

İrisin Hormonunun Sağlık ve Enerji Homeostazı Üzerine Etkileri

Muhammed Enes KARTAL  , Özlem BARAN 

Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Bu makaleye yapılacak atf: Kartal ME ve Baran Ö. İrisin hormonunun sağlık ve enerji homeostazı üzerine etkileri. Turk J Diab Obes 2024;8(3): 294-303.

GRAFİKSEL ÖZET



ÖZ

Obezite; kardiyovasküler hastalık, tip-2 diyabetes mellitus, belirli kanser türlerinin görülme sıklığında artış ve solunum komplikasyonlarıyla ilişkili, prevelansı günden güne artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Obezitenin yönetiminde adipoz doku ve kas dokusu önemli bir rol oynamaktadır. Kaslardan, adipoz dokudan ve çeşitli doku ve organlardan salınan bir miyokin olan irisin, egzersizle stimüle edilen bir hormondur. Literatür incelemesinde, PubMed, Science Direct ve Google Akademik veri tabanları taranarak, irisin hormonunun yapısı, salınımı, enerji metabolizmasındaki rolü ve obezite üzerindeki etkileri kapsamlı bir şekilde analiz edilmiştir. İrisin, henüz tam olarak keşfedilmeyen bir proteaz tarafından, bir hücre zarı proteini olan FNDC5'in C-terminal kısmının proteolizinin ardından meydana gelerek sirkülatauar sisteme dahil olur. Miyositler tarafından salınan irisin, 12 kDa büyüklüğünde ve 112 aminoasitten oluşmaktadır. İrisin, mitokondri biyogenezini ve uncoupling protein-1 ekspresyonunu artırarak enerji metabolizması üzerinde önemli bir etkiye sahiptir, böylece beyaz adipoz dokunun kahverengi adipoz dokuya dönüşümünü ve termojenezini artırmaktadır. Bunun sonucu olarak da enerji harcaması önemli ölçüde artar. Bu etkisiyle irisinin, obezitenin tedavisi açısından faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ancak irisin hormonunun çeşitli doku ve organlardaki işlevleri, bu işlevlerdeki görevli reseptörler ve hastalıklar üzerindeki etkileri henüz bulunamamıştır. Bu sebeple enerji metabolizmasının regülasyonu ve obezitenin önlenmesi için umut vaat eden bir hormon olan irisin hakkında daha fazla araştırmanın yapılması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Enerji homeostazı, İrisin, Obezite

ORCID: Muhammed Enes Kartal / 0000-0001-9015-1491, Özlem Baran / 0000-0003-3868-4850

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Muhammed Enes KARTAL

Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye
Tel: 0 (534) 570 24 77 • E-posta: muhammed.kartal@lokmanhekim.edu.tr

DOI: 10.25048/tudod.1516025

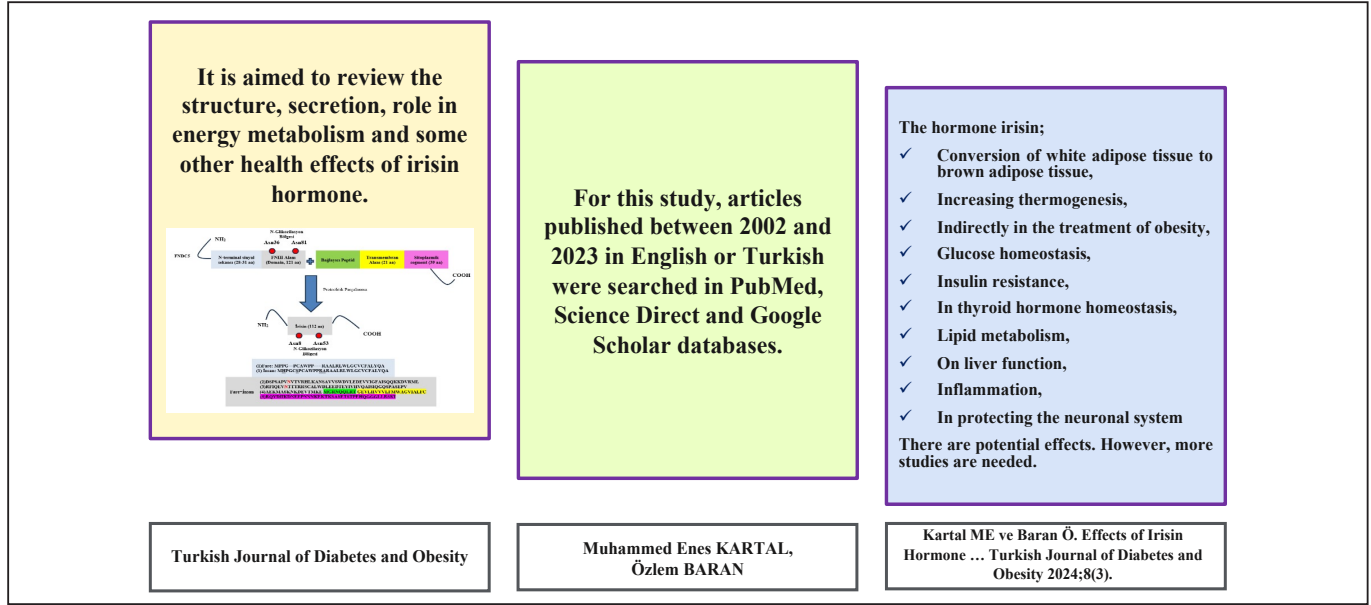
Geliş tarihi / Received : 14.07.2024

Revizyon tarihi / Revision : 09.12.2024

Kabul tarihi / Accepted : 13.12.2024

Effects of Irisin Hormone on Health and Energy Homeostasis

GRAPHICAL ABSTRACT



ABSTRACT

Obesity is a significant public health issue with a growing prevalence linked to cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, an increased incidence of certain types of cancer, and respiratory complications. Adipose tissue and muscle tissue play important roles in the management of obesity. Irisin, a myokine released from muscles, adipose tissue, and various tissues and organs, is a hormone that is stimulated by exercise. In the literature search, PubMed, Science Direct and Google Scholar databases were searched and the structure, release, role in energy metabolism and effects on obesity of irisin hormone were analysed comprehensively. Irisin is incorporated into the circulatory system following the proteolysis of the C-terminal part of FNDC5, a cell membrane protein, by a protease that is yet to be discovered. Released by myocytes, irisin is 12 kDa in size and consists of 112 amino acids. Irisin has a significant effect on energy metabolism by increasing mitochondrial biogenesis and uncoupling protein-1 expression, thereby enhancing the conversion of white adipose tissue to brown adipose tissue and promoting thermogenesis. As a result, energy expenditure increases significantly. Due to this effect, it is thought that irisin may be beneficial for the treatment of obesity. However, the functions of the irisin hormone in various tissues and organs, the receptors involved in these functions, and its effects on diseases have not yet been fully elucidated. Therefore, further research on irisin, a promising hormone for regulating energy metabolism and preventing obesity, is warranted.

