

İrisin ve Metabolik Etkileri

Irisin and Its Metabolic Effects: Review

Aslıhan İNCİ,^a
Serap ÜNÜBOL AYPAK^a

^aBiyokimya AD,
Adnan Menderes Üniversitesi
Veteriner Fakültesi, Aydın

Geliş Tarihi/Received: 05.01.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 04.03.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Serap ÜNÜBOL AYPAK
Adnan Menderes Üniversitesi
Veteriner Fakültesi,
Biyokimya AD, Aydın,
TÜRKİYE/TURKEY
serapunubol@yahoo.com

ÖZET Son yıllarda kahverengi yağ dokusu; metabolik sendromun bileşenleri olan obezite, insülin direnci ve Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde hedef doku olarak önem kazanmıştır. İskelet kasından ve yağ dokusundan salınan irisin, yeni keşfedilmiş bir hormondur. Beyaz yağ dokusu hücrelerini kahverengi yağ dokusu hücrelerine çevirir, böylece enerji harcanmasını sağlayarak glukoz homeostazını düzenler. Beden kitle indeksinin düzenlenmesinde indikatör bir moleküldür. Gün geçtikçe insidansı artan Tip 2 diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıklara yeni terapötik stratejiler geliştirmek ve bu hastalıkların prevalansını azaltmak için irisinin etki mekanizmasının anlaşılması yararlı olacaktır. İrisin, bir transmembran proteini olan fibronektinin Tip III domain 5'in proteolitik ürünüdür. Egzersiz ve soğuk ile stimüle olan irisin, beyaz yağ dokusu hücrelerinde bir mitokondri pompası olan ve ayırıcı protein 1 olarak adlandırılan pompaların ekspresyonunu artırır. Artan ayırıcı protein 1 ekspresyonu ile hücrede ısı üretimi artar, termogenez ve glukoz homeostazisi sağlanmış olur. İrisin hormonu, enerji harcanmasını artırıp kilo kaybına neden olduğu için metabolik hastalıkların tedavisinde umut verici olmuştur. Metabolik sendrom, obezite, Tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklarda irisin hormonunun plazma düzeyindeki değişimlerin tedaviye etkisi üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada; irisin hormonunun yapısı, etki mekanizması ve fonksiyonları anlatılmış, irisinin egzersizle ve metabolik hastalıklarla olan ilişkisi hakkında yapılmış olan çalışmalar özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Obezite; hormonlar

ABSTRACT In recent years, brown adipose tissue metabolic syndrome and constituent parts of obesity takes on a new significance on target tissue in treatment of insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus. Irisin, which swings from skeletal muscle and adipose tissue, is newly discovered hormone, it changes to brown adipose tissue cells from white adipose tissue cells and regulates glucose homeostasis by increasing energy expenditure. It is an indicator molecule which regulates body mass index. It is useful to understand the mechanism of irisin because of decreasing these diseases's prevalence and improving new therapeutic strategies to diseases such as diabet and obesity which increase incidence day by day. Irisin hormone which is proteolytic production of transmembrane protein called fibronectin type III domain. Irisin, which is stimulated by exercise and cold, increases expression mitochondrial pump on white adipose tissue cell that called uncoupling protein 1. Thermogenesis and glucose homeostasis is provided by heat production increases with overexpression of uncoupling protein 1 in the cell. Irisin hormone promises on treatment of metabolic diseases because of increasing energy expenditure and weight loss. Numerous studies have been made about plasma level of irisin hormone on metabolic syndrome, obesity, Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases effects on treatment. In this review; structure, function and effects of irisin hormone are described and its relation with exercise and other metabolic diseases are summarized.

Key Words: Obesity; hormones

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2016;11(1):15-21

doi: 10.5336/endocrin.2016-49995

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

İrisin beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna çevirerek enerji harcanmasını sağlayan termojenik bir proteindir. 2012 yılında Boström ve ark., sistematik egzersiz yapıldığında, kişiyi metabolik hastalıklardan ko-

ruyan ve egzersiz sonrası iskelet kasından salınan bir protein keşfetmişlerdir.¹ Bu bir membran proteini olup fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) olarak adlandırılmış ve bu proteinin dolaşıma proteoliz sonrası salındığı anlaşılmıştır. FNDC5 ayrıca, fibronektin tip III tekrarlarını içeren protein 2 (FRCP2) ve Pep olarak da adlandırılmaktadır.^{2,3} FNDC5 proteininin proteolitik ürününe irisin adı verilmiştir. İskelet kasından salınan irisin otokrin, parakrin ve endokrin etkili bir hormondur.⁴ İrisin hormonunun adı mitolojik kahraman olan İris'ten gelmektedir.⁵

