

## DERLEME

**Asprosinin Obeziteyle İlişkisi ve Beslenmenin Asprosin Seviyelerine Etkisi***Aziz KILINÇ<sup>1</sup>***ÖZ**

Obezite artan prevalansı ile dünyada yaygın bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Obezite prevalansının düşürülmesine yönelik tedavi stratejilerine artan bir ilgi vardır. Asprosin esas olarak beyaz adipoz dokuda üretilip salgılanan ve iştahı uyaran bir hormonal adipokin türüdür. Obezitede adipokinlerin üretim ve salınım profilinde dengesizlikler söz konusu olabilir. Adipoz dokudan artmış asprosin ekspresyonunun obezite için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Artmış asprosin ekspresyonu aynı zamanda endoplazmik retikulum stres, inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir. Asprosin üretimi ve salınımı, beslenme durumuyla koordineli olarak sirkadiyen ritmiklik gösterir. Beslenme ve diyet müdahalelerinin asprosin düzeyine etkisine ilişkin klinik çalışmalar yetersizdir. Bu derleme makalede bazı besin öğelerinin asprosin düzeyleri ile ilişkisi incelenecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Adipokinler; Beslenme tedavisi; Egzersiz; Obezite

**The Relationship Between Asprosin and Obesity and the Effect of Nutrition on Asprosin Levels***Aziz KILINÇ<sup>1</sup>***ABSTRACT**

Obesity has become a common public health problem in the world with its increasing prevalence. There is increasing interest in treatment strategies to reduce the prevalence of obesity. Asprosin is a type of hormonal adipokine that is produced and secreted mainly in white adipose tissue and stimulates appetite. In obesity, there may be imbalances in the production and release profile of adipokines. It is stated that increased asprosin expression from adipose tissue is an independent risk factor for obesity. Increased asprosin expression has also been associated with endoplasmic reticulum stress, inflammation and insulin resistance. Asprosin production and release exhibit circadian rhythmicity in coordination with nutritional status. Clinical studies on the effect of nutrition and dietary interventions on asprosin levels are insufficient. In this review article, the relationship between some nutrients and asprosin levels will be examined.

**Keywords:** Adipokines; Exercise; Nutrition therapy; Obesity

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı.

**Sorumlu Yazar:** Aziz KILINÇ

**E-posta adresi:** aziz.kilinc@gazi.edu.tr

**Gönderi Tarihi:** 16.08.2024

**ORCID No:** 0000-0002-6526-9102

**Kabul Tarihi:** 21.12.2024



## GİRİŞ

Obezite küresel bir halk sağlığı sorunudur. Dünya çapında obez insanların sayısı son 40 yılda yaklaşık üç katına çıkmıştır (1). Obezite, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, diyabet, yağlı karaciğer gibi hastalıkların riskini önemli ölçüde arttırabilir. Obezitenin mekanizmasının araştırılması ve etkili müdahale yöntemlerinin belirlenmesi küresel ilgi odağı haline gelmiştir (2). Adipoz doku proinflatuar veya antiinflatuar etkilere sahip adipokinleri üreten, endokrin bir organdır (3). Asprosin esas olarak beyaz adipoz dokuda üretilip salgılanan bir hormonal adipokin türüdür (4). Bunun dışında tükürük bezleri, pankreatik beta hücreleri ve kıkırdak gibi dokular da asprosin üretebilir (3, 5). Açlık indüklü bir iştah hormonu olan asprosin karaciğer, pankreas ve kasta glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Dolaşımdaki asprosin, kan-beyin bariyerini geçebilir ve iştah artışını uyarmak için hipotalamik iştahı teşvik eden nöronları doğrudan aktive edebilir (1). Ratlarda anti-asprosin monoklonal antikörlerin enjeksiyonunun asprosinin nötralize ederek iştah azaltıcı bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur (6).

Bu derlemede asprosinin obeziteyle ilişkisi ve beslenmenin asprosin seviyelerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## ASPROSİNİN YAPISI VE FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Asprosin, latince kuyruk anlamına gelen “cauda” kelimesinden türetilmiş caudamin hormon proteini olarak sınıflandırılan glukojenik ve oreksijenik bir adipokindir (3, 7). Asprosin *FBNI* geni tarafından kodlanan profibrillin-1'in furin proteaz tarafından C-terminal bölünmesiyle elde edilir (7). Yaklaşık 30 kDa ağırlığında ve 140 amino asit uzunluğundadır (3). *FBNI*'in son iki eksonu asprosin kodlar. On bir amino asit ekson 65 tarafından kodlanırken 129 amino asit ekson 66 tarafından kodlanır (8). İnsanlarda asprosinin plazma yarılanma ömrü ~145 dakikadır (9).

Asprosin ilk olarak 2016'da Baylor Tıp Fakültesi'nde Romere ve arkadaşları tarafından neonatal progeroid sendromu (NPS) adı verilen ve nadir rastlanan kalıtsal bozukluğa sahip bireyler incelenirken keşfedilmiştir. *FBNI* geninin kesik heterozigot mutant formunun, NPS hastalarında plazma asprosin düzeylerinde ciddi bir düşüşe neden olduğu ve bu hastalarda artmış metabolik

hız, iştah azalması ve deri altı yağ dokusunun genel kaybıyla birlikte aşırı zayıflığın mevcut olduğu bildirilmiştir (3, 4). NPS hastalarının ayrıca diyetle enerji alımlarının referans değerlerin çok altında olduğu bildirilmiştir (9).

