



Özgün Araştırma / Original Article

Yeni Tanı Almış Metformin Kullanan Tip 2 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Serum İrisin Seviyelerinin İncelenmesi

Elif Şahin¹, Diler Us Altay²

1 Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya, Trabzon, Türkiye ORCID: 0000-0001-5864-9548
2 Ordu Üniversitesi Ulubey Meslek Yüksekokulu Ordu, Türkiye ORCID: 0000-0002-0465-8403

Geliş: 30.03.2017, Revizyon: 09.01.2018, Kabul Tarihi: 12.01.2018

Özet

Amaç: İrisin enerji metabolizması yollarının düzenlenmesinde rol alan ve Tip 2 diyabet(T2DM)'li kişilerde kandaki miktarı azalan bir hormondur. Metformin de yakıt ve enerji metabolizmasını etkileyen ve Tip 2 diyabet tedavisinde çok yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Bu bilgilerden hareketle bu çalışmada, metformin kullanımının serum irisini seviyesi üzerine etkisinin aydınlatılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı' na başvuran ve OGTT sonucu glukoz toleransının bozulmuş olduğu belirlenen 20 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Egzersiz ve beslenme gibi hayat tarzlarında değişiklik ve metformin kullanılması tavsiye edilen bu kişilerden 1 aylık dönemin ardından tekrar kan alınmıştır. Ayrıca, hasta grubuyla yaş ve cinsiyet olarak eşleşen sağlıklı kişilerden oluşan bir kontrol grubu oluşturulmuş (n=20), bu iki gruptan alınan kan örneklerindeki irisini seviyeleri ELISA metoduyla ölçülmüştür

Bulgular: Hasta grubunun tedavi öncesi kan örneklerindeki irisini seviyeleri ile bir ay boyunca tavsiye edilen tedavileri sonrası alınan kan örneklerindeki irisini seviyeleri arasında önemli bir farklılık olmadığı gözlemlenmiştir (p=0.780). Kontrol grubuyla tedavi gören grup arasında da benzer bir sonuç elde edilirken (p=0.170), kontrol grubuyla hasta grubunun tedavi öncesi örneklerindeki irisini miktarları karşılaştırıldığında, kontrol grubunun serum irisini değerinin anlamlı derecede daha fazla olduğu bulunmuştur (p=0.002).

Sonuç:Sonuç olarak, hayat tarzının değiştirilerek alınan metforminin T2DM'li hastaların kanlarındaki irisini seviyesini değiştirip, değiştirmediği konusunda net bir kanaate varılamamıştır.

Anahtar kelimeler: FNDC5, İrisin, Metformin, Tip 2 diyabet

DOI: 10.5798/dicletip.407243

Yazışma Adresi / Correspondence: Elif Şahin, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya, Trabzon, Türkiye

Investigation of Serum Irisin Levels of Patients with Metformin Taking New Onset Type 2 Diabetes Mellitus

Abstract

Objective: Irisin has a role in the regulation of energy metabolism pathways and its level in the blood has been shown to decrease in persons with Type 2 Diabetes (T2DM). Metformin which is a frequently used drug in treatment of T2DM, also affects the energy metabolism. In this study, by regarding this relationship, it is aimed to reveal the effect metformin on serum irisin levels.

Methods: 20 patients who had applied to Department of Endocrinologic and Metabolic Diseases and whose OGTT had been found to be impaired were included to this investigation. They were recommended to take metformin and to change their life style and their blood were taken after 1 month. Also, a healthy control group (n=20) were formed from persons with almost a similar age and sexual distribution as the patient group and the irisin levels of the blood samples taken from these two groups had been measured by ELISA method.

Results: Measurements did not show a significant difference (p=0.780) between the irisin levels of the blood samples taken from the patients before and after 1 month recommended treatment. A similar result were found between the control and the treated groups (p=0.170), while a significant increase (p=0.002) were observed for the irisin levels of the control group when compared with the patients group before treatment.

