

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER HASTALIĞINDA FABP4,  
ADİPONEKTİN, İRİSİN, FSTL1 DÜZEYLERİ VE  
METABOLİK SENDROM İLİŞKİSİ**

**Dr. Meltem UYANER KAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ARALIK 2024**

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER HASTALIĞINDA FABP4,  
ADİPONEKTİN, İRİSİN, FSTL1 DÜZEYLERİ VE  
METABOLİK SENDROM İLİŞKİSİ**

**Dr. Meltem UYANER KAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Danışman

**Dr. Öğr. Üyesi İbrahim KILINÇ**

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 23TU18013 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ARALIK 2024**

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde değerli bilgilerini benimle paylaşan, her zaman danışabileceğim bir rehber olarak yanımda olan, her sorunumda kapısını çekinmeden çalabileceğim bir mentor olan kıymetli danışmanım Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Kılınç'a;

Çalışmam süresince konu, kaynak ve yöntem açısından bana yol gösteren kıymetli hocam ikinci danışmanım Prof. Dr. Hakan Akıllı' ya;

Bu süreçte, bana her türlü bilgi ve tecrübesini aktaran değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Gürbilek'e;

Yetkin bir hekim olma yolunda çalışkanlığı, sabrı, geniş vizyonu, pozitif enerjisi ve güler yüzü ile örnek olan sevgili hocam Doç. Dr. Filiz Alkan Baylan' a;

Laboratuvarda birlikte çalıştığım tatlı asistan arkadaşlarım ve laboratuvar teknisyenlerine;

Çalışma planlama aşamasında ve numune toplama safhasında büyük bir özveriyle yardımcı olan ismini tek tek sayamadığım kardiyoloji anabilim dalı hemşireleri ve asistanlarına;

Ayrıca, beni bugünlere getiren, her daim yanımda olan, üzerimde sonsuz emekleri olan ve bana olan güvenlerini her zaman gösteren sevgili babam Mesut Uyaner, sevgili annem Özlem Uyaner ve sevgili kardeşim Salih Uyaner' e;

Son olarak, bu süreci benimle paylaşan, destekleriyle yanımda olan, bu süreci başarıyla tamamlamamda en büyük motivasyon kaynağım olan sevgili kızım Gökçe'ye ve sevgili eşim Hasan Kan'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aralık 2024

**Dr. Meltem UYANER KAN**

## ÖZET

### KORONER ARTER HASTALIĞINDA FABP4, ADİPONEKTİN, İRİSİN, FSTL1 DÜZEYLERİ VE METABOLİK SENDROM İLİŞKİSİ

**Dr. Meltem UYANER KAN**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**KONYA 2024**

**Amaç:** Kardiyovasküler hastalıklar, erken tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen dünya çapında önde gelen ölüm nedenleri arasındadır. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ile ilişkili birden fazla risk faktörünü bir arada barındıran bir metabolik disfonksiyondur. Sistemik metabolik homeostazda adipokinler, kardiyokinler ve miyokinler kritik rol oynamaktadır. Bu çalışmada, metabolik habercilerden FABP4, adiponektin, FSTL1 ve irisinin metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Elektif koroner anjiyografi yapılan 243 hastanın serum FABP4, FSTL1, adiponektin ve irisin düzeyleri ölçüldü. Bulgular koroner arter hastalığı (KAH) ve metabolik sendrom (MetS) varlığına göre istatistiksel olarak analiz edildi.

**Bulgular:** Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalarda serum FABP4 ( $p < 0,0001$ ) ve irisin ( $p = 0,0072$ ) seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Binary lojistik regresyon analizinde, FABP4 düzeylerinin KAH ile ilişkili bağımsız bir faktör olduğu tespit edildi ( $p = 0,002$  Odds ratio 6,158 (%95 güven aralığı 1,922- 19,733)). Metabolik sendrom varlığına göre adiponektin, FSTL1 ve irisin seviyelerinde anlamlı farklılık gözlemlendi. Seçilen kardiyomiyokin ve adipokin seviyelerinin birlikte değerlendirilmesinin metabolik sendrom için katkı sağladığı istatistiksel olarak gösterilemedi ancak binary lojistik regresyon analizi ile serum FSTL-1 ve adiponektin düzeylerinin MetS ile belirgin bir şekilde ilişkili olduğu tespit edildi (sırasıyla  $p = 0,008$  Odds ratio 24,024 (%95 güven aralığı 2,304- 250,469);  $p = 0,019$  Odds ratio 0,053 (%95 güven aralığı: 0,005-0,614)).

**Sonuç:** FABP4 düzeyleri KAH ile anlamlı ilişkiler gösterirken, FSTL1, adiponektin düzeyleri MetS ile ilişkilendirilmiştir. Bulgularımız, bu biyobelirteçlerin tanı aşamasında umut vadettiğini ortaya koymaktadır ve terapötik olarak hedeflenebilmeleri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Metabolik haberciler, adipokin, kardiyokin, miyokin

## ABSTRACT

### THE ASSOCIATION BETWEEN FABP4, ADIPONECTIN, IRISIN, FSTL1 LEVELS AND METABOLIC SYNDROME IN CORONARY ARTERY DISEASE

**Dr. Meltem UYANER KAN**  
**THESIS OF MEDICAL SPECIALTY**  
**KONYA 2024**

**Aims:** Despite advancements in early diagnosis and treatment, cardiovascular diseases remain the leading cause of death worldwide. Metabolic syndrome is a metabolic dysfunction characterized by the coexistence of multiple risk factors associated with the development of cardiovascular diseases. Adipokines, cardiokines, and myokines play a critical role in systemic metabolic homeostasis. This study aimed to investigate the relationship of metabolic messengers FABP4, adiponectin, FSTL1, and irisin with metabolic syndrome and coronary artery disease.

**Methods:** Serum FABP4, FSTL1, adiponectin, and irisin levels were measured in 243 patients undergoing elective coronary angiography. The findings were statistically analyzed based on the presence of coronary artery disease and metabolic syndrome.

**Results:** Serum FABP4 and irisin levels showed statistically significant differences between patients with and without coronary artery disease ( $p < 0,0001$  and  $p = 0,0072$  respectively). Binary logistic regression analysis revealed that FABP4 levels were an independent factor associated with coronary artery disease ( $p = 0,002$  Odds ratio 6,158 (%95 confidence interval 1,922- 19,733)). Significant differences were observed in adiponectin, FSTL1, and irisin levels based on the presence of metabolic syndrome. The combined evaluation of the selected cardiomyokine and adipokine levels did not statistically contribute to the diagnosis of metabolic syndrome however binary logistic regression analysis demonstrated that serum FSTL-1 and adiponectin levels were significantly associated with metabolic syndrome ( $p = 0,008$  Odds ratio 24,024 (%95 confidence interval 2,304- 250,469);  $p = 0,019$  Odds ratio 0,053 (%95 confidence interval: 0,005-0,614) respectively).

**Conclusion:** While FABP4 levels showed significant associations with coronary artery disease, FSTL1 and adiponectin levels were linked to metabolic syndrome. Our findings suggest that these biomarkers hold promise in the diagnostic process, and further studies are needed to explore their therapeutic potential.

**Keywords:** Metabolic messengers, adipokine, cardiokine, myokine

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>3</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>6</b>
<b>TABLolar</b> .....	<b>8</b>
<b>ŞEKİLLER</b> .....	<b>9</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b> .....	<b>10</b>
<b>1 GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2 GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>5</b>
<b>2.1 FSTL1</b> .....	<b>5</b>
2.1.1 Tarihçe .....	6
2.1.2 Yapısı ve Yer Aldığı Sinyal Yolakları .....	6
2.1.3 Kalp Gelişiminde Rolü .....	8
2.1.4 KVH Sırasında Koruyucu Rol .....	8
2.1.5 İskemi/Reperfüzyon Hasarı Sonrasında Rolü .....	9
2.1.6 KVH Sırasında Kalpteki Yeri .....	10
2.1.7 Apoptozis, Otofaji ve Hipertrofi .....	10
2.1.8 Anjiyogenez.....	11
2.1.9 İnflamasyon.....	11
2.1.10 Proliferasyon .....	12
2.1.11 Fibrozis .....	13
2.1.12 Enerji Metabolizması.....	13
<b>2.2 FABP4</b> .....	<b>14</b>
2.2.1 Yağ Asidi Bağlayıcı Protein Ailesi .....	14
2.2.2 FABP4' ün Ekspresyonu.....	15
2.2.3 FABP4' ün İşlevleri.....	15
2.2.4 Dolaşımdaki FABP4 Seviyesi.....	17
2.2.5 Adipoz Doku .....	18
2.2.6 Metabolik Sendrom .....	19
2.2.7 Kalp ve Damar Hastalıkları .....	21
2.2.8 Tedavi Stratejileri .....	23
<b>2.3 ADİPONEKTİN</b> .....	<b>24</b>
2.3.1 Adiponektinin Keşfi .....	25
2.3.2 Yapı .....	25
2.3.3 Reseptörleri ve Sinyal Yolakları .....	26
2.3.4 İşlevleri.....	28
2.3.5 Adiponektinin Kardiyovasküler Fonksiyon Üzerindeki Etkisi.....	29
<b>2.4 İRİSİN</b> .....	<b>33</b>
2.4.1 Tarihçe ve Yapı .....	33
2.4.2 Reseptörleri ve Sinyal Yolakları .....	34
2.4.3 İşlevleri .....	35
<b>3 GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>38</b>

<b>3.1</b>	<b>Çalışmaya Dahil Olacak Bireylerin Seçilmesi ve Verilerin Toplanması .....</b>	<b>38</b>
<b>3.2</b>	<b>Analizlerin Yapılması.....</b>	<b>40</b>
3.2.1	Serum Adiponektin Düzeyinin Ölçümü .....	40
3.2.2	Serum FABP4 Düzeyinin Ölçümü .....	42
3.2.3	Serum FSTL1 Düzeyinin Ölçümü.....	43
3.2.4	Serum İrisin Düzeyinin Ölçümü.....	45
3.2.5	Diğer Analizler.....	46
<b>3.3</b>	<b>Veri Analizi-İstatistiksel Yöntemler .....</b>	<b>47</b>
<b>4</b>	<b>BULGULAR .....</b>	<b>49</b>
<b>5</b>	<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>83</b>
<b>6</b>	<b>SONUÇ.....</b>	<b>92</b>
<b>7</b>	<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>93</b>

## TABLULAR

	<u>Sayfa No</u>
<i>Tablo 3.1. Vücut kitle indeksine göre hasta sınıfları .....</i>	<i>38</i>
<i>Tablo 3.2 Ölçümü yapılan değişkenlere ait birimler.....</i>	<i>47</i>
<i>Tablo 3.3. Korelasyon katsayısına göre ilişki durumu .....</i>	<i>48</i>
<i>Tablo 4.1. Çalışma gruplarındaki bireylerin yaşlarının değerlendirilmesi .....</i>	<i>49</i>
<i>Tablo 4.2. Çalışma gruplarına göre hastaların özellikleri.....</i>	<i>51</i>
<i>Tablo 4.3. Çalışma gruplarına göre hastaların hemogram tetkik sonuçları.....</i>	<i>52</i>
<i>Tablo 4.4. Çalışma gruplarına göre hastaların lipit profili değerleri .....</i>	<i>55</i>
<i>Tablo 4.5. Çalışma gruplarına göre hastaların glukoz metabolizması ile ilişkili tetkik sonuçları .....</i>	<i>58</i>
<i>Tablo 4.6. Çalışma gruplarına göre hastaların diğer tetkik sonuçları .....</i>	<i>59</i>
<i>Tablo 4.7. Vücut kitle indeksine göre hastaların adiponektin, FABP4, FSTL1, irisin değerleri.....</i>	<i>61</i>
<i>Tablo 4.8. Hipertansiyon durumuna göre adiponektin, FABP4, FSTL1 ve irisin değerleri.....</i>	<i>64</i>
<i>Tablo 4.9. Diabetes Mellitus durumuna göre adiponektin, FABP4, FSTL1, irisin değerleri.....</i>	<i>66</i>
<i>Tablo 4.10. Hastaların koroner arter hastalığı varlığına göre adiponektin, FABP4, FSTL1 ve irisin değerleri .....</i>	<i>68</i>
<i>Tablo 4.11. Çalışma gruplarına göre hastaların adiponektin, FABP4, FSTL1 ve irisin değerleri .....</i>	<i>73</i>
<i>Tablo 4.12. Tüm gruplarda değişkenlere ait korelasyon.....</i>	<i>74</i>
<i>Tablo 4.13. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri Modeli.....</i>	<i>78</i>
<i>Tablo 4.14. Metabolik Sendrom Binary Lojistik Regresyon modeli .....</i>	<i>82</i>

## ŞEKİLLER

### Sayfa No

Şekil 3.1 Koroner Arter Hastalığı ve MetS Durumuna Göre Oluşturulan Çalışma Grupları .....	39
Şekil 3.2 Adiponektine ait konsantrasyon absorbans standart eğrileri.....	41
Şekil 3.3 FABP4' e ait konsantrasyon absorbans standart eğrileri.....	43
Şekil 3.4 FSTL1' e ait konsantrasyon absorbans standart eğrileri .....	44
Şekil 3.5. İrisine ait konsantrasyon absorbans standart eğrileri .....	46
Şekil 4.1. Gruplara Göre Çalışmaya Katılan Bireylerin Yaşları.....	50
Şekil 4.2. Gruplara Göre Çalışmaya Katılan Bireylerin Vücut Kitle İndeks Değerleri .....	50
Şekil 4.3. Gruplara Göre Çalışmaya Katılan Bireylerin Bel Çevrelerinin Boya Oranları .....	50
Şekil 4.4 Koroner Arter Hastalığı Durumuna Göre Bireylerin İmmatür Granülosit Seviyeleri.....	53
Şekil 4.5. Gruplara Göre Bireylerin Trigliserit Değerleri .....	53
Şekil 4.6. Gruplara Göre Bireylerin Total Kolesterol Seviyeleri.....	54
Şekil 4.7. Gruplara Göre Bireylerin HDL Seviyeleri .....	54
Şekil 4.8. Gruplara Göre Bireylerin LDL Düzeyleri.....	55
Şekil 4.9. Çalışma gruplarına göre hastaların açlık serum glukoz sonuçları.....	56
Şekil 4.10. Çalışma gruplarına göre hastaların açlık insülin seviyeleri .....	56
Şekil 4.11. Çalışma gruplarına göre hastaların HOMA-IR sonuçları.....	57
Şekil 4.12. Gruplara göre bireylerin HbA1c düzeyleri.....	57
Şekil 4.13. Vücut kitle indeksine göre hastaların adiponektin düzeyleri .....	59
Şekil 4.14. Vücut kitle indeksine göre hastaların FABP4 düzeyleri .....	60
Şekil 4.15. Vücut kitle indeksine göre hastaların FSTL1 düzeyleri .....	60
Şekil 4.16. Vücut kitle indeksine göre hastaların irisin düzeyleri.....	61
Şekil 4.17. Normotansif ve hipertansif hastaların serum adiponektin seviyeleri .....	62
Şekil 4.18. Normotansif ve hipertansif hastaların serum FABP4 seviyeleri .....	62
Şekil 4.19. Normotansif ve hipertansif hastaların serum FSTL1 seviyeleri .....	63
Şekil 4.20. Normotansif ve hipertansif hastaların serum irisin seviyeleri.....	63
Şekil 4.21. Diyabetik olan ve olmayan hastaların serum adiponektin seviyeleri.....	64
Şekil 4.22. Diyabetik olan ve olmayan hastaların serum FABP4 seviyeleri .....	64
Şekil 4.23. Diyabetik olan ve olmayan hastaların serum FSTL1 seviyeleri.....	65
Şekil 4.24. Diyabetik olan ve olmayan hastaların serum irisin seviyeleri .....	65
Şekil 4.25. Koroner Arter Hastalığı durumuna göre hastaların serum adiponektin seviyeleri .....	66
Şekil 4.26. Koroner Arter Hastalığı durumuna göre hastaların serum FABP4 seviyeleri .....	67
Şekil 4.27. Koroner Arter Hastalığı durumuna göre hastaların serum FSTL1 seviyeleri .....	67
Şekil 4.28. Koroner Arter Hastalığı durumuna göre hastaların serum irisin seviyeleri.....	68
Şekil 4.29. Çalışma gruplarına göre hastaların adiponektin değerleri .....	69
Şekil 4.30 Çalışma gruplarına göre hastaların FABP4 değerleri.....	70
Şekil 4.31. Çalışma gruplarına göre hastaların FSTL1 değerleri.....	71
Şekil 4.32. Çalışma gruplarına göre hastaların irisin değerleri.....	72
Şekil 4.33. FSTL1- Trigliserit değerleri korelasyon grafiği.....	75
Şekil 4.34. İrisin- Trigliserit değerleri korelasyon grafiği .....	76
Şekil 4.35. FSTL1- Adiponektin değerleri korelasyon grafiği .....	76
Şekil 4.36 FABP4- Koroner Arter Hastalığı ROC eğrisi ve Özellikleri .....	77
Şekil 4.37. Metabolik sendromda çalışılan biyobelirteçlerin ROC eğrileri ve özellikleri.....	80

## SİMGELER ve KISALTMALAR

A-FABP: Adiposit tipi yağ asidi bağlayıcı protein

ATP: Adenozin trifosfat

BBO: Bel çevresinin boya oranı

CRP: C reaktif protein

dL: Desilitre

EpAT: Epikardiyal adipoz doku

fL: femtolitre

FABP: Yağ asidi bağlayıcı proteinler

FFA: Serbest yağ asidi

FST: Follistatin

g: gram

HRP: Horseradish peroksidaz

hs-cTnT: Yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T

IL: İnterlökin

KAH: Koroner arter hastalığı

KVH: Kardiyovasküler hastalıklar

L: litre

MetS: Metabolik sendrom

MS: Kütle spektrometri

mL : Mililitre

µL: Mikrolitre

MI: Miyokard enfarktüsü

ng: nanogram

OD: Optik dansite

Ort: Ortalama,

ROS: Reaktif oksijen türleri

SS: Standart sapma

TMB: 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

VKİ: Vücut kitle indeksi

# 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), epikardiyal arterlerde aterosklerotik plak birikimi ile karakterize bir süreçtir. Bu patolojik süreç kararlı ve uzun olabileceği gibi, plak yırtılması veya akut aterotrombotik olay nedeniyle kararsız hale gelebilir. Hastalık kronik, çoğunlukla ilerleyici ve klinik olarak sessiz dönemlerde bile ciddidir. Bu sürece yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik ya da invaziv tedavilerle müdahale edilebilir (Neumann vd., 2020). Dinamik KAH süreci, akut koroner sendromlar veya kronik koroner sendromlar olarak sınıflanabilen çeşitli klinik tablolarla sonuçlanır (Virani vd., 2023; Vrints, Andreotti, Koskinas, Rossello, Rossi, vd., 2024).

