

# İRİSİN VE VASKÜLER KONTRAKTİLİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

## IRISIN AND ITS EFFECTS ON VASCULAR CONTRACTILITY

Sadettin DEMİREL<sup>1</sup>, Serdar ŞAHİNTÜRK<sup>1</sup>, Fadıl ÖZYENER<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD

**Cite this article as:** Demirel S, Şahintürk S, Özyener F. Irisin And Its Effects On Vascular Contractility. Med J SDU 2021; 28(1): 163-170.

### Öz

Bu derleme, irisin hakkındaki mevcut bilgileri ve irisin vasküler tonusa aracılık etmedeki etkin rolünü özetleme çabasıdır. Egzersiz kronik, bulaşıcı olmayan hastalıkların, tip 2 diyabetin ve özellikle kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde bir dayanak noktasıdır. Egzersiz/fiziksel aktiviteye yanıt olarak üretilen yeni bir miyokin olan irisin, beyaz yağ dokusunun 'esmerleşmesini' teşvik ederek enerji harcamalarında artışa neden olur. Bu hormonun ilk tanımında, öncül fibronektin tip III alan içeren protein 5'ten ayrılan irisin dolaşımdaki yüksek seviyeleri, insülin direncinin azalmasıyla düzelmiş glikoz homeostazı ile ilişkilendirilmiştir. İrisinin insanda farklı hedef doku veya organlar üzerindeki etkileri, sağlığın desteklenmesi veya çeşitli metabolik hastalıkların düzenlenmesinde fizyolojik işlevlerini ortaya çıkarmıştır. İrisinin işlevinin anlaşılmasının birçok hastalık ve gelişiminin anlaşılmasında anahtar olabileceğine inanılmaktadır. İrisinin metabolik düzenleme, enerji harcaması ve glikoz homeostazında kilit bir rol oynadığı gösterilmiştir. Hem hayvanlarda hem de insanlarda yapılan çeşitli çalışmalardan elde edilen yeni bulgular, irisin vasküler aktiviteyi modüle etmek gibi başka olumlu etkilere de sahip olabileceğini ve böylece egzersiz kaynaklı birçok sağlık yararına aracılık ettiğini göstermektedir. Deneysel bulgular, irisin hipertansiyon gibi anormal vazokonstriksiyona bağlı hastalıkların tedavisinde yararlı bir ajan olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, irisinin rolü ve iş-

levi hakkındaki veriler tartışmaya yol açmıştır. Hipertansiyon tedavisinde irisin etkinliğini belirlemek için daha ayrıntılı mekanizma çalışmaları ve in vivo çalışmalar gereklidir. İrisinin etki mekanizmalarının anlaşılmasındaki bir başka güçlü sınırlama ise, insanlarda ve hayvanlarda bugüne kadar halen tanımlanamayan irisin reseptörü hakkındaki bilgi eksikliğidir.

**Anahtar Kelimeler:** İrisin; egzersiz; vazodilatasyon; vasküler düz kas

### Abstract

This review is a thoughtful attempt to summarize the current knowledge of irisin and its effective role in mediating vascular tone. Exercise is a mainstay of prevention of chronic, non-communicable diseases, type 2 diabetes and cardiovascular disease in particular. Irisin, a novel myokine produced in response to exercise/physical activity, leads to increased energy expenditure by stimulating the 'browning' of white adipose tissue. In the first description of this hormone, increased levels of circulating irisin, which is cleaved from its precursor fibronectin type III domain-containing protein 5, were associated with improved glucose homeostasis by reducing insulin resistance. The action of irisin on different targeted tissues or organs in human being has revealed its physiological functions for promoting health or executing the regulation of variety of metabolic diseases. It is believed that understanding irisin's function may be the key to

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: sdemirel@uludag.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 11.04.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 27.07.2020

ORCID IDs of the authors: S.D. 0000-0002-3629-5344; S.Ş. 0000-0002-7612-0055;

F.Ö. 0000-0002-4606-6596

comprehend many diseases and their development. It has been demonstrated that irisin plays a key role in metabolic regulation, energy expenditure and glucose homeostasis. New findings from various studies carried out in both animals and humans suggest that irisin might also have other favorable effects, such as modulating vascular activity, thus mediating many exercise-induced health benefits. Experimental findings suggest that irisin might be a useful agent for treating abnormal vasoconstriction-related diseases such as hypertension. However, data on the role and

function of irisin have prompted controversy. More detailed mechanism studies and in vivo studies are necessary to establish the efficacy of irisin for treating hypertension. Another strong limitation to the understanding of irisin mechanisms of action is the lack of knowledge about its receptor, which until now remains unidentified in humans and in animals.

**Keywords:** Irisin; exercise; vasodilation; vascular smooth muscle

## Giriş

Tıptaki büyük ilerlemelere rağmen arteriyel hipertansiyon, diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığının uygun şekilde tedavisi büyük bir sorun olmaya devam etmektedir. Teşhis ve tedavi edilmemiş arteriyel hipertansiyon veya diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı gelişimine ve sonuç olarak kardiyovasküler sorunların oluşmasına yol açabilir (1).