Conclusion: The results obtained from this study had not shown clearly if metformin taken together with the life style change by patients with T2DM had changed their blood irisin levels.

Keywords: FNDC5, Irisin, Metformin, Type 2 Diabetes Mellitus

GİRİŞ

Obezitenin kardiyovasküler hastalıklar, Tip 2 diyabet, uyku apnesi ve hipertansiyon gibi yaygın olan birçok hastalıkla ilişkili olduğu ve bu hastalıkları tetiklediği ortaya konulmuştur. Bu nedenle, hastalığın yaygınlığını azaltmak için tedavi stratejilerinin geliştirilmesi oldukça önemli bir ihtiyaçtır. İskelet kas hücreleri otokrin, parakrin ve endokrin etkisi olan ve miyokin olarak da anılan bir takım sinyal sitokin peptitleri salgırlar. Son zamanlarda, özellikle, fiziksel aktivite sırasında veya hemen sonrasında, iskelet kasının dolaşıma birçok hormonu salgıladığı bulunmuştur. Bu peptidler metabolizmayı etkileyebilir ve farklı doku ve organlarda sitokin üretimini değiştirebilir. Bundan dolayı iskelet kası gerçek bir endokrin organ olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Miyokinlerin egzersiz ile salınımının arttığı ve bu nedenle obezite tedavisinde önemli rollerinin olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur ¹.Kas fiberleri tarafından üretilen ve kana salgılan sitokinler ile diğer peptidler "miyokinler" olarak adlandırılır.

Miyokinler parakrin veya otokrin etkiler yapar. Buna rağmen, iskelet kası fizyolojisi içinde yer alan bu miyokinler sadece kas hücreleri tarafından salgılanmaz. Adipoz dokudan da salgılan sitokinler "adipokin" olarak adlandırılırlar². İlk belirlenen miyokin interlökin-6 (IL-6)'dır³. IL-6'nın keşfinden beri, iskelet kasının çok çeşitli miyokinleri eksprese etme kapasitesine sahip olduğu kabul edilmiştir. Ayrıca, son proteomik çalışmalar, miyokin listesinin farklı protein ailesine ait olan 600'den fazla aday içerebileceği üzerine yoğunlaşmıştır⁴. Bu miyokinlerden biri de irisin hormonudur. İrisin, Bostrom ve ark. tarafından son yıllarda (Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2012 Ocak ayında) bazı özellikleri aydınlatılmış olup, kan glukoz seviyesinin düzenlenmesi ve kilo kaybına sebep olan etkileriyle diyabet ve obezite tedavisinde hedef olarak gösterilen ve bundan dolayı gelecek vadeden bir sinyal molekülüdür⁵. Bu hormon, PGC-1 α tarafından düzenlenip, tip 1 membran proteini olarak bilinen FNDC5 (Fibronektin tip III domainini içeren

5.protein)'in proteolitik olarak parçalanması sonucu kastan kana salınan 112 amino asitlik polipeptiddir⁶. Kanda bazal bir seviyede bulunan irisinin akut egzersiz ile iskelet kasından salınımının artmasıyla deri altı adipoz dokudaki UCP1 (uncoupling protein 1) ekspresyonu artar ve bunun sonucunda, adipoz dokudaki termogenezin aktifleşmesiyle meydana gelen enerji harcanmasından dolayı kilo kaybı ortaya çıkar⁵. Bu etki irisinin Tip 2 diyabetle ilgili en kritik ilişkisidir.

