

## Obezite Üzerine Etkili Yeni Bir Hormon: İrisin

A New Hormone Effects on Obesity: Irisin

Nazlı Nur Aslan<sup>1</sup>, Hülya Yardımcı<sup>2</sup>

### ÖZET

Günümüzde miyokin olarak tanımlanan irisin, fibronektin tip III domain 5 proteininin proteolitik ürünüdür ve egzersiz yoluyla beyaz adipoz doku hücrelerini kahverengi adipoz doku hücrelerine çevirir. Böylece enerji harcamasını artırır ve ısı üretimine neden olur. Yapılan ilk çalışmalarda irisin, obezite ve Tip 2 diyabet gibi hastalıkların tedavisi için bir alternatif olarak düşünülmüştür. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda, özel hasta gruplarında farklı egzersiz tipleri uygulandıktan sonra irisinin çelişkili sonuçlara neden olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle irisinin metabolik etkileri ve obezite üzerindeki rolüne ilişkin tartışmalar hala devam etmektedir. Özellikle irisinin obezitenin rolüne ilişkin etkileri ile ilgili çalışmalar çok az sayıdadır. Bu derlemede irisinin yapısı, sentezi ve biyokimyasal etkilerinden bahsedilmiş, irisinin obezite, cinsiyet ve egzersiz üzerine etkileriyle ilgili çalışmalar özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite; İrisin; FNDC5; Egzersiz

### ABSTRACT

Irisin, defined as myokine nowadays, is a proteolytic product of fibronectin type III domain protein 5 and it turns white adipose tissue cells into brown adipose tissue cells through exercise. Therefore, it increases energy expenditure and results in heat production. Irisin was considered as an alternative for the treatment of obesity and Type II diabetes in early studies. However, in subsequent studies, it was observed to bring about contradictory outcomes in special patient groups after various types of exercises had been applied. Therefore, there is still an ongoing debate on the metabolic effects of irisin and its role in obesity. On the other hand, there are few studies on the effects of irisin on obesity. In this review, the structure, synthesis, and biochemical effects of irisin have been studied and literature on the effects of irisin on obesity, gender, and exercise have been summarized.

**Keywords:** Obesity; Irisin; FNDC5; Exercise

<sup>1</sup> Arş.Gör. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi , Beslenme ve Diyetetik Bölümü

<sup>2</sup> Dr. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi , Beslenme ve Diyetetik Bölümü

## GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite prevalansı son yıllarda giderek artmaktadır. Özellikle çocukluk çağında obezitenin oluşumu, yaşamın ileri dönemlerinde kardiyometabolik hastalık ve Tip 2 diyabet riskinde artışa neden olmaktadır. Vücuttaki adipoz dokunun enerji dengesi ve homeostazisin düzenlenmesinde önemli rolü vardır. Adipoz dokunun beyaz adipoz doku ve kahverengi adipoz doku olmak üzere iki tipi vardır. Beyaz adipoz doku, enerjinin depolandığı yer olarak bilinirken, kahverengi adipoz doku yüksek metabolik aktiviteye, bol damarlı ve zengin mitokondri içeriğine sahiptir. Bununla birlikte, kahverengi adipoz doku yenidoğanlarda vücut ısısının düşmesine karşı koruyucu olduğu uzun yıllardır düşünülmektedir.<sup>1,2</sup>

İrisin beyaz adipoz dokuyu kahverengi adipoz dokuya çevirerek enerji harcanmasına neden olan termojenik bir proteindir.<sup>3</sup> İrisin, düzenli egzersiz yapıldığında bireyleri metabolik hastalıklardan koruyan ve iskelet kasından salınan bir miyokin olarak tanımlanmaktadır. Bu miyokinin, kaslarda fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) olarak adlandırılan membran proteini olduğu anlaşılmıştır. FNDC5 proteinin proteolitik ürününe irisin adı verilmiştir.<sup>4</sup>

Bu konuyla ilgili hem ülkemizde hem yurt dışında sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Derlemenin amacı irisinin obezite üzerine etkilerini incelemek ve irisinin obezite ile ilişkisine yönelik yapılacak çalışmalar konusunda farkındalık yaratmaktır.