Keywords: Energy homeostasis, Irisin, Obesity

GİRİŞ

Obezite, günümüzde gelişmiş ülkelerde yaygın olarak görülen, beslenme alışkanlıklarıyla da ilişkili bir hastalıktır. Obezite, kardiyovasküler hastalıklar, tip-2 diyabetes mellitus, bazı kanser türlerinin artan sıklığı ve solunum komplikasyonları gibi çeşitli sağlık sorunlarıyla ilişkilidir. Bu durum, daha yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sebep olarak bireylerin yaşam kalitesini ve yaşam süresini olumsuz yönde etkilemektedir (1).

Obezitenin yönetimi, tıbbi beslenme tedavisi, yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik tedaviler ve/veya cerrahi müdahaleler gibi farklı stratejilerin bir araya getirilmesini

içeren çok yönlü bir yaklaşımdır. Benzer şekilde fiziksel aktivitenin de obezite üzerinde çok önemli bir faktör olduğu kapsamlı bir şekilde belgelenmiştir (2). Düzenli fiziksel aktivite sağlık durumunu iyileştirmeye yardımcı olur ve obezite, tip-2 diyabetes mellitus, osteoporoz ve yaşa bağlı kas kaybı gibi çeşitli hastalıkların önlenmesine destek olabilir. Düzenli fiziksel aktivitenin, kas ve kemik sağlığı üzerindeki faydalı etkilerinin yanı sıra, kas ve kemik aracılığıyla parakrin ve endokrin sinyallerle vücut ağırlığı regülasyonunda da önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir (3).

Miyokinler, kas kasılmasına yanıt olarak iskelet kaslarında miyositler tarafından sentezlenen proteinler veya sitokinler-

dir (4). Miyokinlerin tanımlanmasıyla, egzersizin metabolik hastalıklara karşı bazı faydalı etkilerinin, miyokinlerin diğer sistemlerle olan etkileşimlerinden kaynaklanabileceği hipotezi öne sürülmüştür (5). Miyokin olarak sınıflandırılan irisin, ilk olarak 2002 yılında iki bağımsız çalışma tarafından keşfedilen, yeni tanımlanmış, egzersizle stimüle edilen bir hormondur (6-8). İrisin hormonu, adını Yunan mitolojisindeki haberci tanrıça İris'ten almıştır (9). İrisin hormonu, fibronektin tip III (FNIII) ailesi ile aynı homolojiye sahiptir (10). Kas veya kas içeren dokularda en yüksek ekspresyona sahip olan irisin, karaciğer, beyin, adipoz ve kalp gibi çeşitli insan dokularında eksprese edilir. İrisin, mitokondri biyogenezini ve uncoupling protein-1 (UCP1) ekspresyonunu artırarak enerji metabolizması üzerinde önemli bir etkiye sahiptir, böylece beyaz adipoz dokunun kahverengi adipoz dokuya dönüşümünü ve termojenezi artırır, bunun sonucu olarak enerji harcaması önemli ölçüde artar. Mevcut kanıtlar, irisinin metabolik bozukluklar üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca irisin ekspresyonunun oksidatif stres ve inflamatuvar yanıt ile negatif ilişkili olduğu da rapor edilmiştir (8,11,12). İrisinin enerji metabolizmasını kontrol etmek için termojenik bej yağ oluşumunu tetiklemedeki fizyolojik rolü ilk olarak Spiegelman ve ark. tarafından 2012 yılında tanımlanmıştır (13). Bundan sonra, irisinin karaciğer glikojen sentezini teşvik ettiği ve glukoz homeostazını korumak için karaciğer glukoneogenezini inhibe ettiği bulunmuştur. Daha sonra irisinin sinir sistemindeki işlevleriyle bilişsel fonksiyonu, öğrenmeyi ve hafızayı iyileştirmede etkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca irisinin, integrin α V β 5 ile bağlanarak kas-iskelet sistemi homeostazının korunmasına da katkıda bulunduğu belirtilmektedir. Son yıllarda araştırmacılar irisinin kanser ve kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını da ortaya koymuşlardır (10).

Egzersiz ile iskelet kası arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır ve iskelet kası aynı zamanda endokrin bir organ olarak da işlev görmektedir. Bir adipomiyokin olan irisinin, hipertansiyon, insülin direnci, tip-2 diyabetes mellitus ve obezite başta olmak üzere çeşitli hastalıklar üzerinde önemli etkileri olduğu belirtilmektedir (14).

Derlememizin amacı, irisin hormonunun yapısını, biyokimyasal özelliklerini ve sağlık üzerindeki etkilerini incelemek, ayrıca enerji dengesi ve obezite üzerindeki rollerini güncel literatür ışığında tartışmaktır. Bu çalışma için, 2002-2023 yılları arasında yayınlanmış, İngilizce veya Türkçe yayın dilindeki makaleler, PubMed, Science Direct ve Google Akademik veri tabanlarında, başlık ve/veya özetler kısımlarında, 'irisin', 'irisin hormonu', 'irisin ve sağlık', 'irisin ve/veya FNDC5', 'irisin ve miyokin', 'irisin ve obezite' anahtar kelimeleri ve kombinasyonları yer alacak şekilde taranmıştır. Tarama sonrası elde edilen makaleler sırasıyla, başlık,

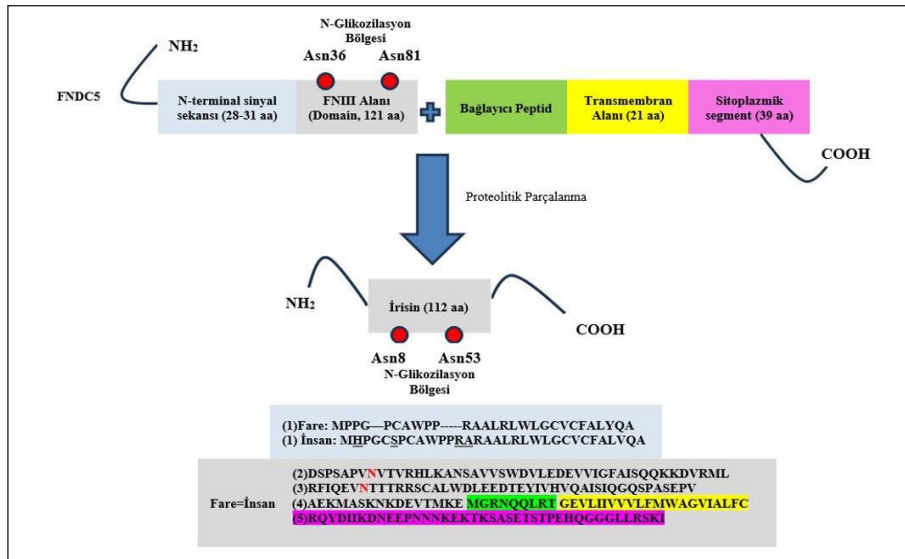
özet ve tam metin olmak üzere incelenerek uygun makaleler seçilmiş ve derlenmiştir.