Tip 2 diyabet (T2DM) insülinin etkisine karşı direnç gelişmesi, ya da, insülin duyarlılığının azalması ile insülin sentezi ve salgılanmasının göreceli azalması ya da bazen tamamen ortadan kalkması ile ortaya çıkan bir hastalıktır. T2DM erken evrelerindeki başlıca bozukluk insülin duyarlılığındaki azalmadır. Bu durum kendisini plazma insülin seviyesinin artması ile gösterir⁷. Tüm diyabetiklerin %90'ından fazlasını tip 2 diyabetikler oluşturur ve bu grup genellikle Tip 1 diyabetik hastaların aksine aşırı kilolu, ya da, obezdirler. İyi glisemik kontrolün erken sağlanması diyabete bağlı gelişecek olan bozuklukları azaltır ya da geciktirir⁸. Optimal glisemik kontrolü sağlayabilmek için diyabetin tedavisinde farmakolojik tedavi zorunludur. Oral antidiyabetik ilaçlar tek başlarına, birbirleriyle veya insülinle kombine olarak oral yoldan kullanılabilir. Mevcut olan oral antidiyabetik ilaçlar T2DM'nin patofizyolojik bozukluklarının bir veya daha fazlasında etkilidir⁹. Metformin, Tip 2 diyabet hastalığının tedavisinde kullanılan, insülin duyarlılığını artıran biguanid grubu bir ilaçtır¹⁰. Metforminin kan glukoz seviyesini düşürücü etkisi karaciğerde, öncelikle, glukoneogenezin ve daha az olarak da glikojenolizinin hibisyonuyla ve iskelet kası ve adipositlerde artmış insülin aracılı glukoz alımıyla ve intestinal glukoz emilimini bir derece azaltmasıyla ortaya çıkmaktadır¹¹. Bütün bu etkilerini enerji metabolizmasını düzenleyen sinyal mekanizmasını etkileyerek gerçekleştirmektedir. Bu çalışmada, irisinin

enerji metabolizması üzerindeki etkisinden yola çıkarak, yine, metabolik etkileri olan metformin kullanımıyla ilişkisi hakkında ileride yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ışık tutacak bazı ön bilgilerin elde edilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'na başvuran ve Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sonucu glukoz toleransının bozulmuş olduğu belirlenen 40-60 yaş arasında olan 20 kişi çalışmaya dahil edildi. Bu kişilerin herhangi bir hastalıkla ilgili ilaç tedavisi görmüyor olmalarına ve diyetleriyle ilgili bir kısıtlama içinde olmamalarına dikkat edildi. Egzersiz ve beslenme gibi hayat tarzlarında değişiklik ve metformin kullanılması tavsiye edilen bu kişilerden hemen ve bir ay sonra kan alındı. Ayrıca, hasta grubuyla yaş ve cinsiyet olarak eşleşen sağlıklı kişilerden oluşan bir kontrol grubu (n=20) oluşturuldu ve bu kişilerden bir kez kan alındı. Çalışmaya dahil olan gönüllülere ve hastalara çalışma ile ilgili gereken bilgiler verildi. Çalışmada yer alan gönüllülerin ve hastaların aydınlatılmış onamları alındı. Çalışma öncesi etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarına ait kişilerin kan örnekleri antikoagulan içermeyen seperatörlü biyokimya tüpüne vakumun aldığı kadar alındı. 30 dakika içinde kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüjlendi ve serum örnekleri ayrılıp çalışma zamanına kadar -80 oC'deki derin dondurucuda saklandı. Yeterli hasta ve kontrol sayısına ulaşıldıktan sonra ticari ELISA kiti kullanılarak üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda serumlarda irisin düzeyleri ölçüldü. Serum irisin ölçümünde SunRed firmasının 201-12-5328 katalog nolu insan irisini için üretilen ELISA kiti kullanılarak serumdaki ölçümleri kit protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Çalışma sonrasında elde edilen analiz sonuçları; aritmetik ortalama ve standart sapma ($X \pm SD$) olarak ifade edildi. Deney sonuçları, SPSS (Statistics Program for Social and Science) 13.0.1 (Lisans numarası: 9069727) istatistik programına yüklenerek normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov Testi ile kontrol edildi. Normal dağılıma uymayan; bağımlı ikili testlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Bağımsız ikili testlerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney Testi uygulandı. İstatistiksel testlerdeki sonuçların $p < 0.05$ olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tedavi öncesi hasta grubundan ve kontrol grubundan alınan kanlardan elde edilen serumda ölçülen irisin miktarlarının ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 1'de verilmiştir. İstatistiksel analiz sonucuna göre, hasta grubunun tedavi öncesi serum irisin seviyeleri ile kontrol grubunun serum irisin seviyeleri karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki serum irisin miktarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0.002$).