Koroner arter hastalığı ve inmenin ana nedeni olan ateroskleroz, gelişmiş dünyada önde gelen ölüm nedenidir (2,3). Patofizyolojik mekanizmaları ve ateroskleroz etiyojisi oldukça karmaşıktır (4). Bunlar arasında, endotelial disfonksiyon ve enflamasyon kritik bir rol oynar (5). Çeşitli risk faktörleri, aterosklerozun başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunan endotel hasarını indükleyebilir (2,6-8). Endotel hasarına karşı enflamatuvar yanıtları kan damarlarında vasküler lezyonların gelişmesi izler (9). Bu nedenle, endotel hasarının önlenmesi aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde önemli bir terapötik hedef olabilir.

İskelet kası son yıllarda endokrin organ olarak tanımlanmıştır (10). Miyokinler olarak bilinen, egzersiz sırasında veya hemen sonrasında iskelet kasından salınan sitokinler, egzersizin metabolizma ve kardiyovasküler sistem üzerindeki yararlı etkilerine aracılık eder (11,12).

İrisin, yukarıda belirtilen kronik hastalıkların gelişiminde ve ilerlemesinde önleyici ya da tedavi edici rol oynayabilme potansiyeline sahip yeni keşfedilen bir proteindir. Sağlıklı iken ve hastalık durumunda insan plazmasında ölçülen yeni tanımlanan bir miyokin olan irisinin kesin işlevleri henüz tam olarak belirlenmemiştir ve bu kapsamda daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

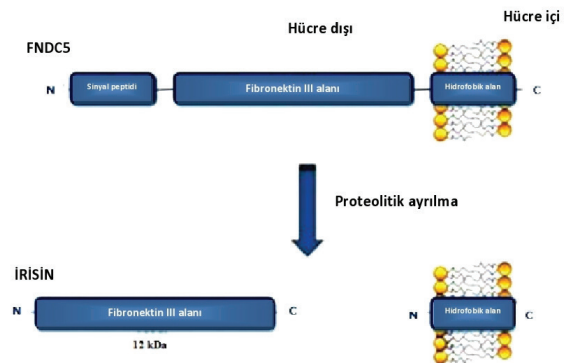
## İrisin

2012 yılında keşfedilen irisin, beyaz adipoz dokuyu kahverengi adipoz dokuya çevirerek enerji harcanma-

sını artıran termojenik bir proteindir. İrisin proteini düzenli egzersiz yapıldığında iskelet kasından salınır ve kişiyi bazı metabolik hastalıklardan korur (13).

## İrisinin Biyokimyasal Yapısı

İrisin, 112 amino asitten oluşan 12,587 kDa ağırlığında hormon benzeri bir polipeptittir ve fibronektin tip III alanı içeren protein 5 (FNDC5) olarak bilinen 196 amino asitli membran bazlı bir proteinin karboksiterminalinden türetilir (13). İrisinin oluşumu için FNDC5 proteinini kesen enzim halen bilinmemektedir. Fare ve sıçanlarda 209 aminoasitten oluşan bir protein olan FNDC5, N-terminalinde 29 aminoasitli bir sinyal dizisine sahiptir; bunu, irisin veya fibronektin III (FNIII) alanı, bağlayıcı bir peptit, transmembran bir alan ve 39 aminoasitli sitoplazmik bir segment takip eder (14,15). FNDC5 ayrıca, fibronektin tip III tekrarlarını içeren protein 2 (FRCP2) ve peroksizomal protein (PeP) olarak da adlandırılmaktadır. Fibronektin tip III alanları genellikle beta ipliklerinin ve rastgele bobinlerin bir kombinasyonundan oluşur (Şekil 1). İrisin iskelet kası, adipoz doku, karaciğer, pankreas, kalp ve beyin gibi doku ve organlara spesifik hücrelerin işlevini belirlemek için sinyal gönderen güçlü bir elçidir (13,16,17).



## Şekil 1

FNDC5 molekülünün proteolitik parçalanmasıyla irisin oluşumu (13)

Yapılan çalışmalarda, insan ve faredeki (*Mus musculus*) irisin proteininin % 100 benzer olduğu; diğer canlılarda ise bu benzerliğin önemli düzeyde korunduğu belirlenmiştir (Şekil 2) (13).



