

İrisin ve Metabolik Hastalıklar İlişkisinin Yaşam Döngüsünde İncelenmesi

Investigation of the Relationship of Irisin and Metabolic Diseases in Life Cycle

Solmaz Ece YILMAZ¹, Hayrettin MUTLU²

ÖZ

İrisin ilk kez 2012 yılında egzersizle uyarılan bir miyokin olarak tanımlanmıştır. Tip I membran protein olan fibronektin tip III domain 5 (FNDC5)'in proteolitik ürünüdür. İskelet kasının diğer dokular ile iletişimi miyokinler olarak bilinen hormonların salınımı ile sağlanmaktadır. Egzersizin olumlu etkilerinin miyokinlerden sağlandığı öne sürülmüştür. İrisin akut egzersize cevap olarak salgılanır, beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini sağlayarak termojenez yoluyla enerji harcamasını artırır. İrisinin termojenik etkisinin bazı metabolik hastalıklarda ve egzersizle iyileşme sağlanan bozukluklarda terapötik rolü olabileceği görülmüştür. İrisin ve obezite ilişkisinin araştırıldığı çalışmalara göre BKİ ve irisin düzeyleri arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Tip 1 diyabete sahip bireylerde irisin seviyesi yüksek seyrederken Tip 2 diyabete ve gestasyonel diyabete sahip bireylerde düşük bulunmuştur. Kardiyovasküler hastalıklarda miyokardiyumdan daha az irisin salgılanmaktadır. Metabolik sendromu olan bireylerde de irisinde yükselmeye yönelim fazladır. Özellikle yaşlılarda kas kütlesi kaybını önlemede ve osteoporoz kırıkları açısından irisin olumlu etki göstermektedir. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında ise hastalığın şiddetlenmesiyle irisin düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Hem yetişkin hem de çocuklarda egzersiz ve yaşam tarzı değişikliği uygulamalarının irisin düzeylerine etkisine ilişkin çalışma sonuçları çelişkilidir. Bu derlemede irisinin obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, metabolik kemik hastalıkları, alkolik olmayan karaciğer yağlanması ile ilişkisi farklı yaş grupları üzerinde araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: FNDC5 proteini, irisin, metabolizma, obezite.

ABSTRACT

Irisin was first described in 2012 as an exercise-induced myokine. It is the proteolytic product of the type I membrane protein fibronectin type III domain 5 (FNDC5). The communication of skeletal muscle with other tissues is provided by the release of hormones known as myokines. It has been suggested that the positive effects of exercise are derived from myokines. Irisin is secreted in response to acute exercise, it causes browning of white adipose tissue and increasing energy expenditure through thermogenesis. It has been stated that the thermogenic effect of irisin may have a therapeutic role in some metabolic diseases and disorders that are improved by exercise. According to studies investigating the relationship between irisin and obesity, a positive correlation was observed between BMI and irisin levels. While irisin level was high in individuals with Type 1 diabetes, it was found to be low in individuals with Type 2 diabetes and gestational diabetes. Less irisin is secreted from the myocardium in cardiovascular diseases. In addition,

Geliş Tarihi/Received: 26.07.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12.10.2022 **Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date:** 21.10.2022

Doi: 10.57224/jhpr.1148955

¹İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı, ece.yilmaz@istun.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-7133-7079

²İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, hayrettin.mutlu@istun.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-6560-5831

Sorumlu yazar/Correspondence: Solmaz Ece YILMAZ, ece.yilmaz@istun.edu.tr

Cite this article as: Yılmaz, S. E., Mutlu, H. İrisin ve Metabolik Hastalıklar İlişkisinin Yaşam Döngüsünde İncelenmesi. J Health Pro Res 2022; 4(3):164-173.

individuals with metabolic syndrome have a higher tendency to increase their irisin levels. Irisin has a positive effect on preventing muscle mass loss and osteoporosis fractures especially in the elderly. Besides, in non-alcoholic fatty liver disease, irisin levels were found to decrease with the exacerbation of the disease. Results of the studies concerning the effects of exercise and lifestyle changes on irisin levels in both adults and children are contradictory. In this review, the relationship of irisin with obesity, diabetes, cardiovascular diseases, metabolic syndrome, metabolic bone diseases, non-alcoholic fatty liver was investigated on different age groups.

Keywords: FNDC5 protein, irisin, metabolism, obesity.

Giriş

İrisin ilk kez 2012 yılında Harvard Üniversitesi'nde Bostrom ve arkadaşları tarafından egzersizle uyarılan bir miyokin olarak tanımlanmıştır. İrisinin adı, Yunan mitolojisinde tanrılara mesaj taşımakla görevli İris adlı tanrıçadan gelmektedir (1). 112 aminoasitlik bir peptid yapısına sahip olan irisin, tip I membran protein olan fibronektin tip III domain 5'in (FNDC5) proteolitik ürünüdür. Bu membran proteinini FNDC5 geni kodlar ve FNDC5 egzersiz ile uyarılır. FNDC5'in yapısı; 29 aminoasitlik bir sinyal peptid, 94'lü aminoasit zinciri ve irisinin dolaşıma salgılanmadan önce ayrıldığı bölge olan C terminalinden oluşur. İrisin esas olarak iskelet kasında salgılanmakla birlikte, yağ dokusu, pankreas, yağ bezleri ve kalp kasından da salgılanmaktadır (2). İrisinin memeli türlerinde yüksek oranda korunduğu görülmüştür ve fare ve insanlarda irisin yapısının %100 benzer olduğu belirtilmektedir. Bu benzerlik glukagon için %90, insülin için %85 ve leptin için %83'e kadar düşmektedir (1).