Tedavi sonrası hasta grubundan ve kontrol grubundan alınan kanlardan elde edilen serum örneklerinde ölçülen irisin miktarlarının, ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 2'de verilmiştir. İstatistiksel analiz sonucuna göre tedavi sonrası hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum örneklerindeki irisin seviyeleri arasında önemli bir fark olmadığı görülmektedir ($p=0.170$).

Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası serum örneklerinde ölçülen irisin miktarlarının, ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 3'te verilmiştir. İstatistiksel analiz sonucuna göre hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası serum örneklerindeki irisin seviyeleri arasında önemli bir fark olmadığı görülmektedir ($p=0.780$).

TARTIŞMA

İrisin, ekspresyonu PGC-1 α tarafından düzenlenen ve bir membran proteini olan FNDC5'in ekstraselüler kısmının proteoliziyle iskelet kasından kana salınan ve adipoz dokuda yağ oksidasyonunu artırarak kilo kaybına sebep olan yeni tanımlanmış bir miyokindir. Bu protein bazal seviyede kanda bulunur, akut ve yoğun egzersizle iskelet kasından kana salınımı artar ve subkutan (derialtı) adipoz dokuda henüz tanımlanmamış reseptörüne bağlanarak, PPAR γ aracılıklı bir mekanizma ile beyaz adipoz dokunun kahverengileşmesini sağlayıp, UCP1 ekspresyonunu uyarır. Bunun sonucunda, toplam vücut enerjisinin harcanmasında önemli bir artışa ve zayıflamaya sebep olur [5]. Bundan dolayı irisinin, kimyasal enerjinin ısı şeklinde tüketilmesini sağlayan ve enerji metabolizmasını düzenleyen yeni bir hormon olduğu belirlenmiştir. Kanda irisin seviyesindeki nisbi bir artışın, enerji tüketimini artırmanın yanı sıra, diyetle indüklenmiş insülin direncini de iyileştirdiği bulunmuştur. Dolayısıyla, irisin obezite ve T2DM gibi metabolik hastalıkların tedavisinde etkisi olabilecek bir hormon olarak düşünülmeye başlanmış ve bu hormonun etki mekanizmasının anlaşılması önemli bir ilgi alanı oluşturmıştır.

Bu amaçla yapılan bazı çalışmalarda irisin ve enerji metabolizması belirteçleri arasındaki ilişkiler araştırılmış, ancak, birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Mesela; Timmons ve ark. [12] irisinin miyosit ekspresyonunun vücut kitle indeksi, açlık insülini ve açlık kan glukozu gibi enerji metabolizması belirteçleri ile ilişkili olmadığını belirtirken, Huh ve ark. [13] dolaşımdaki irisin konsantrasyonunun vücut kitle indeksi ve açlık kan glukozu ile pozitif ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Tablo 1: Tedavi öncesi hasta grubu ile kontrol grubunun serum irisin seviyeleri (ng/ mL)

Parametre	Tedavi Öncesi Hasta Grubun Serum İrisin Seviyesi n=20	Kontrol Grubunun Serum İrisin Seviyesi n=20	p
İrisin	3.49±1.69	6.48±5.07	0.002

p, "Mann-Whitney testi" ne göre verilmiştir.