Son bulgularla birlikte kronik düşük dereceli inflamasyonun aterosklerozun başlangıçtan ilerlemeye, plak yırtılmasına ve aterosklerozun trombotik komplikasyonlarını takip tüm aşamalarında rol aldığı görülmüştür. Bu aşamalardaki hücresel ve moleküler etkileşimler temelde kronik inflamatuvar fibroproliferatif hastalıklardakinden farklı değildir. İmmüno-inflamatuvar sistemin dendritik hücreler, makrofajlar ve T ve B hücreleri gibi neredeyse tüm hücre tipleri birçok pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler ile kemokinler, ateroskleroz sürecinde yer almaktadır. Kolesterolün hücrelerde birikmesiyle tetiklenen enflamatuvar yanıt ile interlökin-1b gibi enflamatuvar mediatörler üretilir. Hem enflamasyon hem immün sistem aterogenez sürecinde önemli rol oynar (Mach vd., 2019).

Endotel işlev bozukluğu ve mikrovasküler hastalık KAH doğal seyirinde ilk bulgulardandır ve KAH' a bağlı komplikasyon riskinde artışla ilişkilidir. Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, sedanter hayat, obezite, sigara ve aile öyküsü gibi risk faktörleri prognozu olumsuz etkiler ama uygun tedaviler riski azaltabilir. Kalp hızı yüksek, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşük, kalp yetmezliği, çoklu damar hastalığı olan, koroner darlıkları daha ziyade proksimal bölgelerde yerleşim gösteren, iskemisi yaygın, fonksiyonel kapasitesi kötü, yaşı ilerlemiş, ciddi depresyonu ve şiddetli anjinası olan kişilerde prognoz kötüdür (Montalescot vd., 2013).

Metabolik sendrom (MetS) kardiyovasküler hastalıkların ve diyabetin gelişmesiyle ilişkili birden çok risk faktörünün birlikte bulunduğu bir metabolik disfonksiyondur. NCEP-ATP III (US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III) uzlaşım kriterleri tanımlama için en sık kullanılan kriterlerdendir (Arslan vd., 2009). Kardiyovasküler risk öngörüsü ve prognoz belirleyebilmede Dünya Sağlık Örgütü, IDF

(International Diabetes Foundation) ve NCEP-ATP III kriterlerinin başarısı benzerdir. NCEP-ATP III uzlaş kriterlerine göre MetS tanı kriterlerinde santral obezite-bel çevresi ölçümünde yükseklik, yüksek kan basıncı veya antihipertansif tedavi alınıyor olması, yüksek açlık plazma glukozu, trigliserit yüksekliği ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyinde düşüklük bulunmaktadır. Beş tanı kriterinden üçünün bir arada bulunması olguda MetS olduğunu gösterir (TEMD, 2019).

Santral obezite ölçütlerinden bel çevresi ve bel çevresinin boya oranı (BBO), vücut kitle indeksine (VKİ) göre kardiyometabolik risk artışı ile daha ilişkili bulunmuştur. Bu sebeple obezite tanı ve sınıflamasında daha yaygın olarak VKİ kullanılsa da kardiyometabolik risk sınıflaması için VKİ ile birlikte bel çevresi ve BBO değerlerinin de hesaplanması önerilmektedir (TEMD, 2019).

Adipoz doku, iskelet kası ve kalp fizyolojik ve patolojik durumlarda sırasıyla adipokinler, miyokinler ve kardiyokinler olarak adlandırılan biyoaktif moleküller sentezler ve salgırlar. Ateroskleroz kronik inflamasyon olarak değerlendirildiğinden bu yana inflamasyon belirteçlerine ve ilgili çalışmalara yoğun ilgi gösterilmektedir. Bu moleküller ve aralarındaki etkileşim inflamatuvar ve oksidatif hasarla, obeziteyle ve obezite ilişkili kardiyovasküler hastalıklarla ilgili bulunmuştur (Senesi vd., 2020).

Adipokinler (adipositokin) yağ dokusu ile kalbin de içinde bulunduğu çeşitli periferik organların etkileşiminde rol alırlar. Adiponektin, leptin, resistin, plazminojen aktivatör inhibitör, TNF $\alpha$  en çok çalışılan adipokinlerden sadece bazılarıdır. Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP) sitozolik yerleşimli, lipit taşınmasında rol alan, inflamatuvar ve metabolik yolların koordinasyonunda görevli bir grup proteindir (Rodríguez-Calvo vd., 2017a). Adiposit-FABP (A-FABP, aP2 veya FABP4), adipositlerdeki sitozolik proteinlerden biri olmakla birlikte makrofajlarda ve endotel hücrelerinde de eksprese edilir. FABP4 steatohepatit, ateroskleroz, metabolik sendrom, kalp yetmezliği vb. çeşitli durumların patogeneğinde rol oynamaktadır (H. L. Li vd., 2021). Dokulardaki yüksek FABP4 mRNA seviyeleri ve yüksek serum FABP4 seviyeleri obezite, insülin direnci, hipertansiyon, inflamasyon, ateroskleroz, MetS ile ilişkili olduğundan FABP4 metabolik ve kardiyovasküler hastalıklarda bağımsız bir biyobelirteç olarak önerilmektedir (Rodríguez-Calvo vd., 2017a).

MetS' in mihenk taşı visseral obezite olarak da bilinen santral obezitedir. Aşırı kalori alımı sonrası fazla enerji; öncelikle bel ve gövde çevresinde adipoz doku birikimi, adiposit hipertrofisi, hipoksi ve beraberinde hücre ölümü sonrasında makrofaj infiltrasyonu ve enflamasyona yol açar. Viseral obezite varlığında hücresel kompozisyon değişir, proinflamatuvar, aterojenik ve diyabetojenik bir adipokin modeli oluşur. Adipositokin düzensizliği, sistemik insülin direnci, dislipidemi ortaya çıkar. Leptin, TNF- $\alpha$ , interlökin 1, interlökin 6, serbest yağ asitleri MetS ve KAH gelişiminde artan proinflamatuvar moleküllerden bazılarıdır. Buna karşılık adiponektin sekresyonunda azalma görülür (Gormez vd., 2020).

Vücut ağırlığının ~%40'ını iskelet kası oluşturur, obez olmayan bireylerde vücuttaki en büyük organ iskelet kasıdır. İskelet kası tarafından eksprese edilen ve salgılanan çok sayıda miyokin tanımlanmıştır. Miyokinler, iskelet kası ile yağ dokusu, karaciğer ve pankreas gibi organlar arasındaki etkileşimde rol alırlar ve vücuttaki sofistike iletişim ağının içinde bulunurlar. BDNF, IL-6, IL-13, IL-15, irisin, FGF21 insülin direnci ve tip 2 DM üzerine etkileri gösterilen bazı miyokinlerdir (Eckardt vd., 2014).

Bir miyokin olan irisin kasta type I membran prekürsör proteini FND5 olarak eksprese olur, proteolitik degradasyon sonrası dolaşıma salınır. Kasta insülin direncini iyileştirdiği gösterilmiştir. Beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü sağladığı ve egzersizin metabolizma üzerindeki yararlı etkilerinde rol aldığı düşünülmüştür. Tip 2 DM hastalarında dolaşımdaki irisin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (B. Yan vd., 2014). Tan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada irisinin genç kadınlarda metabolik sendrom komponentlerini taramak için faydalı bir belirteç olabileceği önerilmiştir (Tan vd., 2021).

Kalp dokularının transkript, protein ve sekretom ekspresyonu üzerine yapılan çalışmalarda bulunan kalp hücrelerinden eksprese edilen ve salgılanan proteinler kardiyokinler olarak isimlendirilmiştir (Srivastava vd., 2022). Kardiyokinler (veya kardiyomiyokin) kalpteki miyosit, fibroblast, endotelial ve vasküler hücreler dahil herhangi bir hücreden fizyolojik veya patolojik durumda salgılanan, otokrin/parakrin ve potansiyel olarak endokrin etki gösteren peptit ve proteinlerdir. Bu proteinler, inflamasyon, fibroblast aktivasyonu, kardiyomiyosit hipertrofisi ve kardiyak yeniden şekillenme gibi süreçlerin kontrolünde rol alırlar. Bazı kardiyokinler böbrek fonksiyonunu etkileyen endokrin

düzenlemelerde görev alır (Planavila vd., 2017). Natriüretik peptitler, C1q/TNF ile ilişkili protein 9 (CTRP9), bazı interlökinler (IL-1, IL-6, IL-33), iki Büyüme Farklılaşma Faktörü (GDF-15 ve GDF-18), TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$  en çok çalışılan kardiyokinlerdendir. Natriüretik peptitler (ANP, BNP ve CNP), GDF-8 (miyostatin), GDF-15 ve CTRP9 gibi bazı kardiyokinler periferik metabolizmayı düzenleyebilir. Kardiyokinlerin (kardiyak natriüretik peptidler dışında) sadece miyokardiyal ve vazal dokular tarafından değil birkaç doku tarafından kana salındığına dikkat etmek önemlidir (Perrone vd., 2023).

Bir kardiyokin olan FSTL1, metabolik olarak sağlıklı olmayan durum için yararlı bir biyobelirteç olabilir ama daha geniş ölçekli çalışmalar ve adiponektin ile birlikte ele alınması önerilmiştir (S. Y. Lee vd., 2019).

İnsülin duyarlılığı ile ilgili adipokin, miyokin ve kardiyokinlerdeki değişiklikler MetS ve T2DM gibi metabolik hastalıkların oluşumunu tahmin etmeye yardımcı olabilir. İnsan vücudunu bir bütün olarak değerlendirdiğimizde vasküler yapılarda endotel ve subendotel dokudaki inflamasyon araştırdığımız hastalıkların patogenezinde temel rol oynamaktadır.

Kas dokusu, yağ dokusu ve özellikli kas dokusu yani kalp kası dokusu salgıladıkları organokinlerle sürece yön vermektedir. Tek bir sitokin tüm patolojik süreci değil, hastalık gelişiminin yalnızca bir yönünü yansıtabilir. Yapılan daha önceki çalışmalarda tek bir sitokin ile metabolik hastalık öngörüsü ve tanısı için duyarlılık ve özgüllük düşük bulunmuştur. Bu nedenle, bu çalışmada hedefe yönelik tedavi açısından özellikli olduğunu düşündüğümüz ve seçtiğimiz miyokin, kardiyokin ve adipokinler; aralarındaki ilişkiyi de değerlendirebilmek için birlikte değerlendirilmiştir. Bu sitokinler, çalışmamızda yalnızca tek bir hastalık için değil, metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı açısından çok yönlü bir şekilde incelenmiştir. Çalışmamızda koroner arter hastalığı ve metabolik sendrom ile birlikte dolaşımdaki bazı organokinler arasındaki ilişkinin ortaya konulması ile fizyopatolojik sürecin anlaşılması ve yönetilmesinde belirleyici olması amaçlanmıştır.

## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 FSTL1

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kalbi ve damarları etkileyen bir grup bozukluktur ve dünya çapında önde gelen bir ölüm nedenidir (Roth vd., 2018). Kardiyovasküler hastalıklar yelpazesinde önemli bir sağlık yükünü temsil eden koroner arter hastalığı (KAH), epikardiyak arterlerde obstrüktif olan veya olmayan aterosklerotik plak birikimi ile karakterize patolojik süreç olarak tanımlanmıştır (Vrints, Andreotti, Koskinas, Rossello, Adamo, vd., 2024). Kronik koroner sendromdan şüphelenilen hastaların yalnızca %10- %25'i klasik anjina ile başvururken %10- %15'i efor sırasında dispneye ve %57- %78'i daha az spesifik semptomlara sahiptir (Douglas vd., 2015, 2023). Genel popülasyonda asemptomatik aterosklerotik koroner arter hastalığı yaygındır (Baber vd., 2015; Bergström vd., 2021; McClelland vd., 2006; Nasir vd., 2022). İsveç Kardiyopulmoner Biyogörüntüleme Çalışmasında, genel popülasyondan rastgele seçilen bireylerde Koroner Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografisi gerçekleştirilmiştir (Bergström vd., 2021). Bilinen koroner arter hastalığı olmayan 25.182 bireyin %42' sinde aterosklerotik plak, %5'inde obstrüktif koroner stenoz mevcut bulunmuştur. PESA çalışmasında (Erken Sublinik Aterosklerozun İlerlemesi), asemptomatik orta yaşlı katılımcıların %63' ünde sublinik ateroskleroz olduğu (Fernández-Friera vd., 2015), ancak bu bireylerin çeşitli risk skorlamalarına göre düşük riskli bireyler olarak gruplandırıldığı görülmüştür (Winther vd., 2022). Bu bağlamda kardiyak hasar oluşmadan tahmin etmek, korumak ve mortaliteye azaltmak amacıyla yeni serum biyobelirteçlerini belirlemek ve yeni kardiyokinleri tanımlamak gereklidir (Roth vd., 2018).

Kalp sadece vücudumuza kan pompalayan bir organ değildir. Protein, lipid, DNA, mRNA, miRNA ve circRNA vb genetik materyalleri ekstraselüler vezikülleri ile salgılayan bir endokrin organ olarak da işlev görür (Chistiakov vd., 2016; M. Li vd., 2018). Kardiyomiyositler, kardiyak fibroblastlar, vasküler endotel hücreler, düz kas hücreleri ve progenitör hücreler gibi kalp hücrelerinden salgılanan proteinlere kardiyokinler denir. Kardiyokinler, hücre ve doku iletişiminden sorumludur (Shimano vd., 2012), hasar ve kardiyak yeniden şekillenmede otokrin, parakrin ve endokrin etki gösterebilir (Chiba vd., 2018; Deddens vd., 2017; The cardiokine story unfolds: Ischemic stress-induced protein secretion in the heart, 2011; Jahng vd., 2016; Walsh, 2009). Follistatin benzeri protein 1 de bir kardiyokin olarak tanımlanmıştır (Oshima vd., 2008).

Follistatin benzeri protein 1 (FSTL1), kalpte yüksek oranda ifade edilen ve kardiyak hasardan sonra seruma salınan, KVH ile ilişkili olan ve kötü sonuçları öngörebilen bir kardiyokindir. FSTL1'in etkisi muhtemelen yalnızca doku kaynağına değil, aynı zamanda hedef

doku ve hücreye özgü olan posttranslasyonel modifikasyonlara da bağlıdır. Bu proteinin morbidite ve mortaliteyi tahmin etmek için yararlı bir yeni biyobelirteç olup olmadığını ve terapötik potansiyeli olup olmadığını belirlemek için FSTL1 ve homologlarının daha iyi anlaşılması gereklidir (Horak vd., 2022).

### **2.1.1 Tarihçe**

FSTL1 ilk defa 1993 yılında TGF1 tarafından düzenlenen bir protein olarak fare osteoblastlarında keşfedilmiş ve TGF1 ile uyarılan klon 36 olarak adlandırılmıştır (Oshima vd., 2008; SHIBANUMA vd., 1993). FSTL1, aynı zamanda rat glioma hücrelerinde follistatin (FST) ile homolojisi nedeniyle follistatin ilişkili protein (FRP) olarak tanımlanmıştır (Zwijssen vd., 1994). FSTL1 için birçok farklı isim kullanılmıştır, erken dönemde bazı yayınlarda FSTL1'den yanlışlıkla FSTL3 olarak bahsedilmiştir (Sylva vd., 2013).

FSTL1, hipertrofi, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, dilate kardiyomyopati, akut koroner sendrom gibi bir dizi kardiyovasküler durumda miyokarda ve serumda yükselir (Gorelik vd., 2012; Ling vd., 2022; Uematsu vd., 2020). Bazı kardiyovasküler hastalıklar için serum FSTL1 düzeylerinin hastalığın şiddeti ve mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Hayvan modelleri üzerinde yapılan araştırmalarda, FSTL1'in anjiyogenezi iyileştirdiği ve apoptoz, hipertrofi, inflamasyon, kardiyak yeniden şekillenme ve fibrozisi azaltarak koruyucu etki sağladığı bildirilmiştir (El-Armouche vd., 2011; B. L. Li vd., 2016). İnsanlarda, FSTL1'deki tek nükleotid polimorfizmleri kardiyak arrest ve ani kalp ölümü ile ilişkilendirilmiştir (Divers vd., 2017; Y. Guo vd., 2012; Schriml vd., 2018).

### **2.1.2 Yapısı ve Yer Aldığı Sinyal Yolakları**

İnsan FSTL1 geni sitogenetik bant 3q13.33'te bulunur, yaklaşık 59 kb boyutundadır ve 11 ekzondan oluşur (Cunningham vd., 2018; Stelzer vd., 2016). FSTL1'in primer transkripti mikroRNA198'i de kodlar (Sundaram vd., 2013). FSTL1'in 5,9 kb uzunluğundaki transkripti, 308 amino asitten oluşan N-terminalinde 20 sinyal peptidi bulunan ~35-55 kDa'lık bir proteine dönüştürülür (Cunningham vd., 2018; Stelzer vd., 2016; M. Tanaka vd., 1998; Zwijssen vd., 1994).

Translasyon sonrası disülfit bağları oluşur, glikozilasyon ve fosforilasyon gerçekleşir (Bateman vd., 2017). Glikozilasyon durumu proteinin hidrofilik özelliklerini ve ligand etkileşimini değiştirmektedir ancak hücre tipine özgü glikozilasyon kalıpları da tanımlanmıştır (Hambroek vd., 2003). Glikozile olmayan FSTL1 ratta immatür kardiyomyosit proliferasyonunu teşvik ederken,

glikozile FSTL1 apoptozu inhibe ederek hücre sağ kalımını teşvik eder (Magadum vd., 2018; Wei vd., 2015). Özellikle çalışmalar arasındaki çelişkili sonuçları anlamaya çalışırken, farklı miktarda glikozillenmiş FSTL1'in farklı moleküler etkiler uygulayabileceğini akılda tutmak önemlidir (Mattiotti vd., 2018a).