İrisin Hormonunun Yapısı

İrisinin 2012 yılında insanlarda bir 'egzersiz hormonu' olarak tanımlanması, bu miyokinin sekresyonu ve etkisi üzerine yoğun araştırmalara zemin hazırlamıştır (13). İrisin, Fibronektin Tip-III Domain İçeren Protein 5 (FNDC5) olarak bilinen hücre zarı proteininin bir kısmıdır. Biyokimyasal ve kristalografik çalışmalar, irisinin bir homodimer olarak var olduğunu ve sürekli β -sheet etkileşimlerinin dimerin çekirdeğini oluşturduğunu göstermiştir. İrisinin kristal yapısı, Fibronektin Tip-III (FNIII) proteinlerine benzer bir katlanma içerdiğini ortaya koymuştur. Diğer FNIII yapılarından farklı olarak irisin, reseptör aktivasyonu ve sinyalizasyon için önemli bir etkiye sahip olan sürekli inter-subunit β -sheet dimerini oluşturur. Dolayısıyla irisin yapısı, iki FNIII alanı arasında yapılan sürekli bir β -sheet dimerinin ilk örneğini ortaya koymaktadır. İrisin, FNDC5'in C-terminal ucundan ayrılan 94 amino-asit kalıntılı hücre dışı FNIII alanını içeren ve bir sinyal peptidi (endoplazmik retikulum hedefli yeni oluşan FNDC5 için), iki fibronektin alanı (fibronektin-III alanı-irisin'in ekstrasellülerdeki ana kısmı ve sitoplazmada bir karboksiterminal alan) ve bir hidrofobik bölge (hidrofobik transmembran alan) dahil olmak üzere 112 amino-asitlik bir peptittir (8,10,15,16). FNDC5/irisin'in biyolojik işlevlerini düzenleyen çeşitli hücre içi sinyal yolları bulunmaktadır. İrisinin beyaz adipozitlerin kahverengi hâle gelmesinde, nöral farklılaşmada ve osteoblast proliferasyonunda etkisini gösterdiği başlıca yollar Mitojen aktif protein kinaz (MAPK) sinyal yollarıdır. Buna ek olarak, FNDC5/İrisinin diğer bazı önemli işlevlerine aracılık eden AMP (Adenozin monofosfat) ile aktifleştirilen protein kinaz (AMPK), fosfotidilinozitol 3 kinaz (PI3K) /AKT kinaz zinciri-sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3) /Snail yolağı gibi başka sinyal kaskadları da vardır (17). FNDC5 proteinlerinin kütlesi, N-glukozilasyonun post translasyonel süreci sırasında proteine bağlanan oligosakkaritlerin (glikanlar) sayısına ve yapısına bağlı olarak 20 ila 32 kilodalton (kDa) arasında değişmektedir. Şekil 1'de görüldüğü üzere FNDC5, farede 28 rezidü ve insanda 31 rezidü N terminal sinyal dizisine sahip 209-212 rezidü bir proteindir (18).

Bunu 121 aminoasitten (aa) oluşan bir bağlantı peptidine sahip FNIII domaini, 21 aa'lık bir transmembran alanı ve 39 rezidü bir sitoplazmik segment takip etmektedir. FNDC5'in C-terminal parçası sitoplazmada bulunurken, ekstrasellüler N-terminal kısmı proteolitik olarak parçalanarak glikozile olan ve dolaşıma salınan irisini üretir (18).

Fare ve insanlarda insülin %85, glukagon %90, leptin %83



Şekil 1: FNDC5'in yapısı, irisin oluşumu ve bunların amino asit bileşimi ile ilgili varsayılan n-glukozilasyon bölgeleri (18).

Sinyal peptidi buz mavisi; fibronektin III domaini ve irisin gri; bağlayıcı (linking) peptid yeşil; transmembran domaini (alanı) sarı ve sitoplazmik segment mor renkte gösterilmiştir. Varsayılan N-glukozilasyon bölgeleri kırmızı noktalarla gösterilmiştir. Her bir segmente ilişkin amino asit dizisi yukarıda belirtilen aynı renklerle vurgulanmıştır. N terminal kısmının (sinyal sekansı) sekansında vurgulanan amino asitler insan ve fare arasındaki farklılıklara işaret etmektedir. N-glukozilasyon sürecine dahil olan Asparajin (N) rezidüleri, fibronektin III alanı ve irisine atıfta bulunulan amino asit dizisinde kırmızı ile vurgulanmıştır (18). (Türkçeye uyarlanmıştır).

benzerken, irisin insanlarda ve farelerde özdeştir (Farklı bir başlangıç kodonu dışında, %100 benzerlik gösterir.) (13,18).

İrisinin Hormonunun Sentezi

İrisin hormonunun salgılanması temel olarak iskelet kası ve adipozitlerde gözlenmektedir. Bu organ ve dokuların dışında böbrek ve karaciğerden de eksprese edilir (19). Subkutan beyaz adipoz doku, irisin etkisinin ana hedeflerinden biri olmasına rağmen, irisinin adipoz dokusundaki ekspresyonu kastaki ekspresyonun yaklaşık 1/100'ü kadardır (20). İrisin, beyaz adipoz dokunun kahverengi adipoz dokuya dönüşmesinde temel rol oynar ve lipolizi de artırır. Bu etkiyle irisin hormonunun obezitenin tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (21). İnsanlarda FNDC5, kalp, dil, rektum gibi kas içeren organlarda ve iskelet kasında yüksek oranda eksprese edilmektedir (22). Ancak FNDC5 ekspresyonu, glukozla ilişkili önemli organlar olan karaciğer ve pankreasta az miktardadır. Adipoz doku da irisin kaynağı bakımından önemlidir. Ratlarda irisin, temel olarak subkutan adipoz dokusunda bulunmaktadır. Viseral adipoz dokuda daha az bulunmakla birlikte beyaz adipoz doku tarafından salgılanır (23). Kemirgenlerde ve insanlarda, egzersiz, obezite, diyet, hastalıklar ve çeşitli farmakolojik ajanlara maruz kalma gibi birçok faktör, vücuttaki fizyolojik irisin seviyelerini etkileyebilmektedir (24). Cinsiyetler arasında irisin seviyelerinde bir fark olup olmadığı hâlâ net bir şekilde bilinmemektedir. Bazı araştırmalardan elde edilen verilere göre hem kız çocuklarında, hem de kadınlarda irisin

düzeylerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (25,26) ancak Zügel ve ark. ve Scalzo ve ark., dinlenme hâlindeki irisin konsantrasyonlarının yetişkinlerde cinsiyetler arasında bir fark göstermediğini bildirmiştir (27,28). İrisinin gen sembolü, prekürsörü FNDC5 genidir. Protein seviyesinde FNDC5 ve irisin benzer özellikler gösterse de tamamen aynı protein değildir. İnsanlardaki FNDC5'in mRNA'sı 2099bp (bp:baz çifti)'dir ve 6 ekzonu, 5 intronu vardır. Transkripsiyonel koaktivatör peroksizom proliferatör aktive reseptör- γ (PPAR γ) ve koaktivatör-1 α (PGC1 α), FNDC5'in gen ekspresyonunu aktive eder (29). Bağlayıcı peptidin bilinmeyen bir proteaz tarafından parçalanması irisini hücre dışı ortama salar (20). İrisinin bölünmesi ve salınması, epidermal büyüme faktörü (EGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü- α 'daki (TGF- α) transmembran polipeptitlerinin bölünmesi ve salınmasına benzemektedir (29).