Egzersiz, metabolik hastalıkların tedavisinde köşe taşlarından biri olarak görülmektedir. Metabolik bir organ olarak görülen iskelet kasının diğer dokular ile iletişimini sağlayan miyokinler, egzersiz esnasında iskelet kasından salgılanmaktadır (3). Egzersizin olumlu etkilerinin miyokinlerden sağlandığı öne sürülmüştür. İrisin, egzersiz ile uyarılarak sentezlenir ve salgılanır. Böylelikle beyaz yağ dokuda kahverengi adipositler oluşur ve enerji harcaması artar (4).

Egzersiz kas üzerine olumlu etkisine transkripsiyonel koaktivatör olan Peroksizom Proliferatör Koaktivatör-1 Alfa (PGC1 α) aracılık etmektedir. PGC1 α , FNDC5 gen ekspresyonunu uyararak irisinin salgılanmasını sağlar. İrisinin

salgılanmasıyla, mitokondriyal taşıyıcı proteinin (UCP1) ekspresyonu indüklenir. UCP1, termojenezi ve dolayısıyla iskelet kası ve kahverengi yağ dokusunda enerji harcamasını artırır (5). İrisinin termojenik etkisiyle birlikte görülen metabolizmadaki bu etki mekanizması sebebiyle bazı metabolik hastalıklarda ve egzersizle iyileşme sağlanan bozukluklarda terapötik rolü olabileceği görülmüştür. Ancak dolaşımdaki FNDC5 ve irisinin ölçümü için ticari olarak kullanılan ELISA kitlerinin güvenilirliğine ve bulguların yorumlanmasına ilişkin şüpheler bulunmaktadır (4). Bu derlemede, farklı yaş gruplarında irisinin obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, metabolik kemik hastalıkları, alkolik olmayan karaciğer yağlanması ile ilişkisi araştırılmıştır.

İrisin ve Obezite

İrisin ve obezite ilişkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İrisin beyaz adipoz dokudan salgılanarak UCP1 ve beyaz yağ dokunun kahverengileşmesini uyarır. Obezitede adipoz dokunun artışı ile irisin seviyeleri yükselir. İrisin, bu noktada dengeleyici bir rol üstlenir ancak irisine karşı direnç oluşabilir (3). İrisinin obezite tedavisindeki terapötik etkisinin beyaz adipoz dokuyu kahverengileştirmesi üzerinden gerçekleştirildiği gösterilmektedir. Bunun yanında, enerji harcamasını, glikoz kullanımını, insülin direncini iyileştirmesi de sağlığı olumlu yönde etkilemektedir (6).

Fazla kilolu ve obez bireylerde irisin seviyelerine ilişkin çelişkili sonuçlar olmasına rağmen, pek çok çalışma irisin seviyeleri ile beden kitle indeksi (BKİ) arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (7, 8, 9, 10). Yapılan bir meta analiz çalışmasında fazla kilolu

ve obez bireylerde irisin seviyelerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca yaşa göre yapılan analizde de obez olan Afrika kökenli çocukların ve kontrollere göre daha yüksek irisin seviyelerine sahip olduğu görülmüştür. Obeziteyle birlikte dolaşımdaki irisin seviyesinin artışının, obezitenin sebep olduğu insülin yetersizliği ve irisin direnci gibi metabolik bozukluklara yanıt olarak gerçekleştiği öne sürülmüştür. Yaşa bağlı olarak irisin seviyesinde görülen düşüşün sebebinin ise yaşla birlikte azalan kas fonksiyonu olduğu belirtilmiştir (8).

İnsanlar üzerinde FNDC5 gen ekspresyonunun araştırıldığı bir çalışmada; serum veya plazma irisini tüm katılımcılarda tespit edilebilirken, FNDC5 geninin kaslarda eksprese olduğu ve tespitinin çoğu katılımcıda yapılmadığı ortaya konmuştur. Dolaşımdaki irisin seviyeleri biceps çevresi, BKİ, glikoz ve ghrelin seviyeleri ile pozitif ilişkili iken yaş, insülin, kolesterol ve adiponektin seviyesi ile negatif ilişkilidir. Bu durum irisinin metabolik olarak koruyucu etkisini ortaya koymaktadır (9).

Anoreksiya nervozaya sahip olan, normal kilolu ve morbid obezlerin irisin seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, anoreksiya nervozaya sahip olanların irisin düzeyleri morbid obez bireylerden daha düşük bulunmuştur ancak normal kilolu bireyler ile aralarında anlamlı farklılık görülmemiştir. Aynı çalışmada, irisin seviyelerinin BKİ, yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi ve insülin seviyeleri ile pozitif korelasyonu bulunmuştur (7). Zayıf, fazla kilolu ve obez bireylerin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise irisin seviyelerinin BKİ, yağ kütlesi, bel-kalça oranı ile negatif ilişkisi ve insülin hassasiyeti ile pozitif ilişkisi bulunmuştur (11).

Bariatrik cerrahi geçiren hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası irisin seviyeleri ölçülmüş ve cerrahiden 6 ay sonra kilo kaybıyla ilişkili olarak irisin seviyelerinde anlamlı bir azalma olduğu gözlemlenmiştir. Sağlıklı genç erkek yetişkinlerde ise akut egzersiz sonrasında kaslarda adenosin trifosfat (ATP) konsantrasyonunun azalmasıyla birlikte irisin seviyeleri artmaktadır (9). Obez olan ve obez olmayan yaşlı kadınlara 16 haftalık direnç egzersizlerinin uygulandığı bir çalışmada ise; obez olan yaşlı kadınlarda kas gücü, yağsız vücut kütlesi artmış

ve yağ kütlesi azalmıştır ancak irisin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Obez olmayanlarda ise irisin seviyeleri azalmış ve vücut kompozisyonlarında olumlu bir değişiklik olmamıştır (12).