İRİSİNİN YAPISI

İrisin; Boström ve ark. tarafından ilk kez kas dokudan izole edilmiş, 12 kDa ağırlığında ve 112 amino asitten oluşan glukoprotein yapıları bir hormondur.¹ İrisin; FNDC5 molekülünün proteolitik bir ürünüdür. Bu reseptör uygun membrana bağlanmayı sağlayan, daha sonra bölünecek olan bir N-terminal sinyal sekansı içermektedir. Bu sinyal sekansını N-terminal FNIII benzeri alan ve esnek C-terminal kuyruk içeren irisin domainini takip eder. İrisin domaini, kısa bir transmembranel bölge ile sitozolik bölgeye bağlıdır. İrisin domaininin matür FNDC5'in proteolitik bir ürünü olduğu varsayılmaktadır.⁶ İrisin hormonunun yapısının insan ve farelerde %100 benzer olduğu bildirilmiştir.¹ İrisin sentezleyen başlıca dokular Tablo 1'de görülmektedir.⁷

İRİSİNİN ETKİLERİ İÇİN KURGULANAN MODEL

İrisinin salgılanması ve proteolizi, EGF ve TGF- α gibi transmembran polipeptitleri ile aynıdır. FNDC5 gen ekspresyonunun artması, enerji harcanmasını sağlayan ve egzersiz ile uyarılan kas tabakasından salınan PPAR γ ve PGC1- α ile doğrudan ilişkilidir. PGC1- α , biyolojik sistemlerde enerji metabolizmasının programlanmasına aracılık eder. PGC1 α aynı zamanda birçok hücre tipinde oksidatif metabolizma ve mitokondriyal biyogenez kontrol eder. Kas dokusunda PGC1 ekspresyonu ve muhtemelen salınımı ile ilişkili olan FNDC5, IL-15, VEGF β , Lrg1 ve TIMP4 olmak üzere beş çeşit protein vardır.^{1,7} FNDC5, kahverengi yağ dokusundan *Elov 13*, *Cox 7ave* *Otop1* gibi genlerin ekspresyonunu artırırken, beyaz yağ dokusunun ürünü olan leptinin salınımını azaltır. FNDC5 ayırıcı protein [uncoupling protein

TABLO 1: İrisin, ilk olarak iskelet kasında keşfedilmiş bir miyokindir. Araştırmalar sonucunda pek çok dokuda sentezlenip salındığı görülmüş olup, ana kaynağının iskelet kası ve yağ dokusu olduğu belirtilmektedir.*

İrisin sentezleyen başlıca dokular	
	■ İskelet kası
	■ Yağ dokusu
	■ Kalp dokusu
	■ İntrakraniyal arterler
	■ Böbrekler
	■ Miyelin kılıf
	■ Nöral hücreler
	■ Optik sinir
	■ Overler
	■ Purkinje hücreleri
	■ Rektum
	■ Tükürük bezleri
	■ Ekrin ter bezi
	■ Mide
	■ Testisler
	■ Dil

* 7 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.

1 (UCP1)] mRNA ekspresyonunu 7-1.500 kez artırır. UCP1 artışı adenazin trifosfat (ATP) sentezini durdururken ısı oluşmasını sağlar ve böylece enerji harcanmış olur. İrisin salınımının biyokimyasal etkileri Şekil 1'de görülmektedir. Tüm bu verilerin ışığında, kahverengi yağ dokuda termogenezin aktifleşmesini FNDC5'in düzenlediği söylenebilir.¹ Ayak değirmeni ile egzersiz yaptırılan farelerin "rectus femoris" kasından alınan biyopsilerde FNDC5 ve irisin hormonunun hücresel lokalizasyonu incelenmiş, kriyo kesitleri, immünohistokimyasal olarak yapılmıştır. FNDC5 kas hücrelerinin membranında bulunurken, irisin interselüler alanda lokalize olmuştur.⁸

İrisinin öncülü olan FNDC5'in overekspresyonu; oksijen kullanımını, karbondioksit ve ısı üretimini artırır. İrisin; enerji harcanmasını aktive etmek ve ısı açığa çıkışını artırmak hücre içinde iki şekilde etki eder. İrisin hormonu reseptörüne bağlandığında, lipolizi aktive eden siklik adenozin mono fosfat (cAMP)-protein kinaz A(PKA)-hormon sensitiv 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 hormon sensitiv lipazın aktive edilmesini sağ-