İrisin, PGC-1 α aktivasyonu yoluyla kas dokusundan salınan bir moleküldür (30,31). Egzersizin, bir transkripsiyon kofaktörü olan PGC1- α aracılığıyla enerji metabolizmasını ve çok sayıda ilgili biyolojik süreci düzenlediği bildirilmiştir. FNDC5 geninin, egzersiz sonucunda kas hücresinde PGC-1 α ekspresyonunun artmasıyla aktive olduğu ve ortaya çıkan FNDC5 proteininin kas hücresinden kana bir hormon olarak salındığı gösterilmiştir (32). Özellikle akut egzersiz, irisin seviyelerini önemli ölçüde yükseltmektedir. Egzersiz sırasında yükselen irisin seviyesinin, egzersizin sona ermesinden 30 dakika sonra düştüğü gösterilmiştir

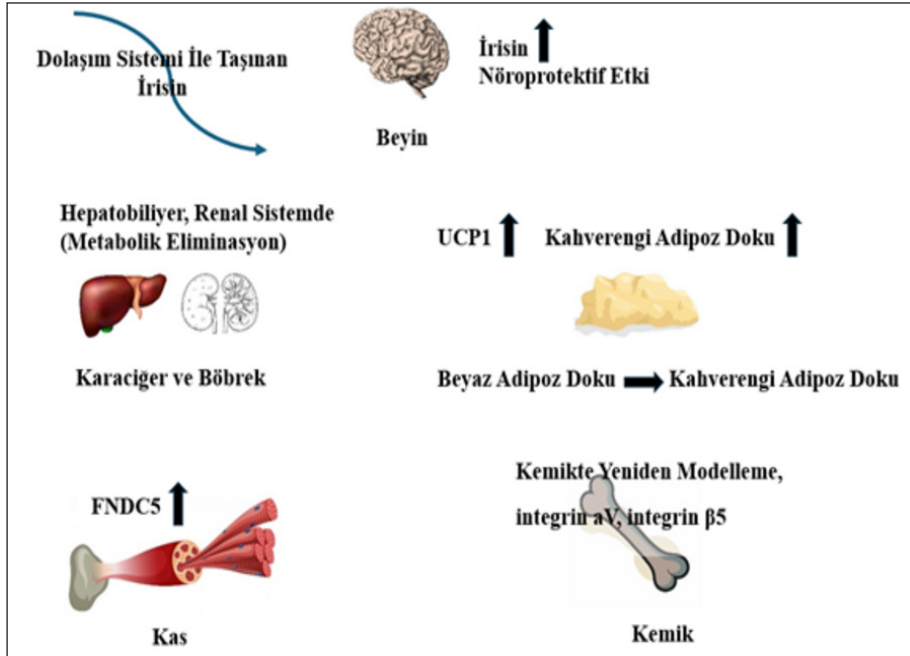
(22). Egzersiz sonrasında irisin salınımının arttığı gösterilmiş olsa da, egzersiz ile irisin seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların bulguları çeşitlilik göstermektedir ve hâlâ netlik kazanmamıştır (33-35). Ayrıca, irisinin obezite, lipid profili, ilaçlar, böbrek yetmezliği ve hormonal koşullar gibi çeşitli patolojik durumlar ve fizyolojik faktörlerden de etkilendiği ifade edilmiştir (36).

İrisinin Biyokimyasal Etkileri

İrisin, insan plazmasında, tükürükte, anne sütünde ve beyin omurilik sıvısında tespit edilmiştir (37). İrisinin insanlarda 47 farklı dokudaki dağılımı incelenmiş ve gerçek zamanlı kantitatif PCR analizleri, irisin mRNA'sının kas dokularının yanı sıra perikard ve rektum gibi kas açısından zengin organlarda yüksek düzeyde eksprese edildiğini göstermiştir. İrisin, yüksek enerji gereksinimi olan dokularda yaygın bir şekilde eksprese edilmektedir. Gerçekleştirilen analizlere göre en yüksek düzeydeki ekspresyondan en düşüğe doğru sıralandığında, bu organ ve dokular: "intrakraniyal arter, kalp, dil, optik sinir, üvula, beyin, yumurtalık, yumurtalık kanalı, hipofiz, seminal vezikül, adrenal bez, yemek borusu, vena cava, böbrekler, penis, retina, testis, üretra, mesane, omurilik, karaciğer, ince bağırsak, bademcik, tiroid ve vajina"dır(22). Ratlarda, sirkülatuar sistemdeki FNDC5/

irisin'in çoğu kas dokusundan gelmektedir. Sığır iskelet kasında da yoğun bir şekilde bulunan FNDC5/irisinin dinlenme koşullarında ne kasta ne de dolaşımda tespit edilemediği bildirilmiştir (38). Egzersizin artışı veya soğuğa maruz kalma sonrasında, iskelet kaslarında PGC1a ekspresyonu ve membran proteini olarak adlandırılan FNIII domain içeren protein 5'in ekspresyonu artar. İrisin, p38 MAPK yolağının aktifleşmesiyle, mitokondriyal bir peptid olan UCP-1 ekspresyonunu artırmak üzere beyaz adipoz dokuya etki eder (13,39,40). Daha ileri düzeydeki bir araştırma, egzersiz türü ve süresinin, kaslar tarafından FNDC5/irisin salgılanma düzeyleri üzerinde belirleyici bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymaktadır (41). Bunun sonucu olarak da kas kasılmaları ile salgılanan irisinin deri altı bej adipoz dokusunun kahverengileşmesini sağladığı ve termojenez artırdığı belirtilmektedir. Ayrıca irisin hormonunun beyinde nöroprotektif etkilerde, kemikte yeniden modelleme sistemlerinde de potansiyel etkileri olduğu belirtilmektedir (Şekil 2) (42).

İrisinin günümüzde henüz bilinmeyen çeşitli doku ve organlardaki etkileri ve işlevlerini araştırmaya yönelik incelemeler günden güne artmaktadır; fakat bu etki ve işlevlerin meydana getirilmesinde aracılık eden görevli irisin reseptörleri henüz bulunamamıştır. Bu nedenle farklı dokulardaki etkisi de sınırlı düzeyde bilinmektedir (39).