Metabolik olarak sağlıklı obez ve obez olmayan bireylerin karşılaştırıldığı bir çalışmada antropometrik ölçümler alınıp tüm hastalara oral glikoz tolerans testi (OGTT) uygulanmış glikoz, insülin, trigliserit, kolesterol ve serum irisin düzeyleri ölçülmüştür. İrisinin HDL kolesterol ile pozitif ilişkisi bulunurken; BKİ, bel çevresi, açlık plazma glikozu, HOMA-IR, trigliserit, total kolesterol ve LDL kolesterol ile negatif ilişkisi bulunmaktadır. Bu çalışma irisindeki azalmanın yüksek açlık kan glikozu ve insülin direncinden kaynaklanabileceğini ve obeziteyle ilişkisi olmadığını öne sürmektedir (13).

İrisinin bel çevresi ile negatif (13, 14) ve pozitif (15) ilişkisini farklı çalışmalar ortaya koymaktadır. Bel çevresinin insülin direncinin bir göstergesi olması, irisinin insülin direncinde düzenleyici bir rol üstlenebileceğini göstermektedir. Bu nedenle yüksek irisin seviyeleri insülin direnci için risk oluşturabilir (7, 15). Yapılan çalışmalarda obez bireylerde irisin ile birlikte leptin konsantrasyonlarının da yüksek olduğu, irisin ve leptin konsantrasyonu arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur (10, 16).

İrisinin çocukluk çağı obezitesindeki rolüne de değinilmektedir. İrisinin, farelerde enerji harcamasını artıran kahverengi yağ dokusu belirteçlerinin ekspresyonunu arttırdığı bulunurken; insanlarda egzersize yanıt olarak irisin değişikliklerine ilişkin sonuçlar çelişkilidir (16). Adölesanlarda yürütülen bir çalışmada yüksek irisin seviyelerinin obezite ve ilişkili parametreler ile pozitif ilişkisinin olduğu görülmüştür. Bu çalışmaya göre normal kilolu katılımcılarda hareketli olanların sedanter olanlara göre irisin seviyesi daha yüksektir ancak obez katılımcılarda bu ilişkiye rastlanmamıştır (17).

Başka bir çalışmada okul çağındaki çocuklar arasında bir fiziksel aktivite programının uygulanmasından önce ve sonra dolaşımdaki irisin düzeylerini değerlendirilmiştir. 8-10 yaş aralığında 85 sağlıklı çocukla gerçekleştirilen çalışmada katılımcılar ağırlıklarına göre normal, fazla kilolu ve obez olarak gruplandırılmıştır. 8 ay boyunca haftada 5 gün 30

dakikalık orta şiddette egzersiz programı uygulanmıştır. Bu çalışmada dolaşımdaki irisin, indirekt adipozite ölçümleriyle pozitif olarak bağlantılı bulunmuştur. İrisin ve leptin arasında egzersiz programı öncesi ve sonrasında anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür. Ancak irisin seviyelerinde egzersize bağlı yükselme görülmemiştir. Bu durum bazal irisinin çoğunun yağ dokusu tarafından üretildiğini ve iskelet kası irisin üretiminin sadece egzersiz sırasında yüksek seviyelere ulaştığını göstermektedir (16).

Diğer bir çalışmada zayıf, normal kilolu, fazla kilolu ve obez çocuklarda plazma irisin seviyeleri ile antropometrik parametreler ve fiziksel aktivite düzeylerinin ilişkisi araştırılmıştır. İrisin düzeyleri obez çocuklarda en yüksek seviyededir ve BKİ persentilleri ile arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. İrisinin bel çevresi ve yağsız vücut kütlesi ile pozitif, fiziksel aktivite düzeyi ile negatif ilişkisi vardır (15). Yapılan pek çok çalışmanın aksine çocuklarda 1 yıl süreli egzersiz ve yaşam tarzı değişikliği uygulaması sonucunda irisin seviyelerinde yükselme görülmüştür. BKİ, bel-boy oranı ve vücut yağ yüzdesi ölçümlerinde de önemli ölçüde iyileşmeler gözlenmiştir (18).

İrisin ve Diyabet

İrisin, glikoz homeostazı ve insülin duyarlılığı üzerinde çok sayıda olumlu etkiye sahiptir. Enerji harcamasını, glikoz alımını ve glikojenolizi uyarır; glukoneogenezi, adipogenezi ve lipid birikimini azaltır. İrisin seviyeleri, tip 1 diyabet hastalarında yüksek seyrederken; tip 2 diyabet hastalarında düşük bulunmuştur. Açlık kan şekeri ile pozitif ilişki, insülin duyarlılığı ile negatif ilişki görülmüştür. Diyabetin komplikasyonlarında ve tip 2 diyabetin tedavisinde irisin takviyesi değerlendirilmelidir (4).

İrisin, iskelet kası, karaciğer, pankreas, kalp, yağ ve beyin gibi spesifik hücrelere sinyal göndererek haberci rolünü üstlenmektedir. İrisinin insülin direnci ve tip 2 diyabeti olumlu yönde etkilemesinde, iskelet kası ve kalpteki insülin reseptör duyarlılığını artırması, hepatik glikoz ve lipid metabolizmasını iyileştirmesi, pankreas β hücre fonksiyonlarını desteklemesi ve beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürmesi rol oynamaktadır (19).