Farklı türler arasında FSTL1'in yapısı oldukça korunmuştur (Sayers vd., 2019). FSTL1'in yapısında sinyal peptidi, follistatin-N-terminal benzeri alan (follistatin benzeri alan veya FOLN alanı), Kazal benzeri alan, iki EF-el motifi ve bir von Willebrand faktörü tip C alanı bulunmaktadır (Bateman vd., 2017; Finn vd., 2017). FOLN alanı ve Kazal benzeri alan birlikte Follistatin alanı (FS alanı) olarak isimlendirilir, on adet korunmuş sistein kalıntısı içerir (Keutmann vd., 2004; Letunic vd., 2017). FSTL1, karakteristik FS alanını içerdiği için follistatin (FST) protein ailesine dahil edilmiştir (SHIBANUMA vd., 1993). FST'nin FS alanı on adet korunmuş sistein kalıntısı ve N-terminal alanı içermekte iken FSTL1 N-terminal alanı ve heparin bağlama motifinden yoksundur (Finn vd., 2017; Keutmann vd., 2004; Sidis vd., 2001). FST'nin FS alanına benzer şekilde rekombinant kene *Fstl1*'inin, insan aktivini ile birlikte TGF süper ailesinin diğer proteinleri ve reseptörleri ile kemik morfogenetik proteinini (BMP2) bağlayabildiği gösterilmiştir (M. Tanaka vd., 2010; J. Zhou vd., 2006).

Ayrıca FSTL1 hücre dışı kalsiyum bağlanma alanı bulunduğundan, yedi üyesi bulunan SPARC protein ailesine dahil edilmiştir (Bradshaw, 2012; Yates vd., 2016). FSTL1 EF-el motifleri işlev göstermemektedir ve kalsiyum bağlamaz, SPARC ailesinde hücre dışı kalsiyum bağlanma bölgesi fonksiyonel olmayan tek üyedir (Finn vd., 2017; Hambrook vd., 2003).

FSTL1, iskelet kası ve kalpten salgılanan bir sekretuar proteindir (The cardiokine story unfolds: Ischemic stress-induced protein secretion in the heart, 2011; Masuda vd., 2009; Oshima vd., 2008; Ouchi vd., 2008; Yonehara vd., 2008). FSTL1 Hücre içinde sitozolde, veziküllerde ve golgi aygıtında yerleşim göstermektedir (Thul vd., 2017). Fare *Fstl1*'inin belirli koşullarda mitokondriye bağlanabildiği ve hücrel biyoenerjettiği pozitif yönde düzenleyebildiği bildirilmiştir (Chaly vd., 2014).

FSTL1 AKT serin/treonin kinaz (AKT), AMP ile aktive edilen protein kinaz (AMPK) ve mitojen aktif protein kinaz (MAPK) dahil olmak üzere KVH patogenezinde önemli olan birden fazla sinyal yolunda yer almaktadır. FSTL1'in hem AKT hem de ERK' in aktivasyonu yoluyla kardiyoprotektif bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur (Oshima vd., 2008). FSTL1'in, TGF1 ile doğrudan etkileşime girerek TLR4 ve TGF1-SMAD2/3 sinyallemesi ile JAK/STAT3 ve NFκB sinyal yolağını indüklediği, Wnt aile üyesi 7A'yı

(WNT7A) bloke ettiği, BMP4 ile doğrudan etkileşimle BMP4-SMAD1/5/8 yolu inhibisyonuna yol açtığı bulunmuştur (Geng vd., 2011; Ni vd., 2019; Sundaram vd., 2017).

FSTL1 gelişimsel süreçlerde BMP, kardiyak hastalık bağlamında AKT/AMPK ve immünolojik süreçlerde CD14/TLR4' ü hedef alan farklı yollarda rol alır (Sylva vd., 2013).

### **2.1.3 Kalp Gelişiminde Rolü**

FSTL1'in hücrel dağılımı, esas olarak mezenkimal kökenli hücrelerle sınırlıdır. Adipositlerde, kondrositlerde, osteositlerde, fibroblastlarda, epikardiyal mezotel hücrelerinde, kardiyomiyositlerde, iskelet ve düz kas hücrelerinde ve nöronal ve miyokardiyal vasküler endotel hücrelerde ifade edilmektedir (Lara-Pezzi vd., 2008; K.-C. Li vd., 2011; Miyamae vd., 2006; Ouchi vd., 2008; Wei vd., 2015; Wilson vd., 2010).

İlginç bir şekilde FSTL1 aşırı derecede fonksiyon kaybına toleranssız gen kümesi içinde bulunması insanlardaki önemli rolüne işaret etmektedir. Uygun organogenez için FSTL1 gereklidir bu, FSTL1'in BMP sinyallemesini inhibe etme özelliğine atfedilmiştir (Sylva vd., 2011).

### **2.1.4 KVH Sırasında Koruyucu Rol**

Yapısal FSTL1' in KVH' ta koruyucu rol oynayabileceğine dair kanıtlar bir dizi çalışma tarafından desteklenmektedir (Hayakawa vd., 2015; Kretschmar vd., 2018; Lara-Pezzi vd., 2008; Maruyama vd., 2016; Mattiotti vd., 2018a; Shimano vd., 2011; K. Tanaka vd., 2016). Bu verilere göre FSTL1 yeni bir terapötik hedef olabilir.

FSTL1' in fareler, ratlar, domuzlar ve köpekler kullanılarak oluşturulan küçük ve büyük prelinik hayvan modellerinde KVH' ı iyileştirdiği bulunmuştur (Maruyama vd., 2016; Ogura vd., 2012; Wei vd., 2015). Örneğin, fare FSTL1'ini kodlayan adenoviral vektörün farelere intravenöz olarak uygulanması ile dolaşımdaki FSTL1'in arttığı, miyokard enfarktüsü (MI) boyutunu azalttığı ve iskemi reperfüzyon hasarından sonra sağkalımı iyileştirdiği görülmüştür (Oshima vd., 2008). Benzer şekilde, enfarktüslü kalplerde FSTL1' in apoptozdan koruduğu ve FSTL1 ile FSTL1 için bir reseptör görevi gören transmembran protein DIP2A arasındaki etkileşim sonucu fosforile edilmiş AKT sinyal yolağı ile anjiyogenezi başlattığı bildirilmiştir (S. Liu vd., 2006; Oshima vd., 2008; Ouchi vd., 2010).

Başka bir çalışmada FSTL1 ekspresyonu artırılmış mezenkimal kök hücreler sol ön inen

arter (left anterior descending veya kısaca LAD) ligasyonu ile MI indüklenen bir farenin peri-infarkt bölgesine yerleştirilmiştir. Bu girişim yara oluşumunu ve inflamasyonu azaltıp hasar sonrası neovaskülarizasyonu ve kardiyak fonksiyonu artırmıştır (H. Shen vd., 2019).

Deney hayvanlarında oluşturulan kalp yetmezliği modellerinde Fstl1 uygulamasının veya miR9-5p' nin (FSTL1'i baskılayan bir miRNA) in vivo susturulmasının kardiyak hipertrofiyi önemli ölçüde azalttığı ve diyastolik fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (Hayakawa vd., 2015; Seki vd., 2018; Shimano vd., 2011; M. Tanaka vd., 2010; Tuunanen vd., 2008; Y. Xiao vd., 2019).

Egzersiz sırasında çizgili kas fiberleri tarafından salgılanan FSTL1 miktarındaki %22' lik artış, egzersiz yoluyla edinilen kardiyoproteksiyonun altında yatan mekanizma olabilir (Görgens vd., 2013).

### **2.1.5 İskemi/Reperfüzyon Hasarı Sonrasında Rolü**

Şu ana kadar çalışmalar, FSTL1' in iskemi/reperfüzyon hasarından sonra kardiyoprotektif bir faktör olarak hareket ettiğini göstermiştir. FSTL1'in anti-apoptotik etkileri in vitro ve fare ve domuz iskemi/reperfüzyon modellerinde gösterilmiştir (Ogura vd., 2012). Egzersize yanıt olarak endojen FSTL1'in artması kardiyak fibrozisi hafifletirken, FSTL1' in intraperitoneal uygulanması miyokard enfarktüsü oluşturulan rat modelinde sistolik fonksiyonun artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Xi vd., 2016).

Bu kardiyoprotektif özelliklerin AMP ile aktive olan protein kinaz sinyal yolağının aktivasyonu ile sağlanabileceğini öne süren kanıtlar artmaktadır (Beauloye vd., 2011; Ogura vd., 2012). Ayrıca, FSTL1 ekspresyonunun iskemik hasardan sonra ekspresyonu artan miRNA-9-5p tarafından baskılandığını göstermektedir (Y. Xiao vd., 2019). Farelerde oluşturulmuş akut MI modelinde miRNA-9-5p nin antagomir aracılı inhibisyonu fibrozis ve inflamasyonu hafifletmiş ve kalp fonksiyonunu korumuştur.

FSTL1' in in vitro fare embriyonik kök hücresinden elde edilen kardiyomiyositlerin proliferasyonunu teşvik ederek rejeneratif bir faktör olarak hareket ettiğinin bulunması (Wei vd., 2015), yetişkin insan kalbinin sınırlı rejeneratif kapasitesinin geliştirilebilme umutlarını artırmıştır (van Rooij, 2016).

MI oluşturulmuş bir fare modelinde yapılan analizde, FSTL1 ekspresyonunda epikardiyal hücrelerden miyokardiyal hücrelere ve hipoglikozile izoformdan hiperglikozile izoforma geçiş ortaya koyulmuştur. Bu izoformun in vitro antiapoptotik yani kardiyoprotektif olduğu ancak

rejeneratif olmadığı gösterilmiştir. Fare ve domuz modellerinde iskemik yaralanmayı takiben cerrahi yama ile epikardiyal FSTL1 ekspresyonunun tekrar oluşturulması skarlaşmayı önemli ölçüde azaltıp kardiyomiyosit proliferasyonunu uyarmış ve kardiyak fonksiyonu artırmıştır bulunması (Wei vd., 2015). Bu sonuçlar, epikardiyak FSTL1' in azalmasının iskemik strese karşı olumsuz etkisi göstermektedir ve yeniden artırmanın kardiyak fonksiyonu korumak için yararlı olabileceğine işaret etmektedir.

### **2.1.6 KVH Sırasında Kalpteki Yeri**

KVH sırasında FSTL1' in kaynağını bulmaya çalışan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada FSTL1'in epikardiyumla sınırlı olduğu ancak iskemik hasar sırasında FSTL1' in miyokarda bol miktarda ifade edildiği bildirilmiş iken (Wei vd., 2015) başka bir çalışmada Fstl1' in yetişkin memeli kalbinde kardiyak fibroblastlar tarafından ifade edildiği ancak epikardiyumda ifade edilmediği bildirilmiştir (Kretzschmar vd., 2018).

Farelerde LAD kaynaklı MI' dan sonra FSTL1 seviyeleri iskemik bölgede artmıştır (Kretzschmar vd., 2018; Maruyama vd., 2016; Van Wijk vd., 2012). MI sonrası kardiyak dokusu incelenen fare modellerinde FSTL1' in aktin ile değil, kardiyak fibroblastlar ve miyofibroblastlar dahil kardiyomiyosit olmayan hücre tipleriyle birlikte yer aldığı gösterilmiştir (Maruyama vd., 2016). Ancak kalp yetmezliği oluşturulan fare modellerinde FSTL1'in primer kaynağı kardiyomiyositler olarak bulunmuştur (Shimano vd., 2011; K. Tanaka vd., 2016). Yine dilate kardiyomiyopati hastalardan alınan insan miyokard örneklerinde (Lara-Pezzi vd., 2008) ve ratlarda LAD ligasyonu ile oluşturulan MI modelinde (Xi vd., 2016) FSTL1 kardiyomiyositlerde boyanma göstermiştir. Birlikte değerlendirildiğinde tüm bu bulgular, FSTL1'in kardiyak hasarın türüne bağlı olarak hücreye özgü indüklendiğini düşündürmektedir.

### **2.1.7 Apoptozis, Otofaji ve Hipertrofi**

FSTL1' in apoptozu önleyebildiği rat kardiyomiyoblast H9c2 hücrelerinde ve neonatal rat kardiyomiyosit kültüründe gösterilmiştir (W. Chen vd., 2016; Ogura vd., 2012; Oshima vd., 2008; Ouchi vd., 2010). Başka bir çalışmada H9c2 hücrelerine otofaji aktivatörü rapamisin veya otofaji inhibitörü 3-metiladenin eklendiğinde FSTL1' in kardiyoprotektif etkisinin gözlenmemesi FSTL1' in otofaji üzerinden etkili olduğunu düşündürmektedir (W. Yang vd., 2019).

Kardiyak hipertrofi, bireysel kardiyomiyosit hacmi artışının neden olduğu anormal kalp kası büyümesi ile karakterizedir (M. Nakamura vd., 2018). Kardiyak hipertrofi, başlangıçta artan mekanik iş yükü ile tetiklenen kalbin ventriküler duvar stresini azaltarak işlevini korumasına

yardımcı olan adaptif bir yanıt olmasına rağmen devam ederse kalp yetmezliği riskini artırabilir. FSTL1, kardiyak ventriküler hipertrofinin aktif bir modülatörü olarak tanımlanmıştır (Peters vd., 2019). Hayvan modellerinden gelen kanıtlar FSTL1' in hipertrofiyi azalttığını söylemektedir (Rubattu vd., 2019; Shimano vd., 2011; M. Tanaka vd., 2010).

### **2.1.8 Anjiyogenez**

Uzamış adaptif hipertrofi sırasında kardiyak sinyallemenin kademeli olarak bozulması, bozulmuş koroner anjiyogenez ve kontraktıl disfonksiyona katkıda bulunur ve bu da kardiyak hipertrofidan kalp yetmezliğine geçişi teşvik eder (Shiojima vd., 2005). Bu nedenle, miyokardiyal anjiyogenezin iyileştirilmesi KVH' ta terapötik bir hedeftir. Genel olarak veriler FSTL1' in anjiyogenezini desteklediğini göstermektedir (Lara-Pezzi vd., 2008; Maruyama vd., 2016; Oshima vd., 2008; Ouchi vd., 2008; Shimano vd., 2011; Van Wijk vd., 2012; Wei vd., 2015).

FSTL1 revaskülarizasyonu indükleyerek iskemi/reperfüzyon (İ/R) hasarını da hafifletebilir (Wei vd., 2015). FSTL1 iskemik stres sırasında Akt-eNOS' a bağlı sinyal yolağı üzerinden (Ouchi vd., 2008) ve MI sonrası TGF $\beta$ -Smad2/3' ün (Xi vd., 2016) aktivasyonu yoluyla anjiyogenezini desteklemektedir. Ayrıca, FSTL1' in endotel hücre fonksiyonunu ve sağ kalımını artırdığını öne süren çalışmalar mevcuttur (Ouchi vd., 2008).

Ancak düz kas hücrelerinde FSTL1' in vasküler yeniden şekillenme üzerinde zıt bir etkisi vardır; farelerde kas-spesifik Fstl1 aşırı ekspresyonu veya kültürlenmiş insan aort düz kas hücrelerinin rekombinant FSTL1 ile tedavisi, AMPK-ACACA aktivasyonu ve ERK fosforilasyonunun inhibisyonu yoluyla proliferasyonu ve göçü baskılar (Miyabe vd., 2014).

### **2.1.9 İnflamasyon**

Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde ve ilerlemesinde inflamasyonun büyük rol oynamaktadır (Ruparelia vd., 2017). İnflamasyon, kardiyak hasara yanıt olarak kalbin iyileşmesinde kritik bir rol oynar (Talman vd., 2016). Öte yandan, uzun süreli, düzensiz veya aşırı aktif inflamatuvar yanıtlar, kardiyomiyositlerin ölümü, ekstraselüler matriksin bozulması ve kardiyak fonksiyonu bozabilen fibroz doku gibi patolojik duruma yol açar (Frangogiannis, 2015).

MI genellikle koroner arterlerdeki aterosklerotik plaklar üzerinde trombüs oluşumuyla gerçekleşir; bu süreç trombositlerin aktivasyonunu, immün hücrelerin birikimini ve sistemik ve lokal inflamasyon olaylarını içerir (Mullenix vd., 2005). İskemik miyokarda, hasarlı miyositlerin intraselüler içeriklerinin serbest bırakılması, nötrofil ve monosit infiltrasyonunu başlatır. İnfarktüs

bölgenin reperfüzyonu, ROS (reaktif oksijen türleri) salınımı ile İ/R hasarına yol açar. İmmün hücrelerin infiltrasyonu, proinflamatuvar sitokinler olan tümör nekroz faktörü (TNF), IL-1 $\beta$  ve IL-6'nın salgılanmasını aracılık eder (Peters vd., 2019).

FSTL1' in çeşitli hastalıklarda ve hayvan modellerinde inflamatuvar yanıtları hem teşvik ettiği hem de engellediği bulunmuştur (Geng vd., 2011; Mattiotti vd., 2018a; Miyabe vd., 2014; Ni vd., 2019; Sundaram vd., 2017). Çoğu zaman, FSTL1' in inflamasyonu ve proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak KVH' ı azalttığı bildirilmiştir (Ogura vd., 2012). FSTL1 inflamasyonu artırabilir veya azaltabilir, ancak esas olarak KVH' ın hayvan modellerinde düzenleyici bir rol oynuyor gibi görünmektedir.

Obezitesi olan hastalarda serum FSTL1 düzeyleri kontrol hastalarına kıyasla önemli ölçüde yüksek bulunmuştur ayrıca obeziteli fare modelinde deri altı ve epididimal yağ dokusunda yükselmiş FSTL1 mRNA düzeyleri görülmüştür (Fan vd., 2013).

Mekanik olarak, FSTL1' in ikili rolü, CD14 ve TLR4 aracılığıyla proinflamatuvar süreçlere ve DIP2A, pAKT aracılığıyla düzenlenen matris metallopeptidazın (MMP' ler) aşağı düzenlenmesi ve FOS' un yukarı düzenlenmesi yoluyla doku yıkımının inhibisyonuna bağlanmıştır (Murakami vd., 2012). FSTL1' in proinflamatuvar veya antiinflamatuvar rol oynama kapasitesi, FSTL1' in etki edebildiği çeşitli yollardan kaynaklanıyor olabilir. İnflamatuvar yanıt, birçok kalp hastalığında önemli olduğundan ve FSTL1' in kardiyoprotektif ve rejeneratif etkilere sahip olduğu bildirildiğinden, FSTL1 tedavisinin kalpte proinflamatuvar bir etkiye sahip olup olmadığını incelemek önemlidir. Yine de FSTL1' in kalp inflamasyonundaki rolü tam olarak bilinmemektedir (Peters vd., 2019).