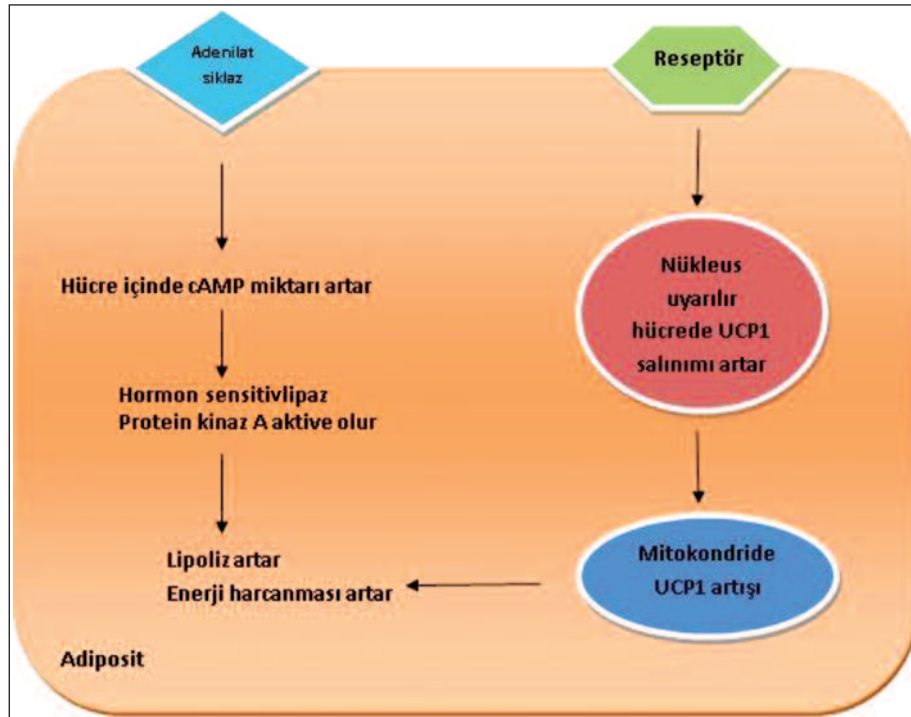
ŞEKİL 1: İrisin egzersiz ve soğukluğun etkisi ile salınarak beyaz yağ dokusu hücrelerinde UCP1 artışına sebep olur. Mitokondrilerinde UCP1 pompaları artan beyaz yağ dokusu hücreleri, bej yağ dokusu olarak adlandırılır. Bu hücreler kahverengi yağ dokusu hücreleri gibi çalışır ve termogenez sağlarlar. (7 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)

lar. Aktive olan hormon sensitiv lipaz etkisi ile lipoliz ve enerji harcanması artar. İrisinin hücre içerisinde etkileri Şekil 2'de görülmektedir. Diğer bir yol ise; FNDC5 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 glukoz/yağ metabolizması açısından enerji harcanmasını sağlayan kazançlı bir olaydır.⁹

İRİSİNİN EGZERSİZLE İLİŞKİSİ

Boström ve ark., insanlarda ve farelerde egzersiz sonrasında iskelet kasında FNDC5 mRNA'sının artmış olduğunu rapor etmişlerdir.¹ FNDC5 ekspresyonu sırasında fare karaciğerinde oluşan değişiklikleri araştırmak için, vektör olarak adenovirüsler seçilmiş ve karaciğere enjekte edilmiştir. Bu işlemden sonra farelerin kahverengi yağ dokusunda uzun yapılı FNDC5'in aşırı salgılandığı tespit edilmiştir.¹⁰ Hofmann ve ark., egzersiz ve irisin arasındaki bağlantıyı açıklamaya çalışmışlardır. Anoreksiya nervozalı erişkinler üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda, egzersizle irisin düzeyleri arasında korelasyon olmadığını belirlemişlerdir.¹¹ Timmons ve ark., 24 erişkin genç erkekte altı haftalık egzersiz programından sonra yapılan iskelet kası biyopsilerinde, FNDC5'in mRNA miktarının