Adipoz doku tarafından salgılanan asprosin, nanomolar miktarlarda dolaşıma salınımının ardından beyin ve karaciğer gibi organlar üzerinde etki gösterir. Aynı zamanda pankreas beta hücrelerini, iskelet kasını ve yağ dokusunu da hedefleyebilir. Asprosin karaciğerde hepatositlere yüksek afinite ve rekabet etme yeteneği ile bağlanır (7). G protein-cAMP-protein kinaz A ekseni yoluyla glukozu serbest bırakmak için hepatositlere doğrudan etki eder (10). Kan beyin bariyerini geçen asprosin hipotalamusun arkuat çekirdeğinde oreksijenik agouti ile ilişkili peptid nöronlarını (AgRP) doğrudan aktive eder ve dolaylı olarak anoreksijenik pro-opiomelanokortin (POMC) nöronlarını inhibe ederek iştah uyarımına neden olur (7). Artan glukoz üretimi, negatif geri bildirim yoluyla asprosin salgılanmasının bir inhibitörü olarak görev yapar (3). Asprosinin miyositlerin yüzeyine rekabetçi bir şekilde yüksek afiniteyle bağlandığı ve protein kinaz C delta tipi (PKC $\delta$ )

aracılı endoplazmik retikulum (ER) stresi ve inflamasyonu aktive ettiği rapor edilmiştir (11, 12). Asprosinin ayrıca insülin etkisi için önemli bir sinyal proteini olan insülin reseptörü substrat 1'in ve protein kinaz B'nin fosforilasyonunu inhibe ederek insan iskelet kası hücrelerinde insülinle uyarılan glukoz alımını ve insülin duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir (11).

Asprosin için şimdiye kadar tanımlanmış reseptörler arasında koku reseptörü Olfr734 ve protein tirozin fosfataz d tipi reseptör (Ptprd) bulunmaktadır. Doku tespiti, Olfr734'ün testis ve karaciğerde yüksek düzeyde eksprese edildiğini ancak adipoz dokuda ekspresyonunun düşük seviyelerde olduğunu göstermiştir. Ptprd AgRP nöronlarında güçlü bir şekilde eksprese edilir (12). Asprosin, karaciğerde Olfr734 reseptörlerine bağlanarak hepatositlerden glukoz salınımını teşvik eder. Böylece açlık esnasında kan şekerini yükseltebilir (13). Ptprd reseptörlerine bağlanarak AgRP nöronlarını aktive eder. Nörona özgü Ptprd kaybının farelerde diyet indüklü obeziteyi önlediği bildirilmiştir. Bir başka olası asprosin reseptörü, endojen asprosinin Toll benzeri reseptör 4 (TLR4)

e doğrudan bağlanmasıyla kanıtlandığı gibi TLR4'tür (12).

## **ASPROSİNİN İLİŞKİLENDİRİLDİĞİ HASTALIKLAR VE FİZYOLOJİK DURUMLAR**

Artmış serum asprosin seviyeleri insülin direnci, kronik inflamasyon ve hipotalamus-hipofiz-testis bezi ekseninde hasar ile ilişkilendirilmiştir (1). Asprosinin obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar için tanı ve tedavi potansiyeline sahip olabileceği rapor edilmiştir (12, 14).

### **Tip 2 Diyabet, Gestasyonel Diyabet ve İnsülin Direnci**

Asprosinin doğrudan hepatik glukoz salınımını uyarması, serum düzeylerinin açlık kan glukozu ve insülin direnci ile pozitif ilişkisinin bildirilmesi nedeniyle diyabet patogeneziyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (3, 4, 15). Asprosinin doza bağımlı bir şekilde TLR4 ekspresyonu ve JNK fosforilasyonunun aktivasyonu aracılığıyla pankreas beta hücrelerinde inflamasyon, fonksiyon bozukluğu ve apoptoza (kaspaz 3 ekspresyonunu arttırarak) neden olduğu belirtilmektedir (3, 12). Özellikle hiperlipidemik koşullar altında beta

hücrelerinin asprosin salgıladığı bildirilmiştir (16). Asprosine bağlı yüksek glukoz üretimi glukoz toksisitesini artırabilir. Böylece hipergliseminin kendisi de pankreatik beta hücrelerinin fonksiyonunu bozabilir (5).

Prediyabetli bireyler ve yeni tanı almış tip 2 diyabetlilerde sağlıklı kontrollere kıyasla plazma asprosin seviyelerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (17, 18). Prediyabetli hastalarda 3 aylık yaşam tarzı değişikliği (diyet ve egzersiz) programı sonucunda asprosin düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı rapor edilmiştir. Asprosindeki azalmanın en önemli belirleyicilerinin glukoz ve beden kütle indeksi (BKİ)'ndeki azalma olduğu bulunmuştur. Bel çevresindeki azalmanın asprosindeki azalmaya etkisi düşük ancak anlamlı bulunmuştur. Asprosinin >56.3 ng/mL kesme değerinin %98.3 duyarlılık ve %65 özgüllük ile prediyabet tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir (17). Yapılan bir çalışmada normal ve obez BKİ sınıfındaki tip 2 diyabetli bireylerde serum asprosin düzeyleri (normal BKİ: 30.5±1.7 ng/L; obez:307.4±8.4 ng/L) aynı BKİ sınıfında ve bozulmuş açlık glukozu olan katılımcılara göre (normal BKİ:21.2±1.6 ng/L;

obez:  $66.3 \pm 2.2$  ng/L) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (19). Başka bir çalışmada ise artmış serum asprosin seviyelerinin tip 2 diyabet hastalarında nefropati gelişimi ile bağımsız şekilde ilişkili olduğu gözlenmiştir (16).

İnsülin kullanan hastalarda ise plazma asprosin seviyelerinin patolojik olarak yüksek olduğu belirtilmektedir (19). Benzer şekilde gestasyonel diyabetli (GDM) gebelerde insülin tedavisinin plasental asprosin seviyelerini yükselttiği rapor edilmiştir. Ancak insülin veya diyetle tedavi edilen GDM grupları arasında maternal ve fetal asprosin açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (20).

Yapılan bir çalışmada tip 2 diyabet ve obezitesi olan hastalarda tek başına veya kombinasyon halinde metformin kullananların asprosin düzeyleri, ilaç kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Metforminin etkisi öncelikle hepatik glukoz üretimini azaltmaktır. Asprosin ise bunu teşvik ettiği için metforminin asprosin seviyelerini azaltması beklenen bir durumdur (21).

Artmış asprosin seviyelerinin, adipozite ve inflamasyondan bağımsız olarak insülin direnci ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (21). İnsülin direnci

olan çocuklarda insülin direnci olmayanlara göre serum asprosin düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (22). İnsülin direnci geliştirilen fare modelinde spesifik monoklonal antikorların enjeksiyonu, plazma asprosin seviyelerinin ve hepatik glukoz salınımının azalmasını sağlayarak insülin duyarlılığını arttırmıştır (2).

