluğu olan hastaların daha düşük irisin seviyelerine sahip olduğunu bildirilmektedir (53). Yapılan bir çalışmada depresif benzeri davranışların, irisin enjeksiyon tedavisi ile tersine çevrildiği ve irisinin antidepresan benzeri etkilere aracılık etmedeki potansiyel rolü için kanıt sağlayabileceği öne sürülmektedir (49). İrisinin antidepresan benzeri davranış göstermesinin nedeninin beynin prefrontal korteksindeki enerji metabolizması üzerindeki etkileriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (54). Amyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalarında yapılan çalışmada, dolaşımdaki irisin düzeylerinin sağlıklı kontrollerden yaklaşık dört kat daha fazla olduğu ve bu durumun özellikle hipermetabolik durumu olan hastalar için geçerli olduğu bildirilmektedir (55). Egzersizi takiben irisin sentezinin, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3) sinyali yoluyla, hipokampal proliferasyonu artırarak Alzheimer risklerinin azalmasına katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir. Hem irisin ve FNDC5 hem de PGC-1 $\alpha$ , Alzheimer hastalığının patogenezinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (49). PGC-1 $\alpha$ 'nın, nörolojik bozuklukların erken aşamalarında enerji metabolizmasının önemli bir denetleyicisi olduğu bildirilmektedir (47). İrisinin iskemik inmenin tedavisi ve önlenmesinde de umut verici bir ajan olabileceği belirtilmektedir. Protein kinaz B (AKT) ve extracellüler signal-regulated kinases 1 and 2 (ERK1/2) sinyal yollarının aktivasyonu nöronal yaralanmaya karşı koruma sağladığı ileri sürülmektedir. İskemiye bağlı nöronal hasarı azalttığı için irisinin nöroprotektif bir ajan olduğu düşünülmektedir (56). Deneysel Alzheimer modelinde düzenli egzersizin hafızayı artırabileceği ve FNDC5/irisin seviyelerinin kaybını hafifletebileceği ve

irisinin nöronların amiloid- $\beta$  oligomerlere bağlanmasını engelleyebileceği (57), plazma irisin seviyelerinin nörolojik eksiklik skoru, plazma TNF- $\alpha$ , plazma IL-6 konsantrasyonları ve beyin enfarktüs hacmi ile negatif ilişkili olabileceği ifade edilmektedir (56). İrisinin Alzheimer hastalığında hipokampus üzerine egzersizin nöroenez etkisine (58), Parkinson ve diğer bazı nörodejeneratif hastalıklarda olumlu etkilere aracılık edebileceği de düşünülmektedir (59, 60). İrisinin fizyolojik konsantrasyonları (5-10 nmol/l) hipokampal nöronal hücre çoğalması üzerinde herhangi bir etkiye sahip değilken, farmakolojik konsantrasyonlarda (50-100 nmol/l) proliferasyon düzeyini arttırdığı ve hipokampal nöroenezin irisin tarafından doz bağımlı olarak düzenlendiği belirtilmektedir (51).