ŞEKİL 2: İrisin adipositteki reseptörüne bağlandıktan sonra iki yoldan etki edebilir. Birincisi; adenilat siklaz aktivasyonu ile cAMP artışına sebep olur. Hücre içinde artan cAMP, HSL/PKA aktivasyonu sağlar. Bu enzimlerin aktivasyonu sonucu hücrede lipoliz artar. İkincisi; hücrenin nükleusunu UCP1 ekspresyonunu arttırmak için uyarır. Mitokondrilerin yüzeyinde artan UCP1 pompaları elektron transport sisteminde ayırıcı gibi davranarak enerji harcanmasını artırır. (9 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)

değişmediğini bildirmişlerdir. Aynı araştırma grubunun yaptığı bir başka çalışmada, 20-80 yaş arası 43 erişkinde, 20 haftalık kontrollü ve sıkı antrenman sonucu yapılmış biyopsilerde bir değişiklik gözlenmemiştir. Aynı çalışmada 10 yaşlı, 10 genç bireyde zorlayıcı bir egzersiz programı uygulandıktan sonra yapılan biyopsilerde, yaşlı bireylerde FNDC5 mRNA'sında %30'luk bir artış gözlemlenmişlerdir. Timmons ve ark. yapmış oldukları çalışmaların sonucuna göre, egzersiz sonrasında irisin düzeyinde artış olup olmadığı hakkında genelleme yapmanın doğru olmadığını rapor etmişlerdir.¹² Castillo-Quan'ın yaptığı bir çalışmada, farelerde egzersiz sonrası irisin düzeylerinin %65 oranında arttığı gözlenmiştir.¹³ Lecker ve ark., sistolik kalp yetmezliği olan 24 hastada düşük ve yüksek aerobik performans sonrası FNDC5'in mRNA'sını ölçmüşler ve yüksek aerobik performans sonrası FNDC5 mRNA'sında artış kaydetmişler, ancak plazma irisin düzeyini ölçmemişlerdir.¹⁴ Aerobik egzersiz, kasta oksijen tüketimini yükseltmekte ve oksijen pik seviyesini artırmaktadır.^{15,16} FNDC5 ve PGC1 α düzeylerinin oksijen hacmi (VO₂) düzeyinin pik yaptığı grupta en yüksek seviyede olduğu gözlenmiştir. Başka bir çalışmada, diyabetik olmayan erkeklerin oluşturduğu bir gruba 10 hafta boyunca aerobik egzersiz yaptırılmış ve egzersiz öncesi ve sonrası kan ve kas biyopsi örnekleri alınmıştır. Egzersiz sonrası dolaşımdaki irisin düzeyinin iki katına çıktığı bildirilmiştir.¹⁷ Bununla beraber, ailesel olarak hiperkolesterolemik ve normal olan domuzlarda deltoid ve triceps brachii'deki FNDC5 mRNA düzeylerinin karşılaştırılması sonucu, mRNA düzeylerinde bir fark olmadığı gözlenmemiş, ancak irisin sirkülasyonunun hiperkolesterolemik olan grupta arttığı görülmüştür.¹⁸ Hecksteden ve ark., 26 hafta boyunca haftada üç kez yapılan egzersizin irisin sirkülasyonunda herhangi bir değişiklik yapmadığını bildirmişlerdir.¹⁹ Raschke ve ark., egzersiz öncesi ve sonrasında farelerden alınan iskelet kası biyopsilerinde FNDC5 mRNA'sında herhangi bir değişiklik gözlemlenmemişlerdir.²⁰ Scharhag-Rosenberg ve ark., 37'si kontrol grubu olmak üzere 74 kişi ile yaptıkları altı aylık bir çalışma sonucunda serbest yağ kütlesi ile metabolik hız ya da irisin hormonu arasında bir korelasyon olmadığını belirtmişlerdir.²¹ Ayrıca in vitro olarak insan primer

kas hücreleri ile de çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde, egzersizi taklit eden forskolin ve ionomisin tedavisi uygulanmış ve PGC1 α mRNA'sının kasta iki katına çıktığı, FNDC5 mRNA'sının %18 oranında, irisinin ise ortalama %20 arttığı belirtilmiştir. Sonuç olarak, insan iskelet kaslarında irisinin düzenlenmesi konusunda hâlâ soru işaretleri olduğu bildirilmiştir.²²

■ DIĞER İRİSİN ÇALIŞMALARI

İrisinin keşfinden sonra geçen üç yıl boyunca çok sayıda araştırmalar yapılmıştır. Huh ve ark., irisin hormonunun hangi durumlarda sentezlendiğini anlamaya yönelik olarak, 18 sağlıklı erişkinde kas dokudan FNDC5 ekspresyonu ile bu kişilerin beden kitle indeksi (BKİ) arasındaki korelasyonu araştırmışlardır. Çalışmanın ikinci aşamasında, 114 orta yaşlı sağlıklı ve 14 obez kadının antropometrik ve metabolik parametreleri karşılaştırılmıştır. Huh ve ark. bariatrik cerrahi sonrası kilo veren obezlerde, FNDC5 ekspresyonunun ve irisin hormon düzeylerinin arttığını belirtmişler, irisin hormonunun majör ekspres edildiği dokunun kas dokusu olduğunu bildirmişlerdir.²³