Yapılan bir kohort çalışmada anne GDM'li ise hem obez hem de normal kilolu hamile kadınlara ait fetal kordon kanında plazma asprosin düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu görülmüştür. Çalışmada GDM'nin, hamilelik sırasında asprosin düzeylerinin yükselmesinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (20). Bir başka çalışmada da GDM olan gebe kadınlarda ve bebeklerinde plazma asprosin seviyelerinin normoglisemik olan anne ve bebeklerinden anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Asprosinin 20. gebelik haftasından önce artışının GDM'nin erken bir biyobelirteci olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir (23).

Plazma asprosin düzeylerindeki artışın diyabet için koruyucu bir geri bildirim mekanizması mı yoksa metabolik bozuklukların bir sonucu mu olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir (4).

## Kardiyovasküler Hastalıklar

Plazma asprosin konsantrasyonunun total kolesterol, trigliserit ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ile pozitif, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol ile negatif ilişkili olduğu önceki çalışmalarda bildirilmiştir (2, 4). Asprosinin paraventriküler nükleusta sempatik aktivitenin artırılması yoluyla kan basıncı ve kalp hızında artışa yol açabileceği belirtilmektedir (3, 12). Tip 2 diyabetli 463 bireyle yapılan kesitsel bir çalışmada serum asprosin seviyeleri arttıkça bel çevresi ve sistolik kan basıncında kademeli artış, HDL kolesterol düzeyinde kademeli düşüş olduğu gözlenmiştir (24). Ratlarda anti-asprosin monoklonal antikorları ile sağlanan asprosin nötralizasyonunun doza bağlı bir şekilde trigliserit düzeylerini azalttığı saptanmıştır (6).

Asprosinin yüksek olması kadar çok düşük olması da bazı olumsuz sonuçlara yol açabilir. Asprosinin miyokard üzerinde koruyucu etkileri olduğu, endotel hasarını ve sol ventrikül fonksiyonunu önemli ölçüde iyileştirdiği bildirilmiştir (25). İlginç bir şekilde asprosinin hipoksik koşullara maruz kalan kardiyomiyositlerde koruyucu bir rol oynadığı rapor edilmiştir (11). Kardiyometabolik

hastalıkların tedavisinde asprosin nötralizasyonunun veya sinyal yoluna müdahalenin etkinliğini ve güvenliğini tanımlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (12).

## Anoreksiya Nervoz

Anoreksiya nervoz hastalarında asprosinin oreksijenik etkisi dikkate alındığında asprosin yüksekliğinin enerji eksikliğini telafi edici bir mekanizma olabileceği öne sürülmektedir. Bununla birlikte hastalık ilerledikçe asprosin konsantrasyonları azalmaya başlar (12). Yetersiz beslenmeye bağlı aşırı vücut ağırlık kaybı olan anoreksiya nervoz hastalarının plazmalarında asprosin seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. Anoreksiya hastalarında plazma asprosin hastalık süresiyle anlamlı bir negatif korelasyon göstermiştir (13).

Anoreksiya nervoz hastalığı olan 44 adölesanla yapılan bir çalışmada anoreksiya hastalarının kliniğe başvurduğu andan itibaren 1-3. günler arasında psikometrik değerlendirmeleri yapılmış ve kan örnekleri alınmıştır (AN1). Aynı prosedürler vücut ağırlığının kısmen normale dönmesinin ardından taburculuk gününde de (yaklaşık 11 hafta sonra) tekrarlanmıştır (AN2).

Takip süresince hastaların enerji alımı haftalık 1-1.5 kg vücut ağırlık artışı sağlayacak şekilde 2000-2500 kkal/gün ile başlanıp kademeli olarak 3500-4000 kkal'e çıkarılmıştır. Kan örnekleri analiz edildiğinde serum asprosin düzeylerinin AN1 grubunda (asprosin medyan: 8.6 ng/mL; BKİ medyan: 14.13 kg/m<sup>2</sup>) AN2 grubuna kıyasla (asprosin medyan: 10.08 ng/mL; BKİ medyan: 17.08 kg/m<sup>2</sup>) anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur (26).

### **Kanser**

Asprosinin kanser anoreksisi gelişimine müdahale edebileceği ve potansiyel bir terapötik hedef olarak hizmet edebileceği düşünülmektedir (27). Anoreksiyalı onkoloji hastalarında asprosin seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (28). Kanserli pankreas dokusunda normal pankreasa göre asprosin salgılanmasının daha fazla olduğu rapor edilmiştir (12). Artmış asprosinin (kesme değeri 7.18 ng/ml) erken evre pankreas kanserinin teşhisinde kanser antijen 19-9 (CA 19-9)'dan daha üstün bir AUC değeri (0.987) sergilediği bulunmuştur (29). Gastrointestinal veya akciğer kanseri olan, daha önce tedavi edilmemiş 120 hasta ve 14 gastrit hastası ile yapılan bir çalışmada gastrit

ve mide kanseri hastaları arasında açlık asprosin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kanser tipi ve evresine göre de asprosin seviyeleri arasında farklılık olmadığı görülmüştür. Kaşeksi olan ve olmayan hastalar arasında asprosin düzeyleri arasında anlamlı bir fark yokken anoreksi olan hastaların asprosin düzeyleri, anoreksi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulunmuştur (27).

### **Üreme Sağlığı**

Asprosin vücutta çeşitli dokularda eksprese edilen bir hormon olup, yumurtalıklar bu dokulardan biridir (3). Oral kontraseptif kullanımının kadınlarda serum asprosinini azalttığı bilinmektedir (12). Asprosinin, sperm hareketliliğini iyileştirerek üreme potansiyelindeki yaşa ve obeziteye bağlı azalmayı düzeltebileceği bildirilmiştir (28). Yapılan bir in vitro çalışmada *Channa punctata* gonadlarında rekombinant asprosin ile tedavinin spermatogenik belirteç genlerin ve gonadotropin reseptörlerinin gen ekspresyonunu artırdığı bulunmuştur (30). Farelerde asprosinin testis dokusu tarafından glukoz alımını teşvik ettiği, spermde ATP ve cAMP içeriğinin artışı sağladığı böylece sperm

üretimini teşvik ederek testis fonksiyonunu iyileştirebileceği gösterilmiştir. Bu sonuçlar asprosinin erkek kısırlığını iyileştirmede potansiyel bir hedef olabileceğini düşündürmektedir (12).