## Sonuç

FNDC5 proteininin keşfedilmesiyle birlikte bu proteinin yapısal özellikleri araştırılmış ve aslında aktif formunun FNDC5 proteininin proteolitik ürünü olan irisin olduğu belirlenmiştir. İrisinin başta kas ve yağ doku olmak üzere birçok dokudan sentezlendiği bildirilmiştir. İrisin parakrin, otokrin ve endokrin etkileri olduğu için hormon olarak adlandırılmıştır. İrisin hormonu metabolizmada farklı etkiler göstermektedir. Bu nedenle insülin direnci, obezite, Tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıkların yanı sıra iskemi, Alzheimer, Parkinson, ALS gibi merkezi sinir sistemi hastalıklarının önlenmesi ve tedavisi açısından umut olmaktadır. Egzersizle uyarılarak dolaşıma katılan irisin, hedef organ ve dokulara etki etmektedir. Egzersizin tipi, şiddeti, süresi gibi faktörler ile deney grubunun insan ya da fare olması ve irisinin sirkadiyen ritme sahip olması gibi sebepler irisin seviyesinde etkili olduğu için yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle konunun tam olarak açıklığa kavuşturulabilmesi için daha fazla klinik çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity* 2006; 14: 242-249.
2. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2003; 3: 705-713.
3. Dua A, Hennes MI, Hoffmann RG, et al. Leptin: A significant indicator of total body fat but not of visceral fat and insulin insensitifiy in African-American women. *Diabetes* 1996; 45: 1635-1637.
4. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: Function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84: 277-359.
5. Van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009; 360: 1500-1508.
6. Boström P, Wu J, Jedrychowski, M.P, et al. A PGC1- $\alpha$  dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463-468.
7. Aydın S. Three new players in energy regulation: Preptin, adropin and irisin. *Peptides* 2014; 56: 94-110.
8. Albayrak S, Atçı IB, Kalaycı M, et al. Effect of carnosine, methylprednisolone and their combined application on irisin levels in the plasma and brain of rats with acute spinal cord injury. *Neuropeptides*, 2015; 52: 47-54.
9. Irving BA, Still CD, Argyropoulos, G. Does Irisin have a brite future as a therapeutic agent in humans? *Current Obesity Reports* 2014; 3: 235-241.
10. Panati K, Suneetha Y, Narala VR. Irisin/FNDC5--An updated review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 689-697.
11. Jastroch M, Divakaruni AS, Mookerjee S, Treberg JR, Brand MD. Mitochondrial proton and electron leaks. *Essays Biochemistry* 2010; 47: 53-67.
12. Affourtit C, Quinlan CL, Brand MD. Measurement of proton leak and electron leak in isolated mitochondria. *Methods Molecular Biology* 2012; 810: 165-182.
13. Villarroya F. Irisin, turning up the heat. *Cell Metabolism* 2012; 15: 277-278.
14. Polyzos SA, Kountouras J, Shields K, Mantzoros CS. Irisin: a renaissance in metabolism. *Metabolism*, 2013; 62: 1037-1044.

15. Aydın S, Aydın S, Kuloğlu T, ve ark. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides* 2013; 50: 13-18.
16. Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, et al. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochimica et Biophysica Acta* 2015; 1852: 1867-1875.
17. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, et al. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity – correlation with body mass index. *Peptides* 2013; 39: 125-130.
18. Lidell ME, Enerbäck S. Brown adipose tissue – a new role in humans. *Nature Reviews Endocrinology* 2010; 6: 319-325.
19. Chen JQ, Huang YY, Gusdon AM, Qu S. Irisin: A new molecular marker and target in metabolic disorder. *Lipids in Health and Disease* 2015; 14: 2-8.
20. Mahajan RD, Patra SK. Irisin, a Novel Myokine Responsible for Exercise Induced Browning of White Adipose Tissue. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2013; 28(1): 102-113.
21. Uğraş S, Özçelik O. Impact of exercise induced skeletal muscle strain on energy regulatory hormones of irisin and nesfatin-1 in sedentary males. *Turk Hij Den Biyol Derg* 2020; 77: 227-232.
22. Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, et al. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *The J Clin Endocrinol & Metabolism* 2014; 99: 2154-2161.
23. Huh JG, Siopi A, et al. Irisin in Response to Exercise in Humans With and Without Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 453-457.
24. Küçükkaraca H. Egzersiz ile D Vitamini Verilen Diyabetik Ratlarda İrisin Hormonunun Metabolik Sendrom Üzerine Etkisinin Deneysel Olarak Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Samsun, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2017.
25. Kraemer RR, Shockett P, Webb ND, Shah U, Castracane VD. A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women. *Horm Metab Res.* 2014; 46(2):150-4.
26. O'Hagan C, De Vito G, Boreham CA. Exercise prescription in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Sports Medicine* 2013; 43: 39-49.
27. Umpierre D, Ribeiro PAB, Schaan BD, Ribeiro JP. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia* 2013; 56: 242-251.
28. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 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.
29. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature*, 2012; 30: 9-10.
30. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 pathway. *Cell Metab* 2013; 18: 649-659.
31. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J Physiol* 2013; 591: 5393-5400.
32. Kurdiova T, Balaz M, Vician M, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: In vivo and in vitro studies. *J Physiol* 2014; 592: 1091-1207.
33. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Saridakis ZG, et al. Circulating irisin in healthy, young individuals: Day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 99: 3247-3255.
34. Qiu S, Cai X, Sun Z, et al. Chronic exercise training and circulating irisin in adults: A meta-analysis. *Sports Med* 2015; 45: 1577-1588.
35. Winn NC, Grunewald ZI, Liu Y, et al. Plasma irisin modestly increases during moderate and high-intensity afternoon exercise in obese females. *PLoS One* 2017; 12: e0170690
36. Shao L, Meng D, Yang F, et al. Irisin-mediated protective effect on LPS-induced acute lung injury via suppressing inflammation and apoptosis of alveolar epithelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2017; 487: 194-200.
37. Shao L, Li H, Chen J, et al. Irisin suppresses the migration, proliferation, and invasion of lung cancer cells via inhibition of epithelial to mesenchymal transition. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 485: 598-605.
38. Moon, HS, Mantzoros CS. Regulation of cell proliferation and malignant potential by irisin in endometrial, colon, thyroid and esophageal cancer cell lines. *Metabolism* 2014; 63: 188-193.
39. Ebert T, Focke D, Petroff D, et al. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur J Endocrinol* 2014;170: 501-506.
40. Zhang Y, Li R, Meng Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes* 2014; 63: 514-525.
41. Sarıoğlu B. İrisin Hormonu. Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sağlık ve Toplum Dergisi 2021;31: 59-66.
42. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 324-337.
43. Gizaw M, Anandakumar P, Debela TA. Review on the role of irisin in Insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *J Pharmacopuncture* 2017; 20: 235-242.
44. Tekin S, Erden Y, Sandal S, Yılmaz B. Is irisin an anticarcinogenic peptide? *Med Sci* 2015; 4: 2172-2180.
45. Kuloğlu T, Aydın S, Eren MN, et al. Irisin: A potentially candidate marker for myocardial infarction. *Peptides* 2014; 55: 85-91.