Şekil 2: İrisin metabolizması, irisinin salgılanması ve metabolizması ile adipoz doku, kemik dokusu ve merkezi sinir sistemindeki işlevleri (37).

Egzersiz, FNDC5 ve irisinin dolaşım sistemine salınması için kas kontraksiyonlarını uyarabilir. İrisin salgılanması UCP1'in artmasına yol açarak beyaz adipoz dokusunun "kahverengileşmesine" neden olur. İrisin, integrin αVβ5 reseptörüne bağlanarak kemiğin yeniden şekillenmesine yardımcı olabilir. Kan-beyin bariyeri aracılığıyla beyne giren irisin, nöroprotektif bir rol de oynayabilir. İrisin esas olarak hepatobilyer ve renal sistemler yoluyla eliminasyona uğrar. UCP1: Uncoupling protein 1, (37) (Türkçe'ye uyarlanmıştır).

İrisin Hormonu, Enerji Metabolizması ve Obezite İlişkisi

Gelişen teknoloji ve buna bağlı olarak değişen yaşam tarzı, yıllar içinde giderek daha fazla insanın fiziksel aktiviteye veya düzenli egzersize daha az zaman ayırmasına yol açmıştır. Bu durum, vücut kompozisyonlarında değişikliklere neden olarak obezite, diyabet, hiperlipidemi ve metabolik sendrom gibi metabolik hastalıkların prevalansının artmasına neden olmaktadır (43). Fiziksel inaktivitenin ortalama yaşam süresini yaklaşık 5-10 yıl azaltabileceği belirtilmiştir (44). Fiziksel aktivitenin ve düzenli egzersizin, sağlığı geliştiren ekonomik ve çevre dostu bir yöntem olduğu iyi bilinmekle birlikte, moleküler düzeydeki mekanizmalar henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşmamıştır. Bu durum, hem hastalıkların tedavisinde hem de egzersiz benzeri etkiler sağlayabilecek ilaçların geliştirilmesinde bilimsel rehberlerin oluşturulmasını zorlaştıran önemli bir dezavantaj olarak öne çıkmaktadır (45,46). Diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için iyi tanımlanmış bir risk faktörü olan obezitenin önlenmesi, morbidite ve mortalite insidansını azaltır. Beyaz adipoz dokunun irisin tarafından kahverengileştirilmesi, obezitenin önlenebileceğine dair umut verici bir terapötik yöntem olarak kabul edilmektedir. Aslında, birkaç çalışma obezite ve egzersizin irisin seviyeleri üzerindeki kombine etkisini incelemiştir, veriler egzersizle irisin seviyelerinin değiştiğini ve irisinin glikoz, insülin direnci ve obezite üzerinde düzenleyici etkiye sahip olabileceğini göstermektedir (47,48). Hem hayvan hem de klinik çalışmalarda obezite de neklerin/bireylerin irisin ve FNDC5 ekspresyon seviyelerinde dalgalanmalar olduğu bulunmuştur (49-51). İrisin ayrıca farklı antropometrik parametreler ve vücut kompozisyonu ile de ilişkilendirilmiş ve farklı çalışmalarda tutarsızlıklar bulunmuştur (52-53). İspanya'da yapılan bir çalışmada, Pardo ve ark., obez kişilerde normal kilolu ve anoreksiyalı bireylere kıyasla dolaşımda daha yüksek bir irisin konsantrasyonu bulmuş ve yağ kütlesi ile irisin yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyonun yanı sıra yağsız kütle ile negatif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (54). İrisin ile beden kütle indeksinin (BKİ) incelendiği çalışmalarda, BKİ ile irisin arasında pozitif yönde korelasyon gösterirken, bazı çalışmalar negatif yönde korelasyon göstermiştir (22,55,56). İskelet kası, hareket kabiliyetine ek olarak, sitokinleri de içeren peptid dolaşım faktörlerinin salgılandığı bir organ olarak tanımlanmıştır. Bu durum, hem egzersiz hem de soğuğa maruz kalma sırasındaki titre tepkisinin ardından in vivo olarak gerçekleşebilir (57). Aerobik egzersiz veya soğuk maruziyet altında FNDC5/irisin'in artan ekspresyonu, beyaz adipoz dokuda termojenik genlerin ekspresyonunu artırarak bu dokunun "kahverengileşmesine" neden olur. Bu genler arasında Prdm16, Dio2, cidea, Cox-7a, PGC-1α ve UCP-1 bulunur. Bu mekanizma, vücutta enerji harcamayı artırarak metabolizmanın güçlen-

dirilmesine ve dolayısıyla obezite ve diğer metabolik hastalıkların önlenmesine yardımcı olabilir. Aktive edilmiş bej adipoz dokusu, obezite ve tip 2 diyabetes mellitusu iyileştiren fazla enerji substratlarını (yağ asidi veya glukoz) emerek enerjiyi ısı şeklinde yayar. Ayrıca, diyetle indüklenen obez farelere 14 gün boyunca rekombinant irisin (r-irisin; 0,5 mg/g/gün) enjeksiyonu, termojenik genlerin ekspresyonunu ve deri altı beyaz adipoz dokunun kahverengileşmesini aktive ederek vücut ağırlığını azaltmış ve glukoz metabolizmasını iyileştirmiştir (10). Sonuç olarak irisin hormonunun, mevcut veriler çelişkili olsa da, bej adipozit progenitör hücrelerin (APC) çoğalmasını, farklılaşmasını ve olgun beyaz yağın kahverengileşmesini teşvik edebileceği belirtilmiştir (10).

İrisin Hormonu ve Sağlık

İskelet kası insan vücudundaki en büyük organdır. Egzersiz sırasında veya hemen sonrasında miyositler, başta kemo kinler ve sitokinler olmak üzere miyokin adı verilen moleküller salgılar. Miyokinler endokrin, parakrin veya otokrin sinyal yolları aracılığıyla karaciğer, kemik, beyin veya adipoz doku gibi çeşitli doku ve organlarda birçok metabolik süreci düzenler. Başlıca miyokinler arasında, interlökin 6 (IL-6), monosit kemotaktik protein 1, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve miyostatin bulunur (58). İrisin hormonunun birçok görevi bulunsa da en önemli özelliği beyaz adipoz dokuyu kahverengi adipoz dokuya dönüştürmesidir. İrisin hormonu Boström ve ark.nın yaptığı çalışmada hem in vivo koşullarda hem de kültür ortamında beyaz adipoz dokusunu kahverengileştirmiş ve kahverengi adipoz dokuya dönüşümü indüklemiştir (13). Ancak şartıcı bir şekilde, FNDC5 uygulamasının kahverengi yağ hücrelerinde herhangi bir etki uyandırmadığı belirtilmiştir. Bu veriler ışığında, egzersiz ile adipoz doku arasındaki iletişimde irisinin önemli bir bağlantı yolu olduğu düşünülmektedir (1). Bir meta-analiz çalışmasında, bariyatrik cerrahi alacak hastalarda, pre-op ve post-op dönemlerde irisin konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu analiz sonucuna göre irisin plazma seviyelerinin bariyatrik cerrahi operasyonundan etkilenmediği belirtilmiştir. Bariyatrik cerrahi sonrası vücut adipoz dokusu ve yağsız vücut kütledeki azalma ve FNDC5'in ekspresyonunun azalması nedeniyle, irisin hormonunun artış göstermediği belirtilmiştir. Egzersizin irisin hormonunu tetiklemesi sebebiyle, bariyatrik cerrahi sonrası aktif bir yaşamın benimsenmesinin irisin hormonunun salınımı için önemli olduğu belirtilmektedir (59). Ayrıca irisin hormonu, makrofajlarda inflamasyonu ve apoptozu tetikleyen lipopolisakkaritleri inhibe edici potansiyel bir etki yapmaktadır. İrisinin makrofajla ilişkili inflamatuvar hastalıkları inhibe etmesi nedeniyle anti-inflamatuvar bir etkisinin olduğu da belirtilmektedir (60).