### **Gebelik ve Fetal Programlama**

Plasenta dokusunda eksprese edilebilen asprosin seviyelerinin gebelikte oldukça değişken olduğu, genellikle 18-20. gebelik haftasında arttığı, 24-28. haftalarda azaldığı, doğumdan önce tekrar arttığı belirtilmektedir (12). Anne ve fetal göbek kordon plazması asprosin düzeyleri arasında güçlü bir pozitif korelasyon bulunması asprosinin plasentaya geçerek fetüsün metabolizmasını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Almanya’da 247 hamile kadınla yapılan bir çalışmada plasental asprosin düzeylerinin GDM varlığı ile ilişkili olmadığı ancak annenin BKİ değeri ile orta düzeyde anlamlı bir pozitif korelasyon sergilediği bulunmuştur (20). İntrauterin büyüme geriliği bulunan gebeliklerde asprosin düzeyinin sağlıklı gebeliklere göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (28). Yapılan bir çalışmada GDM olan annelerin bebeklerinde göbek kordonundaki asprosin doğum ağırlığı ile anlamlı bir pozitif ilişkiye sahip bulunurken normoglisemik annelerin

bebeklerinde göbek kordonundaki asprosin doğumdaki boy uzunluğu ile anlamlı bir korelasyona sahip bulunmuştur (23). Bir başka çalışmada ise maternal veya fetal umbilikal asprosin ile doğum ağırlığı ve doğumdaki boy uzunluğu arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir (20). Asprosin anne sütünde de bulunabilen bir hormon olup anne sütündeki ortalama miktarının ( $2.2 \pm 1.4$  ng/ml) tükürüktekinin ( $1.07 \pm 0.9$  ng/ml) yaklaşık 2 katı olduğu belirtilmiştir (31).

### **ASPROSİNİN OBEZİTEDEKİ ROLÜ**

Obezite adipositlerin boyutu ve sayısındaki değişiklikler yoluyla yağ dokusunun yeniden şekillenmesinde patolojik hızlanmaya neden olur. Buna bağlı olarak adipokinlerin üretimi ve salınımında dengesizlikler söz konusu olabilir (3). Obezitede artmış yağ dokusu birikimi, pro ve anti-inflamatuar adipokin salgılanmasının dengesini bozarak hiperinsülinemiye, insülin direncine ve diğer obezite ile ilişkili bozukluklara yol açabilir (21).

Kalp, karaciğer, mide, iskelet kasları, pankreas, akciğer ve beyin gibi organlar *FBNI* mRNA ekspresyonu ile asprosin üretir (2, 3). Ancak beyaz yağ dokusunda *FBNI* mRNA'nın daha yüksek

ekspresyonu bu dokunun vücuttaki baskın asprosin üretim merkezi olduğuna işaret etmektedir (3, 12). Adipoz dokudan artmış asprosin ekspresyonunun obezite için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Asprosin aşırı ekspresyonu, kahverengimsi bir fenotipik dönüşümü inhibe edip nükleer faktör eritroid 2 (Nrf2) aracılı bir mekanizma yoluyla beyaz adipoz dokularda lipit birikimini teşvik edebilir (12).

Serum asprosin seviyelerinin obez bireylerde normal BKİ aralığındaki bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (1, 10, 18, 21). Yapılan bir çalışmada zayıf ve normal BKİ'ye sahip bireyler arasında asprosin düzeyleri açısından fark gözlenmezken fazla kilolu ve obezlerde normal BKİ grubundakilere göre asprosin düzeyi (hem tükürük hem de serumdaki) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (5). Asprosinin esas olarak beyaz adipoz doku tarafından salgılanıyor olmasının, obezitede yüksek serum asprosin düzeylerinin temel nedeni olabileceği belirtilmektedir (1).

Çeşitli çalışmalarda asprosinin vücut ağırlığı ve vücut yağ kütlesi ile pozitif, yağsız vücut kütlesi ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur (1, 2). Yapılan

bir çalışmada ise asprosinin vücut ağırlığı ile pozitif ilişkili olduğu ancak vücut yağ yüzdesi (VYY) ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (32). Laparoskopik tüp mide veya bypass ameliyatı uygulanan 117 obez bireyle yapılan bir çalışmada katılımcıların başlangıçtaki asprosin düzeyleri (2360 ng/ml) ameliyattan 6 ay sonra (162.2 ng/ml) önemli ölçüde azalmıştır. Asprosindeki bu azalmaya yağ kütlesinin azalmasının neden olduğu rapor edilmiştir. Bariatrik cerrahi öncesi yüksek asprosin konsantrasyonlarının ameliyattan 6 ay sonraki vücut ağırlık kaybı ile pozitif ilişkili ( $r = 0,408$ ) olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca asprosinin  $>144$  ng/ml kesme değerinin obezite tanısında kullanılabilirliği ( $AUC=0.77$ ) bildirilmiştir (10).

Erkeklerle yapılan bir çalışmada ise fazla kilolu grubun serum asprosin seviyelerinin normal BKİ grubundaki bireylerden farklı olmadığı bulunmuştur (2). Bir başka çalışmada da cinsiyet açısından eşleştirilmiş metabolik sendrom ve obezitesi olan ( $BKİ: 38.46 \pm 5.62$  kg/m<sup>2</sup>), metabolik sendromu olup obezitesi olmayan ( $BKİ: 27.44 \pm 1.67$  kg/m<sup>2</sup>) ve sağlıklı kontrol grupları ( $BKİ: 25.46 \pm 2.34$  kg/m<sup>2</sup>) arasında serum asprosin

seviyeleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (8). Altı-on dört yaş arası Çinli çocuklarla yapılan bir çalışmada 12 saatlik açlık asprosin seviyeleri obez çocuklarda normal kilolu çocuklara göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (15). Çinli çocuklarla yapılan bir başka çalışmada ise obez çocukların obez olmayan çocuklardan daha yüksek serum asprosin düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada BKİ'den ziyade artmış bel/kalça oranının yüksek serum asprosin seviyeleri için anlamlı bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (22). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da obez çocuklarda 12 saatlik açlık asprosin seviyeleri normal kilolu çocuklardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (33).