### İrisinin Yapısı

İrisin, ilk kez kas dokusunda fark edilen 12 kDa moleküler ağırlığına sahip ve 112 aminoasit içeren bir proteindir.<sup>3</sup> İrisin hormonunun adı, iris adından gelmektedir. İris, Yunan mitolojisinde Tahmus ve Electra'nın kızı ve Tanrı'dan insanlara güzel haberler veren gökkuşağı ile sembolize edilir.<sup>4</sup> Böstrom ve arkadaşları, irisin molekülünün glikoprotein yapısında olduğunu belirtmişler ve western-blot analizlerinde çeşitli gruplar halinde

olduklarını fark etmişlerdir. Bu çeşitli gruplar glikolize ve salgı olabilen proteinlerin genel özelliği olarak bilinmekteydi.<sup>3</sup>

İrisin, insan ve farelerde FNDC5 molekülünün proteolitik bir ürünüdür.<sup>5</sup> FRCP2 ve pep olarak da adlandırılan FNDC5, iki farklı grup tarafından ilk kez 2002 yılında keşfedilmiş ve tanımlanmıştır.<sup>6,7</sup> Farelerde irisin, 29 aminoasitlik bir sinyal peptid, 94 aminoasit içeren tekli FNIII fibronektin zinciri ve bir C terminalinden oluşur. Ağırlığı 32 kDa olan transmembran FNDC5, hücre FNDC5 molekülünden büyüktür. Bu fark FNDC5 salgılanmadan önce C terminal bölgesinden ayrıldığı hipotezini desteklemektedir. Bu yüzden, FNDC5 proteolizi sonucu salgılanan irisin, evrimsel süreç içinde memelilerde iyi bir şekilde korunmuştur.<sup>8</sup> Örneğin, fare ve insanlarda irisin %100 benzer olmasına rağmen, benzerlik oranı insülin için %83; glukagon için %90 ve leptin için %83'tür.<sup>3</sup>

### İrisin Sentezi ve İrisinin Biyokimyasal Etkileri

İrisinin proteolizi ve salgılanması, epidermal growth factor (EGF) ve alfa transforming growth factor (TGF) gibi çoğu transmembran polipeptitleri ile benzerdir. FNDC5 gen ekspresyonunun artması enerji harcamasına neden olan ve egzersizle uyarılan kas tabakasının önemli bir parçası olan peroksizom proliferatör-aktive reseptör y (PPAR $\gamma$ ) ve coaktivatör  $\alpha$  (PGC1 $\alpha$ ) ile doğrudan ilişkilidir. PGC1- $\alpha$  biyolojik sistemlerde enerji metabolizmasının düzenlenmesine aracılık eder. Bununla birlikte, pek çok hücre tipinde, oksidatif metabolizma ve mitokondriyal biyogenezi kontrol eder. Kas dokusu PGC1- $\alpha$  ekspresyonu ve muhtemelen salınımı ile ilişkili olan FNDC5, IL-15, vascular endothelial growth factor (VEGF $\beta$ ), Lrg1 ve TIMP4 olarak adlandırılan beş farklı protein içerir. FNDC5, kahverengi adipoz dokusundan Elov 13, Cox 7ave Otop1 gibi genlerin ekspresyonunu artırırken, beyaz adipoz dokunun ürünü olan leptinin salınımını azaltır.<sup>3,4</sup> FNDC5 ayırıcı protein

[uncoupling protein 1 (UCP1)] mRNA ekspresyonunu 7-1500 kez artırır. Artan UCP1 adenosin trifosfat (ATP) sentezini bloke ederken ısı oluşturarak enerji harcanmasına neden olur. Tüm bu verilerden anlaşıldığı gibi, kahverengi adipoz dokuda termogenezin aktifleşmesini FNDC5 düzenler.<sup>3</sup>

İrisin miyokin sınıfındaki en büyük hormondur.<sup>9</sup> Miyokinlerin keşfine kadar kas dokusunun; gevşeme, hareketlerin desteklenmesi ve organizmaya şeklini verdiği bilinmekteydi.<sup>10</sup> Ancak, son çalışmalar irisin hormonunun, miyonektin, angiopoietin-like 4 (ANGPTL4), beyin-türevli nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor:BDNF), fibroblast growth factor (FGF)21, VEGFβ, follistatin-like 1 (FSTL-1), IL-6,IL-7, IL-15 ve miyostatin gibi pek çok molekülün kas dokusunda sentez edildiğini göstermiştir. Bu durum, kas dokusunun çeşitli fizyolojik olayların düzenlenmesinde ve metabolik olaylarda önemli bir endokrin organ görevi görmesini sağlamaktadır.<sup>11</sup> Aynı zamanda, irisin vücutta birçok dokuda sentez edilmektedir (Şekil-1).<sup>4</sup>