Pankreas çalışmalarından elde edilen veriler, pankreatitin irisin konsantrasyonunda önemli ölçüde azaltıcı bir etkiye yol açtığını ve ektojenik irisin takviyesinin pankreatit üzerinde faydalı etkilere neden olduğunu göstermiştir (61,62). Benzer şekilde irisinin, pankreas tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe edebileceği gösterilmiştir. Ancak, pankreas tümör hücreleri üzerindeki inhibitör etkinin aksine irisinin, mide tümörlerinde kansere bağlı kaşeksiye yol açabileceği bildirilmiştir. İrisin seviyelerindeki değişiklikler çeşitli karaciğer hastalıkları arasında farklılık gösterme eğiliminde olsa da, çoğu çalışma eksojen irisinin apoptoz, inflamasyon, hepatik glukoz/lipid metabolizması bozukluklarını inhibe edebildiğini ve daha sonra karaciğer hasarının iyileşmesini desteklediğini göstermiştir (62,63). Diyabetik bireylerde irisin seviyelerine ilişkin sonuçlar çelişkili olsa da, çalışmalar sürekli olarak irisinin diyabet gelişimini önleyebileceğini bildirmiştir (62,64,65).

Kolorektal kanser ve sağlıklı gönüllülerde irisin düzeylerini karşılaştıran bir başka çalışmada kolorektal kanserli bireylerde serum irisin düzeyi daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlara dayanarak, irisin hormonu için, kolorektal kanserin tanısı, tedavisi, takibi ve prognozunu belirleyen bir biyobelirteç olarak araştırma yapılması gerektiği, özellikle erken evre kolorektal kanserde irisinin terapötik etkinliğinin artırılması gerektiği belirtilmiştir (66). Başka bir çalışmada, subkutan irisin uygulamasının paroksetin kaynaklı tiroid hormon seviyesi değişiklikleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Paroksetin kullanımı sonucunda serum seviyesi düşen tiroid hormonlarının irisin uygulandığında eski hâline dönebildiği gösterilmiştir. İrisinin, yaygın olarak kullanılan selektif serotonin geri alım inhibitörü olan paroksetinin neden olduğu tiroid hormonları üzerindeki etkilerini ortaya çıkarmak büyük klinik öneme sahiptir (67). Park ve ark., sağlıklı yeme indeksi ve Akdeniz diyetine göre irisin düzeylerini incelemiş ve irisin düzeyinin, diyetin enerji içeriği, makro besin ögesi miktarı ve diyet kalitesi ile ilişkili olmadığını belirtmiştir (68).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Kas, uzun yıllardır irisinin temel kaynağı olarak kabul edilmektedir. İrisinin sekresyonu ise fiziksel aktivite ile ilişkilendirilmektedir. İrisin, fiziksel aktiviteyi meydana getiren kas tarafından üretilen bir moleküldür. Bu miyokin, inflamasyonun hafifletilmesinde, apoptozun engellenmesinde, mitokondriyal bütünlüğün korunmasında, hücre hasarıyla bağlantılı olan oksidatif stresin azaltılmasında, nöronlar üzerinde sitoprotektif etkilerde, beyaz adipoz dokunun kahverengi adipoz dokuya dönüşümünde, ağırlık homeostazının sağlanmasında önemli bir rol oynar.

İrisinin farklı metabolik belirteçlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Günümüzde, irisin hormonunun diyabetes mellitus, metabolik sendrom, obezite, kanser, böbrek hastalıkları, karaciğer hastalıkları, nöronal sistem hastalıkları gibi hastalıklarda olası bir hedef olarak hangi etkiye sahip olabileceği açık değildir. Benzer şekilde irisin için reseptör sistemi ve sinyalizasyon, irisinin etki edebileceği metabolik yollar, irisinin FNDC5'ten aktif olarak mı ayrıldığı yoksa sadece iskelet kası hasarından sonra salınan bir protein mi olduğu, irisinin sağlıkta ve hastalıklarda rolü ve düzeyleri, irisin direnci ve toleransı kavramları, vücut ağırlığı kontrolünde irisinin net rolü, irisin ve egzersiz ilişkisi gibi hususlarda literatürdeki çalışmalar kısıtlıdır. Bu sebeple irisin ve rollerine ilişkin çok fazla sayıda incelemelerin yapılması gerekmektedir.

Sınırlılıklar

İrisin hormonunun, günümüzde çeşitli doku ve organlardaki etkileri, işlevleri ve düzeyleri henüz net değildir. İrisin hormonunun dokulardaki reseptörleri ve irisin hormonunun çeşitli sistemler üzerinde etkisi detaylı bir şekilde incelenmelidir. Bu çalışmada, irisin hormonunun özellikle enerji homeostazı ve obezite üzerine etkilerini araştırma makaleleri incelenmiştir. Makalede yalnızca İngilizce ve Türkçe kaynaklardan yararlanılmıştır.

Teşekkür

Yok.

Çıkar çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Yazar Katkı Beyanı

Tasarım: **Muhammed Enes Kartal**, Literatür tarama: **Muhammed Enes Kartal**, **Özlem Baran**, Yazma: **Muhammed Enes Kartal**, **Özlem Baran**.

Finansal destek

Yazarlar herhangi bir finansal destek almamıştır.

Etik Kurul Onayı

Derleme türünde bir çalışma olduğu için etik kurul oluru gerekmemiştir.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayına kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Novelle MG, Contreras C, Romero-Picó A, López M, Diéguez C. Irisin, two years later. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:746281.
2. Alemán JO, Almandoz JP, Frias JP, Galindo RJ. Obesity among Latinx people in the United States: A review. *Obesity (Silver Spring)*. 2023;31(2):329-337.
3. Colaianni G, Cinti S, Colucci S, Grano M. Irisin and musculoskeletal health. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1402(1):5-9.