Schumacher ve ark., FNDC5 proteininin yapısını ve moleküler mekanizmasını aydınlatmak amacıyla yaptıkları çalışmada, irisinin öncülü olan FNDC5 proteininin kristal yapısını göstermişler ve biyokimyasal karakterizasyonunu gerçekleştirmişlerdir. İrisin hormonunun N-terminalinde fibronektin III benzeri domain ve C terminalinin ise esnek bir kuyruğa sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca hormonun bir dimer olduğu ve dimerizasyonunda glukolizasyonun etkisiz olduğu bildirilmiştir.⁶

Wrann ve ark., egzersiz sonucu salgılanan irisin hormonu ile yine egzersiz ile düzenlenen beyin deri nörotrofik faktör (BDNF) ile ilişkisini araştırmışlar, nöronal FNDC5 gen ekspresyonunun PGC-1 α tarafından regüle edildiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada, beyinde BDNF ekspresyonu ile birlikte PGC-1 α ve FNDC5 ekspresyonunun en önemli aracısının egzersiz olduğu gösterilmiştir.²⁴

Aydın ve ark., 12 aylık ve 24 aylık ratlarda egzersiz sonrası kalp kası, iskelet kası, karaciğer, böbrek, periferik sinir kılıfı, deri dokusu ve serumda irisin varlığını araştırmışlardır. Kontrol grubu ola-

rak 10 haftalık egzersiz yapmamış ratlar kullanılmıştır. Egzersiz yapmamış genç ve yaşlı ratların iskelet kasında irisin olmadığı, egzersizden sonra salındığı gözlenmiştir. Serum irisin düzeyinin egzersiz yapmış genç ratlarda, egzersiz yapmış yaşlılardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. İrisinin ana kaynağının sadece iskelet kası olmadığı, incelenen diğer dokularda da varlığı rapor edilmiştir.²⁵

Cavalier ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada; irisin hormonu düzeyinin, D vitamini ile korelasyonunu 29 genç erişkinde gözlemlemişlerdir. Yirmi dokuz genç erişkinde tek doz 100.000 IU D vitamini verilmiş ve irisin hormonu düzeylerinin 0, 3, 7, 15. ve 28. günün sonunda üç kat arttığı bildirilmiştir.²⁶

Ebert ve ark., Evre 1-5 arasında olan 532 kronik böbrek hastasında serum irisin düzeyleri ile diğer biyokimyasal parametrelerin korelasyonunu incelemişlerdir. Evre 5 kronik böbrek yetmezliği olan hastaların irisin hormonu düzeyinin diğerleri ile karşılaştırıldığında çok düşük olduğu ve hastalığın evresi ilerledikçe hormon düzeyinin düştüğü, irisin hormon düzeyinin böbrek fonksiyonları ve insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.²⁷

Zhang ve ark., farelere rekombinant irisin hormonu vererek, bu hormonun kilo kaybına neden olduğunu ve glukoz homeostazını sağladığını göstermeyi hedeflemişlerdir. Çalışmalar sonunda, irisin hormonunun UCP-1 ekspresyonu ile düzenlendiği bildirilmiştir. İrisin hormonunun, hücre içinde p38 mitoz aktive edici kinazları fosforillelediği ve hücre dışı sinyal ilişkili kinazı (ERK) aktive ettiği ve böylece obezite ve Tip 2 diyabeti önlediğini rapor etmişlerdir. Ek olarak bu çalışmada, irisin hormonunun pankreasın β hücrelerinden salınan ve yeni tanımlanmış bir hormon olan betatropinin salgılanmasını da uyardığı vurgulanmıştır.²⁸

Tekin ve ark., irisin hormonunun prostat kanserli hücrelere etkisini göstermişlerdir. Bu çalışmada, insan prostat kanseri hücrelerine 0,1, 1, 10 ve 100 nM konsantrasyonda irisin hormonu uygulanmıştır. İrisin ile muamele edilen hücrelerin bir kısmı androjen reseptör pozitif, bir kısmı androjen reseptör negatif olarak seçilmiş, irisinin bu hücrelere etkisi 3-2,5-difeniltetrazonium bromid (MTT) ile belirlen-

miştir. İrisin hormonunun, androjen reseptöründen bağımsız olarak yüksek dozda uygulandığında hücre ömrünü azalttığı belirtilmiş, bu hormonun antikan-ser peptit olabileceği bildirilmiştir.²⁹