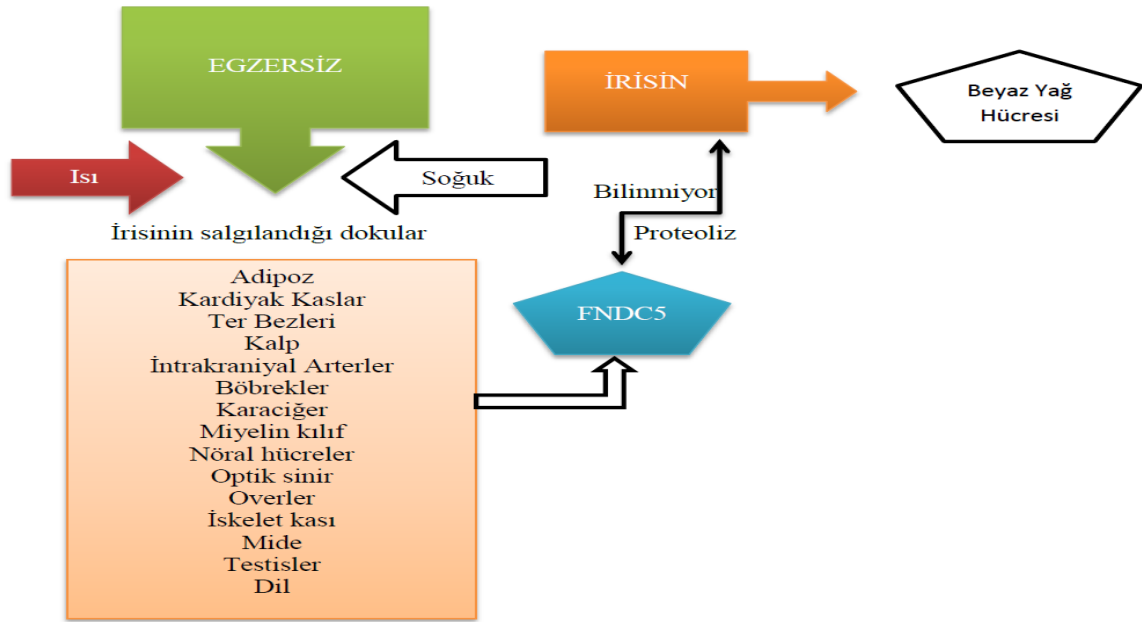
İrisinin sentezi pankreasta ve periferel dokular arasındaki yağ bezlerindedir. İrisin sentezinin büyük bir kısmının iskelet kas dokusunda gerçekleştiği düşünülmektedir.<sup>3</sup> Farelerde yapılan diğer bir çalışmada irisinin doku başına düşen miktarı, kalp kasında ve iskelet kasında hesaplanmış ve kalp kas dokusunda daha fazla irisin sentez edildiği belirlenmiştir.<sup>12</sup> İrisin prekürsörü olan FNDC5 mRNA, dokularda yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru sıralanmıştır.<sup>13</sup> (kas, rektum, perikardium, intrakranial arter, kalp, dil, göz siniri, beyin, over, over kanalı, hipofiz, seminal vezikül, adrenal bez, özefagus, vena cava, böbrek, penis, retina, testis, uretra, karaciğer, incebağırsak, tonsil, tiroid, vajina). Aynı zamanda, irisin adipoz dokudan da salgılanmaktadır. Bu nedenle, araştırmacılar irisini miyokin ailesine<sup>3</sup> ek olarak adipokin ailesinden de kabul etmektedir.<sup>4</sup>

İrisin prekürsörü olan FNDC5'in aşırı salınımı; oksijen kullanımını, karbondioksit ve ısı üretimini artırır. İrisin, enerji

harcanmasını ve ısı çıkışını artırmak için hücre içinde iki yol izler. Bunlardan birincisi; irisin hormonu reseptörüne bağlandığında, yağ yıkımını sağlayan siklik adenosin mono fosfat (cAMP), protein kinaz A(PKA) ve hormon sensitiv lipaz (HSL)/perilipin yolağı ile aktive edilir. Hücre membranında ilk önce adenilat siklaz enzimi aktive olur ve hücre içinde cAMP artışı gerçekleşir. cAMP düzeyinin artışı protein kinazı aktive ederek hormon sensitiv lipazın aktivitesini sağlar. Hormon sensitiv lipazın aktive olması yağ yıkımını ve enerji harcamasını artırır. İkinci yol ise; FNDC5 irisin, çekirdeği henüz bilinmeyen bir yol ile uyarır ve UCP1 ekspresyonunu artırarak elektron transport sisteminde ATP üretimini bloke ederek ısı üretimini artırır. UCP1 ekspresyonunun artışıyla artan ısı üretimi, insülin direnci olan kişilerde ve obezlerde glukoz/yağ metabolizması açısından enerji harcamasını artırır (Şekil 2).<sup>14</sup>