Yapılan geniş çaplı iki meta analiz çalışması tip 2 diyabete sahip bireylerin sağlıklı bireylere göre irisin seviyelerinin daha düşük olduğunu göstermiştir (20, 21). 26 çalışmanın ve 3667 katılımcının dahil edildiği güncel bir meta analiz çalışmasında da tip 2 diyabet hastalarında irisin seviyelerinin anlamlı ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür. Benzer şekilde, gestasyonel diyabete sahip gebelerde de sağlıklı gebelere göre irisin seviyeleri daha düşük bulunmuştur (22). Diyabetin komplikasyonları ile ilişkisi değerlendirildiğinde, makroalbuminüri görülen hastalarda irisin seviyelerinin anlamlı ölçüde düşük olduğu ve kan üre azotu (BUN) ve kreatinin gibi böbrek fonksiyonu göstergeleri ile irisinin korelasyonunun olduğu görülmüştür (23).

Tip 2 diyabette insülin direncinin tedavisinde fiziksel aktivite en etkili bileşen olarak görülmektedir ve egzersiz ile uyarılan irisin, metabolizma ve glikoz toleransı üzerine olumlu etki göstermektedir (21). Tip 1 diyabet hastalarında tip 2 diyabetin aksine irisin seviyelerinin yüksek seyrettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (24-26). Bu durum bu hastalarda insülin direncinin olmaması ve fiziksel aktivite düzeylerinin yüksek olmasına dayandırılmaktadır (25).

İrisinin pek çok çalışmada tip 2 diyabet hastalarında Hemoglobin A1c (HbA1c) ve açlık kan glikozu ile negatif ilişkisine ulaşılmaktadır (21, 27). Ancak tip 1 diyabet hastalarında yürütülen bir çalışmada bu ilişki pozitifdir. Hipergliseminin bir göstergesi olan HbA1c'nin irisinle pozitif ilişki göstermesi irisin ve kan glikozu arasındaki pozitif ilişki ile bağdaştırılmıştır (24).

İrisinin tip 1 diyabette yaş ile birlikte negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür (25). Faienza ve arkadaşları tip 1 diyabetli çocuklarda irisin düzeylerinin araştırıldığı ilk çalışmayı yürütmüştür. Bu çalışma sonucunda tip 1 diyabetli çocuklarda yüksek irisin seviyelerinin görüldüğüne ve HbA1c ile irisinin negatif ilişkisine ulaşılmıştır. Yüksek irisin seviyelerinin tip 1 diyabette daha iyi bir metabolik kontrol sağladığı belirtilmiştir. Çalışmalarda kullanılan ELİSA kitlerinin farklılığının çelişkili sonuçlara yol açabileceği belirtilmektedir (26).

İrisinin insülin duyarlılığı üzerine olumlu etkileri nedeniyle gestasyonel diyabet oluşumu

ile ilişkisinin olabileceği öngörülmüştür. İrisin gebelik süresince plasentada yer aldığından serum seviyeleri gebe olmayan kadınlara kıyasla tüm gebelik boyunca daha yüksektir (28). Yapılan pek çok çalışma gestasyonel diyabeti olan gebelerin irisin seviyesinin sağlıklı gebelere göre daha düşük olduğunu göstermiştir (29).

60 gestasyonel diyabete sahip ve 30 sağlıklı gebe kadında yürütülen bir çalışmada antropometrik ve biyokimyasal parametreler ve serum irisin seviyeleri ölçümleri değerlendirilmiştir. Serum irisin seviyelerinin gestasyonel diyabet görülenlerde sağlıklı gebelere göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak HbA1c, glikoz, homeostatik model değerlendirme-insülin direnci (HOMA-IR) ve BKİ gibi gestasyonel diyabet ile ilişkili parametreler ile irisinin ilişkisine ulaşılmamıştır (28).

İrisin ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Koroner arter hastalığı gibi kalbin iskemik koşulları miyokard enfarktüsü ile sonuçlanmakta ve buna bağlı oluşan stres ve kardiyovasküle hasara bağlı olarak miyokardın salınımı değişikliğe uğramaktadır (30). İrisin adipositlerden ve miyokardiyumdan da salınmaktadır. FNDC5 veya irisin lipid sentezini inhibe eder ve genlerin ekspresyonunu düzenleyerek lipolizi ve hücre içi lipid metabolizmasını uyarır. İnme ve koroner arter hastalarında kan ve oksijen seviyesi düştüğünde, kalbin metabolik ihtiyacını sınırlamak için miyokardiyumdan daha az irisin salgılanır (4). Miyokard enfarktüsü ve koroner arter hastalığına sahip hastalarda yürütülen bir çalışmada irisin düzeylerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı ölçüde düşük olduğu görülmüştür (30). Akut miyokard enfarktüsü geçiren vakalar ile gerçekleştirilen prospektif, 3 yıl süreli takip içeren bir kohort çalışma yürütülmüştür. Bu çalışma sonucunda ise, irisin konsantrasyonu 75. persentil ve üstü olduğunda kardiyovasküler mortalite, inme, kalp yetmezliği ve revaskülarizasyon riskinin arttığı görülmüştür (31).