Tablo 2: Tedavi sonrası hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki serum irisin seviyeleri (ng/mL)

Parametre	Tedavi Sonrası Hasta Grubun Serum İrisin Seviyesi n=20	Kontrol Grubunun Serum İrisin Seviyesi n=20	p
İrisin	3.73±1.60	6.48±5.07	0.170

p, "Mann-Whitney testi" ne göre verilmiştir.

Tablo 3: Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası serum irisin seviyeleri (ng/mL)

Parametreler	Tedavi Öncesi Hasta Grubun Serum İrisin Seviyesi n=20	Tedavi Sonrası Hasta Grubun Serum İrisin Seviyesi n=20	p
İrisin	3.49±1.69	3.73±1.60	0.780

p, "Wilcoxon testi" ne göre verilmiştir.

Metformin, T2DM tedavisinde kullanılan, insülin duyarlılığını arttıran biguanid grubunda bir ilaçtır. Metformin etkisini temel olarak hepatik glukoz çıkışını azaltarak yapar. Bunu da, glukoneogenezi ve daha az olarak da glikojenolizi inhibe ederek gerçekleştirir. Ayrıca, iskelet kası ve yağ hücrelerinde insülin aracılı glukoz alımını arttırması ve intestinal glukoz emilimini azaltması T2DM tedavisinde etkili olmaktadır [11]. Metformin tek başına veya insülin ve diğer antidiyabetik ajanlarla birlikte kullanılır. Metformin bu etkilerini AMP ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) enzimini aktifleştirerek gerçekleştirir. AMPK hücrel ve sistemik enerji metabolizması üzerinde ATP sentezini arttıran bir düzenleyici olarak etkili olur ve bunu hepatositlerden glukoz çıkışını inhibe edip ve miyositlerde GLUT-1 and GLUT-4 tarafından glukoz alımını artırarak gerçekleştirir [14].

İrisin yeni keşfedilen bir hormon olması nedeniyle, literatürde irisinle ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bu hormonun yakıt metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rolü olduğu yapılan araştırmalarla ortaya

konulmuştur. Ayrıca, pek çok çalışma ile de kan dolaşımındaki irisin seviyesinin, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığı zaman, T2DM'li kişilerde daha düşük olduğu bildirilmiştir. Metformin de T2DM tedavisinde kullanılan ve yakıt metabolizmasını etkileyen bir ilaçtır. Dolayısıyla, bu durum hormonun metforminin etki mekanizmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde bu anlamda bir çalışma ve bilgiye rastlanmamıştır. Bundan dolayı, bu çalışmada söz konusu muhtemel ilişkinin aydınlatılması amaçlanmıştır.

Hasta grubunu tedavi öncesi serum örnekleri ile kontrol grubunun serum örnekleri karşılaştırıldığında, kontrol grubunun serum irisin değerinin anlamlı derece daha fazla olduğu bulunmuştur (p=0.002). Bu gruplara ait değerler Tablo 1'de verilmiştir. T2DM'li hastalarda serum irisin seviyesinin belirlenmesi için yapılan önceki çalışmalar da bu sonuçları destekler niteliktedir. Choi ve ark. [15] ile Xiang ve ark. [16] yeni tanı almış T2DM'li hastalar ile normal glukoz toleransı olan kontrollerde serum irisin seviyelerini karşılaştırmışlar ve serum irisin seviyelerinin