### İrisin ve Obezite

Obezite, son yıllarda dünyada küresel bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. hafif şişmanlık ve obezite sıklığının daha fazla görüldüğü ülkelerde yaşayan insanlar dünya nüfusunun yaklaşık %65'ini oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporlarına göre, 1980'den beri dünyada obezite oranı 2 kat artış göstermiştir.<sup>15</sup> Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010 sonuçlarına göre ülkemizde yetişkinlerde obezite oranı %30.3 olarak bulunmuştur.<sup>16</sup> Aynı zamanda, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de obezite genç bireyler arasında artmakta olan bir problemdir. DSÖ-2010 verilerine göre 5 yaş altındaki çocukların 40 milyondan fazlasının hafif şişman olduğu tahmin edilmektedir. Bu durumun kardiyovasküler hastalık, dislipidemi, diyabet, insülin direnci, hipertansiyon hastalıklarını ve fiziksel inaktivitenin insidansını artıracığı tahmin edilmektedir.<sup>17</sup> Stengel ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, morbid obez bireylerde dolaşımdaki irisin düzeylerinin



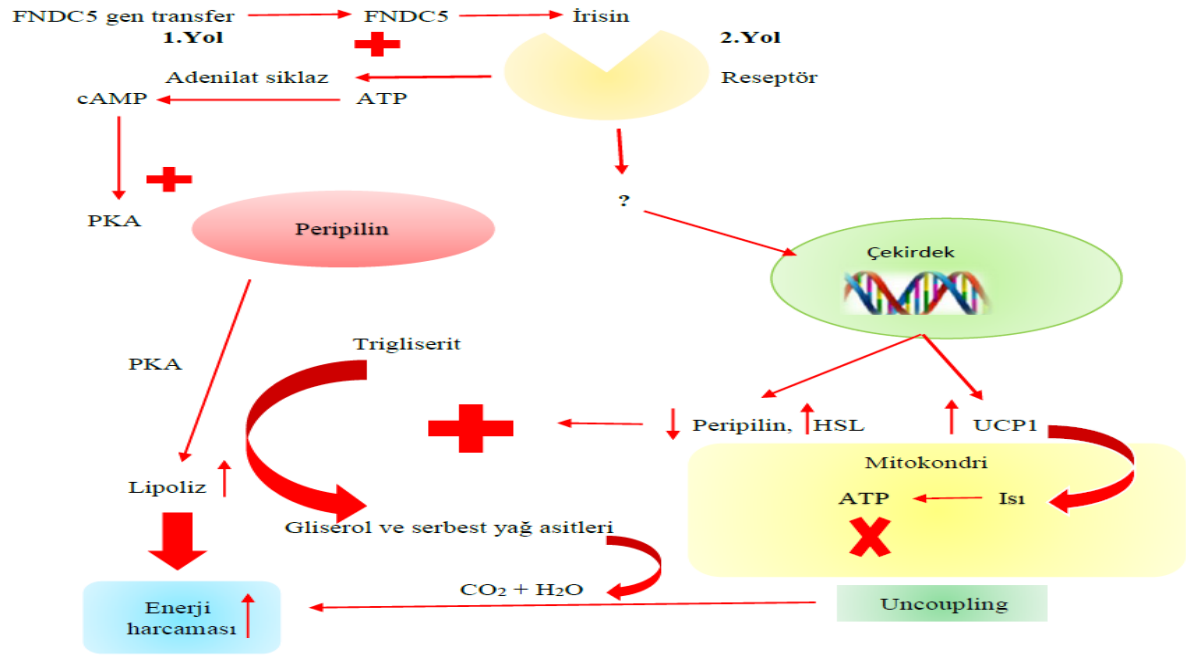
Şekil 1. Vücutta irisin sentezlendiği dokular

anoreksik ve normal ağırlıktaki bireylerden daha yüksek olduğunu;<sup>18</sup> Huh ve arkadaşları, ağırlık kaybı sonrası dolaşımdaki irisin seviyelerinin azaldığını saptamışlardır ve bu azalmanın kas kütleindeki azalmadan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir.<sup>19</sup> Aynı çalışma grubunun başka bir araştırmasının sonuçlarında ise, bariatrik cerrahi yoluyla ağırlık kaybeden bireylerin dolaşımdaki irisin ve kaslarındaki FNDC5 ekspresyonunun azaldığı belirlenmiştir.<sup>13</sup> Bu sonuçlar irisin ile beden kütle indeksi (BKİ) arasında pozitif bir ilişkinin olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak, Liu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BKİ, bel-boy oranı ve erkeklerde yağ kütlelerinin irisin düzeyleriyle negatif ilişkisinin olduğu belirlenmiş ve hafif şişman veya obez, diyabeti olmayan erkeklerde dolaşımdaki irisin düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır.<sup>20</sup>