İrisinin kardiyovasküler hastalıklardaki olası rolünün araştırıldığı bir derleme çalışmasında, irisinin miyokard iskemisi, kalp yetmezliği ve kardiyak hipertrofi ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Miyokard iskemisinin erken fazında irisin enflamasyonu ve oksidatif stresi azaltarak

endotel hasarı azaltırken, geç fazında ise yüksek irisin seviyelerinin kardiyak hücre hasarına neden olarak önemli kardiyovasküler olaylara sebebiyet vermektedir. Enerji harcamasının artmasından kaynaklanan yüksek irisin seviyesi, kalp yetmezliğini şiddetlendirerek mortaliteye yol açabilir. Daha yüksek irisin, enerji ihtiyacını ve oksidatif stresi artırmaktadır. İrisin vazodilatasyonu sağlayarak hipertansiyonu kontrol altına alabilmekte ve hipotalamus üzerinden vazokonstrüksiyonu etkileyebilmektedir (32).

İrisinin hem kardiyovasküler hastalıklarda hem de diyabetteki rolüne ek olarak diyabetli hastaların kardiyovasküler hastalık riski de yüksek olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu konuda daha geniş çaplı araştırmalar yapılmıştır. Yapılan bir çalışma, azalmış irisinin tip 2 diyabetteki endotel disfonksiyonu ile nedensel olarak ilişkisini ve doğrudan vasküler koruyucu rolünü araştırmıştır. 4-6 haftalık 32 fare ile gerçekleştirilen çalışmada diyabetik farelerde 0.5 mg/kg/gün irisin 14 gün boyunca bir grup fareye intraperitoneal olarak verilmiştir. Bu çalışmada, irisinin oksidatif/nitratif stresleri azalttığı ve endotel fonksiyonunu iyileştirdiği ilk kez gösterilmiştir. İrisin seviyeleri diyabetli hastalarda düşmektedir ve irisin, diyabette endotel disfonksiyonu için terapötik olma potansiyeline sahiptir (33).

İrisin ve Metabolik Sendrom

Egzersiz ile uyarılan bir miyokin olan irisinin, insanlarda özellikle artan metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Metabolik hastalıklarda oluşan irisin direnci durumunun üstesinden gelmek için egzersiz yoluyla irisin seviyelerini artırılabilirliği gösterilmiştir. Egzersiz ile ilgili yapılan çalışmalarda egzersiz sonrası dolaşımdaki irisinin yükseldiği görülmektedir (34).

Metabolik sendromu olan ve sağlıklı bireylerle yürütülen bir çalışmada akut egzersiz sonrası dolaşımdaki irisin düzeylerinde yükselme ve 1 saat içerisinde düşüş gözlenmiştir. Egzersiz sonrasında serum irisin seviyelerinin iki grup arasında anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur ancak metabolik sendromu olan bireylerde irisinde yükselmeye meyil daha fazladır. Akut ve kronik egzersizin irisin seviyelerine etkisinin özellikle şiddetli metabolik

bozukluk gösteren bireylerde araştırılması önerilmektedir (34).

İnsülin direnci ile karakterize olan metabolik sendromun tedavisinde sağlıklı beslenme ve hareketli yaşamı içeren yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. İskelet kası, insülinin önemli bir hedef dokusudur ve iskelet kasından salgılanan irisin sentezi egzersiz ile düzenlenmektedir. Diyetin irisin seviyelerine etkisine ilişkin tutarsız sonuçlara ulaşılsa da, Osella ve ark.'nın yaptığı çalışmada metabolik sendroma sahip katılımcılarda diyetin irisin seviyelerine etkisi araştırılmış ve diyetin kas fizyolojisi üzerine etkisi olduğuna ulaşılmıştır. Düşük glisemik indeksli diyet, Akdeniz diyeti ve düşük glisemik indeksli Akdeniz diyeti olmak üzere 3 farklı diyet uygulandığında, düşük glisemik indeksli diyet tüketiminin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde irisin seviyesini yükselttiği görülmüştür (35).

İrisin ve metabolik sendrom ilişkisi yetişkinlerde gösterilse de çocuklarda bu konuda yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Kore'de adolesanlar üzerinde yürütülen bir çalışmada fiziksel aktivite, obezite ve metabolik sendromun irisin düzeylerine etkileri araştırılmıştır. Yüksek serum irisin seviyelerinin obezite ve metabolik sendrom riskini yaklaşık 2 kat artırdığı ve sistolik kan basıncı, bel çevresi, LDL kolesterol, trigliserit, glikoz, insülin ve HOMA-IR gibi obezite ve metabolik parametreleriyle pozitif ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca irisinin dallı zincirli aminoasitler ile pozitif ilişkisi görülmüştür. Dallı zincirli aminoasitlerin artışının obezitede katabolizmanın azalması sonucu oluştuğu ve beta hücrelerinde bozukluğa sebep olarak metabolik hastalıkların oluşumuna zemin hazırladığı hipotez edilmiştir (17). Fazla kilolu ve obez çocuklarda yürütülen diğer bir çalışmada ise metabolik sendromu olanların irisin düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışma, irisinin çocuklarda metabolik sendrom için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini önermektedir (36).

İrisin ve Metabolik Kemik Hastalıkları

İrisinin metabolik kemik hastalıkları ile ilişkisi irisinin osteoblastları uyarmasıyla açıklanmak-

tadır. Fiziksel aktivitenin kemik mineral yoğunluğu ve kırık riski açısından olumlu etkisi bulunmaktadır. Bu durumun irisin yoluyla sağlandığı düşünülmektedir. İrisinin kemik kütlesi ve kemik mineral yoğunluğu üzerine olumlu etkileri hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. İnsanlarda özellikle fiziksel engelli ve yatağa bağımlı bireylerde kas ve kütlesi kaybını önlemede ve osteoporoz kırıkları açısından irisinin olumlu etkilerinin faydalı olabileceği belirtilmektedir (37).