### **2.1.10 Proliferasyon**

Miyokardın proliferatif kapasitesi oldukça sınırlıdır. Kardiyomiyositlerin sayısı yaşam süresi boyunca sabit kalır ve sağlıklı bir kalpte tüm yaşam boyunca yalnızca yaklaşık % 40' ı yenilenir ve kardiyak hasardan sonra kardiyomiyosit kaybı büyük ölçüde geri dönüşümsüzdür (Bergmann, 2019; Bergmann vd., 2015). Bu nedenle, kardiyomiyosit proliferasyonunu ve rejenerasyonunu iyileştirmek, miyokardiyal hasar sonrası tedavi için önemli bir hedeftir. FSTL1 bu noktada tedavi için aday bir moleküldür. Ancak, glikozile miyokardiyal ve glikozile olmayan epikardiyal FSTL1' in farklı etkiler gösterdiği unutulmamalıdır; glikozile edilmiş miyokardiyal FSTL1 hücrenin hayatta kalmasını desteklerken, glikozile edilmemiş epikardiyal FSTL1 immatür kardiyomiyosit çoğalmasını

artırır (Oshima vd., 2008; Wei vd., 2015). Glikozile edilmiş FSTL1, SMAD2/3 sinyal yolağı ile değil ERK1/2 yoluyla kardiyak fibroblastların çoğalmasını sağlar, bu da FSTL1' in akut kardiyak onarımda bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Maruyama vd., 2016).

### **2.1.11 Fibrozis**

Memeli kalbinin minimal rejeneratif kapasitesi nedeniyle, iskemik veya diğer yaralanmalara yanıt olarak kaybedilen kardiyomiyositler, fibrotik bir skar oluşturan fibroblastlar ve miyofibroblastlar ile değiştirilir (Talman vd., 2016). Bu adaptif sürecin amacı ventriküler duvarın yırtılmasını önlemektir; ancak yaygın fibrozis miyokardiyal kontraktilitenin ve kardiyak debinin bozulmasına nihayetinde kalp yetmezliğine yol açar. Birçok çalışma FSTL1' in miyokardiyal fibrozisi azalttığını bildirmesine rağmen, altta yatan moleküler mekanizma belirsizliğini korumaktadır (H. Shen vd., 2019; Shimano vd., 2011; Wei vd., 2015; Xi vd., 2016; Y. Xiao vd., 2019).

### **2.1.12 Enerji Metabolizması**

Dinlenme halinde, serbest yağ asidi oksidasyonu primer miyokardiyal enerji kaynağıdır (%80); geri kalanı ise glukoz metabolizması tarafından karşılanır (Rosano & Vitale, 2018). Kalp yetmezliği sırasında, kardiyak enerji metabolizması genellikle düzensizleşir, glukoz tüketimi artar ve bu da kalp yetmezliğinin ilerlemesini daha da kötüleştirir. Rekombinant FSTL1 uygulanması, kalp yetmezliği olan köpek modelinde, substrat tüketimindeki patolojik değişimi tersine çevirmiştir (Seki vd., 2018). FSTL1 inhibisyonu, oksidatif fosforilasyon kompleksleri I ve III' ün önemli ölçüde baskılanmasıyla sonuçlanırken tersine FSTL1 ifade etmeyen hücrelerin FSTL1 ile transfeksiyonu sonucunda bazal oksijen tüketiminde değişiklik ve ATP üretiminde bir artış gözlenmiştir (Galimov vd., 2015; F. Li vd., 2019; Y. Xiao vd., 2019).

## 2.2 FABP4

Günümüzde kalbin endokrin ve parakrin sinyalleme yaparak adipoz doku gibi uzak organlarla etkileşim halinde olduğu kabul görmektedir. Uzun süre miyokardın eksojen sinyal yollarının pasif bir hedefi olduğu düşünülmüştür. Ancak kalbin, metabolizma ve enerji ihtiyaçlarını karşılamak için salgı fenotipini aktif olarak değiştirdiğine ve hasar veya inflamasyona yanıt olarak bağışıklık hücreleri gibi diğer hücre tiplerini harekete geçirebildiğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Kalbin diğer hücre ve dokularla iletişim kurabilen bir organ olduğu kavramı, 1970 ve 1980' lerde sırasıyla atriyal natriüretik peptit ve beyin natriüretik peptitin memeli atriyal ve ventriküler kardiyak miyositlerden salgıladığının keşfedilmesiyle doğmuştur. O zamandan bu yana, miyokardan salgılanan endotelin-1 ve adrenomedullin gibi sinyal faktörleri tanımlanmıştır (Ogawa & de Bold, 2014). Adipoz doku ile miyokard arasındaki iletişim her iki organda da normal işlevin sürdürülmesi için çok önemlidir ve burada yer alan kardiyokinler ve adipokinler incelenmektedir. Kalbin, hem sağlıkta hem de hastalıkta sinyal iletimine aktif olarak katılan bir endokrin organ olduğunun anlaşılmasıyla, geleneksel olarak sadece dışsal faktörler tarafından işlevi değiştirilen bir pompa olduğu paradigması yerini, kalbin diğer hücre ve doku tiplerinin metabolik fenotipini karmaşık bir şekilde etkilediği gerçeğine bırakmıştır (Ferrero & Koch, 2020).

### 2.2.1 Yağ Asidi Bağlayıcı Protein Ailesi

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP), hücrelerdeki lipit trafiğini ve tepkilerini düzenler ve metabolik ve inflamatuvar yollarda yer alırlar (Furuhashi vd., 2008; Furuhashi, Ishimura, Ota, & Miura, 2011; Furuhashi, ..., vd., 2014; G. Hotamisligil vd., 2015). FABP' ler, uzun zincirli yağ asitleri ve diğer lipitler gibi hidrofobik ligandlara geri dönüşümlü olarak bağlanan lipokalin ailesine ait 14-15-kDa proteinlerdir (Furuhashi vd., 2008; Smathers & Petersen, 2011) FABP' lerin, yağ asitlerinin hücre içindeki belirli organellere taşınmasını, mitokondri veya peroksizomda lipit oksidasyonunu, çekirdekte transkripsiyonel düzenlemeyi, endoplazmik retikulumda (ER) sinyalleme, trafik ve membran sentezini ve sitoplazmada enzim aktivitesinin düzenlenmesini kolaylaştıran lipit şaperonları oldukları öne sürülmüştür (Furuhashi vd., 2008).

Vücutta farklı organ ve dokularda yaygın olarak ifade edilirler (Smathers & Petersen, 2011). En az 9 farklı FABP izoformu tanımlanmıştır. İzofomlar, ifade baskınlığına veya ilk tanımlandıkları organa göre adlandırılmıştır. FABP ailesi karaciğer (L-FABP/FABP1), bağırsak (I-FABP/FABP2), kardiyak (H-FABP/FABP3), adiposit (A-FABP/FABP4/aP2), epidermal (E-FABP/FABP5/mal1), ileal (II-FABP/FABP6), beyin (B-FABP/FABP7), miyelin (M-FABP/FABP8) ve testis (T-FABP/FABP9) izoformlarını içerir (Furuhashi vd., 2008).

FABP' lerin farklı izoformları arasında %15- %70 dizi benzerliği vardır ve heliks-loop-heliks bölgesi, 10 adet  $\beta$ -tabakasının antiparalel konumda birbirine bağlanarak fiçı şeklinde ( $\beta$ -barrel motif- içinde yağ asidi bağlayıcı cep bulunur) yapı ile iki ortogonal beş adet  $\beta$ -tabaka yapılarıyla neredeyse aynı üç boyutlu yapılara sahiptir (Chmurzyńska, 2006; Furuhashi vd., 2008; Zimmerman & Veerkamp, 2002).

### 2.2.2 FABP4' ün Ekspresyonu

Yağ asidi bağlayıcı protein 4 (FABP4) adipositlerdeki en bol sitozolik proteinlerden biridir, makrofajlarda ve endotel hücrelerinde de ifade edilir (Spiegelman & Green, 1980). Düşük dereceli ve kronik inflamasyonla ilişkili olarak insülin direnci ve ateroskleroz gelişiminde önemli roller oynar, buna '**metaflamasyon**' denir (G. S. Hotamisligil, 2017). Dolaşımdaki FABP4 seviyeleri, metabolik sendromun ve kardiyovasküler hastalığın çeşitli yönleriyle ilişkilidir (Furuhashi, 2019).

FABP4 ekspresyonu adiposit farklılaşması sırasında indüklenir (Furuhashi, Saitoh, vd., 2014) ve transkripsiyonel olarak peroksisom proliferatör aktive reseptör (PPAR)  $\gamma$  agonistleri, yağ asitleri, insülin ve deksametazon tarafından kontrol edilir (Amri vd., 1991; Cook vd., 1988; Distel vd., 1992; Kletzien vd., 1992; Melki & Abumrad, 1993). FABP4 ayrıca monositlerin makrofajlara farklılaşması sırasında da yükselir (Makowski vd., 2001). Endotelde FABP4' ün fizyolojik ekspresyonu değil patolojik bir durumda ektopik ekspresyonu, ateroskleroz ve vasküler hasarın patogeneze katkıda bulunabilir (Furuhashi, 2019).

FABP4, metabolik sendrom (Tso vd., 2007; Xu vd., 2006, 2007), aterosklerotik hastalıklar (Miyoshi vd., 2010), kalp yetmezliği (Fuseya vd., 2014) ve alkole bağlı olmayan steatohepatit (Y. C. Kim vd., 2011) dahil olmak üzere çok çeşitli bozuklukların/hastalıkların patogeneze katkıda bulunur. Ek olarak, FABP4' ün mesane kanseri (Boiteux vd., 2009; Celis vd., 1996; Mathis vd., 2018; Ohlsson vd., 2005), prostat kanseri (Das vd., 2001; Santis vd., 2004), meme kanseri (Guaita-Esteruelas vd., 2017; B. Li vd., 2019), over kanseri (Gharpure vd., 2018; Nieman vd., 2011), kolanjiyokarsinom (J. Nie vd., 2017), hepatosellüler karsinom (Laouirem vd., 2019; Thompson vd., 2017; Zhong vd., 2018) ve lösemi (F. Yan vd., 2017, 2018) dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde yer aldığı da bildirilmiştir.

### 2.2.3 FABP4' ün İşlevleri

FABP4, yağ asitlerinin mitokondri, peroksisom, endoplazmik retikulum ve çekirdek gibi belirli organellere taşınmasını kolaylaştırır, enzim aktivitesini düzenler ve adipositlerde fazla yağ

asidini lipit damlacıkları olarak depolar. FABP4, adipositlerin sitozolik fraksiyonunda bol miktarda bulunur ve palmitik asit, stearik asit, oleik asit, linoleik asit veya  $\alpha$ -linolenik asit gibi bir uzun zincirli yağ asidine bağlanabilir. Esansiyel çoklu doymamış yağ asitleri olan linoleik asit ve  $\alpha$ -linolenik asit FABP4 için en yüksek afiniteye sahip olması taşınmalarında FABP4'ün önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (Furuhashi, Fuseya, vd., 2016a).

FABP4 hormon duyarlı lipazı aktive ederek ve yağ asitlerini adipositlere taşıyarak lipolizi düzenler (W. J. Shen vd., 1999; Smith vd., 2008). FABP4 eksikliği olan farelerdeki adipositlerde in vitro ve in vivo lipoliz azalır (W. J. Shen vd., 1999). İlginç bir şekilde, deneysel olarak indüklenen lipoliz sırasında, FABP4 eksikliği olan farelerin insülin salgısı azalmıştır (W. J. Shen vd., 1999).

Endotel hücrelerinde, artan FABP4, endotel *NO* sentaz (eNOS) nitrik oksit (NO) sinyal yolağını düzenleyerek endotel disfonksiyonunu tetikler (W. J. Shen vd., 1999). Makrofajlardaki FABP4, PPAR  $\gamma$ -karaciğer X reseptörü  $\alpha$  (LXR  $\alpha$ )-ATP bağlayıcı kaset A1 (ABCA1) yolunun inhibisyonu yoluyla kolesterol esterinin birikimini ve köpük hücre oluşumunu artırır (Hui vd., 2010; Makowski vd., 2005) ve nükleer kappa B kinaz inhibitörü (IKK)-nükleer faktör-kappa B (NF- $\kappa$ B) ve c-Jun N-terminal kinaz (JNK)-AP-1 yollarının aktivasyonu yoluyla inflamatuvar yanıtları indükler (Hui vd., 2010; Makowski vd., 2005). Ayrıca, makrofajlarda FABP4 eksikliği, ayrışma proteini 2 (uncoupling protein 2)(Steen vd., 2017) ve sirtuin 3 (SIRT3)(G. S. Hotamisligil & Bernlohr, 2015)'ün uyarılması yoluyla redoks yolağını ve inflamazom aktivasyonunu azaltır.

Hücre içi etkilerine ek olarak, FABP4 ayrıca dolaşıma salınan ve adipoz doku ve endotel gibi hedef dokular üzerinde etkileri olan bir hormon olarak da bilinir (G. S. Hotamisligil & Bernlohr, 2015). Salgılanan FABP4, normal koşullar altında FABP4' e karşı yüksek afinitesi nedeniyle organlara linoleik asit veya  $\alpha$ -linolenik asit gibi çoklu doymamış yağ asitleri taşıyıcısı olarak hareket edebilir.

FABP4'ün olası reseptörleri henüz tanımlanmamıştır, ancak sitokeratin 1'in endotel hücre zarında FABP4 ile etkileşime girdiğine dair bir rapor vardır (Saavedra vd., 2015). Eksojen FABP4'ün bir kısmının hücreye içselleştirildiği bildirilmiştir (Fuseya vd., 2017). Ayrıca FABP4'ün endositik bir reseptör olan megaline bağlandığı gösterilmiştir (Shrestha vd., 2018).

Obezite ve artan visceral yağ oksidatif stresi teşvik eder (S. Furukawa vd., 2004). Oksidatif stres durumu, FABP4 yapısının konformasyon değişikliğine neden olabilir. Obezite kaynaklı oksidatif stres gibi belirli bir koşul altında, palmitik asit, FABP4' e karşı nispeten yüksek bir

afiniteye sahip olacak ve bu da palmitik asite bağlı FABP4' ün tanımlanmamış reseptörleri aracılığıyla inflamatuvar yanıtlara ve/veya palmitik asitin Toll benzeri reseptör 4' e (TLR4) iletilmesine yol açacaktır. FABP4 tarafından palmitik asit bağımlı inflamatuvar yanıtların aktivasyonu sadece makrofajlarda değil aynı zamanda endotel hücrelerinde ve vasküler düz kas hücrelerinde de gözlemlenmiştir (Furuhashi, Fuseya, vd., 2016b)

Eksojen FABP4, *in vivo* ve *in vitro* hepatik glukoz üretimini artırdığı ve (Cao vd., 2013) HepG2 karaciğer hücrelerinde endoplazmik retikulum stresi oluşturduğu görülmüştür (Bosquet vd., 2016). Ayrıca, eksojen FABP4 vasküler endotel hücrelerinde endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivasyonunun inhibisyonunda, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve göçünde (Furuhashi, Fuseya, vd., 2016b), *in vitro* kardiyomyosit kasılmasının azaltılmasında (Lamounier-Zepter vd., 2009), pankreas  $\beta$  hücrelerinde glukoz uyarısıyla insülin salgılanmasında rol alır (L. E. Wu vd., 2014).

#### 2.2.4 Dolaşımdaki FABP4 Seviyesi

FABP4 seviyesi ile obezite arasında bağımsız ve güçlü bir korelasyon vardır (Ishimura, Furuhashi, Watanabe, one, vd., 2013; Xu vd., 2006). Egzersiz (Choi vd., 2009) ve bariatrik cerrahi (Simón vd., 2009; Terra, Quintero, Auguet, ..., vd., 2011) ile vücut ağırlığındaki azalma, FABP4 konsantrasyonlarında önemli bir azalmaya neden olur. Dolaşımdaki FABP4 seviyeleri, egzersiz sırasında norepinefrin seviyeleri ile önemli ölçüde ilişkilidir (Iso vd., 2017a). Bu da adipositlerden  $\beta$  -adrenerjik aracılı lipolitik mekanizmalar yoluyla FABP4 salgılanmasıyla tutarlıdır (Ertunc vd., 2015; Mita vd., 2015).

FABP4 dolaşımdan esas olarak böbrek klerensiyle atılmaktadır (Carlsson vd., 2017; Furuhashi, Ishimura, Ota, Hayashi, Nishitani, Tanaka, Yoshida, Shimamoto, Hotamisligil, vd., 2011; Ishimura, Furuhashi, Watanabe, one, vd., 2013; Shrestha vd., 2018). Statin, eikosatetraenoik asit /dokosaheksaenoik asit ajanı, anjiyotensin II reseptör blokeri ve dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü dahil olmak üzere çeşitli ilaçlar FABP4 seviyelerini azaltabilir.

Dolaşımdaki artmış FABP4 düzeylerinin obezite (Xu vd., 2006), metabolik sendrom (Xu vd., 2006), insülin direnci (R. Nakamura vd., 2017), tip 2 diabetes mellitus (R. Nakamura vd., 2017), hipertansiyon (Ota vd., 2012), dislipidemi (Cabré vd., 2008), ateroskleroz (Cabré vd., 2008), sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (Fuseya vd., 2014) ve kalp yetmezliği (Rodríguez-Calvo vd., 2017b) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bazal FABP4 seviyesi, aterosklerozun bir belirteci olan karotis intima-media kalınlığındaki yıllık değişimle bağımsız olarak ilişkilidir (Furuhashi vd.,

2018a). Ayrıca serum FABP4 düzeyinin uzun vadeli kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi öngördüğü bildirilmiştir (Chow vd., 2013a; Eynatten, Breitling, Roos, vd., 2012; Furuhashi, Ishimura, Ota, Hayashi, Nishitani, Tanaka, Yoshida, Shimamoto, Hotamisligil, vd., 2011; G. Liu, Ding, Chiuve, Rimm, vd., 2016).