Çocuklarda yapılan çalışmalarda dolaşımdaki irisin düzeylerinin insülin direnci ve metabolik sendromu olanlarda daha yüksek olduğu belirtilirken;<sup>18,21-23</sup> Reinehr ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, obez ve bozulmuş glikoz toleransına sahip çocukların normal

ağırlıktaki çocuklara göre plazma irisin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Çocukların bir yıl takip edildikten sonra puberte durumlarına göre irisin düzeylerine bakıldığında; puberteye yeni giren 5 obez çocuğun irisin düzeylerinde bir yıl öncesine göre anlamlı bir artış olurken; çalışma boyunca puberte döneminde ağırlık durumlarında değişiklik olmayan 35 çocukta irisin düzeyleri değişmemiştir. Bu sonucun nedeni, puberteye giriş ile birlikte insülin direncindeki artışın, plazma irisin düzeylerini arttırması nedeniyle puberteye giriş ile irisin düzeylerinin artması olarak belirtilmiştir.<sup>24</sup>

Viitasalo ve arkadaşları, 6-9 yaşlarında 444 çocukla yaptıkları çalışmada, hafif şişman/obez çocuklarda plazma irisin düzeyleriyle plazma yağ asitleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Hafif şişman/obez çocuklarda yaşa ve cinsiyete göre uyarılama yaptıktan sonra kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) ve tekli doymamış yağ asitleri (TDYA) daha yüksek plazma irisin seviyesiyle ilişkilendirilmiştir.<sup>25</sup>



Şekil 2. Vücutta irisin izlediği yollar

Bu ilişkinin nedeninin hafif şişman/obez çocuklarda vücut yağının fazla olmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir.<sup>25</sup>

### İrisin ve Cinsiyet

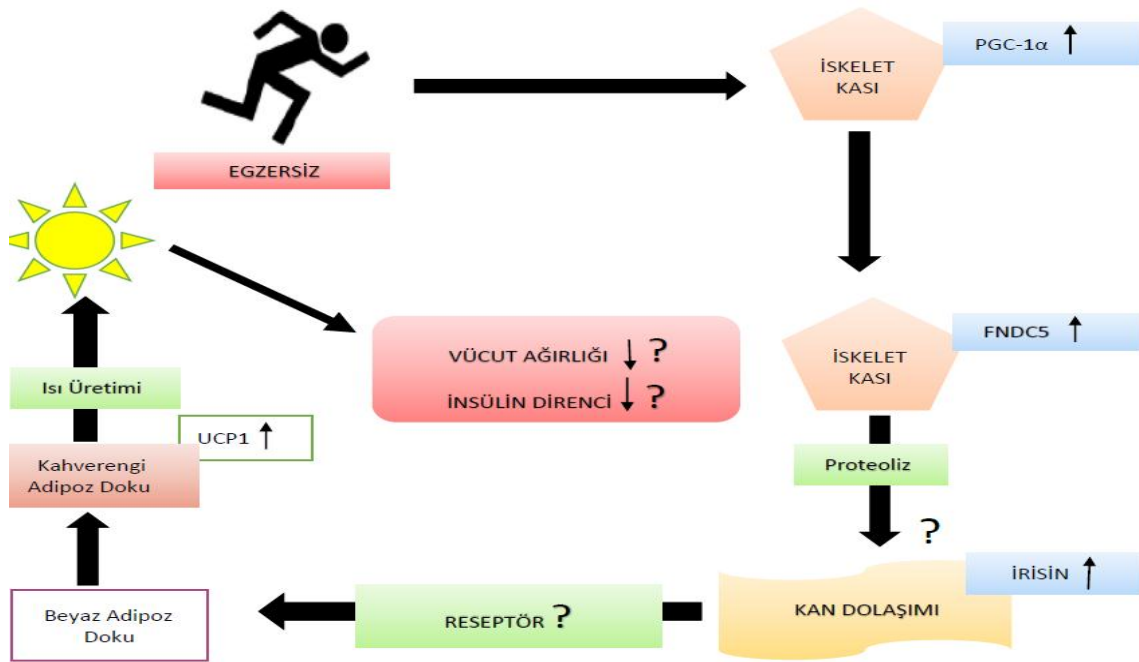
Cinsiyet ve plazma irisin düzeyleri arasındaki ilişkiye bakılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda cinsiyet ile irisin düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı belirtilirken,<sup>23-27</sup> Al-Daghri ve arkadaşlarının, yaptıkları çalışmada, kızlarda serum irisin düzeylerinin erkeklerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Sonucun diğer çalışmalardan farklı olmasının nedeninin, adolesan erkeklerde kahverengi adipoz dokunun kızlara göre daha yüksek yoğunluğa sahip olması gösterilmiştir.<sup>28</sup> Başka bir çalışmada, kızlarda serum irisin düzeyinin erkeklerden daha yüksek olmasının nedeninin ise, kızların erkeklerden önce puberteye girmesinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir.<sup>23</sup>