En az bir osteoporoz kırığı olan ve sağlıklı fazla kilolu bireyler karşılaştırılarak postmenopozal kadınlarda irisin seviyeleri ile vertebral kırık varlığı ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, osteoporoz kırığı olan kadınlarda irisin seviyeleri anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur; ancak yağsız vücut kütlesi ve kemik mineral yoğunluğu ile irisin seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu çalışma irisinin kemik sağlığını korumada da olumlu rolünün olabileceğini göstermektedir (38).

İrisin, kemik metabolizmasında önemli bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır. İrisinin osteoblast sayısını artırarak ve osteoklast sayısını azaltarak kemik kütlesinin ve yapısının kontrolünde görev almaktadır. Yapılan bir meta analiz çalışmasında düşük irisin seviyeleri osteoporoz riski ile ilişkilendirilmiş ve irisinin kemik mineral yoğunluğu ile pozitif ilişkiye sahip olduğu görülmüştür. Bu nedenle irisin osteoporozla ilişkili klinik bir gösterge olarak veya osteoporozun tedavisinde kullanılabilmektedir (39).

Metabolik hastalıklardan biri olan Cushing sendromunda bireyler uzun süreli kortizol salınımına maruz kalmakta ve bu durum iskelet kasını ve kemik mineral yoğunluğunu olumsuz etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada Cushing sendromuna sahip bireylerde irisin seviyeleri ölçülmüştür ve kontrol grubuna göre kanda daha düşük seviyede irisin olduğu görülmüştür. İrisin ile vücut yağ yüzdesi, bel çevresi ve parathormon arasında negatif korelasyon görülmüştür. Dolaşımdaki düşük irisin seviyeleri, Cushing sendromlu hastalarda visceral obezite ve osteosarkopeni varlığı ile ilişkili bulunmuştur (40).

İrisin ve Alkolik Olmayan Karaciğer Yağlanması

İrisin alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığıyla da ilişkisi deneysel ve klinik çalışmalar üzerinden açıklanmaktadır. FNDC5 karaciğerde de bir miktar üretilir. Ancak karaciğerde irisin seviyeleri düşüktür. Deneysel çalışmalara göre irisin, AMPK yolağı aracılığıyla hepatik glikoz homeostazını ve steatozu iyileştirmektedir. Hastalığın patogeneğinde etkili olan hepatik oksidatif stres ve apoptoz üzerindeki etkisi hakkında ise yeterli veriye ulaşılamamıştır (4). Karaciğerde, hepatositlerin fazladan lipid depolaması alkolik olmayan karaciğer yağlanmasına sebebiyet vermektedir. Günümüzde prevalansı hızla artan obezite bunun en önemli sebeplerinden biri olarak gösterilmektedir. İrisinin obezite ve glikoz intoleransı üzerine olumlu etkileri sebebiyle yağlı karaciğer hastalıklarında metabolik olumlu etkilerinin olabileceği öngörülmüştür (41).

Dolaşımdaki irisin seviyeleri ile alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran klinik çalışmalarda çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Bir meta analiz çalışması sonucunda, sağlıklı bireyler ile alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığına sahip bireyler arasında irisin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Asya'da yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde ise ortalama irisin seviyelerinin alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığına sahip bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca hastalık hafif şiddette olduğunda orta ve yüksek şiddete göre irisin seviyelerinin daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır (42).

İrisin seviyelerinin zayıf bireyler, obez bireyler ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan bireyler arasında karşılaştırıldığı bir çalışma, obez bireyler ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde irisin seviyelerinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca irisin seviyelerinin portal inflamasyon ile pozitif yönde ilişkisinin olabileceği belirtilmiştir ancak anlamlı farklılıklara ulaşılamamıştır (43).

Choi ve arkadaşlarının çalışması ise irisin seviyelerinin hem obezite hem de alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ile birlikte yükseldiğini göstermiştir. Ayrıca hastalık hafif şiddetteyken irisin düzeylerinin daha yüksek

olduğu görülmüştür. İrisinin yüksek seviyelerde seyretmesinin hastalığın başlangıç evresinde görülen bir savunma mekanizması olduğu ve hastalığın ilerlemesiyle bir azalma gösterdiği hipotez edilmiştir (41).

Sonuç

İrisin, başlıca iskelet kasında akut egzersiz cevap olarak salgılanan bir hormondur. Egzersiz, PGC1 α ekspresyonunu uyarır; böylelikle FNDC5 ekspresyonu artar ve irisin düzeyleri yükselir. İrisinin termojenik etkisi metabolik hastalıklarla ilişkisinin araştırılmasına neden olmuştur ve metabolik hastalıkların tedavisinde rol alabileceği öngörülmüştür. Özellikle metabolik hastalıklara sahip ve düzenli egzersiz yapamayan bireylerde irisin tedavisinin etkileri araştırılmalıdır. Literatürdeki çalışmalar irisin seviyeleri ile hastalıkların ilişkisi ve egzersizin irisin düzeylerine etkisine yoğunlaşmıştır. Ayrıca irisin düzeylerinin ölçümünde kullanılan ELİSA kitlerinin güvenilirliği de tartışmalıdır.