Aydın ve ark., nöronlardan, nöroglia hücrelerinden, kas fibrillerinden, kalp kasından ve derideki yağ bezlerinden örnekler alarak immünohistokimyasal çalışmalar yapmışlardır. İrisin hormonu kas dokusunda perimisyum ve endomisyumda, sinir liflerinde sarkoplazma ve epinöriyumda gösterilmiştir. Pankreasta langerhans ve asini hücrelerinde, intralobüler ve intralobüler duktus hücrelerinde; karaciğerde hepatositlerde, Kupffer hücrelerinde ve sinüzoidal endotel hücrelerde; dalakta subkapsüler alanda ve periarteriyel lenfatik yaprakta; midede ise gastrik pariyetal hücrelerde ve tunica muskularis hücrelerinde olduğu bildirilmiştir.³⁰

Kuloğlu ve ark., miyokard infarktüsünde (Mİ) kalp dokusunda irisin düzeyini araştırmışlardır. Ratlarda isoproterenol (ISO) ile Mİ oluşturulup; kalp, iskelet, kas, böbrek ve karaciğer dokularındaki irisin düzeyleri analiz edilmiştir. Ratlar; kontrol grubu, ISO 1 saat, ISO 2 saat, ISO 4 saat, ISO 6 saat, ISO 24 saat olarak altı gruba ayrılmış ve kan ve dokudan irisin hormonu analizleri yapılmıştır. İrisin hormonu sentezinin Mİ'den bir-dört saat sonra düştüğü gözlenmiştir. Bu düşüşün diagnostik bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.³¹

Aydın ve ark., akut Mİ'de irisin hormonunun kalp kasında artıp artmadığını araştırmışlardır. On bir akut Mİ hastası ile 14 sağlıklı kontrolü karşılaştırmışlardır. Akut Mİ hastalarının tükürük ve serum irisin hormonu düzeylerinin 48 saat içinde düştüğünü bildirmişler ve bu sebeple tükürük ve serum irisin düzeylerinin biyolojik belirteç olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.³²

Aydın ve ark.; yedi obez, yedi sağlıklı erişkin erkekten, hamamda yapılan banyo ve egzersizden önce ve sonra alınan kan ve tükürük örneklerinde irisin düzeyini incelemişlerdir. Kontrol grubu olan normal kilolu 13 erişkin erkek egzersiz yapmamış ve hamama girmemiştir. Normal ve obez erişkinlerin tükürüklerinde irisin düzeyinin serumdan daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Serum ve tükürük örneklerindeki irisin düzeyinin, hamama giren obez

hastalarda, egzersiz yapmış sağlıklı erişkinlere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmayla insanlarda submandibuler bez, ekrin bez ve deri altı yağ bezlerinde irisin hormonunun sentezlendiği rapor edilmiştir.³³

Ateş ve ark., obez ve aynı zamanda tiroid hastalığı olan bireylerin, irisin hormonunun tiroid dokusuna, yağ dokusuna ve metabolizmaya etkisini araştırmışlardır. Bu çalışma, 37 sağlıklı ve 37 Hashimoto hastalığı tanısı konan, ancak hiç tedavi görmemiş erişkinlerle yapılmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hipotiroid grubunun irisin hormonu seviyelerinin daha yüksek olduğu, irisin düzeyinin hem hasta hem de sağlıklı grupta artan yaşla negatif korele olduğu bildirilmiştir. Tüm bireylerde irisin düzeylerinin tiroid stimulan hormon (TSH) ile pozitif, serbest T₄ ile negatif korele olduğu gözlemlenmiştir.³⁴

Xie ve ark., miyokarddan fazla miktarda sentezlenen irisin hormonunun bu dokudaki fizyolojik etkilerini araştırmışlar, bu amaçla; H9C2 hücrelerini rekombinant irisin türevi olan r-irisinle, HEK293 hücrelerini ise hr-irisin ile tedavi etmişlerdir. Böylece rekombinant irisin türevlerinin kardiyomyoblastlardaki ve miyokardiyumdaki fizyolojik etkileri gösterilmiştir. R-irisin ve hr-irisin kardiyomyositlerde büyüme, farklılaşma ve metabolik aktiviteden sorumlu olan miyokardın, follistatin, düz kas aktini ve nükleer reseptör faktörü 1'i düzenleyen genleri aktive etmiştir. PI3K-AKT, p38, ERK ya da STAT3 moleküllerinin fosforillenmesiyle sinyal transdüksiyon yolunun aktive edildiği düşünülmektedir. Ayrıca r-irisin ile muamele edilen H9C2 hücrelerinde, hücre içi Ca⁺ sinyalinin ve mitokondriyal termogenezin aktive olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma ile irisin reseptörünün H9C2 hücrelerinin membranında olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın sonunda egzersizin irisin salınımını artıran en önemli faktör olduğu açıklanmıştır.³⁵