yeni tanı almış T2DM'li grupta önemli ölçüde düşük olduğunu bulmuşlardır. Yapılan daha kapsamlı bir çalışmada, Kurdiova ve ark. [17] kas ve yağ dokusunda sentezlenen ve dolaşıma salınan FNDC5/irisin seviyelerini sedanter, zayıf, obez, prediyabetik ve T2DM'li erkeklerde ölçmüşler ve dolaşımdaki en yüksek irisin seviyesinin zayıf erkeklerde olduğunu, obez ve prediyabetik erkeklerde anlamlı bir değişiklik olmadığını, fakat tip 2 diyabetli erkeklerde neredeyse %40 azaldığını bulmuşlardır. Yukarıdaki bulgulara ilaveten, irisin ve glukozhomeostazisi arasındaki ilişki de gösterilmiştir. Choi ve ark. [15] serum irisin seviyesinin 2. saat plazma glukozu ve HbA1c ile anlamlı derecede ters ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, Yan ve ark. [18] Çinli obez yetişkinlerde, serum irisinin açlık insülin değeri ve HbA1c ile anlamlı derecede ters ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Espes ve ark. [19] yaptıkları bir çalışmada ise T1DM'li kişilerde, özellikle de kadınlarda, irisin seviyesinin arttığını bulmuşlar, ancak bu konuda daha kesin bilgilere ulaşmak için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini de vurgulamışlardır.

Bu çalışmada tedavi gören T2DM'li hastaların serum örnekleri ile kontrol grubunun serum örnekleri irisin değerleri açısından değerlendirilmiş, hasta grubunun tedavi öncesi serum örneklerinde olduğu gibi, kontrol grubunun serum örneklerinin irisin değerlerinin yaklaşık benzer miktarda daha yüksek bulunmuş, ancak bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı görülmüştür ($p=0.170$). Bu gruplara ait bulgular Tablo 2'te verilmiştir.

Aslında, bu çalışmadan elde edilecek en önemli bilgi hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası serum irisin değerleriyle ilgilidir. Ancak, ölçüm sonuçlarının (Tablo 3) istatistiksel değerlendirilmesi ile iki grup arasında önemli bir farkın ortaya çıkmadığı görülmektedir ($p=0.780$). Tedaviden beklenen, hasta grubunun değerlerinin, kontrol grubuna yaklaşması, yani, artmasıdır. Az da olsa

ortalama değerde önemsiz bir artış gözlenmektedir.

Literatürde metformin ve irisin arasındaki ilişkiyi T2DM'li hastalarda gösteren bir insan çalışması yoktur. Ancak, bu ilişkiyi hayvansal modelde açıklayan bir çalışma D.J. Li ve ark. [20] tarafından yapılmıştır. İki haftalık metformin tedavisi sonrasında, metforminin diyabetik farelerde önemli ölçüde vücut ağırlığını azalttığını, normal farelerde ise azaltmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca, metforminin diyabetik farelerde açlık kan glukoz ve insülin seviyelerini de azalttığını belirtmişlerdir. Yapılan bu analizler diyabetik farelerde kan glukozunun ve vücut ağırlığının azalmasının irisin konsantrasyonu ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir. Metforminin diyabetik farelerde kan trigliseritlerini azalttığı, ancak, normal farelerde azaltmadığı belirlenirken, hem normal, hem de, diyabetik farelerde kan LDL ve HDL seviyelerini değiştirmediği bulunmuştur. İskelet kasında FNDC5 ekspresyonunun diyabetik farelerde normal farelere göre önemli ölçüde daha düşük olduğu, metforminin FNDC5 protein ve mRNA ekspresyonunu iskelet kasında hem normal hem de diyabetik farelerde önemli ölçüde arttırdığı gözlemlenmiştir. Yapılan başka bir hayvan çalışmasında ise, hipotalamik FNDC5 ekspresyonunun test edilen herhangi bir diyetle değişmediği, fakat leptin, insülin ve metformin tedavisi ile arttığı ve bu neticede merkezi ve çevresel FNDC5/irisin ekspresyon ve düzenlenmesinin farklı olduğu ileri sürülmüştür [21]. Ayrıca yapılan bir insan çalışmasıyla da polikistikover sendromlu kadınlarda bulunan yüksek irisin seviyesinin, 6 aylık metformin tedavisi ardından insülin direncinin iyileşmesini takibeden azaldığı da gösterilmiştir [22].