Obezitede asprosin seviyelerine ilişkin çelişkili sonuçlara bazı olası nedenler aracılık edebilir. Açlıkta artan asprosin yeniden beslenmeyle azalır. Asprosin genellikle 8-12 saat açlık sonrası incelenir. Açlık süresinin tüm hastalarda standardize edilememesi (bazılarının daha uzun süre aç kalması) ve bazı hastaların açlık protokolüne uymaması çelişkili sonuçlara neden olabilir (15). Örneğin BKİ ve asprosin arasında ilişkinin bulunmadığı bir çalışmada kan örneğinin

kaç saat açlıkta alındığı belirtilmemiştir (8). Karaciğer hasarına bağlı olarak reseptör seviyelerindeki azalmanın asprosin seviyelerini etkileyebileceği bildirilmiştir. Obez hastalarda eşlik eden yağlı karaciğer hastalığı gibi hastalıklar reseptör düzeylerinin azalmasına ve azalmış asprosin seviyelerine yol açabilir (34). Asprosin adipositlerden salgılandığı gösterilmiş olmasına rağmen, *FBNI*'in geniş çapta eksprese edilen bir gen olduğu göz önüne alındığında, yağ dokusu asprosin üreten tek doku değildir (15).

## FİZİKSEL AKTİVİTENİN ASPROSİN SEVİYELERİNE ETKİSİ

Fiziksel olarak aktif geçen sürenin artırılması obezitenin önlenmesi ve tedavisinde düşük maliyetli ve güvenli bir stratejiyi temsil etmektedir (3). Yoğun anaerobik egzersiz asprosin düzeyini artırırken, aerobik egzersizin ise asprosin düzeyini azalttığı bildirilmiştir (28).

Akut anaerobik egzersizin (bisiklet sprinti) asprosin seviyelerine etkisini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada erkeklerde serum asprosin seviyelerinde egzersiz başlangıcından itibaren 24 saat boyunca anlamlı bir değişim gözlenmezken kadınlarda asprosin konsantrasyonları başlangıç

düzeyine göre anlamlı şekilde artmıştır (32). Egzersiz vücut ısısını artırarak oreksijenik sinyallerin azalmasını tetikler. 20 erişkin erkekle yapılan ve orta yoğunlukta akut aerobik egzersizin asprosin düzeylerine etkisinin incelendiği bir çalışmada fazla kilolu ve obez erkeklerin başlangıç serum asprosin seviyeleri normal kilolu erkeklerden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Egzersiz sonrası her iki grupta da serum asprosin düzeylerinde anlamlı azalma gözlenmiştir. Akşam aerobik egzersizi, normal BKİ aralığındaki grupla karşılaştırıldığında fazla kilolu/obez grupta serum asprosin düzeyini anlamlı şekilde daha fazla azaltmıştır (35).

Yapılan bir çalışmada koşu egzersizinin 30. dakikasındaki serum asprosin düzeylerinin dinlenme anına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu, 30. dakikadan sonra düşmeye başladığı ve dinlenme anına göre anlamlı farklılığın ortadan kalktığı gözlemlenmiştir (31).

Egzersiz ve BKİ'nin erkek üniversite öğrencilerinde serum asprosin üzerine etkisini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada 96 katılımcı sedanter ve özel antrenman grubu olmak üzere sayıca eşit 2 gruba ayrılmıştır. Daha sonra her

grup 16'şar kişiden oluşan normal, fazla kilolu ve obez olmak üzere 3 alt gruba bölünmüştür. Bu çalışmada BKİ'nin etkisi dışlanırsa veya başka bir deyişle vücut ağırlığında azalma olmazsa uzun süreli egzersiz eğitiminin serum asprosin seviyelerini etkilemeyeceği bildirilmiştir (2).

## **BESLENME VE BESİN ÖGELERİNİN ASPROSİN ÜZERİNE ETKİSİ**

Asprosin üretimi ve salınımı, beslenme durumuyla koordineli olarak sirkadiyen ritmiklik gösterir. Plazma asprosin seviyeleri beslenmenin başlangıcında aniden düşer. Uzun açlık süreleri ise asprosinin arttırır (12). Asprosinin sık besin alımına sekonder yanıt olarak azalma eğilimi gösterebileceği bildirilmiştir (17).

### **Enerji**

Asprosin vücudun enerji homeostazının sürdürülmesinde görevli bir hormondur (28). Uzun süre yetersiz enerji alımının serum asprosin seviyelerini azalttığı bilinmektedir (13). Asprosin, açlık koşullarında fizyolojik olarak artar ve besin alımıyla azalır (14).

Yapılan bir çalışmada katılımcılara 14 hafta boyunca enerji kısıtlı diyet uygulanmıştır. Katılımcıların günlük enerji alımı, yaklaşık

%10'luk vücut ağırlık kaybına ulaşmak için mevcut vücut ağırlığını koruyacak enerji alımından 500 kkal çıkarılarak hesaplanmıştır. Diyetin makro besin ögesi içeriği %55 karbonhidrat, %30 yağ ve %15 protein olacak şekilde ayarlanmıştır. Katılımcılar aynı zamanda ilk 8 hafta haftada 4 gün ve günde 30-50 dakika olacak şekilde aerobik egzersiz yapmıştır. On dört haftalık müdahalenin sonunda VYY, yağsız vücut kütlesi ve serum asprosin düzeyleri anlamlı şekilde azalmıştır (1). Bu çalışmada asprosin seviyelerinde gözlenen azalmanın enerji alımının kısıtlanmasından mı yoksa egzersiz etkisinden mi kaynaklandığı hakkında yorum yapmak zordur. Ancak yapılan bir prelinik çalışmanın bulguları bu etkinin egzersizden ziyade enerji alımının kısıtlanmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada 4000 kkal'lik yüksek enerjili diyetle beslenen farelere kıyasla 2400 kkal'lik diyetle beslenen farelerde serum asprosin düzeyleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Ayrıca yüksek enerjili diyetle (4000 kkal) beslenip 4 haftalık yüzme antrenmanı uygulanan farelerde serum asprosin düzeyleri 4000

kkal'lik diyetle beslenip antrenman uygulanmayan farelerden farklı bulunmamıştır (36).