Jedrychowski ve ark., irisin sirkülasyonunu göstermek için kantitatif kütle spektrometresi ile yeni bir metot geliştirmişlerdir. İrisin peptidi ağır bir karbon izotopu olan ¹³C ile zenginleştirilerek internal standart olarak kullanılmıştır. Bu ağır sentetik irisin molekülünü kullanarak, sıvı kromoto-

grafi-tandem kütle spektrofotometrisi ile irisinin identifikasyonu ve miktar ölçümü için validasyon yapılmıştır. Sağlıklı gönüllülerde aerobik egzersizden önce ve sonra irisin düzeyleri ölçülmüş, egzersiz sonrasında irisin düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiş, irisin düzeyinin belirlenmesinde kütle spektrometrisinin altın standart olduğu vurgulanmıştır.³⁶

SONUÇ

Günümüzde kentsel yaşam şartlarının zorlaşması, şişmanlığın her yaş grubunda giderek artması, sigara tüketiminin yaygınlaşması gibi çevresel faktörler, özellikle insülin direnci, obezite, Tip 2 diyabet ve tüm bu hastalıklara bağlı olarak gelişen hipertansiyon, ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıkların sıklığını artırmaktadır. FNDC5 proteininin keşfedilmesiyle, bu proteinin obezite ve Tip 2 diyabet başta olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kullanılabilecek yeni, potansiyel bir ajan olabileceği umudu doğmuştur. Daha sonra bu proteinin yapısı ve yapısal özellikleri araştırılmış ve aslında aktif formunun FNDC5 proteininin proteolitik ürünü olan irisin olduğu, bu molekülün, başta kas ve yağ doku olmak üzere birçok dokudan sentezlendiği bildirilmiştir. İrisin molekülünün parakrin, otokrin ve endokrin etkileri olduğu için hormon olarak adlandırılmıştır. İrisin; lipid dokuda UCP1 salınmasını sağlayan ve böylece termogenez ve kilo kaybı ile sonuçlanan reaksiyonlara sebep olan anahtar hormon olup, BKİ'nin düzenlenmesinde görevlidir. Ancak irisin hormonunun hem biyolojik sistemlerde hem de biyolojik olmayan sistemlerdeki davranışı hakkında kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Dolaşımdaki irisin düzeyleri, ekonomik olması ve çabuk sonuç vermesi nedeni ile "Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)" yöntemi kullanılarak analiz edilmektedir. Farklı kitleri kullanan araştırmacıların farklı sonuçlar elde ettiği görülmektedir. ELISA yönteminin dezavantajları göz önünde bulundurulmalı, validasyonu iyi yapılmış, güvenilir kitler tercih edilmelidir. FNDC5 mRNA ekspresyonu (gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) ile analiz edilmektedir. Ancak, protein ekspresyonunun, dolaşımdaki irisin düzeylerini tam olarak yansıtmadığı görülmektedir. Do-

laşımındaki irisin düzeylerinin kütle spektrofotometri ile doğrulanması gerekmektedir. Gelecekte yapılacak çalışmaların güvenilir olması için bu metodun kullanımı yaygınlaştırılmalıdır. İrisin hormonunun insülin hormonuyla, metabolik aktiviteyle