### 2.2.5 Adipoz Doku

Adipoz doku anatomik yerleşimine, fenotipine ve embriyonik kökenine göre sınıflandırılabilir. Viseral adipoz doku subkutan adipoz dokusundan farklılıklar gösterir. Viseral adipoz doku daha vaskülarize ve innervedir ve daha fazla bağışıklık hücresi içerir. Viseral adipoz dokudaki adipositler metabolik olarak daha aktiftir, insüline daha dirençlidir ve lipolize karşı daha duyarlıdır (Hellmér vd., 1992; Joyner vd., 2000). Miyokardiyumu kaplayan özel yağ birikimi olan epikardiyal adipoz doku (EpAT) gibi, viseral adipoz dokunun dolaşıma serbest yağ asitlerini verme ve glukozu alma kapasitesi subkutan adipoz dokudan daha fazladır ve adrenerjik uyarıya karşı daha hassastır (Mauriège vd., 2000). Subkutan adipoz doku ise tersine, dolaşımdaki serbest yağ asitlerini ve trigliseritleri kolayca alır. Metabolizma ve sinyallemedeki bu farklılıklar nedeniyle, viseral adipoz dokunun hacmi ve kütlesi mortaliteyi daha iyi öngörebilir.

Epikardiyal adipoz doku viseral perikard ile kalp arasında yer alır (Sacks & Fain, 2007). Konumu, adiponektin gibi moleküllerin salgılanması ile kardiyak metabolizmayı düzenlemesine (Antonopoulos vd., 2016; Iacobellis vd., 2005) ve ayrıca hasara yanıt olarak kalpten sinyaller almasına olanak tanır (Antonopoulos & Antoniadis, 2017). Epikardiyal adipoz doku inflamatuvar sitokinler üreten metabolik aktif bir organdır ve kalp yetmezliği, tip II diabetes mellitus ve metabolik sendrom gibi patolojilerin gelişiminde önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir (Graeff vd., 2016). Epikardiyal adipoz doku, kalpte enerji sağlama ve homeostazı sürdürme yeteneğinde oldukça uzmanlaşmıştır. Viseral ve subkutan yağ depolarıyla karşılaştırıldığında dolaşımdaki serbest yağ asitlerini daha yüksek bir oranda serbest bırakır ve alır ve daha düşük seviyelerde glukoz kullanır. Serbest yağ asitleri miyositlerin primer enerji substratı olduğundan, substrata hızlı erişim sağlayabilir (Iacobellis & Bianco, 2011).

Perivasküler yağ dokusu ve epikardiyal yağın vasküler fonksiyonu ve vasküler hastalık patogenezini etkilediği öne sürülmüştür (Numaguchi vd., 2019; Szasz & Webb, 2012). Metabolik sendromlu hastalarda epikardiyal adipoz dokudaki FABP4 mRNA ekspresyonu, paraaortik adipoz dokudaki ekspresyonuna kıyasla belirgin şekilde artmıştır (Vural vd., 2008). Kardiyovasküler hastalığı olan hastaların perikardiyal boşluğunda FABP4 lokal olarak zenginleşmiştir (Elie vd., 2018). Aort kökü ve koroner sinüsteki FABP4 düzeylerindeki koroner veno-arteriyel farkın,

koroner stenozun şiddetinin bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir (Furuhashi, Fuseya, vd., 2016b). FABP4 düzeyleri akut miyokard enfarktüsün erken saatlerinde önemli ölçüde yükselir ve kardiyak arrest geçiren hastalarda, muhtemelen eşlik eden adrenerjik yüklenmeyle epikardiyal yağdan FABP4' ün hızlı lipolitik salınımı nedeniyle belirgin şekilde artar (Obokata vd., 2018)

## **2.2.6 Metabolik Sendrom**

Metabolik sendrom, santral obezite, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon dahil olmak üzere bir dizi kardiyovasküler risk faktörüne işaret eder (Alberti vd., 2009). FABP4' ün metabolik sendromdaki rolüyle ilgili yeni keşifler yapılmıştır (Bahrami Abdehghah vd., 2017; Dou vd., 2020; H. Li vd., 2018; Niu vd., 2016a; Shu vd., 2017). FABP4, metabolik sendromun bağımsız bir biyobelirteçidir ve yapılan uzun süreli prospektif çalışmaların bulgularına göre metabolik sendrom geliştirme riskini tahmin etmede yararlı olabilir (Lamounier-Zepter vd., 2009; R. Nakamura vd., 2017; Stejskal vd., 2006; Xu vd., 2006, 2007).

### **2.2.6.1 Santral Obezite**

Obezite, adipoz dokuda FABP4 gibi sitokin ve hormonların salgılanmasının değiştiği ve metabolik homeostazın bozulduğu düşük dereceli kronik bir inflamatuvar durumdur (Cildir vd., 2013; Després vd., 2007).

FABP4 vücut kitle indeksi (VKİ), yağ yüzdesi, bel çevresi ve bel-kalça oranı dahil olmak üzere obezite göstergeleriyle pozitif korelasyona sahiptir (Alberti vd., 2009; Amri vd., 1991; J. Han vd., 2023; Ishimura, Furuhashi, Watanabe, Hoshina, vd., 2013; Kaess vd., 2012; Stejskal vd., 2006; Xu vd., 2006, 2007). Tip 2 diyabetli obez hastalarda, FABP4 düzeylerinin yüksek ve C-reaktif protein ve interlökin-6 (IL-6) dahil inflamatuvar sitokin düzeyleriyle önemli ölçüde korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir (Niu vd., 2016a). Obez kadınlardan oluşan bir kohortta, FABP4 ile tümör nekroz faktörü (TNF) reseptörleri arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (Terra, Quintero, Auguet, Porrás, vd., 2011). Bu kanıtlar, FABP4' ün obezitede proinflamatuvar duruma aracılık etmedeki kritik rolünü göstermektedir.

Klinik çalışmalara ek olarak, hayvan ve in vitro çalışmalar FABP4' ün adipoz dokudaki karmaşık rolünü açıklamaya çalışmıştır (Coe vd., 1999; Hertzal vd., 2005; G. S. Hotamisligil vd., 1996; R. Yang vd., 2011). FABP4 lipolizin kritik enzimi olan hormon duyarlı lipaz ile etkileşime girerek hücre içindeki serbest yağ asitlerinin hormon duyarlı lipazı inhibe etmesini önler ve yağ asitlerinin dışarı taşınmasında rol alır (W. J. Shen vd., 1999). Bu yolla açlık sırasında FABP4 lipit kullanımını kolaylaştırır. Bununla birlikte, obezite varlığında bol miktarda FABP4 lipolizi

tetikleyerek diğer organlarda ektojik lipit birikimine yol açar (Prentice vd., 2019). Ayrıca FABP4' ün FFA içeriğini ve metabolizmasını değiştirdiği ve adipo-pankreas eksenini aracılı insülin salgılanmasını düzenlediği gösterilmiştir (Scheja vd., 1999).

FABP4 proteininin rekombinant tedavisi de lipolizi ve inflamatuvar yanıtı düzenlemedeki rolünü göstermektedir. Yapılan bir çalışmada artan lipoliz yağ trigliserit lipazının (ATGL) ve fosforile HSL' nin (pHSL) yükselmiş seviyeleriyle kanıtlanmıştır. Dahası, FABP4 tedavisi sonrası adipositlerde MCP-1, TNF $\alpha$  ve IL-6' nin yukarı regülasyonu, FABP4' ün proinflamatuvar yanıtındaki rolünü göstermektedir. FABP4' ün sırasıyla p38/HSL ve p38/NF-kB sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla lipolizi ve inflamatuvar yanıtı düzenlediği bildirilmiştir (Dou vd., 2020).

Çok sayıda çalışmada adaptif termogenezin metabolizma üzerine ve vücut ağırlığı kaybını iyileştirmedeki yararlı etkisi gösterilmiştir (Bartelt & Heeren, 2014). FABP4 adaptif termogenezi uyarır ayrıca oksidasyon için serbest yağ asitlerini kahverengi adipositlere taşır (Shu vd., 2017). Kahverengi adipoz dokudaki biyokimyasal rolü ele alındığında obeziteyle ilişkili bozuklukların tedavisinde FABP4' ün sistematik inhibisyonu olumsuz etkilere neden olabilir, FABP4' ün dokuya özgü işlevi daha fazla araştırılmalıdır.

### **2.2.6.2 İnsülin Direnci**

İnsülin direnci, tip 2 diabetes mellitus da dahil olmak üzere birçok metabolik hastalığın temel patojenik bileşenidir ve hedef dokuların insülin seviyelerine karşı azalmış tepkisi olarak tanımlanır (S. H. Lee vd., 2022). Klinik çalışmalarda FABP4, insülin direnci ve tip 2 diyabet arasında güçlü pozitif korelasyonlar saptamıştır (Chow, Tso, vd., 2013; Ishimura, Furuhashi, Watanabe, Hoshina, vd., 2013; Kaess vd., 2012; Kim vd., 2011; Mankowska-Cyl vd., 2013; Ota vd., 2012; Trujillo vd., 2005; Xu vd., 2006, 2007) ve FABP4 insülin direncinin bir biyobelirteci olarak önerilmiştir (Koh vd., 2009).

### **2.2.6.3 Dislipidemi**

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ölümlerin başlıca nedeni aterosklerotik kardiyovasküler hastalık iken (Borghi vd., 2016) bu hastalık riskini artıran önlenemez risk faktörleri içinde dislipidemi ilk sıralarda yer alır (Borghi vd., 2016). Ateroskleroz patogenezindeki ana etmen dislipidemidir (TEMD, 2021). Avrupa ve Kuzey Amerika' da yetişkinlerin yaklaşık yarısında (Bixby vd., 2019; Wadhera vd., 2016) Türkiye' de ise yaklaşık %80' inde dislipidemi vardır.

Dislipideminin mekanizması insülin direnciyle yakından ilişkilidir (Bayram vd., 2014), kontrolsüz lipoliz, serbest yağ asitlerinin karaciğere yönlendirilmesi ile hepatik trigliseritlerin artmasına ve VLDL üretimine katkıda bulunur (Hirano, 2018; Lewis vd., 1995). Diğer dokularda aşırı lipid birikimi apoptotik hücre ölümüne ve lipotoksisiteye yol açar (Schaffer, 2003). Klinik çalışmalarda FABP4' ün hipertrigliseridemi ve LDL ile pozitif korelasyon, HDL ile negatif korelasyon gösterdiği ortaya koyulmuştur (Burak vd., 2015; Chow vd., 2013b; Ishimura, Furuhashi, Watanabe, Hoshina, vd., 2013; Kaess vd., 2012; Koh vd., 2009; Ota vd., 2012; Tuncman vd., 2006; Xu vd., 2006, 2007).

FABP4 ayrıca dislipidemi ile ilişkili lipotoksisiteyi ve kronik inflamasyonu artırmaktadır. Makrofajlarda FABP4, ER stresi artırır ve Janus kinaz (JAK) 2' ye bağlı otofajiyi baskılayarak inflamasyonu artmasına neden olduğu gösterilmiştir (Hoo vd., 2017).

#### **2.2.6.4 Hipertansiyon**

Hipertansiyon, sistolik kan basıncının >140 mmHg veya diyastolik kan basıncının >90 mmHg olduğu uzun süreli yüksek kan basıncı olarak tanımlanır (Unger vd., 2020). FABP4' ün hipertansiyon gelişiminde rol oynayan bu patofizyolojik yollarda bir aracı olduğu, nitrik oksit aracılığıyla (Aragonès vd., 2012) ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu (Iso vd., 2017b) yoluyla endotel disfonksiyonuyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Dolaşımdaki FABP4 seviyeleri sistolik/diyastolik kan basıncıyla pozitif ilişkilidir (Chow vd., 2013a; Ishimura, Furuhashi, Watanabe, Hoshina, vd., 2013; Ota vd., 2012; Tu vd., 2017; Xu vd., 2006, 2007).

#### **2.2.7 Kalp ve Damar Hastalıkları**

Kardiyovasküler hastalık (KVH), dünya çapında önde gelen ölüm nedenidir (Kaptoge vd., 2019) ve ateroskleroz, bu tıbbi durumların altında yatar (Frostedgård, 2013). Dolaşımdaki FABP4 düzeylerinin KVH ve kardiyovasküler mortalitenin gelişimini öngördüğü gösterilmiştir (Chow vd., 2013b; Eynatten, Breitling, ..., vd., 2012; Furuhashi, Ishimura, Ota, Hayashi, Nishitani, Tanaka, Yoshida, Shimamoto, Khan, vd., 2011; G. Liu, Ding, Chiuve, ..., vd., 2016). FABP4' ün KVH' taki rolüne ilişkin çok sayıda çalışma yapılmıştır (Furuhashi, Fuseya, vd., 2016b; Furuhashi vd., 2018b; Fuseya vd., 2017; Gormez vd., 2020; B. Liao vd., 2020; G. Liu, Ding, Chiuve, ..., vd., 2016; Tu vd., 2017; M. Z. Wu vd., 2020a; Yen vd., 2021; J. Zhang vd., 2016).

### 2.2.7.1 Ateroskleroz

Ateroskleroz, temel olarak yağ ve kolesterol gibi maddelerden oluşan plak birikimiyle atardamarların daralması/sertleşmesidir (Frostegård, 2013). Endotel disfonksiyonu, dislipidemi, hipertansiyon ve tip 2 diyabet gibi risk faktörleri aterosklerozun patogenezinde katkıda bulunur (Yeboah vd., 2007; Yusuf vd., 2004). Ateroskleroz oluşum mekanizmaları çok yönlüdür. Mekanik olarak, endotel disfonksiyonuyla ilişkili nitrik oksit (NO) üretiminin azalması, reaktif oksidatif türlerin (ROS) oluşumu ve LDL' deki artış inflamatuvar yanıtı tetikler (M. Y. Lee vd., 2011). Metabolik risk faktörlerinin yanı sıra, sigara içmek de ROS oluşumunu teşvik eder, endotel disfonksiyonuna neden olur ve sistemik inflamatuvar durumun başlamasına katkıda bulunur (Messner & Bernhard, 2014). FABP4 de nitrik oksit üretiminin yanı sıra sistemik inflamasyonun aracılık etmesiyle endotel disfonksiyonunun gelişiminde rol oynamaktadır (Aragonès vd., 2012). FABP4 ile sigara içimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren kapsamlı bir çalışma olmasa da, sigarada bulunan ve inflamatuvar reaksiyonu tetikleyen polisiklik aromatik hidrokarbonlara maruz kalan kadınlarda FABP4 düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Messner & Bernhard, 2014).

İnsan çalışmaları FABP4 ile aterosklerotik durumlar arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (H. L. Li vd., 2021). Dolaşımdaki FABP4 seviyeleri, aterosklerozun iyi bilinen bir belirteci olan karotis intima-media kalınlığı (CIMT) ile yakından ilişkili bulunmuş (Furuhashi vd., 2018b; Hao vd., 2014a; Yeung vd., 2007), FABP4 ekspresyonunun karotis plaklarında yüksek olduğu ve plak hassasiyetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Agardh vd., 2011; Saksi vd., 2014). Ayrıca epikardiyal adipoz dokudaki FABP4 ekspresyon seviyeleri ile koroner aterosklerozun derecesi arasında önemli bir ilişki gözlenmiştir (Gormez vd., 2020). Koroner trombektomi örneklerinde aterosklerotik lezyonlar içindeki makrofajlarda ve epikardiyal/perivasküler adipositlerde yüksek FABP4 ekspresyonu tanımlanmıştır (Furuhashi, Fuseya, vd., 2016b).

Hayvan çalışmaları, FABP4' ün endotel disfonksiyonunu (Aragonès vd., 2012; M. Y. Lee vd., 2011), vasküler düz kas hücreleri invazyonunu (Furuhashi, Fuseya, vd., 2016b; Fuseya vd., 2017; Rolph vd., 2006), köpük hücre oluşumunu (Aragonès vd., 2012; Y. Fu vd., 2000) ve inflamatuvar yanıtı (Hui vd., 2010; Rolph vd., 2006) indükleyerek aterosklerozun patogenezinde aracılık ettiğini göstermiştir. FABP4, köpük hücre oluşumunda ve sonrasında kolesterol açısından zengin lezyonların gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır. Ek olarak, FABP4 makrofajlarda, T hücrelerinde ve dendritik hücrelerde inflamatuvar yanıtları aracılık ederek aterosklerozu teşvik etmektedir (Agardh vd., 2011; Hui vd., 2010).

### 2.2.8 Tedavi Stratejileri

FABP4' ün spesifik inhibitörleri ve nötralize edici antikoları ve tanımlanmamış FABP4 reseptörlerinin antagonistleri, FABP4 ile ilişkili hastalıklar için terapötik strateji adayları olabilir. Deneysel modellerde spesifik FABP4 inhibitörü ile tedavinin ve antikolarla FABP4 nötralizasyonunun insülin direncini, diabetes mellitusu, yağlı karaciğer hastalığını ve ateroskleroza iyileştirebileceğine dair kanıtlar elde edilmiştir (Burak vd., 2015; Cao vd., 2013; Furuhashi vd., 2007; Fuseya vd., 2017; Miao vd., 2015), bu da FABP4' ün kimyasal inhibisyonunun metabolik sendromun çeşitli yönlerine karşı terapötik bir strateji olabileceğini göstermektedir. FABP4' ü terapötik bir strateji olarak hedeflemenin potansiyeli hayvan çalışmaları ile açıklanmıştır (Barf vd., 2009; Hertzal vd., 2009; Lan vd., 2011), ancak klinik terapötik etkileri belirsizdir (Furuhashi, 2019; Furuhashi vd., 2008)

### 2.3 ADİPONEKTİN

Ekonomik gelişme ve insanların yaşam tarzlarındaki değişikliklerle birlikte obezite ve ilişkili metabolik hastalıklar giderek daha ciddi küresel halk sağlığı sorunları haline gelmiştir. Aşırı kilolu ve obez bireylerin sayısı dünya çapında artmaktadır (Jaacks vd., 2019; Miyazawa vd., 2018). Obezite, aşırı yağ birikimi ve anormal yağ dağılımı ve dolayısıyla kilo alımı ile karakterize, çok sayıda faktörün neden olduğu kronik bir metabolik hastalıktır (Khoramipour vd., 2021). Ayrıca tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, hiperürisemi ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı gibi kronik metabolik bozukluklar için obezite yaygın bir temeldir ve bunların hepsi aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için majör bağımsız risk faktörleridir. Bu bağlamda, adipositlerin metabolik ve endokrin işlev bozukluğunun kardiyovasküler komplikasyonların ve sistemik organ hastalıklarının gelişimi üzerinde kritik bir etkisi vardır (Matsuzawa vd., 2011). Son yıllarda, obeziteyle ilişkili kardiyometabolik bozuklukların altında yatan moleküler mekanizmaları araştırmak için dünya çapında muazzam çabalar sarf edilmiştir (Fujishima vd., 2023). Metabolik sendromla ilişkili kardiyovasküler hastalıkların önlenmesine yönelik etkili stratejiler sağlıklı yaşam beklentisini uzatmada önemli bir konu olarak ortaya çıkmıştır (Neeland vd., 2019).