4. Lee JH, Jun HS. Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Front Physiol.* 2019;30;10:42.
5. Polyzos SA, Kountouras J, Shields K, Mantzoros CS. Irisin: a renaissance in metabolism? *Metabolism.* 2013;62(8):1037-44.
6. Ferrer-Martínez 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.
7. 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.
8. Zhu B, Wang B, Zhao C, Wang Y, Zhou Y, Lin J, Zhao R. Irisin Regulates Cardiac Responses to Exercise in Health and Diseases: a Narrative Review. *J Cardiovasc Transl Res.* 2023;16(2):430-442.
9. Atherton PJ, Phillips BE. Greek goddess or Greek myth: the effects of exercise on irisin/FNDC5 in humans. *J Physiol.* 2013;591(21):5267-8.
10. Liu S, Cui F, Ning K, Wang Z, Fu P, Wang D, Xu H. Role of irisin in physiology and pathology. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:962968.
11. Leung PS. The potential of irisin as a therapeutic for diabetes. *Future Med Chem.* 2017;9(6):529-532.
12. Huerta-Delgado AS, Roffe-Vazquez DN, Gonzalez-Gil AM, Villarreal-Calderón JR, Tamez-Rivera O, Rodriguez-Gutierrez NA, Castillo EC, Silva-Platas C, Garcia-Rivas G, Elizondo-Montemayor L. Serum Irisin Levels, Endothelial Dysfunction, and Inflammation in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res.* 2020;2020:1949415.
13. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Boström EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind BF, Tu H, Cinti S, Højlund K, Gygi SP, Spiegelman BM. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463-8.
14. Fu J, Han Y, Wang J, Liu Y, Zheng S, Zhou L, Jose PA, Zeng C. Irisin Lowers Blood Pressure by Improvement of Endothelial Dysfunction via AMPK-Akt-eNOS-NO Pathway in the Spontaneously Hypertensive Rat. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(11):e003433.
15. 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):33738-33744.
16. Waseem R, Shamsi A, Mohammad T, Hassan MI, Kazim SN, Chaudhary AA, Rudayni HA, Al-Zharani M, Ahmad F, Islam A. FNDC5/Irisin: Physiology and Pathophysiology. *Molecules.* 2022;27(3):1118.
17. Rabiee F, Lachinani L, Ghaedi S, Nasr-Esfahani MH, Megraw TL, Ghaedi K. New insights into the cellular activities of *Fndc5*/Irisin and its signaling pathways. *Cell Biosci.* 2020;10:51.
18. Flori L, Testai L, Calderone V. The "irisin system": From biological roles to pharmacological and nutraceutical perspectives. *Life Sci.* 2021;267:118954.
19. Mehrabian S, Taheri E, Karkhaneh M, Qorbani M, Hosseini S. Association of circulating irisin levels with normal weight obesity, glycemic and lipid profile. *J Diabetes Metab Disord.* 2016;15:17.
20. Akram S, Qureshi HJ. Irisin: A newly discovered novel myokine. *JAMDC.* 2022; 4(1): 31-37.
21. Fukushima Y, Kurose S, Shinno H, Thi Thu HC, Takao N, Tsutsumi H, Hasegawa T, Nakajima T, Kimura Y. Effects of Body Weight Reduction on Serum Irisin and Metabolic Parameters in Obese Subjects. *Diabetes Metab J.* 2016;40(5):386-395.
22. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, Mantzoros CS. 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.
23. Aslan, N. N., & Yardımcı, H. (2017). Obezite Üzerine Etkili Yeni Bir Hormon: İrisin. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2017;6(3):176-183.
24. Luo Y, Qiao X, Xu L, Huang G. Irisin: circulating levels in serum and its relation to gonadal axis. *Endocrine.* 2022;75(3):663-671.
25. Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Rahman S, Amer OE, Vinodson B, Sabico S, Piya MK, Harte AL, McTernan PG, Alokail MS, Chrousos GP. Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects. *Eur J Clin Invest.* 2014 ;44(2):119-24.
26. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Saridakis ZG, Kynigopoulos G, Skouvaklidou EC, Molyvas D, Vasiloglou MF, Apostolou A, Karagiozoglou-Lampoudi T, Siopi A, Mougios V, Chatzistavridis P, Panagiotou G, Filippaios A, Delaroudis S, Mantzoros CS. 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.* 2014;99(9):3247-55.
27. Zügel M, Qiu S, Laszlo R, Bosnyák E, Weigt C, Müller D, Diel P, Steinacker JM, Schumann U. The role of sex, adiposity, and gonadectomy in the regulation of irisin secretion. *Endocrine.* 2016;54(1):101-110.
28. Scalzo RL, Peltonen GL, Giordano GR, Binns SE, Klochak AL, Paris HL, Schweder MM, Szallar SE, Wood LM, Larson DG, Luckasen GJ, Hickey MS, Bell C. Regulators of human white adipose browning: evidence for sympathetic control and sexual dimorphic responses to sprint interval training. *PLoS One.* 2014;9(6):e90696.
29. Baig, M. F., Khan, M. K. A., Perveen, M., Atif, M., Younas, U., & Sharif, S. Irisin and its Effects on the Metabolic Diseases: Irisin and its Effects on the Metabolic Diseases. *Pakistan Bio-Medical Journal,* 2023; 02-09.
30. Özge E, Arslan K, Özge HN, Altunoğlu EG. The Relationship Between Thyroid Diseases And Irisin Hormone. *Mrr.* 2022;5(1):1-9.