### Şekil 2

Canlılardaki irisin hormonunun sekans dizimlerinin karşılaştırılması (13)

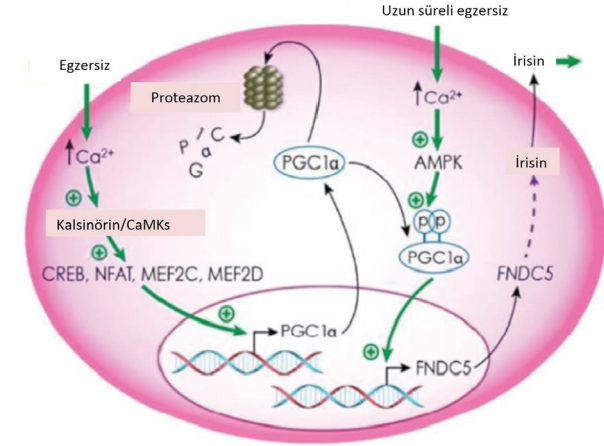
### İrisinin Sentezi ve Salınımı

İrisinin sentezi ve salınımı, egzersiz ve peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör-y (PPAR-y) koaktivatörü 1- $\alpha$  (PGC1- $\alpha$ ) ile indüklenir. PGC1- $\alpha$  iskelet kası, kahverengi adipoz doku, karaciğer ve kalp gibi eksprese edildiği doku ve organlarda beslenme ve fizyolojik sinyale yanıt olarak çoklu genleri düzenleyebilen spesifik bir transkripsiyonel koaktivatördür. PGC1- $\alpha$  enerji metabolizmasının programlanmasında arabulucudur ve birçok hücre tipinde mitokondriyal biyogenez ile oksidatif metabolizmayı kontrol eder (18,19). Yapılan çalışmalarda, transmembran FNDC5'in hücre FNDC5'ten daha büyük olduğu belirlenmiştir. Bu durum, araştırmacıların proteinin bir parçasının salınmış olabileceğini sorgulamalarına neden olmuştur. Araştırmacılar, FNDC5'in Tip I membran proteinini olarak sentezlendiği, ardından proteolitik olarak kesildiği ve proteinin amino (N) terminal kısmının ekstrasellüler ortama bırakıldığı hipotezini ortaya atmışlardır. Bu varsayımına dayanarak yapılan çalışmalar sonucunda, iskelet kasından egzersiz sırasında PGC1- $\alpha$  aracılığıyla FNDC5 (FRCP2/PeP) salındığını ve bu proteinin bilinmeyen bir proteaz tarafından kesilerek irisinin meydana geldiğini tespit etmişlerdir (13,20). Ayak deşirmeni ile egzersiz yaptırılan farelerin "rectus femoris" kasından alınan biyopsilerde FNDC5 ve irisin hormonunun hücre FNDC5'inin lokalizasyonu incelenmiştir. FNDC5 kas hücrelerinin membranında bulunurken; irisin intersellüler alanda lokalize olmuştur (21). Esas olarak, uzun süreli egzersiz, PGC1- $\alpha$ 'nın kalp ve iskelet kasındaki ekspresyonunu artırır; daha sonra insülin duyarlılığı ve sinyalleme gibi farklı metabolik parametreleri geliştirir; ayrıca AMPK aktivasyonunu, PGC1- $\alpha$  fosforilasyonunu ve FNDC5 üretimini takiben irisin oluşumu için FNDC5'in bölünmesini sağlar (Şekil 3) (15,22,23).

### İrisinin Dokulardaki Lokalizasyonu

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmayla irisinin öncü formu olan FNDC5'in kas, perikardiyum, rektum ve beyin başta olmak üzere 47 farklı doku ve organda varlığı gösterilmiştir (24). İrisin ile ilgili ilk bilgiler egzersiz

sırasında kas dokudan salındığı yönündedir. Ancak, daha sonra yapılan birçok çalışma kas doku dışında çok sayıda doku ve organda da irisin sentezinin olduğunu göstermiştir. Subkutan adipoz doku, beyin, kalp kası, testis, akciğer, dalak, mide, pankreas, insan anne sütü, tükürük, serebellumdaki purkinje hücreleri ve BOS'ta irisin varlığı gösterilmiştir (25-27).



### Şekil 3

İrisin sentezi ve salınımı için önerilen mekanizma (15,22)

Farelerde irisinin toplam dolaşım seviyelerinin % 72'sinin kas dokudan; geriye kalan % 28'inin ise yağ dokudan kaynaklandığı düşünülmektedir (13,28). İnsanlarda adipoz dokudaki FNDC5 ekspresyonunun, iskelet kasından 100-200 kat daha düşük olduğu ifade edilmektedir (23,24,29).