Leptin (1934) ve adiponektinin (1995) çığır açan keşiflerinden sonra, adipoz dokunun yalnızca bir enerji deposu olmadığı, aynı zamanda adipositokinler (adipokinler) adı verilen çok sayıda biyoaktif molekül salgılayan oldukça dinamik bir endokrin organ olduğu ileri sürülmüştür (Tilg & Moschen, 2006). O zamandan itibaren adipoz dokudan salgılanan çok sayıda sinyal aracısı tanımlanmış ve adipoz dokunun sistemik homeostazı korumak için vücudun diğer organlarıyla nasıl iletişim kurduğu hakkında çok şey öğrenilmiştir. "Adipokin" terimi genellikle yalnızca adipoz dokudan türetilen proteinleri ifade etmek için kullanılsa da adipoz doku tarafından salgılanan sinyal aracılarının tamamını ifade eder. Proteinlerin ötesinde, lipitler, metabolitler, kodlamayan RNA' lar ve ekstraselüler veziküller gibi faktörler de bu sürece katılmaktadır. Adipoz doku hem bir sinyal kaynağı hem de bir sinyal alıcısı olarak organlar arası iletişimde rol oynar. Adipoz doku, yeni sinyal araçları üreterek (sinyal anabolizması) ve diğer organlardan kendisine ulaşan sinyal araçlarını dönüştürerek veya parçalayarak (sinyal metabolizması ve sinyal katabolizması) organlar arası etkileşime katılır (Funcke & Scherer, 2019).

Adipoz dokudan salgılanan adipokinlerin çoğunluğu, adiponektin, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ), leptin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve resistin dahil olmak üzere metabolizma ve inflamasyon gibi birçok biyolojik süreçte yer alır ve kardiyovasküler sistemde özel bir rol oynarlar (Mandviwala vd., 2016; Owen vd., 2014). Diğer adipokinlere kıyasla neredeyse 1000 kat daha fazla konsantrasyona sahip olan adiponektin, esas olarak adipositler ve kardiyomyositler ile

endotel ve iskelet kası hücreleri tarafından salgılanır (Feijóo-Bandín vd., 2020). Adiponektin, enerji homeostazını düzenleme ve koruma, anti-inflamatuar reaksiyonlar, anti-apoptotik etkiler, antihipertrofik yanıtlar ve interstisyel fibrozis üzerinde inhibitör etkiler dahil olmak üzere dokular üzerinde ve yağ dokusu genişlemesini ve anjiyogenezi koordine etme, metabolik esnekliği iyileştirme, insülin duyarlılığını artırma gibi obezite ve ilişkili metabolik sendromlar üzerinde yararlı düzenleyici etkiler göstermektedir (Dludla vd., 2021; Esfahani vd., 2015; M. Gao vd., 2023; W. Han vd., 2022; Sarmiento-Cabral vd., 2017; Shabalala vd., 2020). Adiponektin, lipid metabolizmasını iyileştirerek, vasküler endotel hücrelerini koruyarak ve köpük hücre oluşumunu ve vasküler düz kas hücresi çoğalmasını inhibe ederek kardiyovasküler hastalıklara karşı korumada fayda sağlayabilir (Peng vd., 2023).

### 2.3.1 Adiponektinin Keşfi

İnsan yağ dokusundaki gen ekspresyon profilleri ile yapılan çalışmalar adipokin kavramı için devrasyon niteliğindedir (K. Maeda vd., 1997; Shimomura vd., 1996). Bunlar arasında adipositlerde en fazla bulunan gen transkripti apM-1 (adipose most abundant gene transcript-1) olarak isimlendirilmiştir (K. Maeda vd., 1996). Aynı gene farklı gruplar tarafından AdipoQ (Hu vd., 1996), apM1 (K. Maeda vd., 1996) veya GBP28 (Nakano vd., 1996) adı verilmiştir ve ilk olarak ürünü Acrp30 olarak tanımlanmıştır. Adipositlerden spesifik ve bol miktarda salgılandığı ve kolajen benzeri alanlara ve nektin benzeri yapışma özelliklerine sahip olduğu için adiponektin olarak isimlendirilmiştir (Arita vd., 1999).

### 2.3.2 Yapı

Adiponektin, 244 amino asitten oluşan ve yaklaşık 28 kDa ağırlığında bir polipeptit hormondur (Y. Han vd., 2024). Sistemik homeostazın korunmasında kritik bir rol oynayan bu hormonun iki temel özelliği vardır:

1. Dolaşımda 5–30 µg/mL gibi yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve serum proteinlerinin %0,05' ini oluşturur (Scherer vd., 1995). Leptin, insülin ve interlökinler gibi hormonlardan 3-6 kat daha yüksek seviyededir.

2. Özellikle adipositler tarafından üretilmesine rağmen, dolaşımdaki adiponektin seviyeleri vücut yağ kütlesiyle, özellikle visseral yağ birikimiyle ters orantılıdır (Fujishima vd., 2023).

Adiponektin, yapısal olarak tamamlayıcı 1q ailesine aittir ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) ile yapısal homoloji gösterir (Shapiro & Scherer, 1998). Dört ana bölgeden oluşur: N-terminal sinyal dizisi, hiperdeğişken bölge, kolajenöz alan ve C-terminalde C1q benzeri küresel alan (Berg vd., 2002).

Adiponektin, salgılanma sırasında multimerize olur ve protein translasyon sonrası modifikasyonlar sonucu multimerik formlar oluşturur (Kondo vd., 2002; Z. V. Wang & Scherer, 2008). Bu formlar arasında en küçük yapı trimer (düşük moleküler ağırlıklı-LMW), ara form hekzamer (orta moleküler ağırlıklı-MMW yaklaşık 180 kDa) ve en büyük yapı ise 12-18 alt birim içeren yüksek moleküler ağırlıklı (HMW yaklaşık 360- 540 kDa) multimerdir (Kondo vd., 2002). Bu multimerler, birbirlerine dönüşemezler ve her birinin dokuya özgü biyolojik işlevleri vardır.

Adiponektin, AdipoR1 ve AdipoR2 adlı spesifik reseptörlere bağlanarak farklı sinyal yollarını aktive eder (Kondo vd., 2002). HMW formu özellikle metabolik süreçleri düzenleyen biyolojik olarak en aktif formdur (Straub & Scherer, 2019a). HMW, hepatositlerde AMP' ye bağlı kinaz (AMPK) sinyal yolunu aktive ederken, LMW formu iskelet kasında AMPK aktivasyonu ile ilişkilidir (Waki vd., 2003). Ayrıca, HMW endotel hücrelerinde AMPK fosforilasyonunu uyarırken, LMW formu kardiyak miyositlerde bu etkiyi gösterir (Waki vd., 2003).

Adiponektin sinyallemesi AMPK-ACC, AMPK-eNOS, AMPK-GLUT4 ve proinflamatuvar sinyal yolları üzerinden anti-inflamatuvar etkiler gösterir. Ayrıca, NF- $\kappa$ B sinyal yoluna da katılır. HMW, genel koşullar altında NF- $\kappa$ B' nin çekirdeğe kısa süreli göçünü teşvik ederken, uzun vadede AMPK sinyal yolunun uzamasıyla NF- $\kappa$ B' nin etkisi azalır (Waki vd., 2003). Buna karşın, LMW makrofajlarda anti-inflamatuvar etkiler gösterir.

Adiponektinin farklı oligomerik formlarının biyolojik aktiviteleri ve sinyal yolları üzerindeki etkileri, kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli sağlık durumlarının tedavisinde önem taşımaktadır (Peng vd., 2023).

### **2.3.3 Reseptörleri ve Sinyal Yolakları**

*AdipoR1 ve AdipoR2, in vivo* primer adiponektin reseptörleridir (Straub & Scherer, 2019b). AdipoR1 iskelet kasında bol miktarda ifade edilirken, AdipoR2 baskın olarak karaciğerde ifade edilir. Hem adipoR1 hem de adipoR2' nin kardiyomiyositlerde ifade edildiği bildirilmiştir (Y. Kim vd., 2022).

Adiponektin, PPAR $\alpha$  ve AMPK sinyal yolları gibi çeşitli alt akış mekanizmalarını tetikleyen temel adipokinlerden biridir (Y. Han vd., 2024). AdipoR1, AMP ile aktive edilen protein kinaz (AMPK) yollarıyla ilişkili gibi görünürken, AdipoR2, peroksisom proliferatör ile aktive edilen reseptör  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) yollarında yer alıyor gibi görünmektedir (Yamauchi vd., 2007).

ADIPOR' un daha aşağı akış sinyalleme olayları arasında  $Ca^{2+}$  / kalmodulin bağımlı protein kinaz (CAMKK) ve AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) kaskadları bulunur (L. Zhou vd., 2009). Adiponektinin anti-lipotoksik etkilerinin diğer yönleri, reseptörlerin PPAR $\alpha$  ve PGC1 $\alpha$ ' nın artmış aktivitesi yoluyla indüklediği artmış yağ asidi oksidasyonuyla açıklanabilir (Cant vd., 2009; Iwabu vd., 2010). Adiponektinin karaciğerdeki lipogenez üzerindeki ana baskılayıcı etkileri, AMPK tarafından sterol düzenleyici element bağlayıcı transkripsiyon faktörü 1 (SREBF1) ve asetil-CoA karboksilazın (ACC) inhibisyonu yoluyla aracılık edilir (Awazawa vd., 2009; Library & Institutes, 2014). AMPK sinyallesinin ötesinde, prostaglandin-endoperoksit sentaz 2 (Ptgs2 veya Cox2) ADIPOR' lar tarafından düzenlenebilir ve kalbi iskemi-reperfüzyon hasarından korumada rol oynar (Shibata vd., 2005).

AdipoR1 ve AdipoR2, seramidlerin hidrolizini katalize ederek sfingozin ve FFA üreten doğal seramidaz aktivitelere sahiptir. Hücre içi potansiyel bir lipid aracısı olan seramidin hücre içi birikiminin, lipotoksisite süreci, inflamasyon, ROS ve hücre ölümü dahil olmak üzere diyabetik mikrovasküler komplikasyonların ve aterosklerozun patogenezinde rol oynadığı varsayılmaktadır (Shibata vd., 2005). Aslında, adiponektinin kardiyak miyositlerde ve pankreas  $\beta$ -hücrelerinde anti-apoptotik ve anti-lipotoksik etkileri, hepatositler üzerindeki insülin duyarlılaştırıcı özelliklerine ek olarak, adiponektinin hedef hücreler içinde tetiklediği seramidaz aktivitesiyle ilişkilidir (Holland vd., 2011).

Adiponektin araştırmalarındaki son gelişmeler, adiponektinin kardiyovasküler dokularda transmembran ve sitoplazmik bölgeleri olmayan glikosilfosfatidilinositol-bağlı T-kadherine bağlanarak biriktiğini ortaya koymuştur. T-kadherin, beş ekstraselüler kaderin alanından ve bir propeptitten oluşur ve kardiyovasküler sistemde, özellikle vasküler endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde ve perisitlerde yüksek oranda ifade edilir. Adiponektin/T-kadherin kompleksi, özellikle damarsal yapıda hcesel homeostazın ve doku rejenerasyonunun korunmasına katkıda bulunabilecek ekzosom biyogenezini ve salgılanmasını artırır (Fujishima vd., 2023). Yapılan çalışmalarda veriler T-kadherinin adiponektine bağlanarak ve kardiyoprotektif işlevlerini aktive ederek stres kaynaklı patolojik kardiyak yeniden şekillenmeye karşı koruma sağladığını göstermektedir. T-kadherin, adiponektine bağlanma ve onun alt akış sinyal hedefi AMPK' yi aktive etmede etkili olmasına rağmen, T-kadherinin glikozil fosfatidilinositol çapası adiponektinin hücre içi sinyal adaptrleriyle doğrudan etkileşimleri engeller (Denzel vd., 2010). Bu nedenle, T-kadherinin adiponektinin kalpteki biyokimyasal aktivitesi için bir ön koşul olduğu ve AdipoR1/R2' nin adiponektinin T-kadherine bağlanmasına sekonder olabileceği ngrlmş kesin mekanizmanın anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır (Peng vd., 2023).

### 2.3.4 İşlevleri

Obezite ve ilgili metabolik sendromlar, adipokinlerin rolünün göz ardı edilemeyeceği önemli hastalık riskleri olarak kabul edilmiştir. Adiponektin (ADP), glukoz ve lipid metabolizmasını iyileştirmek, insülin duyarlılığını artırmak, oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltmak, seramidlerin parçalanmasını teşvik etmek ve adipoz doku vaskülaritesini uyarmak dahil olmak üzere çeşitli yararlı etkilere sahip temel adipokinlerden biridir (Y. Han vd., 2024). Adiponektinin diyabet (N. Maeda vd., 2002; Yamauchi vd., 2001a), ateroskleroz (Matsuda vd., 2002; Okamoto vd., 2002), fibrozis (Fujita vd., 2008a; Kamada vd., 2003; Shibata vd., 2004) ve sistemik organlarda inflamasyon (Summer vd., 2008; Yokota vd., 2000) gibi hastalıklara karşı koruyucu özellikleri gösterilmiştir (Z. V. Wang & Scherer, 2016).

Adiponektinin primer işlevi glukoz seviyelerinin düzenlenmesi ve  $\beta$ -oksidasyon yoluyla serbest yağ asitlerinin katabolizmasıdır (Díez & Iglesias, 2003). Tersine, aşırı ekspresyonu adipositlerin büyümesini ve farklılaşmasını baskılar (Bauche vd., 2007). Karaciğerde glukoneogenezi azaltmak, iskelet kasında yağ asidi oksidasyonunu artırmak ve pankreas  $\beta$ -hücreleri ile kalp kası hücrelerinde anahtar bir anti-lipotoksik ajan olarak etki eder ve bu işlevlerin çoğunu sfingolipidler üzerindeki etkilerine dayanarak gerçekleştirir (Berg vd., 2001; Combs vd., 2001; Qi vd., 2004; Yamauchi vd., 2001b).

Adiponektinin başlıca işlevleri anti-apoptotik, anti-inflamatuar/anti-fibrotik ve insülin duyarlılığını artırıcı olarak kategorize edilebilir. Adiponektinin etki ettiği temel bölgeler adipoz doku, kalp, böbrek, karaciğer ve pankreas olsa da, adiponektin reseptörlerinin yaygın ekspresyonu, adiponektinin uyguladığı yararlı etkilerin sınırlı sayıda dokuyla sınırlı olmadığını göstermektedir (Straub & Scherer, 2019a)

Metabolik olarak sağlıklı bireyler beslenme durumundaki değişikliklere ustaca yanıt verirken, metabolik bozuklukları olan kişiler bu yeteneği kaybeder. ADP, yağ dokusunun metabolik fleksibilitiyi-uyarlanabilirliğini artıran ve böylece metabolik olarak zorlu koşullar altında optimum işlevselliği sürdürme kapasitesini güçlendiren önemli bir faktör olarak hizmet eder. Daha yüksek ADP seviyeleri, yalnızca adrenerjik reseptör agonistlerinin lipolitik etkilere duyarlılığını değil, aynı zamanda serbest yağ asitlerinin temizlenmesini ve subkutanöz adipoz dokunun genişlemesini de artırır (Y. Han vd., 2024).

Adipoz dokunun genişlemesi ve vaskülarizasyonunun koordinasyonunda adiponektin rol

alır. Aşırı yağ dokusunun bir tezahürü olan obezite, adipositlerin hipertrofisi ve hiperplazisinden kaynaklanır. Vasküler oksijen iletimi yetersiz iken yağ dokusu aşırı genişlediğinde hipoksik bir ortam oluşur ve metabolik dengesizlik başlar. Adiponektin adiopsit farklılaşmasını destekleyebilir, adiposit boyutunu küçültebilir, adiopsit sayısını artırabilir ve kahverengi adipoz dokuya geçişi destekleyebilir, adipoz dokuda trigliseritlerin depolanmasını kolaylaştırabilir (Y. Han vd., 2024).

İnsülin direncinin ve metabolik bozuklukların kökeninde yüksek derecede lokal fibrozis ve inflamasyon vardır. Bu zararlı etkiler, adiponektin üretimi ve salgılanmasında önemli bir azalma ile birlikte ilerler. Bu nedenle, dolaşımdaki adiponektin seviyeleri, yağ dokusu sağlığının kritik bir belirteci olarak hizmet edebilir ve metabolik bozukluklar sırasında dokunun genel metabolik esnekliğini yansıtabilir. Dolaşımdaki düzeyleri adipoz dokunun işlevsel bütünlüğüyle yakından bağlantılıdır. Sağlıklı adipoz doku daha fazla adiponektin salgılamakla birlikte fibrotik veya inflamasyon durumunda olduğu gibi sağlıklı adipoz doku daha az adiponektin salgılar (Kusminski vd., 2012). Obezitesi olan bireylerin (Arita, 2012; Hotta vd., 2000), tip II diabetes mellitus ve metabolik sendromlu hastaların (Kadowaki & Yamauchi, 2005) dolaşımında daha düşük adiponektin seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir. Obeziteyle ilişkili adiponektin azalmasının altında yatan mekanizmalar henüz ayrıntılı olarak açıklanmamış olsa da, tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Kadowaki & Yamauchi, 2005), interlökin-6 (IL-6) (Fasshauer vd., 2003) ve reaktif oksijen türleri (ROS) (Fasshauer vd., 2003) dahil olmak üzere obez koşullarda adipoz dokuda inflamasyon ile ilişkili çeşitli faktörlerin adiponektin mRNA seviyelerini azalttığı ve adiopsitlerde adiponektin üretimini baskıladığı bildirilmiştir.

### **2.3.5 Adiponektinin Kardiyovasküler Fonksiyon Üzerindeki Etkisi**

Hem kalp hem de kan damarları adipoz dokuyla çevrilidir. Epikardiyal yağ dokusu büyük koroner arterler boyunca ve ventriküllerin yüzeyinde ve kalbin tepesinde bulunurken, perivasküler yağ dokusu arterleri çevreler. Bu nedenle, epikardiyal ve perivasküler adipoz dokudan salgılanan adipokinler doğrudan kalbin ve damar sisteminin işlevini düzenleyebilir (Karastergiou vd., 2010).