### **Karbonhidratlar**

Mevcut çalışma bulguları diyetle artmış karbonhidrat ve özellikle basit şeker alımının serum asprosin düzeylerini artırabileceğini destekler niteliktedir. Abdominal obezitesi olan 44 erkeklerle yapılmış bir çalışmada diyetle toplam karbonhidrat alımının serum asprosin düzeyleri ile anlamlı şekilde pozitif, diyet lifi alımının ise serum asprosin düzeyleri ile anlamlı şekilde negatif korelasyona sahip olduğu gözlenmiştir (37). Ratlarda ise %20 yüksek fruktozlu mısır şurubu eklenmiş diyetin standart diyete kıyasla serum asprosin düzeylerinde önemli bir artışa neden olduğu bulunmuştur (36).

Metabolik sendromlu 80 erişkinle yapılan randomize tek kör kontrollü çalışmada katılımcılara 10 hafta boyunca karbonhidrat kısıtlı diyet uygulanmıştır. Uygulanan diyetlerden ilki %25-30 karbonhidrat, %30 protein, %40-45 yağ içerirken diğeri %40-45 karbonhidrat, %30 protein, %30-35 yağ içermektedir. Enerji alımı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Çalışma sonucunda 2 grupta da vücut ağırlığı,

vücut yağı ve bel çevresi anlamlı şekilde azalmıştır.

Gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. İki diyet müdahalesinde de ortalama asprosin düzeylerinde azalma gözlenmiştir (38).

Karbonhidrat alımının asprosin düzeylerine etkisinde kan glukozundaki artış önemli bir aracı olabilir. Artmış kan glukozu pankreatik  $\beta$  hücrelerinde asprosin ekspresyonunu arttırarak  $\beta$  hücrelerinin apoptozunu kolaylaştırır (12). Besin öğelerine asprosin yanıtı eşlik eden hastalık durumlarına göre değişebilir. Diyabetik olmayan obez çocuk ve ergenlerde asprosin düzeylerinin öğünle ilişkili değişimini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada (n=79) katılımcıların açlık ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saat serum asprosin seviyelerinin tüm çalışma popülasyonunda anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur. Alt grup analizlerinde ise açlık seviyelerine kıyasla OGTT sonrası 2. saat asprosin düzeyinde artış görülmesinin insülin direnci ve bozulmuş açlık glukozu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (14).

## Yağlar

İnsülin direnci ve inflamasyonu teşvik eden doymuş bir yağ asidi olan palmitat, insülin sekresyonunun azalmasına ve asprosin ekspresyonunun artışına yol açabilmektedir (3, 12). Önceki çalışmalarda yüksek yağlı diyet tüketiminin farelerde serum asprosin düzeylerini artırıcı etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (36, 39). Bu çalışmalardan birinde yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin diyetine 4 hafta boyunca beyaz çay eklenmesinin serum asprosin düzeylerinde ve oksidatif stres belirteçlerinde anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen bu veriler yüksek yağlı diyetin oksidatif stresi indükleyerek asprosin düzeylerini artırabileceğini düşündürmektedir (39).

Yapılan bir çalışmada hamile ratlara 14 gün boyunca standart bir diyet veya yüksek yağlı bir diyet uygulanmıştır. Müdahale sonunda retroperitoneal yağ dokularında asprosin mRNA ekspresyonu yüksek yağlı diyet grubunda standart diyet grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (40). Farelerde 10 günlük rekombinant asprosin enjeksiyonu besin alımında ve vücut ağırlığında artışa (özellikle yağ

kütlesinde) neden olmuştur. Bu tepkilerin, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde, normal diyetle beslenen farelere kıyasla daha belirgin olduğu bulunmuştur (9).

Küçük bir örneklem (n=18) ile gerçekleştirilen bir çalışmada diyetle daha düşük yağ ve enerji alımının azalmış asprosin seviyeleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (41). Obez kadınlarda ise (n=10) altı haftalık ketojenik diyet müdahalesi (%75 yağ, %20 protein ve %5 karbonhidrat içeren) vücut ağırlığında anlamlı bir azalma sağlarken, asprosin düzeylerinde anlamlı olmayan bir artış gözlenmiştir (42).

### **Proteinler**

Diyetle yüksek protein alımı (enerjinin %30'u) tokluğu artırıcı etkisi nedeniyle serum asprosin seviyelerinde azalma sağlayabilmektedir (38). Ancak mevcut çalışma bulguları protein alımının asprosin seviyelerine etkisinin içinde bulunan fizyolojik koşullara göre değişebileceğini destekler niteliktedir. Periton diyalizi hastalarında yetersiz protein alımı saptanan grupta protein alımı yeterli olan hastalara kıyasla serum asprosin seviyeleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (25). Bir başka çalışmada obez erkeklerde (n=12) diyetle protein

alımının serum asprosin seviyeleri ile anlamlı bir negatif korelasyon sergilediği ve 6 haftalık yüksek protein, düşük glisemik indeksli diyet müdahalesinin asprosin düzeylerini önemli ölçüde azalttığı rapor edilmiştir (başlangıç asprosin düzeyi: 50.4; çalışma sonundaki: 42.3 ng/ml) (37). Çalışmalar sayıca yetersiz ve çoğunluğu hayvan deneyi olmakla birlikte makro besin ögeleri dışında kurkumin, D vitamini ve sinbiyotiklerin de asprosin ile ilişkisi incelenmiştir. Diyabetik ratlarda 8 haftalık metformin (150 mg/kg/gün), gliklazid (10 mg/kg/gün) veya kurkumin ekstratı (200 mg/kg/gün) tedavisinin plazma asprosin düzeylerine etkisinin incelendiği bir çalışmada tedavi edilmeyen diyabetik ratların vücut ağırlığında anlamlı bir değişim olmaksızın plazma asprosin seviyelerinin önemli ölçüde arttığı, tedavi gruplarının hepsinde vücut ağırlığı ve asprosin seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Bu üç tedavinin asprosin düzeylerindeki azalma üzerine etkileri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (4). Bir vaka kontrol çalışmasında metabolik sendromlu hastalarda asprosin ve D vitamini arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmezken tüm çalışma