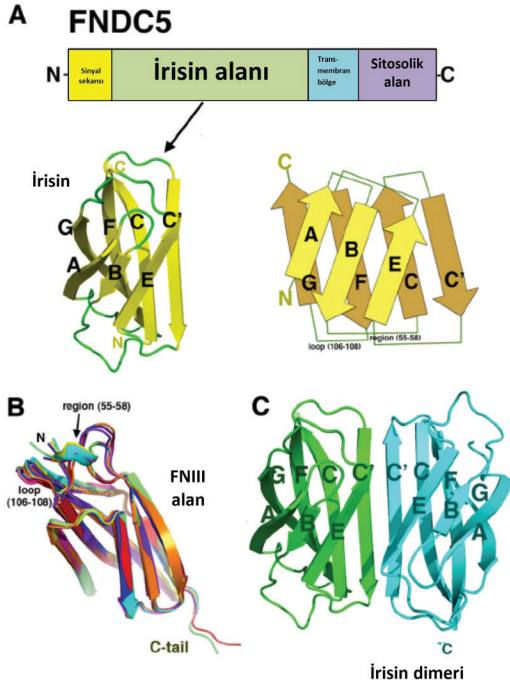
### İrisin Reseptörü

İrisinin farklı doku ve organlardaki işlevlerini açıklamaya yönelik çalışmaların sayısı giderek artsa da; bu işlevlerin yerine getirilmesine aracılık eden irisin reseptörü veya reseptörleri halen bilinmemektedir. İrisine ait reseptörü belirlemeye yönelik yapılan ilk çalışmada, irisinin bir hücre yüzey reseptörü aracılığıyla etkilerini gerçekleştirdiği ileri sürülmüştür (13). Daha sonra yapılan bir çalışmada ise, ligand-reseptör etkileşimi için önemli olabilen irisin dimerleri gösterilmiştir (Şekil 4) (14).

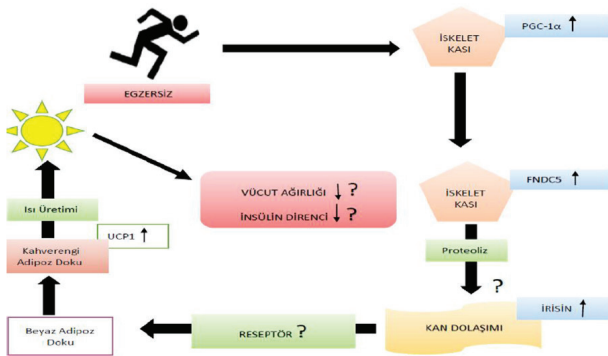
### İrisinin Etki Mekanizması

İrisinin ekspresyonu ve olası etki mekanizmaları ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir. Son yıllarda yapılan birçok çalışma, irisinin egzersize yanıt olarak iskelet ve kalp kası tarafından salınan bir molekül olduğunu ve iskelet kası, kalp, karaciğer, beyin ve yağ dokusu için haberci olarak davrandığını öne sürmektedir (13,16,28,30). Diğer birçok yeni çalışma, irisinin beyaz yağ dokusunun esmerleşmesini sağlayarak,

iskelet kası ve kalpte glikoz alımını teşvik ederek, hepatik glikoz ve lipid metabolizmasını düzenleyerek ve pankreas hücre fonksiyonunu iyileştirerek insülin direncinde ve tip 2 diyabette terapötik etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur (Şekil 5) (17,31,32). İrisinin bu ve diğer birçok fizyolojik işlevi, p38 mitojen ile aktive olan protein kinaz (p38 MAPK) ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) aktivasyonu ile ortaya çıkar (16,33).



**Şekil 4**  
İrisinin kristal yapısı (14)



**Şekil 5**  
Enerji harcanmasını teşvik etmek için irisinin önerilen yolu (32)

### İrisin ve Egzersiz İlişkisi

Boström ve ark. irisinin keşfini duyurdıkları çalışma-

da, farklı irisın fragmanlarının insan ve fare plazmasında mevcut olduğunu ve iskelet kasındaki FNDC5 ifadesindeki değişimlerin bu yapıların seviyelerinde etkili olduğunu belirlemiştir. Çalışmada, egzersiz sonrası iskelet kasındaki FNDC5 ekspresyon düzeyindeki artışa paralel olarak bir süre sonra dolaşımdaki irisın düzeyinin de arttığı gösterilmiştir (13).

İnsanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalar Boström ve arkadaşlarını destekler niteliktedir. Kraemer ve ark. egzersiz sonrası ilk birkaç saat içerisinde dolaşımdaki irisın düzeyinin geçici olarak yükseldiğini göstermiştir (34). Başka bir çalışmada ise, dolaşımdaki irisın düzeyinin akut egzersiz ile yaklaşık % 20 oranında arttığı gösterilmiştir (24). Hecksteden ve ark. hem akut hem de kronik egzersiz sonrası dolaşımdaki irisın düzeyinin anlamlı şekilde etkilenmediğini bildirmiştir (35). Diğer bir çalışmada ise, kronik egzersiz sonrası PGC1-α ve FNDC5 ifadelerindeki artışa rağmen dolaşımdaki irisın düzeyinin azaldığı rapor edilmiştir (15).

İrisin salınımının egzersiz ile uyarıldığını gösteren çalışmalar olsa da; düzenli fiziksel aktivite ve egzersizin plazma irisın seviyeleri üzerine etkisiyle ilgili çalışmalar hem çocuklarda hem de yetişkinlerde halen çelişkilidir (36). Egzersiz sonrası irisın seviyesindeki artışlar egzersizin tipine bağlı olarak değişebilmektedir. Direnç egzersizleri dayanıklılık egzersizlerine göre irisın seviyelerinde anlamlı düzeyde daha fazla artış meydana getirmiştir (37). Bununla birlikte, farklı şiddette yapılan egzersizler sırasında artan metabolik ihtiyaca göre irisın seviyelerinin artışında değişkenlik olduğu bildirilmiştir (38).