İrisin ve obezite ilişkisinin araştırıldığı pek çok çalışmada irisin düzeyleri ve BKİ arasında pozitif ilişki görülürken; bel çevresi, yağ kütlesi, kas kütlesine ilişkin sonuçlar çelişkilidir. Ayrıca irisin ve leptin arasındaki ilişki hem yetişkin hem de çocuklarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İrisinin özellikle tip 2 diyabete ve gestasyonel sahip bireylerde düşük seviyede olduğu görülmektedir. İrisinin tip 2 diyabette HbA1c ve açlık kan glikozu ile negatif ilişkisine ulaşılmıştır. İrisinin tip 2 diyabet hastalarında glikoz homeostazı ve insülin duyarlılığı üzerinde olumlu etkileri sebebiyle hastalığın kontrolünde ve komplikasyonların tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir. İnme ve koroner arter hastalarında kalbin metabolik ihtiyacını sınırlamak için miyokardiyumdan daha az irisin salgılanmaktadır. Miyokard iskeminin erken fazında irisin endotel hasarı azaltırken, geç fazında ise yüksek irisin seviyelerinin kardiyak hücre hasarına neden olabilmektedir. Yaşlılarda kas kütlesi kaybını önlemede ve osteoporoz kırıkları açısından irisin olumlu etki göstermektedir. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında ise irisinin hastalığın önlenmesinde ve hastalığın şiddetlenmesi durumunda olumlu metabolik etkilerinin olacağı öngörülmektedir.

Yetişkin ve çocuklarda egzersize yanıt olarak irisin değişikliklerine ilişkin sonuçlar çelişkilidir. Çocuklarda obezitenin önlenmesi ve tedavisinde, yetişkinlerde başta obezite, metabolik sendrom

ve tip 2 diyabet olmak üzere metabolik hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde ve yaşlılarda osteoporoz riski açısından irisinin kullanımı değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481(7382): 463–468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>.
2. Martinez Munoz IY, Camarillo Romero E, Garduno Garcia JJ. Irisin a Novel Metabolic Biomarker: Present Knowledge and Future Directions. *International Journal of Endocrinology* 2018; 7816806. <https://doi.org/10.1155/2018/7816806>.
3. Polyzos SA, Kountouras J, Shields K, Mantzoros CS. Irisin: a renaissance in metabolism? *Metabolism* 2013; 62: 1037–1044.
4. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou ZA, Makras P, Perakakis N, Kountouras J et al. Irisin in metabolic diseases. *Endocrine* 2018; 59(2): 260–274. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1476-1>.
5. Chen N, Li Q, Liu J, Jia S. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32: 51–59. doi: 10.1002/dmrr.2660.
6. Li H, Wang F, Yang M, Sun J, Zhao Y, Tang D. The effect of irisin as a metabolic regulator and its therapeutic potential for obesity. *International Journal of Endocrinology* 2021; 6572342. doi: 10.1155/2021/6572342.
7. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity — correlation with body mass index. *Peptides* 2013; 39:125–30.
8. Jia J, Yu F, Wei WP, Yang P, Zhang R, Sheng, Y et al. Relationship between circulating irisin levels and overweight/obesity: A meta-analysis. *World Journal of Clinical Cases* 2019; 7(12): 1444–1455. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i12.1444>.
9. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE et al. FNDC5 and irisin in humans: I Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012; 61:1725–1738.
10. Sahin-Efe A, Upadhyay J, Ko BJ, Dincer F, Park KH, Migdal A et al. Irisin and leptin concentrations in relation to obesity, and developing type 2 diabetes: A cross sectional and a prospective case-control study nested in the Normative Aging Study. *Metabolism: clinical and experimental* 2018; 79: 24–32. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.011>.
11. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013; 98(4): 769–778. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2749>.
12. Tibana RA, da Cunha Nascimento D, Frade de Souza NM, de Souza VC, de Sousa Neto IV, Voltarelli FA et al. Irisin levels are not associated to resistance training-induced alterations in body mass composition in older untrained women with and without obesity. *J Nutr Health Aging* 2017; 21: 241–246. <https://doi.org/10.1007/s12603-016-0748-4>.
13. Liu BW, Yin FZ, Qi XM, Fan DM, Zhang Y. The Levels of Serum Irisin as a Predictor of Insulin Resistance in Han Chinese Adults with Metabolically Healthy Obesity. *Clinical Laboratory* 2017; 63(5): 881–886. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2016.160805>.
14. Hou N, Han F, Sun X. The relationship between circulating irisin levels and