### İrisin ve Egzersiz

Egzersiz obezitenin standart tedavisinin bir parçasını oluştururken; enerji harcamasını artırması nedeniyle diyetle göre daha etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>3</sup> Belli bir süre egzersiz yapan kişilerde irisin salınımının egzersiz ile

uyarıldığı bulunmuş ancak düzenli fiziksel aktivite ve egzersizin, plazma irisin seviyeleri üzerine etkisiyle ilgili çalışmalar hem çocuklarda hem de yetişkinlerde hala çelişkilidir.<sup>17</sup>

Egzersiz yapıldıktan sonra farelerde ve insanlarda iskelet kasında mRNA FNDC5'in arttığı gözlenmiştir.<sup>3</sup> Farelerin karaciğerinde, FNDC5 ekspresyonunun nasıl olduğunu incelemek için, araştırmacılar adenovirus vektörleriyle farelerin karaciğerlerine FNDC5 enjekte etmişler ve farelerin adipoz dokularında FNDC5'i daha yüksek bulmuşlardır.<sup>29</sup> Bu sonuçların ışığında, bilinmeyen bir proteaz yoluyla FNDC5'den ayrılarak kana salgılanan irisin, beyaz adipoz dokuya ulaşarak bilinmeyen bir reseptörle etkileşmekte ve beyaz adipoz dokunun kahverengi adipoz dokuya dönüşümüne neden olmaktadır. Bu nedenle irisin bir egzersiz proteini olduğu da düşünülmektedir. İrisin, yağ yıkım sürecinde ATP'yi bloke ederek ısı üretimine neden olur (Şekil 3).<sup>29</sup> Dünyada pek çok metabolizma laboratuvarında irisin molekülünün, egzersiz yoluyla ya da egzersiz olmadan etkisinin nasıl olacağını belirlemek için irisin ile ilgili



Şekil 3. Vücutta egzersizin irisin üzerine etkisi

çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.<sup>4</sup>

Böstrom ve arkadaşları, başlangıçta irisinin dayanıklılık egzersizine bağlı olarak arttığını belirtmişlerdir. İrisin seviyelerinin, serbest dönen çemberdeki farelerde 3 hafta sonra arttığı bulunmuştur. Bununla birlikte dayanıklılık egzersizi yapan sekiz sağlıklı yetişkinde irisin seviyelerinin 10 hafta sonunda arttığı bulunmuştur.<sup>3</sup> Timmons ve arkadaşları, iskelet kasında FNDC5 artışının egzersizle olan ilişkisini inceledikleri bir çalışmada; 6 hafta yoğun egzersiz yapan 24 sedanter genç erkeğin egzersiz sonrası iskelet kas biyopsilerinde FNDC5 mRNA miktarlarının değişmediğini bulmuşlardır.<sup>30</sup> Aynı çalışmada, 20-80 yaş aralığında 43 bireye 20 hafta kontrollü sıkı egzersiz programı uygulanmış ve iskelet kas biyopsilerinde diğer araştırmalarında bulmuş oldukları sonuçlara benzer olarak FNDC5 mRNA miktarlarının değişmediği; dayanıklılık egzersiz programı uygulayan 10 yaşlı ve 10 genç bireyde ise egzersiz sonrası biyopsilerinde, yaşlı bireylerde FNDC5 mRNA'sında %30'luk bir artış olduğu