popülasyonu (metabolik sendrom olan ve olmayanlar) incelendiğinde asprosin ve D vitamini seviyeleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuştur. Bu negatif ilişkiye ise BKİ'nin aracılık ettiği rapor edilmiştir (43). Bir kemoterapi ilacı olan siklofosfamidin ratlarda histopatolojik hasara, oksidatif stres artışına ve asprosin seviyelerinde düşüşe yol açtığı bildirilmiştir. Bu ratlara D vitamini (200 IU/kg) uygulandığında histopatolojik hasarın hafiflediği, antioksidan ve asprosin seviyelerinde önemli artışlar olduğu bulunmuştur (34). Tip 2 diyabetli 463 bireyle yapılan bir çalışmada da serum asprosin düzeyleri 25-hidroksi vitamin D düzeyleri ile anlamlı bir negatif korelasyona sahip bulunmuştur (24). Yüksek yağlı diyetle beslenen obez hamile ratlarda sinbiyotik suplementasyonunun asprosin seviyelerine etkisinin incelendiği bir hayvan deneyinde sinbiyotik verilen ratların asprosin seviyelerinin ve yavrularının doğum ağırlığının sinbiyotik verilmeyenlere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur (44).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Asprosin, glikolipid metabolizması ve iştah kontrolündeki önemli rolü nedeniyle obezite ve

metabolik ilişkili hastalıkların tedavisinde yeni bir hedef olarak kabul edilmektedir. Asprosinin obezite, diyabet, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarla nedensel ilişkisinin daha iyi anlaşılması için prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Beslenme ve diyet müdahalelerinin asprosin düzeyine etkisine ilişkin klinik çalışmalar yetersizdir. Mevcut veriler dikkate alınarak asprosin düzeylerinin düşürülmesi istenen hastalarda (adipoz doku *FBNI* mRNA'nın en yüksek ekspresyonuna sahip olduğundan) yağ kütlesinin ideal aralıkta tutulması önerilebilir. Besin öğelerine yönelik spesifik önerilerde bulunabilmek için prelinik çalışmalardan elde edilen verilerin daha büyük örneklemeler üzerinde yürütülen klinik çalışmalarla doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Yao T, Song C, Yu Y, Cheng Y, Lu H, Li J, et al. Diet and exercise interventions reduce serum asprosin and the corresponding hypothalamic- pituitary-gonad-axis dysfunction in obese men. *Front Physiol.* 2022;13:896735.
2. Huang R, Song C, Li T, Yu C, Yao T, Gao H, et al. A cross-sectional comparative study on the effects of body mass index and exercise/sedentary on serum asprosin in male college students. *PLoS One.* 2022;17(4):e0265645.
3. Farrag M, Ait Eldjoudi D, González-Rodríguez M, Cordero-Barreal A, Ruiz-Fernández C, Capuozzo M, et al. Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1101091.