Egzersiz, hipertansiyon için farmakolojik olmayan önemli bir tedavi olarak görülmektedir. Ancak, bu etkinin altında yatan mekanizmalar henüz tamamen açıklığa kavuşturulamamıştır. Egzersiz sırasında başlıca iskelet kası hücreleri tarafından salınan irisın, diabetes mellitus ve obezite gibi metabolik hastalıklarda koruyucu bir rol oynadığı düşünülmektedir. İrisin ile metabolik hastalıklar arasındaki yakın ilişki nedeniyle irisın kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayabileceği hipotezine dayanarak farklı tür ve damar preparatlarında bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmada, irisın ile ilgili güncel bilgiler verilerek irisın vasküler tonus üzerine etkilerinin ve bu etkilerde rol oynayan olası mekanizmaların belirlenmesine ilişkin literatürde yer alan çalışmalar derlenmiştir.

Klinik çalışmalar, yeni tanı konulan tip II diyabetik hastalarda dolaşımdaki irisın düzeylerinin endotel-bağımlı vazodilatasyonla pozitif ilişkili olduğunu ve düşük irisın düzeylerinin obezitede endotel disfonksiyonu ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir (39,40).

### İrisinin Vasküler Tonus Üzerine Etkileri

İrisinin keşfedilmesiyle, bu proteinin obezite ve diabetes mellitus başta olmak üzere birçok metabolik hastalığın tedavisinde kullanılabilecek yeni potansiyel bir ajan olabileceği umudu doğmuştur. Günümüzde özellikle insülin direnci, obezite ve tip II diabetes mellitus ile bu hastalıklara bağlı olarak gelişen hipertansiyon ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıkların sıklığı artmaktadır. Bu bağlamda, irisinin adiipoz dokuda UCP-1 ifadesinde artış sağlayarak termogenez ve kilo kaybı ile sonuçlanan enerji metabolizmasının düzenlenmesinde sahip olduğu anahtar rolüne ek olarak, vasküler tonus üzerine doğrudan etkileri ile özellikle kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde potansiyel terapötik etkiler gösterebileceği değerlendirilmiştir.

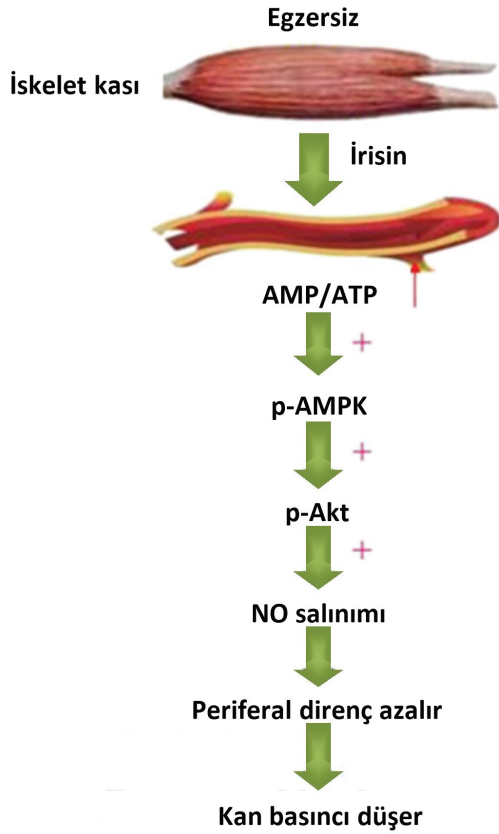
Zhang ve ark., rekombinant insan irisininin sıçanların 3. beyin ventrikülüne uygulanması durumunda hipotalamusun paraventriküler çekirdeklerinde nöronları aktive ettiğini tespit etmiştir. İrisinin merkezi olarak verilmesi kan basıncını ve kardiyak kontraktileti artırılmıştır. Eksojen irisin, atenololün neden olduğu kardiyak kasılma inhibisyonunu tersine çevirmiştir. Buna karşılık, periferik irisin uygulaması hem kontrol hem de kendiliğinden hipertansif sıçanlarda kan basıncını düşürmüştür. İrisin mezenterik arter halkalarını ATP'ye duyarlı potasyum kanalları aracılığıyla genişletmiştir (41).

Han ve ark., yüksek yağlı diyet ile indüklenen obez farelerde irisinin endotel fonksiyonu üzerine doğrudan bir vasküler koruyucu etkisinin olup olmadığını araştırmıştır. Erkek C57BL/6 farelerine irisin uygulanarak veya uygulanmayarak yem verilmiştir ya da yüksek yağlı bir diyet uygulanmıştır. Aortik endotel fonksiyonu endotel bağımlı vazodilatasyon ölçülerek belirlenmiştir. Aortta nitrik oksit (NO) tespit edilmiştir. İrisinin endotel hücrelerinde AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK), Akt ve endotelial NO sentaz (eNOS) fosforilasyon seviyeleri üzerindeki etkisi belirlenmiştir. İrisinin AMPK-eNOS yolağındaki rolünü incelemek için insan umbilikal ven endotel hücreleri kullanılmıştır. Asetilkolinle uyarılmış endotel bağımlı vazodilatasyon obez farelerde kontrol farelerine kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Obez farelere irisin uygulanması endotel bağımlı vazodilatasyonu önemli ölçüde artırmış ve endotel fonksiyonunu iyileştirmiştir. İrisinin bu faydalı etkisi AMPK, Akt ve eNOS inhibitörlerinin varlığında kısmen zayıflatılmıştır. Obez farelere irisin uygulanması endotelial hücrelerde AMPK, Akt ve eNOS'un NO üretimini ve fosforilasyonunu artırmıştır. Bu faktörler in vitro insan umbilikal ven endotelial hücrelerinde de irisin ile geliştirilmiştir. AMPK ekspresyonunun küçük susturucu RNA tarafından