saptanmıştır. Egzersiz sonrası irisin düzeylerinde artış olup olmadığıyla ilgili genelleme yapmanın doğru olmadığı sonucuna varılmıştır.<sup>30</sup> Başka bir çalışmada ise, sistolik kalp yetmezliği olan 24 hastada PGC1 $\alpha$  mRNA ve FNDC5 ekspresyonu incelenmiş; oksijen hacmi (VO<sub>2</sub>) ve solunum verimliliği (VE/VCO<sub>2</sub>) aracılığıyla ölçülen aerobik performanslarına göre hastalar iki gruba ayrılmıştır. Yüksek performanslı gruptaki hastaların FNDC5 mRNA'sında artış gözlenirken; FNDC5 ve PGC1 $\alpha$  düzeyleri oksijen hacminin pik yaptığı grupta en yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır.<sup>31</sup> Besse ve arkadaşları, diyabetik olmayan erkeklere 10 hafta boyunca aerobik egzersiz uygulamış ve egzersiz sonrası bireylerin kas ve kan biyopsilerine bakmışlardır. Egzersiz sonrası kanda irisin konsantrasyonunun iki katına çıktığını gözlemlemişler,<sup>32</sup> bununla birlikte Hecksteden ve arkadaşları, haftada 3 kez 26 hafta boyunca yapılan egzersizin, dolaşımdaki irisin miktarını değiştirmedeğini saptamışlardır.<sup>33</sup>

Yetişkinler üzerinde yapılan bazı çalışmalarda, dolaşımdaki irisin seviyelerinin ve FNDC5 ekspresyonunun anlamlı ölçüde arttığı saptanırken;<sup>13,31</sup> bazılarında kas dokuda mRNA FNDC5 ekspresyonu veya dolaşımdaki irisin seviyelerinde değişiklik olmadığı saptanmıştır.<sup>30,34,35</sup> İnsanlarda egzersizin vücut ağırlık kaybı ve glukoz toleransını artırma gibi yararlı etkilerinin olduğu bilinmektedir.<sup>36</sup> Yedi-18 yaşları arasındaki 65 obez çocukta yapılan bir

çalışmada, bir yıllık diyet ve egzersiz sonrası plazma irisin düzeylerinde %12'lik bir artış olduğunu saptamışlardır.<sup>27</sup> Başka bir çalışmada, irisin düzeylerine bakılan 8-10 yaşlarındaki 85 çocukta, obez grupta olanlarda irisin düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, sekiz haftalık egzersiz sonrası serum irisin düzeylerinin normal, hafif şişman ve obez grupta azaldığı tespit edilmiştir.<sup>17</sup>

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Obezitenin erken dönemde teşhis edilip uygun önlemlerin alınması, metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonların riskini azaltır. Özellikle hastane polikliniklerine obezite nedeniyle müracaat eden hastaların laboratuvar bulgularında irisin hormonunun da bakılması sağlık personelinin irisin-obezite ilişkisine yönelik farkındalığın artmasında önemlidir. Ayrıca, obezitenin tedavisine yönelik tıbbi beslenme müdahalesinde başarı oranının artması açısından bu hormonun etki derecesinin ne kadar olduğunun bilinmesinin tedaviye fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