4. Gokdemir GS, Gokdemir MT, Tasdemir E, et al. Importance of curcumin effect and asprosin level on glucose metabolism in diabetic rats. *Med Science*. 2023;12:167-74.
5. Ugur K, Aydin S. Saliva and Blood Asprosin Hormone Concentration Associated with Obesity. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:2521096.
6. Mishra I, Duerschmid C, Ku Z, He Y, Wie W, Silva ES, et al. Asprosin-neutralizing antibodies as a treatment for metabolic syndrome. *eLife*. 2021;10:e63784.
7. Basu B, Jain M, Chopra AR. Caudamins, a new subclass of protein hormones. *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(12):1007-14.
8. Ugur K, Erman F, Turkoglu S, Aydin Y, Aksoy A, Lale A, et al. Asprosin, visfatin and subfatin as new biomarkers of obesity and metabolic syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(6):2124-33.
9. Duerschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med*. 2017;23(12):1444-53.
10. Wang CY, Lin TA, Liu KH, Liao CH, Liu YY, Wu VC, et al. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(5):1019-25.
11. Shabir K, Brown JE, Afzal I, Gharanei S, Weickert MO, Barber TM, et al. Asprosin, a novel pleiotropic adipokine implicated in fasting and obesity-related cardio-metabolic disease: Comprehensive review of preclinical and clinical evidence. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;60:120-32.
12. Zhang Z, Zhu L, Wang Z, Hua N, Hu S, Chen Y. Can the new adipokine asprosin be a metabolic troublemaker for cardiovascular diseases? A state-of-the-art review. *Prog Lipid Res*. 2023;91:101240.
13. Hu Y, Xu Y, Zheng Y, Kang Q, Lou Z, Liu Q, et al. Increased plasma asprosin levels in patients with drug-naive anorexia nervosa. *Eat Weight Disord*. 2021;26(1):313-21.
14. Corica D, Pepe G, Aversa T, Currò M, Curatola S, Li Pomi A, et al. Meal-Related Asprosin Serum Levels Are Affected by Insulin Resistance and Impaired Fasting Glucose in Children With Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:805700.
15. Long W, Xie X, Du C, Zhao Y, Zhang C, Zhan D, et al. Decreased Circulating Levels of Asprosin in Obese Children. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(4):271-7.
16. Deng X, Zhao L, Guo C, Yang L, Wang D, Li Y, et al. Higher Serum Asprosin Level is Associated with Urinary Albumin Excretion and Renal Function in Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:4341-51.
17. Ertuna GN, Sahiner ES, Yilmaz FM, Ates I. The role of irisin and asprosin level in the pathophysiology of prediabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;199:110642.
18. Nedeva IS, Assyov Y, Karamfilova V, Vodenicharov V, Gerganova A, Hristova J, et al. Circulating Asprosin Concentrations in Patients with Obesity and Carbohydrate Disturbances. *Horm Metab Res*. 2023;55(4):284-9.
19. Dina A.M. Al-Khafajy , Maysaa J. Majeed , Omar F. Al-Azzawi ; Ayad Ismael Khaleel. (2021). Asprosin Role for Obese Male Patients with Diabetic Mellitus Type II. *Medico Legal Update*, 21(1), 1345–1349. <https://doi.org/10.37506/mlu.v21i1.2507>.
20. Hoffmann T, Morcos YAT, Janoschek R, Turnwald EM, Gerken A, Müller A, et al. Correlation of metabolic characteristics with maternal, fetal and placental asprosin in human pregnancy. *Endocr Connect*. 2022;11(3).
21. Al-Daghri NM, Alokeel RMI, Alamro A, Ansari MGA, Hussain SD, Amer OE, et al. Serum asprosin levels are associated with obesity and insulin resistance in Arab adults. *Journal of King Saud University - Science*. 2022;34(1):101690.
22. Wang M, Yin C, Wang L, Liu Y, Li H, Li M, et al. Serum Asprosin Concentrations Are Increased and Associated with Insulin Resistance in Children with Obesity. *Ann Nutr Metab*. 2019;75(4):205-12.
23. Zhong L, Long Y, Wang S, Lian R, Deng L, Ye Z, et al. Continuous elevation of plasma asprosin in pregnant women complicated with gestational diabetes mellitus: A nested case-control study. *Placenta*. 2020;93:17-22.
24. Cui J, Wang Z, Yin J, Li M, Wu Q, Liu M, et al. The relationship between 25-hydroxy vitamin D and serum asprosin in patients with type 2 diabetes in the community. *Frontiers in endocrinology*. 2024;15:1409156.
25. Koyuncu S, Sipahioglu H, Uysal C, Karakukcu C. Correlation of Serum Asprosin Levels With Normalized Protein Catabolic Rate in Patients Receiving Peritoneal Dialysis Treatment. *Cureus*. 2023;15(5):e38441.
26. Jowik K, Dmitrzak-Węglarz M, Pytlińska N, Jasińska-Mikołajczyk A, Słopeń A, & Tyszkiewicz-Nwafor M. Apelin-13 and Asprosin in Adolescents with Anorexia Nervosa and Their Association with Psychometric and Metabolic Variables. *Nutrients*. 2022;14(19): 4022.
27. Du C, Wang C, Guan X, Li J, Du X, Xu Z, et al. Asprosin is associated with anorexia and body fat mass in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2021;29(3):1369-75.
28. Mazur-Bialy AI. Asprosin-A Fasting-Induced, Glucogenic, and Orexigenic Adipokine as a New Promising Player. Will It Be a New Factor in the Treatment of Obesity, Diabetes, or Infertility? A Review of the Literature. *Nutrients*. 2021;13(2).
29. Nam H, Hong SS, Jung KH, Kang S, Park MS, Kang S, et al. A Serum Marker for Early Pancreatic Cancer With a Possible Link to Diabetes. *J Natl Cancer Inst*. 2022;114(2):228-34.
30. Sathoria P, Chuphal B, Rai U, Roy B. Asprosin regulates male reproduction in teleosts: an in vitro study in *Channa punctata*. *The journal of endocrinology*. 2024;263(3):e240146.
31. Morcos YAT, Lütke S, Tenbrieg A, Hanisch F-G, Prymachuk G, Piekarek N, et al. Sensitive asprosin detection in clinical samples reveals serum/saliva correlation and indicates cartilage as source for serum asprosin. *Scientific Reports*. 2022;12(1):1340.
32. Wiecek M, Szymura J, Maciejczyk M, Kantorowicz M, Szygula Z. Acute Anaerobic Exercise Affects the Secretion of Asprosin, Irisin, and Other Cytokines - A Comparison Between Sexes. *Front Physiol*. 2018;9:1782.
33. Sünnetçi Silistre E, Hatipoğlu HU. Increased serum circulating asprosin levels in children with obesity. *Pediatr Int*. 2020;62(4):467-76.
34. Turk A, Kuloglu T, Karadag A, Ozcan Metin T. Effects of Vitamin D on Asprosin Immunoreactivity Against Cyclophosphamide-Induced Liver Injury in Rats. *Cureus*. 2023;15(10):e46711.
35. Ceylan H, Saygın Ö, Özel Türkcü Ü. Assessment of acute aerobic exercise in the morning versus evening on asprosin, spexin, lipocalin-2, and insulin level in overweight/obese versus normal weight adult men. *Chronobiol Int*. 2020;37(8):1252-68.
36. Çakır S, Demirtaş Y. Effects of High Calorie Dietary Nutrition and Exercise on Energy Metabolism Parameters in Obese Wistar Albino Rats. *Cukurova Medical Journal*. 2023; 48(4):1388-95.
37. Suder A, Makiel K, Targosz A, Kosowski P, Malina RM. Effects of exercise and dietary interventions on asprosin, leptin, and lipid metabolism in males with abdominal obesity, a randomized controlled trial. *Scientific reports*. 2024;14(1):28109.
38. Shemirani F, Djafarian K, Fotouhi A, Azadbakht L, Rezaei N, Chamari M, et al. Effect of Paleolithic-based low-carbohydrate vs. moderate-carbohydrate diets with portion-control and calorie-counting on CTRP6, asprosin and metabolic markers in

- adults with metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2022;48:87-98.
39. Yılmaz A, Toraman MN, Mataraci Karakas S, Ozden S, Pinarbas E, Mercantepe T. Effect of white tea on leptin and asprosin levels in rats feeding a high-fat diet. *Life*. 2024;14(12):1548. .
40. Yang Z, Jiang J, Huang J, Zhao Y, Luo X, Song L. [Effect of high-fat diet and exercise on asprosin and CTRP6 expression in subcutaneous and retroperitoneal adipose tissues in rats during mid-gestation]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2020;40(10):1406-14.
41. Gkouskou KG, Georgiopoulos G, Vlastos I, Lazou E, Chaniotis D, Papaioannou TG, et al. CYP1A2 polymorphisms modify the association of habitual coffee consumption with appetite, macronutrient intake, and body mass index: results from an observational cohort and a cross-over randomized study. *Int J Obes (Lond)*. 2022;46(1):162-8.
42. Bengin E, Kırtepe A, Çınar V, Akbulut T, Russo L, Aydemir İ, et al. Leptin, ghrelin, irisin, asprosin and subfatin changes in obese women: effects of exercise and different nutrition types. *Medicina*. 2024;60(7):1118.
43. Mohammed , S. A. ., & Allwsh , T. A. . (2022). Study interplay between Asprosin with Vitamin D in metabolic syndrome. *Journal of Contemporary Medical Sciences*, 8(6), 395–399. <https://doi.org/10.22317/jcms.v8i6.1300>.
44. Naghizadeh M, Karajibani M, Fanaei H, Montazerifar F, Dashipour A. Effect of synbiotic supplementation on asprosin level in high fat diet-induced metabolic disorder in pregnant rats. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*. 2022;15:81-90.