Adiponektinin obezite ve tip 2 diyabette kardiyoprotektif etkiler sağladığı bilinmektedir ve bu etkiler esas olarak kardiyomiyositlerde glukoz ve yağ asidi metabolizmasını düzenleyerek elde edilir (Sharma vd., 2022). Yağ asitleri ve glukoz, kalp kasının enerji ihtiyaçlarını karşılamak için kullandığı temel yakıt kaynaklarıdır. Yapılan çalışmalarda veriler adiponektinin kardiyomiyositlerdeki metabolik etkilerinin karmaşık ve zamana bağlı olduğunu göstermektedir (Palanivel vd., 2007). Adiponektin, AMPK aktivasyonu yoluyla doğrudan kardiyomiyosit metabolizmasını düzenleyebilir, kardiyomiyositlere glukoz alımını destekleyebilir. AMPK' nin

kalp kasında glukoz alımını ve glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) translokasyonunu düzenlediği bilinmektedir (L. Li vd., 2021). Kardiyomiyositlerde APPL1, LKB1 ve AMPK2' yi içeren bir sinyal ekseninin olduğu ve bunun adiponektine yanıt olarak yağ asidi alımında ve oksidasyonunda artışa aracılık ettiği bildirilmiştir (Lei vd., 2019).

ADP miyokardiyal kontraktiliteyi artırır, kardiyak sempatik yeniden şekillenmeyi baskılar ve in vivo ve in vitro miyokardiyal enfarktüs sonrası kardiyak yeniden şekillenmeyi hafifletir. ADP ayrıca miyokardiyal inflamasyonu önlemek için NF- $\kappa$ B ve TNF- $\alpha$ ' yı inhibe edebilir, diyabetik kardiyomiyopatiyi önlemek için yağ asidi oksidasyonunu hızlandırabilir, apoptozu ve miyokardiyal hipertrofiyi önlemek için seramidlerin parçalanmasını destekleyebilir ve miyokardiyal enfarktüs sırasında miyokardiyumu korumak için sfingozin kinaz-1/COX-2 (SphK1/COX-2) sinyalini aktive edebilir (Ikeda vd., 2008; Y. Kim vd., 2022; Lei vd., 2019; Shibata vd., 2005; Z. Zhou vd., 2022).

Basınç yüklenmesi gibi patolojik uyarılara yanıt olarak ortaya çıkan başlangıçtaki kardiyak hipertrofi, genellikle kardiyak fonksiyonu artırmak için telafi mekanizması olarak görülür; ancak zamanla bu etki patolojik hipertrofiye dönüşür ve bu da nihayetinde sistolik disfonksiyonunun ve kalp yetmezliğinin gelişmesine yol açar (Røe vd., 2017). Yapılan çalışmalarda adiponektinin patolojik kardiyak hipertrofinin (Alpert vd., 2018; Fujishima vd., 2014; H. Li vd., 2015; Niemann vd., 2020; D. Zhu vd., 2022) ve kardiyak fibrozis (Ding vd., 2014; Fujita vd., 2008b; Xiaqiu vd., 2016) gelişimine karşı koruyucu olduğunu göstermiştir

Otofaji, hücresel homeostazın korunmasında önemli olan istenmeyen hücresel bileşenlerin toplu olarak parçalanması için hücre içi bir süreçtir (Pei vd., 2023). Hasarlı organellerin geri dönüştürülmesinde ve besin sağlanmasında uygun düzeyde otofaji kritik öneme sahiptir; ancak aşırı otofaji doku işlev bozukluğuna yol açar (X. E. Jia vd., 2015). Otofaji, kalpte başlangıçta aktiftir ve açlık, iskemi/reperfüzyon ve kalp yetmezliği gibi stres koşulları altında daha da uyarılır (Sciarretta vd., 2018). Gerçekten de, adiponektinin hepatositlerde, iskelet kas hücrelerinde ve makrofajlarda AMPK' ya bağlı bir sinyal yolu aracılığıyla otofajik akışı doğrudan uyardığı bildirilmiştir (M. J. Kim vd., 2017; Lin vd., 2014; Xu vd., 2015). Birçok çalışma, stres koşulları altında kalplerde adiponektin tarafından düzenlenen otofajinin koruyucu etkilerini de göstermiştir (R. Guo vd., 2013; Huang vd., 2019a; Jahng vd., 2015). Ancak iskemi sonrası reperfüzyon sırasında kalpte otofajik hücre ölümü zararlı olabilir (Sciarretta vd., 2018). Ek olarak, kronik iskemide yükselmiş otofajinin rolü henüz netlik kazanmamıştır, çünkü otofajinin uzun süreli aktivasyonu hücre ölümü ve kardiyomiyosit disfonksiyonuna yol açmaktadır (Huang vd., 2019b; Troncoso vd., 2012).

### 2.3.5.1 Adiponektin ve Ateroskleroz

Birkaç çalışma, adiponektinin antiaterojenik özellikler gösterdiğini ve ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (Okamoto vd., 2008; X. Wang vd., 2016).

Endotel hasarı, ateroskleroz lezyonlarının oluşumundan önceki ilk değişikliktir. Adiponektinin, AMPK aktivasyonu yoluyla eNOS aktivitesini ve NO üretimini artırarak ve cAMP'ye bağımlı protein kinaz A (PKA) ve AMPK tarafından reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini azaltarak endotel disfonksiyonunu hafiflettiği bildirilmiştir (K. K. Y. Cheng vd., 2007). Adiponektin ayrıca endotel progenitör hücre fonksiyonunu destekleyerek vasküler yaralanmanın ardından endotel onarımını da artırır. Endotel disfonksiyonu oluştuğunda, inflamasyon başlar ve TNF- $\alpha$  ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinler sentezlenir, böylece vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1), hücreler arası adezyon molekülü (ICAM-1) ve E-selektin dahil olmak üzere adezyon moleküllerinin ifadelerinde artışa yol açar. Bu moleküller, aterosklerozun ilk adımı olan monosit yapışmasını artırır. Adiponektin, cAMP/PKA ile indüklenen NF- $\kappa$ B'yi inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını ve adezyon moleküllerinin ifadesini azaltır (Maia-Fernandes vd., 2008).

Endotel disfonksiyonu, azalmış NO ve bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyon ile karakterize edilen hipertansiyon ve aterosklerozun bilinen bir öncüsüdür. ADP, kardiyovasküler fonksiyonun stabilitesini korumak için vasküler endotel NO sentazı (eNOS) aktive ederek NO üretir (K. K. Y. Cheng vd., 2007). ADP ayrıca vasküler endotelyal düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü baskılar ve apoptozu indükler.

Adiponektin, aterosklerotik plak gelişiminde önemli olan makrofajlardan köpük hücrelerinin oluşumunu engeller. İntimada, monositlerden dönüştürülen makrofajlar, sınıf A süpürücü reseptörlerini ifade ederek modifiye lipoproteinleri almaya başlar ve ardından köpük hücrelerine dönüştürülürler (M. Wang vd., 2013). Adiponektin, A sınıfı süpürücü reseptörlerin ekspresyonunu inhibe ederek makrofajlarda lipid birikimini azaltır (M. Wang vd., 2013). Son zamanlarda yapılan bir çalışma, insan makrofajlarındaki adiponektin-AdipoR1/2-APPL1 ekseninin köpük hücre oluşumunu baskıladığını göstermiştir (Tian vd., 2012). Ek olarak, AdipoR1 ve AdipoR2, proinflamatuvar sitokinleri ve süpürücü reseptör A tip 1'i (SR-AI) düzenlemede farklı bir yetenek sergiler. AdipoR1, adiponektin tarafından TNF $\alpha$  ve monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1) gen ekspresyonunu baskılamak için gereklidir; ancak, AdipoR2, SR-AI'nin adiponektin baskılanması ve interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra)'nın yukarı regülasyonu için baskın reseptör olarak görev yapar. Dahası, adiponektin ayrıca açıl-CoA kolesterol açıltransferazın

(ACAT-1) aktivitesini inhibe ederek kolesterol ester oluşumunu azaltabilir ve makrofajlarda ATP bağlayıcı kaset taşıyıcısı ABCA1' in ekspresyonunu artırarak kolesterol dışı akışını artırabilir (K. Furukawa vd., 2004; Tsubakio-Yamamoto vd., 2008).

Adiponektin ayrıca düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü azaltarak ateroskleroz gelişimini de engelleyebilir. Köpük hücreleri yağlı çizgiyi oluşturabilir ve daha sonra düz kas hücrelerinin intimaya çoğalması ve göçü ve kolajen birikimiyle lifli bir lezyon haline gelebilir. Adiponektinin, doğrudan Trombosit Türevi Büyüme Faktörü-BB' ye (PDGF-BB) bağlanarak ve genel olarak vasküler düz kas hücrelerinde büyüme faktörüyle uyarılan ERK sinyallemesini engelleyerek düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü engellediği ileri sürülmektedir (Sanders vd., 2017). Ek olarak, adiponektin, AMPK' ye bağlı P44/P42 MAP kinazının baskılanması yoluyla insülin benzeri büyüme faktörü-1' in neden olduğu vasküler düz kas hücrelerinin göçünü ve çoğalmasını engeller (Sanders vd., 2017). T-kadherinin insan aort düz kas hücrelerinde adiponektin birikimi için gerekli olduğu ve T-kadherinin baskılanmasının, adiponektinin neointima proliferasyonu ve ateroskleroz üzerindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (Balatskiy vd., 2021). Ayrıca Melissa Fuerst tarafından, adiponektin tarafından düz kas hücresinin çoğalmasının adiponektin tarafından inhibisyonu için küresel formuna proteolitik dönüşüm gerektirdiği gösterilmiştir (Fuerst vd., 2012). Sonuç olarak, adiponektinin düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü azaltarak fibröz kapağın oluşumuna müdahale ettiği görülmektedir.

Hem klinik verilerden hem de deneylerden elde edilen artan kanıtlar, adiponektinin kardiyovasküler hastalığın patofizyolojisinde çok sayıda yararlı etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Adiponektin, adipoz doku, miyokardiyal hücreler ve damar sistemi arasındaki çapraz iletişimin temel aracıdır. Birçok klinik çalışmada, adiponektinin artmış kardiyovasküler riskle ters orantılı olduğu gösterilmiş ve hipo-adiponektinemi, kardiyovasküler hastalıklarda bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak belirlenmiştir (Aljafary & Al-Suhaimi, 2022). Adiponektin, miyokardiyumu oksidatif stresten ve iskemi/reperfüzyon hasarından korur ve basınç yüklenmesi veya miyokard enfarktüsünden (MI) sonra oluşan kardiyak yeniden şekillenmeyi hafifletir (Shibata vd., 2007; Y. Wang vd., 2017). Adiponektinin olumlu etkileri, korunan enerji homeostazı, hızlandırılmış anjiyogenez, anti-inflamatuar reaksiyonlar, antiapoptotik etkiler, antihipertrofik yanıtlar ve interstisyel fibrozisin inhibe edici etkileriyle ilişkilidir (K. Nakamura vd., 2014; Smekal & Vaclavik, 2017). Ancak, epidemiyolojik çalışmalar, yüksek adiponektin düzeylerinin artmış mortalite ve HF şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Adiponektinin kardiyovasküler hastalıkta bağımsız bir biyobelirteç ya da uygun bir tedavi aracı mı olduğu açıklığa kavuşturulmalıdır (Peng vd., 2023).

## 2.4 İRİSİN

Obezite ile metabolik bozuklukların ilişkili olduğu bilinmektedir; bu durum kardiyovasküler hastalıklar için de bir risk faktörüdür (T. S. Han & Lean, 2016). Kardiyovasküler hastalıklar, insan ölümünün başlıca nedenlerinden biridir ve dünya çapında her yıl 17,5 milyondan fazla ölüme neden olmaktadır (CARE, 2018; Gómez-Pardo vd., 2016). Trombüs oluşumu, endotel disfonksiyonu, vasküler düz kas hücrelerinin aktivasyonu, lipid infiltrasyonu, oksidatif stres ve vasküler inflamasyon dahil olmak üzere aterosklerozun patofizyolojik olayları oldukça karmaşık ve çok faktörlüdür (C. C. Cheng vd., 2012; Fredman & Tabas, 2017; Nowak vd., 2017; Weber vd., 2017; F. L. Zhu vd., 2019) Klinik araştırmalara göre, miyokinler iskelet kası, karaciğer ve adipoz doku gibi diğer organlarda metabolik değişikliklerin aracılarıdır. Miyokinlerin sentezi ve salgılanmasındaki bozukluklar metabolik hastalıklar ve ateroskleroz patogeneğinde rol oynar (Pedersen, 2009). 2012 de tanımlanan irisin, bu alanda en çok araştırılan miyokinlerden biridir.

Egzersizle tetiklenen yeni bir miyokin olan irisinin, beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini artırmada, enerji metabolizmasını düzenlemede ve insülin direncini iyileştirmede önemli roller oynadığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, irisinin oksidatif stresi inhibe ederek, dislipidemiye iyileştirerek, anti-inflamasyonu destekleyerek, hücre hasarı azaltarak ve endotel fonksiyonunu iyileştirerek aterosklerozu önlemede doğrudan bir rolü olduğunu göstermektedir. Ek olarak, bazı çalışmalarda serum irisin düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar risk tahmininde önemli bir rol oynadığı belirtilerek, irisinin özellikle aterosklerozun prognostik belirteci ve terapötik hedefi olma potansiyeline sahip olduğu vurgulanmıştır (Z. Bin Cheng vd., 2021) (Bao vd., 2022).

### 2.4.1 Tarihçe ve Yapı

Egzersiz, metabolik durumu iyileştirmede etkilidir. Kas peroksisom proliferatörüyle aktive edilen reseptör- $\gamma$  koaktivatörü  $1\alpha$  (PGC- $1\alpha$ ) egzersizde önemli rol oynar. Ancak, kas PGC- $1\alpha$ 'nın sistemik metabolik aktiviteler üzerindeki etkileri yeterince anlaşılmamıştır ve bu, Boström ve arkadaşlarını PGC- $1\alpha$  kaynaklı metabolik iyileştirmeleri aracılık eden belirli faktörü bulmaya yöneltmiştir. Çalışmaları sonucunda kas PGC- $1\alpha$  aktivasyonunu ve beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini sağlayabilen ayrıca diyet kaynaklı obeziteyi ve insülin direncini daha da azaltan irisin adı verilen yeni bir miyokin tanımlamışlardır (Boström vd., 2012). Giderek artan sayıda çalışma ile irisinin yalnızca metabolik hastalıklarla değil kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkili olduğunu gösterilmiştir (Yu vd., 2019). Bu nedenle irisinin, egzersizle indüklenen metabolik

ve metabolik olmayan hastalıklardaki iyileşmelerin önemli bir aracısı olduğu ve bu kronik hastalıklarda ideal bir tedavi hedefi olabileceği düşünülmektedir.

İrisin yaklaşık 22 kDa moleküler ağırlığa sahiptir ve 163 amino asit rezidü içerir. İrisinin, transmembran protein FNDC-5' in (fibronektin tip III tekrar içeren protein 2, FRCP-2 olarak da bilinir) parçalanmasıyla üretildiği bildirilmiştir (Boström vd., 2012). Fibronektin tip III domain içeren protein 5 (FNDC-5) öncüsü, 31 amino asitli N-terminal sinyal peptidi, 112 amino asitli fibronektin III domaini, 11 amino asitli bağlayıcı domaini, 21 amino asitli hidrofobik transmembran domaini ve 39 amino asitli sitoplazmik C-terminal domaininden oluşur (Y. Nie vd., 2020). Fibronektin III alanı sayesinde FNDC-5 bazı sitokin reseptörlerine benzer. Bu nedenle, FNDC-5' in henüz tanımlanmamış bir ligandın reseptörü de olabileceği düşünülmektedir (Teufel vd., 2002).

Sinyal peptidinin çıkarılması ve N- glikozilasyondan sonra, FNDC-5 membrana taşınır. FNDC-5, fibronektin III domaini ile bağlayıcı domain arasında bulunan Glu<sup>143</sup> ve Met<sup>144</sup> arasından bilinmeyen bir proteaz tarafından kesilebilir ve irisin dolaşıma salınabilir. Anjiyotensin II, proteazı yukarı düzenleyerek FNDC-5' in parçalanmasını teşvik edebilir. Ek olarak, kısmi C-terminal alanı veya tam uzunlukta FNDC-5' e sahip irisin doğrudan dolaşıma salgılanabilir. Yu ve arkadaşları, bir disintegrin ve metalloproteinaz (ADAM) ailesi üyesinin, belki de ADAM-10' un, FNDC-5' i ayıran bir proteaz olduğunu göstermiştir (Yu vd., 2019).

İrisin esas olarak iskelet ve kalp kasları dahil olmak üzere kaslar tarafından üretilir (Aydın, Kuloglu, Aydın, Eren, vd., 2014; Boström vd., 2012; Huh vd., 2012; Yu vd., 2019). İskelet kasının dolaşımdaki irisinin primer kaynağı olduğu bilinmesine rağmen, kemirgenlerde kısa süreli yüzme sonrasında kalp kasının iskelet kasından daha fazla irisin ürettiği görülmektedir. Karaciğer, tiroid, adrenal bez, beyaz adipoz doku ve santral sinir sistemi dahil olmak üzere diğer dokular da FNDC-5 ifade edebilir ve irisin salgılayabilir (Aydın, Kuloglu, Aydın, Kalayci, vd., 2014; Dun vd., 2013; Roca-Rivada vd., 2013; Ruan vd., 2018). Ratlarda irisin salgısının yaklaşık %70' i kastan kalan kısım ise çoğunlukla adipoz dokudan sağlanır (Roca-Rivada vd., 2013), insanlarda ise adipoz dokunun katkısı çok daha düşüktür (Huh vd., 2012).

#### 2.4.2 Reseptörleri ve Sinyal Yolakları

İrisinin spesifik reseptörü 2018 yılına kadar tanımlanmamıştır. Kim ve arkadaşları  $\beta 1$  integrini bir aday olarak tanımlamıştır. Daha ileri analizler,  $\alpha V\beta 5$  integrininin, irisin için en yüksek bağlanma afinitesini sergilediğini ortaya koymuştur (H. Kim vd., 2018). **İntegrinler** vücutta yaygın olarak dağılmışlardır. Bu nedenle, irisin çeşitli dokularda biyolojik işlevler gerçekleştirebilir.