baskılanması irisin kaynaklı eNOS ve Akt fosforilasyonu ve NO üretimi ile bloke edilmiştir. Araştırmacılar böylece, irisinin yüksek yağlı diyet kaynaklı obez farelerin aortundaki endotel fonksiyonunu iyileştirdiğine dair ilk kanıtı elde ederek; bu koruyucu etki için mekanizmanın AMPK-eNOS sinyal yolunun aktivasyonu ile ilgili olduğunu göstermiştir (42).

Jiang ve ark., fare mezenterik arterlerinde irisinin vasküler aktivite üzerindeki etkilerini ve içerdiği mekanizmaları araştırmıştır. İrisinin endotelialyumu olan veya olmayan mezenterik arterlerde gevşemeyi konsantrasyona bağımlı şekilde indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca, endotel-intakt mezenterik arterler üzerindeki irisin kaynaklı vazorelaksasyon etkilerinin L-NAME veya ODQ ön muamelesi ile azaltıldığı gösterilmiştir. Buna karşın, seçici olmayan bir siklooksijenaz inhibitörü olan INDO ile ön muamele, irisine bağlı gevşemeyi modüle etmemiştir. Bunun yanında, hücre dışı  $Ca^{+2}$  akışı ve hücre içi  $Ca^{+2}$  salınımı nedeniyle oluşan kasılma da irisin tarafından inhibe edilmiştir. Bu sonuçlar, irisinin indüklediği endotel bağımlı gevşemeye prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>)-siklik adenosin monofosfat (cAMP) bağımlı mekanizmanın değil NO-guanozin 3', 5'-siklik fosfat (cGMP) bağımlı yolağın aracılık ettiğini göstermiştir. Endotel bağımsız gevşemenin ise, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının (VDCCs) ve hem IP3R hem de RyR kanalları yoluyla hücre içi  $Ca^{+2}$  salınımının bloke edilerek  $Ca^{+2}$  akışının inhibe edilmesine bağlı olabileceği belirtilmiştir (43).

Fu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, erkek Wistar-Kyoto (WKY) sıçanlarının ve kendiliğinden hipertansif sıçanların kan basınçları karotid arterden izlenmiştir. Çalışmada, akut intravenöz irisin enjeksiyonunun kendiliğinden hipertansif sıçanlarda kan basıncını düşürdüğü, ancak WKY sıçanlarda düşürmediği bulunmuştur. İrisin kendiliğinden hipertansif sıçanların fenilefrin ile önceden kastırılmış mezenterik arterlerinde tek başına doğrudan vazorelaksasyon etkisi göstermemiştir. Bununla birlikte, irisin kendiliğinden hipertansif sıçanların mezenterik arterlerinde asetilkolin kaynaklı vazorelaksasyonu artırmıştır. Bunun 100  $\mu$ mol/L L-NAME uygulaması ile tersine çevrilebilmesi nitrik oksitin buradaki rolünü göstermiştir. İrisin endotel hücrelerinde NO üretimini ve endotelial nitrik oksit sentazın fosforilasyonunu artırmıştır. 5'-AMP ile aktive olan protein kinaz, irisinin vazorelaksasyon etkisine dahil olmuştur; çünkü bir inhibitörü olan C bileşiği (20  $\mu$ mol/L) endotelial hücrelerde eNOS ve protein kinaz B (Akt) fosforilasyonunda irisine bağlı artışı ve mezenterik arterlerde vazodilatasyonu bloke etmiştir (Şekil 6) (44).



### Şekil 6

İrisinin vazorelaksasyon ve kan basıncını düşürücü etkisinde rol aldığı önerilen sinyal mekanizması (44)

Hou ve ark., irisinin obezitede heme oksijenaz-1 (HO-1)/adiponektin aksının düzenlenmesi yoluyla perivasküler adipoz doku (PVAT) disfonksiyonunu iyileştirip iyileştiremeyeceğini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, C57BL/6 farelere irisin ile birlikte veya irisinsiz yüksek yağlı bir diyet uygulamıştır. PVAT(+) veya PVAT(-) torasik aort halkalarının fenilefrine konantrasyona bağlı yanıtları organ banyosunda çalışılmıştır. HO-1 ve adiponektinin protein düzeyleri Western-Blot ile belirlenmiştir. Perivasküler adipoz dokuda UCP-1, Cidea ve TNF- $\alpha$  gen ekspresyonu ise gerçek zamanlı PCR ile analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda, obez farelerin irisin ile muamele edilmesinin glikoz ve lipid metabolizmasını geliştirdiği, TNF- $\alpha$  ve malondialdehitin plazma seviyelerini düşürdüğü ve plazma adiponektin seviyelerini artırdığı belirlenmiştir. PVAT'ın anti-kontraktıl etkileri, yüksek yağlı diyet farelerinde zayıflatılmış ve bu zayıflama, yüksek yağlı diyet farelerine irisin uygulanarak restore edilmiştir. İrisin uygulanmış yüksek yağlı diyet farelerinde PVAT(+) aort halkalarının HO-1 inhibitörü ve adiponektin reseptör bloke edici peptit ile inkübasyonu, irisinin PVAT fonk-