Bu derlemenin literatür taraması aşamasında, yetişkinlerde irisinin obezite üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen, çocuklarda yeterli sayıda çalışma olmadığı ve İrisinin obezite ile ilişkisi konusunda yapılan çalışmalarda irisinin etkilerinin nasıl olduğu henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Dünyada ve ülkemizde çocukluk çağı obezitesinin artması nedeniyle özellikle irisin obezite ilişkisinin araştırılmasında her yaş grubunda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Cannon B, Nedergaard JAN (2004). Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*, 84(1): 277-359.
2. Van Marken Lichtenbelt, W. D., Vanhomerig, J. W., Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND et al. (2009). Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med*, 360(15): 1500-8.
3. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. (2012). A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 48(7382): 463-8.
4. Aydin S (2014). Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*, 56: 94-110.
5. İnci A, Aypak SÜ (2016). İrisin ve Metabolik Etkileri. *Türkiye Klinikleri J Endocrin*, 11(1): 15-21.
6. Ferrer-Martínez A, Ruiz-Lozano P, Chien KR (2002). Mouse PeP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development. *Developmental Dynamics*, 224(2): 154-67.
7. Teufel A, Malik N, Mukhopadhyay M, Westphal H (2002). *Frcp1* and *Frcp2*, two novel fibronectin type III repeat containing genes. *Gene*, 297(1): 79-83.
8. Erickson HP (2013). Irisin and FNDC5 in retrospect: an exercise hormone or a transmembrane receptor?. *Adipocyte*, 2(4): 289-93.
9. Vamvini MT, Aronis KN, Panagiotou G, Huh JY, Chamberland JP, Brinkoetter MT et al. (2013). Irisin mRNA and circulating levels in relation to other myokines in healthy and morbidly obese humans. *Eur J Endocrinol*, 169(6): 829-34.
10. Lutz GJ, Lieber RL (1999). 3 Skeletal Muscle Myosin II Structure and Function. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 27(1): 63-78.
11. Pedersen BK (2013). Muscle as a secretory organ. *Comp Physiol*, 3(3): 1337-62.
12. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Celik A, Yilmaz M et al. (2014). 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*, 52: 68-73.
13. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE et al. (2012). 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*, 61(12): 1725-38.
14. Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, Ding L, Wang JJ, Chen Q et al. (2015). FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochim Biophys Acta*, 1852(9): 1867-75.
15. De Onis M, Blössner M, Borghi E (2010). Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*, 92(5): 1257-64.
16. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü (2010). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 931.
17. Palacios-González B, Vadillo-Ortega F, Polo-Oteyza, E, Sánchez T, Ancira-Moreno M, Romero-Hidalgo S et al. (2015). Irisin levels before and after physical activity among school-age children with different BMI: A direct relation with leptin. *Obesity*, 23(4): 729-32.
18. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF (2013). Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity—correlation with body mass index. *Peptides*, 39: 125-30.
19. Huh JY, Dincer F, Mesfum E, Mantzoros CS (2014). Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int J Obes*, 38(12): 1538-44.
20. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW et al. (2013). Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 27(4): 365-9.
21. Hee Park K, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE et al. (2013). Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *Journal Clin Endocrinol Metab*, 98(12): 4899-907.
22. Iglesia R, Lopez-Legarrea P, Crujeiras AB, Pardo M, Casanueva FF, Zulet MA. et al. (2014). Plasma irisin depletion under energy restriction is associated with improvements in lipid profile in metabolic syndrome patients. *Clin Endocrinol*, 81(2): 306-311.
23. Lopez-Legarrea P, De La Iglesia R, Crujeiras AB, Pardo M, Casanueva FF, Zulet MA et al. (2014). Higher baseline irisin concentrations are associated with greater reductions in glycemia and insulinemia after weight loss in obese subjects. *Nutrition & Diabetes*, 4(2): e110.
24. Reinehr T, Elfers C, Lass N, Roth CL (2015). Irisin and its relation to insulin resistance and puberty in obese children: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(5): 2123-30.
25. Viitasalo A, Ågren J, Venäläinen T, Pihlajamäki J, Jääskeläinen J, Korkmaz A et al. (2015). Association of plasma fatty acid composition with plasma irisin levels in normal weight and overweight/obese children. *Pediatr Obes*, 11(4): 299-305.
26. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Saridakis ZG, Kynigopoulos G, Skouvaklidou EC, Molyvas D et al. (2014). 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*, 99(9): 3247-55.
27. Blüher S, Panagiotou G, Petroff D, Markert J, Wagner A, Klemm T et al. (2014). Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. *Obesity*, 22(7): 1701-8.
28. Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Rahman S, Amer OE, Vinodson B, Sabico S et al. (2014). Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects. *Eur J Clin Invest*, 44(2): 119-24.
29. Hofmann T, Elbelt U, Stengel A (2014). Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis—a critical update. *Peptides*, 54: 89-100.
30. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ (2012). Is irisin a human exercise gene? *Nature*, 488(7413): E9-10.
31. Lecker SH, Zavin A, Cao P, Arena R, Allsup K, Daniels KM et al. (2012). Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*, 5(6): 812-8.
32. Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, Castan-Laurell I, Louche K, Dray C et al. (2014). Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *International J Obes*, 38(5): 707-13.
33. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S et al. (2013). Irisin and exercise training in humans—results from a randomized controlled training trial. *BMC Medicine*, 11(1): 235.
34. Aydin S, Aydin S, Kuloglu T, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin İ et al. (2013). 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*, 50: 13-8.
35. Kraemer RR, Shockett P, Webb ND, Shah U, Castracane VD (2014). A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women. *Horm Metab Res*, 46(2): 150-4.
36. Pyrzak B, Demkow U, Kucharska AM (2015). Brown adipose tissue and browning agents: Irisin and FGF21 in the development of obesity in children and adolescents. *Adv Exp Med Biol*, 866: 25-34.