31. Narkar VA, Downes M, Yu RT, Embler E, Wang YX, Banayo E, Mihaylova MM, Nelson MC, Zou Y, Juguilon H, Kang H, Shaw RJ, Evans RM. AMPK and PPARdelta agonists are exercise mimetics. *Cell*. 2008;134(3):405-15.
32. Guardiola-Diaz HM, Rehnmark S, Usuda N, Albrektsen T, Feltkamp D, Gustafsson JA, Alexson SE. Rat peroxisome proliferator-activated receptors and brown adipose tissue function during cold acclimatization. *J Biol Chem*. 1999;274(33):23368-77.
33. Löffler D, Müller U, Scheuermann K, Friebe D, Gesing J, Biehlitz J, Erbs S, Landgraf K, Wagner IV, Kiess W, Körner A. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1289-99.
34. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S, Kaestner L, Meyer T. Irisin and exercise training in humans - results from a randomized controlled training trial. *BMC Med*. 2013;11:235.
35. Fernandez-del-Valle M, Short M J, Chung E, McComb J, Klobier S, et al. Effects of High-Intensity Resistance Training on Circulating Levels of Irisin in Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial. *Asian J Sports Med*. 2018;9(2):e13025.
36. Mahgoub MO, D'Souza C, Al Darmaki RSMH, Baniyas MMYH, Adeghate E. An update on the role of irisin in the regulation of endocrine and metabolic functions. *Peptides*. 2018;104:15-23.
37. Qi JY, Yang LK, Wang XS, Wang M, Li XB, Feng B, Wu YM, Liu SB, Zhang K. Mechanism of CNS regulation by irisin, a multifunctional protein. *Brain Res Bull*. 2022;188:11-20.
38. Aydin, S., Kuloglu, T., Aydin, S., Kalayci, M., Yilmaz, M., Cakmak, T., Albayrak, S., Gungor, S., Colakoglu, N., & Ozercan, I. H. A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues. *Peptides*. 2014;61:130-136.
39. Buscemi S, Corleo D, Buscemi C, Giordano C. Does iris(in) bring bad news or good news? *Eat Weight Disord*. 2018;23(4):431-442.
40. Hofmann T, Elbelt U, Stengel A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis--a critical update. *Peptides*. 2014;54:89-100.
41. Li H, Qin S, Liang Q, Xi Y, Bo W, Cai M, Tian Z. Exercise Training Enhances Myocardial Mitophagy and Improves Cardiac Function via Irisin/FNDC5-PINK1/Parkin Pathway in MI Mice. *Biomedicines*. 2021;9(6):701.
42. Lee P, Linderman JD, Smith S, Brychta RJ, Wang J, Idelson C, Perron RM, Werner CD, Phan GQ, Kammula US, Kebebew E, Pacak K, Chen KY, Celi FS. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metab*. 2014;19(2):302-9.
43. Chen N, Li Q, Liu J, Jia S. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1):51-9.
44. Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS, Richards JB, Gardner JP, Surdulescu GL, Kimura M, Lu X, Spector TD, Aviv A. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):154-8.
45. Kábrt J. Životní styl a riziko civilizačních nemocí [Live style and risk of lifestyle diseases]. *Vnitr Lek*. 2014;60(5-6):458-61.
46. Lackland DT, Voeks JH. Metabolic syndrome and hypertension: regular exercise as part of lifestyle management. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(11):492.
47. Blizzard LeBlanc DR, Rioux BV, Pelech C, Moffatt TL, Kimber DE, Duhamel TA, Dolinsky VW, McGavock JM, Sénéchal M. Exercise-induced irisin release as a determinant of the metabolic response to exercise training in obese youth: the EXIT trial. *Physiol Rep*. 2017;5(23):e13539.
48. Rashid FA, Abbas HJ, Naser NA, Addai Ali H. Effect of Long-Term Moderate Physical Exercise on Irisin between Normal Weight and Obese Men. *Scientific World Journal*. 2020;1897027.
49. Lu Y, Li H, Shen SW, Shen ZH, Xu M, Yang CJ, Li F, Feng YB, Yun JT, Wang L, Qi HJ. Swimming exercise increases serum irisin level and reduces body fat mass in high-fat-diet fed Wistar rats. *Lipids Health Dis*. 2016;15:93.
50. Yang XQ, Yuan H, Li J, Fan JJ, Jia SH, Kou XJ, Chen N. Swimming intervention mitigates HFD-induced obesity of rats through PGC-1 α -irisin pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(10):2123-30.
51. Yang Z, Chen X, Chen Y, Zhao Q. Decreased irisin secretion contributes to muscle insulin resistance in high-fat diet mice. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(6):6490-7.
52. Peterson JM, Mart R, Bond CE. Effect of obesity and exercise on the expression of the novel myokines, Myonectin and Fibronectin type III domain containing 5. *PeerJ*. 2014;2:e605.
53. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Pöllänen E, Mäkelä KA, Kainulainen H, Häkkinen K, Nyman K, Alén M, Herzig KH, Cheng S. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J Physiol*. 2013;591(21):5393-400.
54. Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, Aguera Z, Jiménez-Murcia S, Baños R, Botella C, de la Torre R, Estivill X, Fagundo AB, Fernández-Real JM, Fernández-García JC, Fruhbeck G, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez R, Tinahones FJ, Fernández-Aranda F, Casanueva FF. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:857270.
55. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity--correlation with body mass index. *Peptides*. 2013;39:125-30.
56. Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, Navas-Carretero S, Zulet MA, Martínez JA, Casanueva FF. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *Am J Hum Biol*. 2014;26(2):198-207.
57. Vaughan RA, Gannon NP, Mermier CM, Conn CA. Irisin, a unique non-inflammatory myokine in stimulating skeletal muscle metabolism. *J Physiol Biochem*. 2015;71(4):679-89.
58. Korta P, Pocheć E, Mazur-Biały A. Irisin as a Multifunctional Protein: Implications for Health and Certain Diseases. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):485.

59. Bidares M, Safari-Kish B, Abedi M, Malekzadeh-Shoushtari H, Jasemnezhad M, Azarbajani N, Aziz M, Jahromi SP, Fouladi S, Azizi-Soleiman F. The Effect of Bariatric Surgery on Irisin Level: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2023;33(10):3256-3265.
60. Ma Y, Du Y, Yang J, He Q, Wang H, Lin X. Anti-inflammatory effect of Irisin on LPS-stimulated macrophages through inhibition of MAPK pathway. *Physiol Res.* 2023;72(2):235-249.
61. Ren Y, Zhang J, Wang M, Bi J, Wang T, Qiu M, Lv Y, Wu Z, Wu R. Identification of irisin as a therapeutic agent that inhibits oxidative stress and fibrosis in a murine model of chronic pancreatitis. *Biomed Pharmacother.* 2020;126:110101.
62. Zhang Y, Zhao L, Gao H, Zhai J, Song Y. Potential role of irisin in digestive system diseases. *Biomed Pharmacother.* 2023;166:115347.
63. Zhu W, Sahar NE, Javaid HMA, Pak ES, Liang G, Wang Y, Ha H, Huh JY. Exercise-Induced Irisin Decreases Inflammation and Improves NAFLD by Competitive Binding with MD2. *Cells.* 2021;10(12):3306.
64. Huang L, Yan S, Luo L, Yang L. Irisin regulates the expression of BDNF and glycometabolism in diabetic rats. *Mol Med Rep.* 2019;19(2):1074-1082.
65. Ahmed TM, Nassar M, Mohamed HAA, Elhadidy KE, Farhan HM, El Basset ASA, Elmessierey RM, Kamel MF. Evaluation of serum levels of Irisin as a marker of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2023;6(3):e403.
66. Celik Z, Baygutalp NK, Kilic AF, Tekin SB, Bakan E, Gul MA, Yuce N. Serum irisin levels in colorectal cancer patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(4):1474-1479.
67. Ercan Z, Dogru MS, Ertugrul NU, Yardimci A, Canpolat S. The Effect of Irisin on Thyroid Hormone Levels in Chronic Paroxetine-Treated Rats. *Biol Trace Elem Res.* 2023;201(2):810-815.
68. Park KH, Zaichenko L, Peter P, Davis CR, Crowell JA, Mantzoros CS. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism.* 2014;63(2):233-41.