siyonu üzerindeki faydalı etkilerini ortadan kaldırmıştır. Aynı sonuçlar, irisin uygulanmış yüksek yağlı diyet farelerinde ex vivo'da da gözlenmiştir. Yüksek yağlı diyet farelerinin irisin ile muamelesi, HO-1 ve adiponektinin protein seviyelerini önemli ölçüde artırırken; PVAT'ta süperoksit üretimini ve TNF- $\alpha$  ekspresyonunu azaltmıştır. İrisin muamelesi, yüksek yağlı diyet farelerinin perivasküler adipoz dokularında kahverengi adiposit belirteçleri UCP-1 ve Cidea ekspresyonunu artırmıştır. Sonuç olarak, irisin diyetle indüklenen obez farelerde torasik aortta PVAT'ın anti-kontraktıl özelliklerini iyileştirmiştir. İrisinin koruyucu etkilerine aracılık eden mekanizmanın, PVAT'ta HO-1/adiponektin aksının up-regülasyonu ve PVAT'ın kahverengileşmesi ile ilgili olduğu görülmüştür (45).

Ye ve ark., primer kültürlenmiş sıçan mezenterik arter endotel hücrelerinde irisinin, hücre içi depolardan salınan  $Ca^{+2}$  yerine hücre dışı  $Ca^{+2}$  akışına bağlı olarak  $[Ca^{+2}]_i$  artışına neden olduğunu belirtmiştir. Dahası,  $[Ca^{+2}]_i$  deki irisin kaynaklı artışlar bir TRPV4 (transient receptor potential vanilloid 4) inhibitörü tarafından tamamen ortadan kaldırılmıştır. İrisin, sıçan mezenterik arterlerinin endotel bağımlı vazodilatasyonunu indüklemiştir. Buna karşın, irisinin endotel bağımsız vazodilatasyon üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür. Ayrıca, TRPV4 inhibitörü varlığında irisin kaynaklı vazodilatasyon tamamen ortadan kalkmış ve bu da TRPV4 kanallarının endotel bağımlı vazodilatasyonda rolünün olduğunu göstermiştir (46).

### Sonuç

Vazoreaktivite hipertansiyon, baş ağrısı ve inme gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda temel öneme sahiptir. İrisinin farklı etkileri keşfedilse de, kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ve potansiyel vasküler aktivitesi hakkında çok az şey bilinmektedir. İrisinin periferik vazodilatatör etkisi yapılan sınırlı sayıda çalışma ile gösterilse de; endotel-bağımlı ve endotel-bağımsız vasküler düz kas kasılma-gevşeme yanıtlarına etkilerinin altında yatan mekanizmalar açıklanmamıştır. Bu durum, irisinin vasküler dokudaki fonksiyonel etkilerinin ve bu etkilerde rol oynayan mekanizmaların net bir şekilde ortaya konulabilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulduğuna işaret etmektedir.

### Kaynaklar

1. Maciorkowska M, Musiałowska D, Małyszko J. Adropin and irisin in arterial hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Adv Clin Exp Med.* 2019 Nov;28(11):1571-1575.
2. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407(6801):233-41.
3. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review.