- endothelial function in lean and obese subjects. *Clinical Endocrinology* 2015; 83(3): 339-343.
15. Elizondo-Montemayor L, Silva-Platas C, Torres-Quintanilla A, Rodríguez-López C, Ruiz-Esparza GU, Reyes-Mendoza E et al. Association of irisin plasma levels with anthropometric parameters in children with underweight, normal weight, overweight, and obesity. *BioMed Research International* 2017; 2628968. doi: 10.1155/2017/2628968.
 16. Palacios-González B, Vadillo-Ortega F, Polo-Oteyza E, Sánchez T, Ancira-Moreno M., Romero-Hidalgo S et al. Irisin levels before and after physical activity among school-age children with different BMI: a direct relation with leptin. *Obesity (Silver Spring, Md.)* 2015; 23(4): 729–732. <https://doi.org/10.1002/oby.21029>
 17. Jang HB, Kim HJ, Kang JH, Park SI, Park KH, Lee HJ. Association of circulating irisin levels with metabolic and metabolite profiles of Korean adolescents. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2017; 73: 100–108. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.05.007>
 18. Blüher S, Panagiotou G, Petroff D, Markert J, Wagner A, Klemm T et al. Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. *Obesity* 2014; 22(7): 1701-1708.
 19. Gizaw M, Anandakumar P, Debela T. A Review on the Role of Irisin in Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of pharmacopuncture* 2017; 20(4): 235–242. <https://doi.org/10.3831/KPI.2017.20.029> (Retraction published *J Pharmacopuncture*. 2020 Mar 31; 23(1): 42-43).
 20. Zhang C, Ding Z, Lv G, Li J, Zhou P, Zhang J, Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: a case-control study and meta-analysis. *J. Diabetes* 2016; 8: 56–62. doi: 10.1111/1753-0407.12256.
 21. Du XL, Jiang WX, Lv ZT. Lower circulating irisin level in patients with diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Horm. Metab.* 2016; 48: 644–652 doi: 10.1055/s-0042-108730.
 22. Song R, Zhao X, Zhang DQ, Wang R, Feng Y. Lower levels of irisin in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2021; 175: 108788.
 23. Hu W, Wang R, Li J, Zhang J, Wang W. Association of irisin concentrations with the presence of diabetic nephropathy and retinopathy. *Annals of clinical biochemistry* 2016; 53(1): 67–74. <https://doi.org/10.1177/0004563215582072>.
 24. Ates I, Arikan MF, Erdogan K, Kaplan M, Yuksel M, Topcuoglu C, Yilmaz N et al. Factors associated with increased irisin levels in the type 1 diabetes mellitus. *Endocr. Regul.* 2017; 51(1): 1–7. doi: 10.1515/enr-2017-0001.
 25. Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased levels of irisin in people with long-standing type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2015; 32: 1172–1176. doi: 10.1111/dme.12731.
 26. Faienza MF, Brunetti G, Sanesi L, Colaiani G, Celi M, Piacente L et al. High irisin levels are associated with better glycemic control and bone health in children with Type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical practice* 2018; 141: 10-17. doi: 10.1016/j.diabres.2018.03.046
 27. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res ClinPract* 2013; 100: 96–101. doi: 10.1016/j.diabres.2013.01.007
 28. Al-Ghazali MJ, Ali HA, Al-Rufaie, MM. Serum irisin levels as a potential marker for diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Acta bio-medica :AteneiParmensis* 2020; 91(1): 56–63. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.7675>.
 29. Zhao L, Li J, Li ZL, Yang J, Li ML, Wang GL. Circulating irisin is lower in gestational diabetes mellitus. *Endocr. J* 2015; 62: 921–926.
 30. Anastasilakis AD, Koulaxis D, Kefala N, Polyzos SA, Upadhyay J, Pagkalidou E et al. Circulating irisin levels are lower in patients with either stable coronary artery disease (CAD) or myocardial infarction (MI) versus healthy controls, whereas follistatin and activin A levels are higher and can discriminate MI from CAD with similar to

- CK-MB accuracy. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2017; 73: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.05.002>.
31. Hsieh IC, Ho MY, Wen MS, Chen CC, Hsieh MJ, Lin CP et al. Serum irisin levels are associated with adverse cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 2018; 261: 12-17.
 32. Ho MY, Wang, CY. Role of irisin in myocardial infarction, heart failure, and cardiac hypertrophy. *Cells* 2021; 10(8): 2103.
 33. Zhu D, Wang H, Zhang J, Zhang X, Xin C, Zhang F et al. Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrative stresses. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2015; 87: 138–147. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.07.015>.
 34. Huh JY, Siopi A, Mougios V, Park KH, Mantzoros CS. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3): 453-457. doi:10.1210/jc.2014-2416
 35. Osella AR, Colaianni G, Correale M, Pesole PL, Bruno I, Buongiorno C et al. Irisin serum levels in metabolic syndrome patients treated with three different diets: a post-hoc analysis from a randomized controlled clinical trial. *Nutrients* 2018; 10(7): 844.
 36. Shim YS, Kang MJ, Yang S, Hwang IT. Irisin is a biomarker for metabolic syndrome in prepubertal children. *Endocrine Journal* 2018; 65(1): 23–31. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0260>
 37. Colaianni G, Cinti S, Colucci S, Grano M. Irisin and musculoskeletal health. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2017; 1402(1): 5–9. <https://doi.org/10.1111/nyas.13345>
 38. Palermo A, Stollo R, Maddaloni E, Tuccinardi, D, D'Onofrio L, Briganti SI et al. Irisin is associated with osteoporotic fractures independently of bone mineral density, body composition or daily physical activity. *Clinical Endocrinology* 2015; 82(4), 615–619. <https://doi.org/10.1111/cen.12672>
 39. Liu J, Qi B, Gan L, Shen Y, Zou Y. A Bibliometric Analysis of the Literature on Irisin from 2012–2021. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022; 19(10): 6153.
 40. Guarnotta V, Prinzi A, Pitrone M, Pizzolanti G, Giordano C. Circulating Irisin Levels as a Marker of Osteosarcopenic-Obesity in Cushing's Disease. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy* 2020; 13: 1565–1574. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S249090>
 41. Choi ES, Kim MK, Song MK, Kim JM, Kim ES, Chung, WJ et al. Association between serum irisin levels and non-alcoholic fatty liver disease in health screen examinees. *PloS one* 2014; 9(10), e110680. doi: 10.1371/journal.pone.0110680.
 42. Hu J, Ke Y, Wu F, Liu S, Ji C, Zhu X. Circulating irisin levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology research and practice* 2020;. 8818191. doi: 10.1155/2020/8818191.
 43. Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, Geladari EV, Mantzoros, CS. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2014; 63(2): 207-217. doi.org/10.1016/j.metabol.2013.09.013.