46. Ateş İ, Altay M, Topçuoğlu C, Yılmaz FM. Circulating levels of irisin is elevated in hypothyroidism, a case control study. *Arch Endocrinol Metab* 2016; 60: 95-100.
47. Cui L, Jeong H, Borovecki F, et al. Transcriptional repression of PGC-1 $\alpha$  by mutant huntingtin leads to mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *Cell* 2006; 127: 59-69.
48. Lin J, Wu P, Tarr PT, et al. Defects in adaptive energy metabolism with CNS-linked hyperactivity in PGC-1 $\alpha$  null mice. *Cell* 2004; 119:121-135.
49. Wang S, Pan J. Irisin ameliorates depressive-like behaviors in rats by regulating energy metabolism. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2016; 474: 22-28.
50. Zhao W, Varghese M, Yemul S, et al. Peroxisome proliferator activator receptor gamma coactivator-1alpha (PGC-1 $\alpha$ ) improves motor performance and survival in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Neurodegener* 2011; 6: 51.
51. Moon HS, Dincer F, Mantzoros CS. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines. *Metabolism* 2013; 62: 1131-1136.
52. Uysal N, Yüksel O, Kızıldağ S ve ark. Regular aerobic exercise correlates with reduced anxiety and increased levels of irisin in brain and white adipose tissue. *Neurosci Lett* 2018; 676: 92-97.
53. Szilasi ME, Pak K, Kardos L, et al. The alteration of irisin-brain-derived neurotrophic factor axis parallels severity of distress disorder in bronchial asthma patients. *Front Neurosci* 2017; 11: 653.
54. Novelle MG, Contreras C, Romero-Picó A, López M, Diéguez C. Irisin, two years later. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 746281.
55. Lunetta C, Lizio A, Tremolizzo L, et al. Serum irisin is upregulated in patients affected by amyotrophic lateral sclerosis and correlates with functional and metabolic status. *Journal of Neurology* 2018; 265: 3001-3008.
56. Li DJ, Li YH, Yuan HB, et al. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metabolism* 2017; 68: 31-42.
57. Lourenco MV, Frozza RL, de Freitas GB, et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat Med* 2019; 25: 165-175.
58. O'Bryant SE, Hobson V, Hall JR, et al. Brain-derived neurotrophic factor levels in alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2009; 17: 337-41.
59. Spiegelman BM. Banting Lecture 2012: Regulation of adipogenesis: Toward new therapeutics for metabolic disease. *Diabetes* 2013; 62: 1774-1782.
60. Erickson KI, Weinstein AM, Lopez OL. Physical activity, brain plasticity, and Alzheimer's disease. *Arch Med Res* 2012; 43: 615-621.