- Heart (British Cardiac Society) 2012;98(3):177-84.
4. Stefano R, Massimiliano C, Marina C, Rossella M, Chiara P, Alessio L, et al. A score including ADAM17 substrates correlates to recurring cardiovascular event in subjects with atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2015;239(2):459-64.
  5. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420(6917):868-74.
  6. Pober JS, Min W, Bradley JR. Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death. *Annual Review of Pathology* 2009;4:71-95.
  7. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007;115(10):1285-95.
  8. Chen CH, Jiang W, Via DP, Luo S, Li TR, Lee YT, et al. Oxidized low-density lipoproteins inhibit endothelial cell proliferation by suppressing basic fibroblast growth factor expression. *Circulation* 2000;101(2):171-7.
  9. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on A. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54(23):2129-38.
  10. Pedersen BK, Akerström TCA, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol* 2007;103(3):1093-8.
  11. Strasser B. Physical activity in obesity and metabolic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2013;1281:141-59.
  12. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8(8):457-65.
  13. Boström, P, Wu, J, Jedrychowski, MP, Korde, A, Ye, L, Lo, JC et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481:463-8.
  14. Schumacher, MA, Chinnam, N, Ohashi, T, Shah, RS, Erickson, HP. The structure of irisin reveals a novel intersubunit  $\beta$ -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptor activation. *J Biol Chem* 2013;288(47):33738-44.
  15. Norheim, F, Langleite, TM, Hjorth, M, Holen, T, Kielland, A, Staheim, HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 $\alpha$ , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J* 2014;281(3):739-49.
  16. Zhang, Y, Li, R, Meng, Y, Li, S, Donelan, W, Zhao, Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*, 2014;63(2):514-25.
  17. Liu, S, Du, F, Li, X, Wang, M, Duan, R, Zhang, J, et al. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic  $\beta$  cells. *PLoS One*, 2017;12(4):e0175498.
  18. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 $\alpha$  in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008;454(7203):463-9.
  19. Austin S, St-Pierre J. PGC1 $\alpha$  and mitochondrial metabolism--emerging concepts and relevance in ageing and neurodegenerative disorders. *J Cell Sci* 2012;125(Pt 21):4963-71.
  20. Novelle MG, Contreras C, Romero-Pico A, Lopez M, Dieguez C. Irisin, two years later. *Int J Endocrinol* 2013, 2013:746281.
  21. Brenmoehl J, Albrecht E, Komolka K, Schering L, Langhammer M, Hoefflich A, et al. Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise. *Int J Biol Sci* 2014;10(3):338-49.
  22. Xu, B. BDNF (I)rising from exercise. *Cell Metab*, 2013;18(5):612-4.
  23. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):E769-78.
  24. 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(12):1725-38.
  25. Dun SL, Lyu RM, Chen YH, Chang JK, Luo JJ, Dun NJ. Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience* 2013;240:155-62.
  26. Aydin S, Kuloglu T, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin I, Cicek D. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides* 2013;50:13-8.
  27. Aydin S, Kuloglu T, Eren MN, Celik A, Yilmaz M, Kalayci M, et al. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides* 2014;52:68-73.
  28. Roca-Rivada A, Castela C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Crujeiras AB, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One* 2013;8(4):e60563.
  29. Kurdiova T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, 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(5):1091-107.
  30. Chen, N, Li, Q, Liu, J, Jia, S. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32(1):51-9.
  31. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(12):4899-907.
  32. Hofmann T, Elbelt U, Stengel A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis--a critical update. *Peptides* 2014;54:89-100.
  33. Rizk FH, Elshweikh SA, Abd El-Naby AY. Irisin levels in relation to metabolic and liver functions in Egyptian patients with metabolic syndrome. *Can J Physiol Pharmacol* 2016;94(4):359-62.
  34. Kraemer RR, Shockett P, Webb ND, Shah U, Castracane VD. A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women. *Horm Metab Res* 2014;46(2):150-4.
  35. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S, et al. Irisin and exercise training in humans - results from a randomized controlled training trial. *BMC Med* 2013;11:235.
  36. 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* 2015;23(4):729-32.
  37. Tsuchiya, Y, Ando, D, Takamatsu, K, Goto, K. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism* 2015;64(9):1042-50.
  38. Daskalopoulou, SS, Cooke, AB, Gomez, YH, Mutter, AF, Filipaios, A, Mesfum, ET, et al. Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects. *Eur J Endocrinol* 2014;171(3):343-52.
  39. Xiang L, Xiang G, Yue L, Zhang J, Zhao L. Circulating irisin levels are positively associated with endothelium-dependent vasodilation in newly diagnosed type 2 diabetic patients without clinical angiopathy. *Atherosclerosis* 2014;235(2):328-33.
  40. Hou N, Han F, Sun X. The relationship between circulating irisin levels and endothelial function in lean and obese subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83(3):339-43.
  41. Zhang W, Chang L, Zhang C, Zhang R, Li Z, Chai B, et al. Central and peripheral irisin differentially regulate blood pressure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2015;29(2):121-7.
  42. Han F, Zhang S, Hou N, Wang D, Sun X. Irisin improves en-

- dothelial function in obese mice through the AMPK-eNOS pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309(9):H1501-8.
43. Jiang M, Wan F, Wang F, Wu Q. Irisin relaxes mouse mesenteric arteries through endothelium-dependent and endothelium-independent mechanisms. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;468(4):832-6.
44. Fu J, Han Y, Wang J, Liu Y, Zheng S, Zhou L. Irisin lowers blood pressure by improvement of endothelial dysfunction via AMPK-Akt-eNOS-NO pathway in the spontaneously hypertensive rat. *J Am Heart Assoc* 2016;5(11):e003433.
45. Hou N, Liu Y, Han F, Wang D, Hou X, Hou S. Irisin improves perivascular adipose tissue dysfunction via regulation of the heme oxygenase-1/adiponectin axis in diet-induced obese mice. *J Mol Cell Cardiol* 2016;99:188-96.
46. Li Y, Xu M, Hu M, Zhang H, Tan X, Li Q. TRPV4 is involved in irisin-induced endothelium-dependent vasodilation. *Biochem and Biophys Res Commun* 2017;495(1):41-5.