ve egzersizle korelasyonunu göstermeye yönelik çalışmaların sayısı artırılmalıdır. Bu hormonun, başta kanser olmak üzere değişik hastalıklar için tedavi edici ajan olarak kullanılmasına yönelik çalışmalar da yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481(7382):463-8.
- Ferrer-Martinez A, Ruiz-Lozano P, Chien KR. Mouse PeP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development. *Dev Dyn* 2002;224(2):154-67.
- Teufel A, Malik N, Mukhopadhyay M, Westphal H. FRCP1 and FRCP2, two novel fibronectin type III repeat containing genes. *Gene* 2002;297(1-2):79-83.
- Irving BA, Still CD, Argyropoulos G. Does IRISIN have a bright future as a therapeutic agent in humans? *Curr Obes Rep* 2014;3:235-41.
- Grimal P. The Dictionary of Classical Mythology. 1st ed. Oxford. Wiley-Blackwell; 1996. p.614.
- Schumacher MA, Chinnam N, Ohashi T, Shah RS, Erickson HP. The structure of irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptor activation. *J Biol Chem* 2013;288(47):33738-44.
- Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides* 2014;56:94-110.
- Brenmoehl J, Albrecht E, Komolka K, Schering L, Langhammer M, Hoefflich A, et al. Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise. *Int J Biol Sci* 2014;10(3):338-49.
- Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, Ding L, Wang JJ, Chen Q, et al. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852(9):1867-75.
- Erickson HP. Irisin and FNDC5 in retrospect: an exercise hormone or a trans-membrane receptor? *Adipocyte* 2013;2(4):289-93.
- Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Kobelt P, Rose M, Stengel A. Irisin levels are not affected by physical activity in patients with anorexia nervosa. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;4:202.
- Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene. *Nature* 2012;488(7413):E9-10.
- Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC1- α dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Dis Model Mec* 2012;5(3):293-5.
- Lecker SH, Zavin A, Cao P, Arena R, Allsup K, Daniels KM, et al. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2012;5(6): 812-8.
- Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. *Int Med* 2011;50(15):1523-7.
- Mandic S, Myers J, Selig SE, Levinger I. Resistance versus aerobic exercisetaining in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9(1):57-64.
- Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, Castan-Laurell I, Louche K, Dray C, et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *Int J Obes (Lond)* 2014;38(5): 707-13.
- Fain JN, Company JM, Booth FW, Laughlin MH, Padilla J, Jenkins NT, et al. Exercise training does not increase muscle FNDC5 protein or mRNA expression in pigs. *Metabolism* 2013;62(10):1503-11.
- Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S, et al. Irisin and exercise training in humans-results from a randomized controlled training trial. *BMC Med* 2013;11:235.
- Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, Sommerfeld M, Schwahn U, Brockmann B, et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *Plos One* 2013;8(9):e73680.
- Scharhag-Rosenberger F, Meyer T, Wegmann M, Ruppenthal S, Kaestner L, Morsch A, et al. Irisin does not mediate resistance training induced alterations in RMR. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46(9):1736-43.
- Kurdiova T, Balaz M, Mayer A, Maderova D, Belan V, Wolfrum C, et al. Exercise-mimicking treatment fails to increase FNDC5 mRNA & irisin secretion in primary human myotubes. *Peptides* 2014;56:1-7.
- Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, 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(12): 1725-38.
- Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metabolism* 2013;18(5):649-59.
- Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Celik A, Yilmaz M, et al. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides* 2014;52:68-73.
- Cavalier E, Mismetti V, Souberbielle JC. Evaluation of circulating irisin levels in healthy young individuals after a single 100,000 IU vitamin D dose. *Ann Endocrinol* 2014;75(3):162-4.
- Ebert T, Focke D, Petroff D, Wurst U, Richter J, Bachmann A, et al. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur J Endocrinol* 2014;170(4): 501-6.
- Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao 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(2):514-25.
- Tekin S, Erden Y, Sandal S, Yilmaz B. Is irisin an anticarcinogenic peptide? *Med Sci* 2015;4(2): 2172-80.
- Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Kalayci M, Yilmaz M, Cakmak T, et al. A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues. *Peptides* 2014;61:130-6.
- Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Sahin I, Kalayci M, et al. Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction. *Peptides* 2014;55:85-91.
- Aydin S, Aydin S, Kobat MA, Kalayci M, Eren MN, Yilmaz M, et al. Decreased saliva/serum irisin concentrations in the acute myocardial infarction promising for being a new candidate biomarker for diagnosis of this pathology. *Peptides* 2014;56: 141-5.
- Aydin S, Aydin S, Kuloglu T, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin I, et al. 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;50:13-8.
- Ateş İ, Altay M, Topçuoğlu C, Yılmaz FM. Circulating levels of irisin is elevated in hypothyroidism, a case control study. *Arch Endocrinol Metab* 2015. [Epub ahead of print] Doi: 10.1590/2359-3997000000077
- Xie C, Zhang Y, Tran TD, Wang H, Li S, George EV, et al. Irisin controls growth, intracellular Ca²⁺ signals and mitochondrial thermogenesis in cardiomyoblast. *Plos one* 2015;10(8):e0136816.
- Jedrychowski MP, Wrann CD, Paulo JA, Gerber KK, Szpyt J, Robinson MM, et al. Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell Metab* 2015;22(4):734-40.