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde, bir aylık önerilen tedavinin uygulanmasının hastaların serum irisin seviyelerini önemli ölçüde değiştirmediğini göstermektedir. Özet olarak,

hedeflenen bir ön bilgiye sonuçlar çerçevesinde net olarak ulaşılamamıştır. Serum irisin seviyelerinde anlamlı bir artışın ortaya çıkarılması için daha uzun bir süreye ihtiyaç olabilir. Ayrıca, hasta grubu sayısının mümkün olduğunca artırılması sonuçların güvenilirliği için gerekmektedir. Lipid profilleri başta olmak üzere, HbA1c gibi bazı metabolik parametrelerin de böyle bir çalışmaya ilave edilmesi ileride yapılacak araştırmalar için önerilebilir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (KTÜ BAP) tarafından desteklenmiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: This study was supported by Karadeniz Technical University Scientific Research Projects.

KAYNAKLAR

1. So B, Kim H, Kim J, et al. Exercise-induced myokines in health and metabolic diseases. *IMR*. 2014;3:172-9.
2. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*. 2008;88:1379-406.
3. Steensberg A, Van Hall G, Osada T, et al. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol*. 2000;529:237-42.
4. Henningsen J, Rigbolt KT, Blagoev B, et al. Dynamics of the skeletal muscle secretome during myoblast differentiation. *Mol Cell Proteomics*. 2010;9:2482-96.
5. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α dependent myokine that drives browning of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 481: 463-468.
6. Erickson HP. Irisin and FNDC5 in retrospect: An exercise hormone or a transmembrane receptor? *Adipocyte*. 2013;2:289-93.
7. Vijan S. In the clinic. Type 2 diabetes. *Ann Int Med*. 2010;152:3-1.
8. Bell DS. Type 2 diabetes mellitus: what is the optimal treatment regimen? *Am J Med*. 2004;116:23-9.
9. Standl E, Fuchtenbusch M. The role of oral antidiabetic agents: why and when to use an early-phase insulin secretion agent in Type II diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2003; 46: 30-6.
10. Scarpello J, Howlett H. Metformin therapy and clinical uses. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2008; 5: 157-67.
11. Hundal RS, Krssak M, Dufour S. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000; 49: 2063-9.
12. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, et al. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9:367-77.
13. Yan J, Feng Z, Liu J, et al. Enhanced autophagy plays a cardinal role in mitochondrial dysfunction in type 2 diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats: ameliorating effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate. *J Nutr Biochem*. 2012;23:716-24.
14. Grisouarda J, Timpera K, Radimerskia TM, et al. Mechanisms of metformin action on glucose transport and metabolism in human adipocytes. *Biochem Pharmacol*. 2010;80:1736-45.
15. Choi YK, Kim MK, Bae KH, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100:96-1.
16. Xiang L, Xiang G, Yue L, et al. Circulating irisin levels are positively associated with endothelium-dependent vasodilation in newly diagnosed type 2 diabetic patients without clinical angiopathy. *Atherosclerosis*. 2014; 235:328-33.
17. Kurdiova T, Balaz M, Vician M, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Physiol*. 2014; 592: 1091-107.
18. Yan B, Shi X, Zhang H, et al. Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults. *PLoS One*. 2014 9:94-235.
19. Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased levels of irisin in people with long-standing Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2015; 32:1172-6.
20. Li DJ, Huang F, Lu WJ, et al. Metformin promotes irisin release from murine skeletal muscle independently of AMP-activated protein kinase activation. *Acta Physiol*. 2014; 213:711-21.
21. Varela-Rodríguez BM, Pena-Bello L, Juiz-Valiña P, et al. FNDC5 expression and circulating irisin levels are modified by diet and hormonal conditions in hypothalamus, adipose tissue and muscle. *Sci Rep*. 2016; 19:6-29898.
22. Li M, Yang M, Zhou X, et al. Elevated circulating levels of irisin and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1485-93.