İrisin, kas ve karaciğer ve AT gibi diğer organlarda enerji metabolizmasını düzenlemek için adenosin monofosfat (AMP) ile aktive edilen protein kinaz (AMPK) aktivasyonunu kolaylaştırmak için parakrin, otokrin ve endokrin yollardan oluşan bir ağ üzerinden hareket eder. (Bi vd., 2020; Herzig & Shaw, 2018; Moreno-Navarrete vd., 2013; Roca-Rivada vd., 2013).

İrisin, endotel hücre proliferasyonu, apoptoz ve anjiyogenez dahil olmak üzere vasküler onarımı doğrudan veya dolaylı olarak etkileyen güçlü bir pozitif düzenleyicidir. İrisin, fosforile edilmiş ERK aracılı miRNA 126-5p ekspresyonunu artırarak vasküler endotel hücrelerin proliferasyonunu spesifik olarak teşvik eder. Ek olarak, irisin ayrıca proapoptotik proteinler Bax, kaspaz-3 ve kaspaz-9'un ekspresyonunu azaltabilir ve endotel hücrelerinde Bcl-2 ekspresyonunu artırabilir, böylece nihayetinde apoptozu inhibe eder ve vasküler homeostazı sürdürür. İrisin, Akt/mTOR/S6K1/Nrf2 yoluyla anjiyogenezi uyarabilir (Z. Bin Cheng vd., 2021).

### 2.4.3 İşlevleri

İrisin, fare beyaz yağ hücrelerinde kahverengileşme ilgili genleri yukarı düzenler (Boström vd., 2012) İrisin glukoz taşıyıcı 4 (GLUT-4) ekspresyonunu indükleyebilir ve adipositlerde glikolizi uyarabilir (S. Gao vd., 2016; Huh, Dincer, vd., 2014). Çalışmalar ayrıca irisinin adipositlerde lipolizi aktive ettiğini (Xiong vd., 2015) ve beyaz adipoz doku hacmini azalttığını (Y. Chen vd., 2021) ve *Fndc5* nakavt farelerinin daha büyük adipositlere sahip olduğunu (Luo vd., 2020) göstermiştir.

Aynı zamanda irisin, iskelet kasında glikolizle ilişkili heksokinaz 2' yi yukarı düzenler ve glikojenolizle ilişkili glikojen fosforilaz ve glukoneogenezle ilişkili fosfoenolpiruvat karboksikinazı aşağı düzenler. İrisin ayrıca kas hücrelerinde yağ asidi alımını ve oksidasyonunu da teşvik eder (Huh, Mougios, vd., 2014; C. Xin vd., 2016).

Hepatositler irisinin bir diğer önemli hedefidir. İrisinle tedavi edilen insülin dirençli hepatositlerde glukoneogenezde azalma ve glikogenezde artış gösterir (T. Y. Liu vd., 2015). İrisin obez farelerde kolesterol senteziyle ilgili genlerin ifadesini aşağı kolesterol atılımıyla ilgili genlerin ifadesini yukarı düzenleyerek plazma ve karaciğerde kolesterol içeriğini azaltır. Çalışmalarda irisinin hepatik kolesterol sentezini inhibe etme yeteneği nedeniyle hiperkolesterolemi için uygulanabilir ve yeni bir terapötik hedef olduğu ileri sürülmüştür (Mo vd., 2016; Tang vd., 2016).

Geçmişte sadece miyokin olarak görülen irisinin artık adipoz dokudan da salgılanan, kritik bir adipokin olduğu da ileri sürülmektedir (J. Jia vd., 2019; X. Xiao vd., 2021). İrisinin lipidlerin

sentezi, salgılanması, dolaşımı, parçalanması ve atılımını düzenlemede çoklu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.

Çalışmalar irisin ile tedavi edilen veya FNDC-5 aşırı ekspresyonu gösteren obez farelerin kontrol farelerine kıyasla daha düşük vücut ağırlığı ve daha iyi glukoz toleransı sergilediğini (Boström vd., 2012; Y. Zhang vd., 2014), ayrıca lipit metabolizmasını iyileştirdiğini (C. Xin vd., 2016; Xiong vd., 2015) ve hepatik steatozu azalttığını (Niranjan vd., 2019; Tang vd., 2016) göstermiştir. İrisin ayrıca diyabetik hale getirilen farelerde açlık kan şekeri seviyelerini azaltabilir ve insülin duyarlılığını artırabilir (T. Y. Liu vd., 2015). Bu veriler irisinin obez veya diyabetik farelerde glukoz ve lipit metabolizması üzerindeki olumlu etkilerini göstermektedir ve bu da insan metabolik hastalıklarında umut vericidir.

#### **2.4.3.1 Kardiyovasküler Hastalıklarda Rolü**

Başlangıçta, çalışmalarda esas olarak irisinin glukoz ve lipid metabolizmasıyla ilişkisine odaklanılsa da (Panati vd., 2016; Sahin-Efe vd., 2018) sonraki klinik çalışmalarda yüksek serum irisin düzeyinin daha düşük koroner ateroskleroz yükü ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Hisamatsu vd., 2018). Düşük serum irisin düzeylerinin T2DM hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin artmasıyla yakından ilişkili olabileceği bildirilmiştir (El-Lebedy vd., 2018; Icli vd., 2016). Koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsü olan hastalarda serum irisin düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (Anastasilakis vd., 2017; Deng, 2016; Pan vd., 2021) ve hastalığın şiddetinin bağımsız bir öngörücüsü olduğu düşünülmüştür (Efe vd., 2017). Bazı yeni kanıtlar, irisinin aterosklerotik damarlarda endotel hasarını, neointima oluşumunu, inflamasyonu ve oksidatif stresi baskılayabileceğini ve bunun ateroskleroz tedavisinde potansiyel faydalar sağlayabileceğini göstermektedir (J. Lu vd., 2015; Song vd., 2017; C. Xin vd., 2016; Y. Zhang, Mu, vd., 2016; Y. Zhang, Song, vd., 2016).

Ayrıca irisin, endotel bağımlı (J. Fu vd., 2016; Ye vd., 2018; W. Zhang vd., 2015) ve endotel bağımsız (Yue vd., 2021) yollar aracılığıyla kan damarlarını gevşetebilir. Bu nedenle irisin anti-hipertansif bir faktör olarak kabul edilir.

Miyokard irisinin hayati bir kaynağı olmasına rağmen (Dun vd., 2013; Ruan vd., 2018; Yu vd., 2019) aynı zamanda irisinin doğrudan hedefidir. Birkaç çalışmada, irisinin mitokondriyal işlevi iyileştirerek (H. Wang vd., 2017; Z. Wang vd., 2018) ve kardiyomiyositlerde otofaji yoluyla hasarlı mitokondriilerin ortadan kaldırılmasını teşvik ederek (T. Xin & Lu, 2020) kardiyak dokuları iskemi-reperfüzyon hasarından koruduğu ortaya koyulmuştur. İrisin ayrıca anjiyogenezi kolaylaştırarak

(Q. Liao vd., 2019), endoplazmik retikulum stresini ve oksidatif stresi inhibe ederek (L. Lu vd., 2020) ve kardiyak progenitör hücre aracılı miyokard onarımını artırarak (Q. Liao vd., 2019) iskemi-reperfüzyon hasarını hafifletir. Bu etkiler ile kardiyomiyosit apoptozu azaltılır. İrisin ayrıca otofaji aktivasyonu (R. Li vd., 2019; R. L. Li vd., 2018) ve piroptozun baskılanması (Yue vd., 2021) yoluyla basınç yüklenmesi ile anjiyotensin II kaynaklı kardiyak hipertrofi ve fibrozisi de hafifletebilir.

### 3 GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Çalışmaya Dahil Olacak Bireylerin Seçilmesi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya T.C Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu' nun 16.06.2023 tarihli 2023/4389 sayılı kararı ile başlandı. Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 23TU18013 proje numarası ile desteklendi. Çalışma Ekim 2023- Mayıs 2024 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Koroner Anjiyografi ve Kardiyak Kateterizasyon Laboratuvarına başvuran erkek hastalar ile prospektif olarak yapıldı. Çalışma kesitsel özellikte olmakla birlikte toplumu temsiliyet özelliği bulunmamaktadır.

Hastalar çalışma amaçları ve dayanağı hakkında bilgilendirildi. Aydınlatılmış onam formu hasta veya yakınları tarafından imzalanan 18 yaşından büyük gönüllü hastalar dahil edildi. Sinir, iskelet-kas, boşaltım, solunum, gastrointestinal sistem hastalığı tanısı, tiroid, sürrenal, gonadal hormon hastalığı tanısı, enfeksiyon ve onkolojik hastalık tanısı olan hastalar ve akut koroner sendrom kliniğinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Örneklem büyüklüğü G power 3.1 programıyla %5 hata payı %80 güç ve orta etki büyüklüğü (0,25) ile toplam 4 grup ve gruplar arası oran 1 olacak şekilde One Way ANOVA testi baz alınarak 180 kişi olarak hesap edildi (Faul vd., 2007). %10 daha yüksek olarak her grupta en az 50 kişi olması planlandı.

Hastalarda boy ve kilo ölçümleri, sabah, ayakta, aç karnına ve oda giysileri içinde, ayakkabısız gerçekleştirildi. Bel çevresi ölçümü yapılarak bel çevresinin boya oranı (BBO) hesaplandı. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ)  $\text{kg/m}^2$  olarak hesaplandı. VKİ değerleri Tablo 3.1 de gösterildiği şekilde değerlendirildi (Weir & Jan, 2019).

Tablo 3.1. Vücut kitle indeksine göre hasta sınıfları

Sınıf	Vücut kitle indeksi (VKİ)
Zayıf	$<18,5 \text{ kg/m}^2$
Normal	$18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$
Aşırı kilolu	$25- 29,9 \text{ kg/m}^2$
Obez	$\geq 30 \text{ kg/m}^2$
Obezite Sınıf 1	$30- 34,9 \text{ kg/m}^2$
Obezite Sınıf 2	$35- 39,9 \text{ kg/m}^2$
Obezite Sınıf 3 (morbid obezite)	$\geq 40 \text{ kg/m}^2$

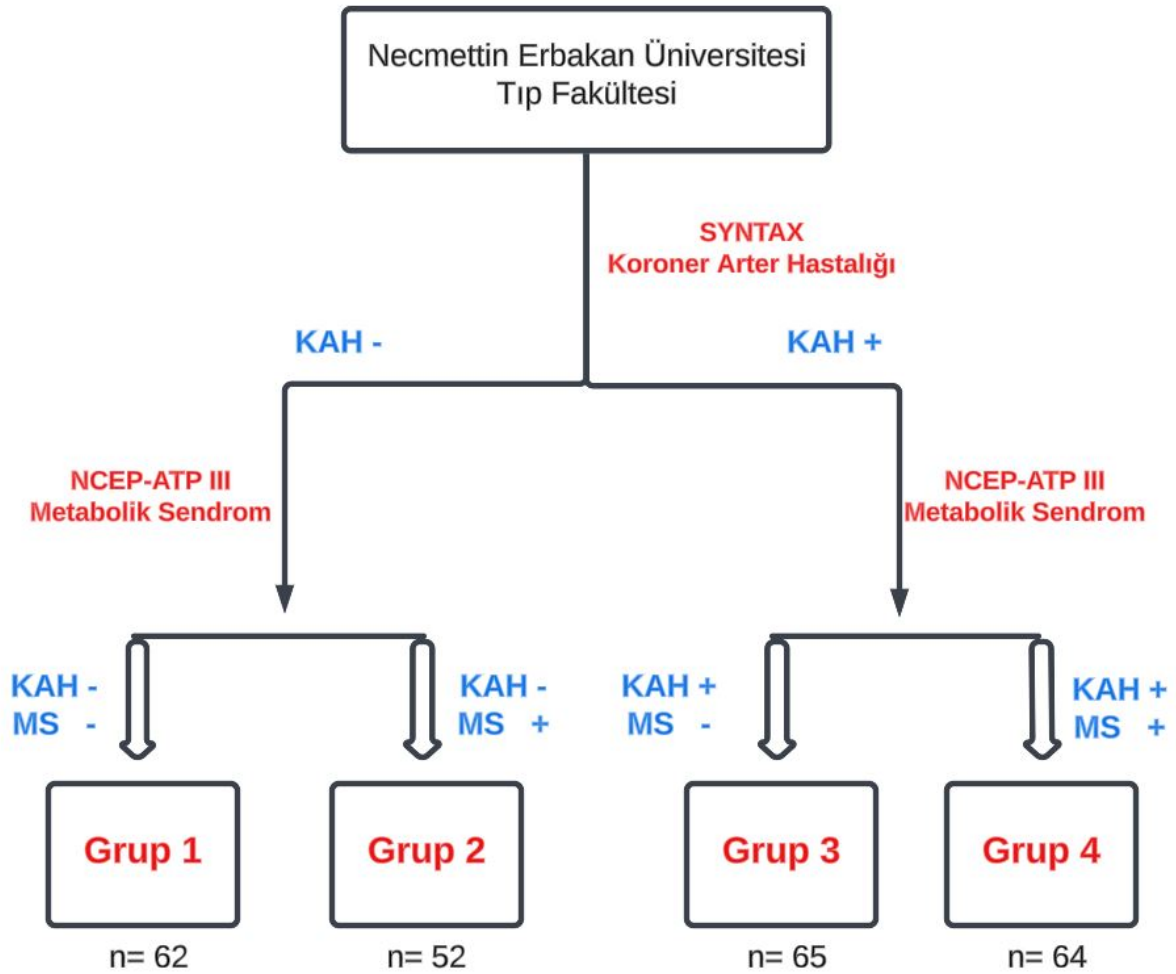
İnsülin direnci homeostasis model assessment index (HOMA-IR) kullanılarak,

$$HOMA - IR = \text{Açlık İnsülini } (\mu U/mL) \times \text{Açlık Kan Glukozu } (mg/dL) / 405$$

formülüyle hesaplandı (Matthews vd., 1985). 2,5 değerinden yüksek değerler insülin direnci olarak belirlendi (Gutch vd., 2015).

SYNTAX Skorlamasına göre (C.-H. Yang vd., 2012) koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalar ile NCEP-ATP III uzlaşma kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı olan ve olmayan hastalar belirlendi. Koroner arter hastalığı ve metabolik sendromu olmayan hastalar kontrol grubu olarak 1. Grupta yer aldı. Metabolik sendromu olan ama koroner arter hastalığı olmayan hastalar Grup 2 olarak değerlendirildi. Koroner arter hastalığı bulunan ama metabolik sendromu olmayan hastalar Grup 3 olarak belirlendi. Hem metabolik sendromu hem de koroner arter hastalığı olan hastalar ise Grup 4 olarak sınıflandırıldı.

Şekil 3.1. Koroner Arter Hastalığı ve MetS Durumuna Göre Oluşturulan Çalışma Grupları



## 3.2 Analizlerin Yapılması

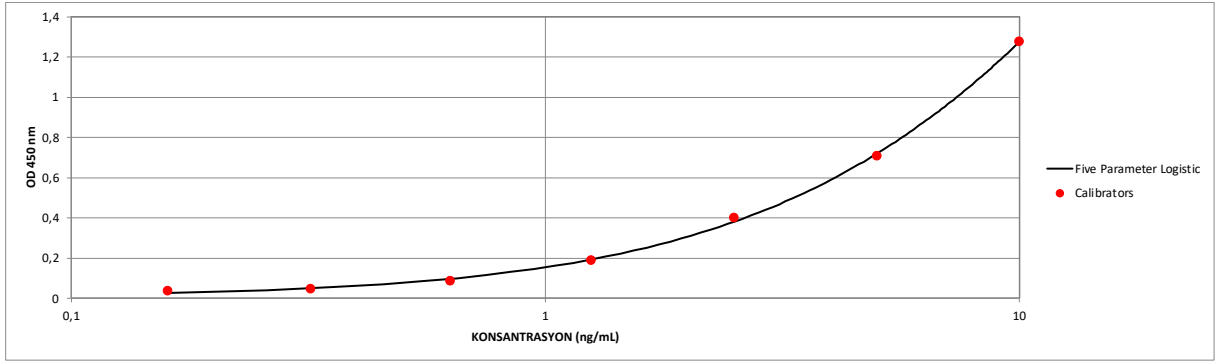
Rutin tetkiklerin analizi için laboratuvara gönderilen kanları 30 dakika bekletildikten sonra 1500 g 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası hasta serumları endorf tüplerine konularak adiponektin, FABP4, FSTL1, irisin tetkiklerinin analizi için çalışma gününe kadar -80°C' de saklandı. Çalışmaya katılan serum örneklerinde adiponektin, FABP4, FSTL1, irisin analizleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Adiponektin, FABP4, FSTL1, irisin düzeyleri sandviç ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile belirlendi. ELISA tetkiki için yıkamalar Biotek marka yıkama cihazı (ELx 50 Bioelisa Washer, Bio-Tec. Instruments, Inc.) ile absorbans okumaları Bio-Rad marka absorbans okuyucu (xMark™ Microplate Absorbance Spectrophotometer, Bio-Rad Laboratories, Inc) sistemi kullanılarak yapıldı.

### 3.2.1 Serum Adiponektin Düzeyinin Ölçümü

Adiponektin düzeyi ELK Biotechnology marka (Katalog no: ELK1233) Human adiponektin ELISA kiti kullanılarak analiz edildi. CV değerleri çalışma içi <8%, çalışmalar arası <10 olarak verilen kitin alt ölçüm limiti 0,16 ng/mL idi.

Çalışma ELISA kitinin prospektusu dikkate alınarak gerçekleştirildi. Liyofilize halde bulunan standart 1 mL standart dilüenti eklendikten sonra seri dilüsyon yapılarak farklı konsantrasyonlarda standartlar elde edildi. 100 µL standart ve hasta numuneleri plate kuyucuklarına konuldu. 37°C' de 80 dk' lık inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra 3 kere yıkama yapıldı. Çalışma boyunca bütün yıkamalar 200 µL yıkama solüsyonu ile yapıldı. Standart, hasta ve kör kuyucuklarına 100 µL biyotinle işaretlenmiş antikor eklendi. 37°C' de 50 dk' lık inkübasyon sonrası plate yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı. Kuyucuklara 100 µL HRP (Horseradish peroksidaz) -streptavidin konjugat eklendi. 37°C' de 50 dk' lık inkübasyondan sonra plate 3 defa yıkandı. Bütün kuyucuklara 90 µL TMB (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine) substrat eklendikten sonra 20-30 dk boyunca 37°C' de ve karanlık ortamda inkübe edildi.

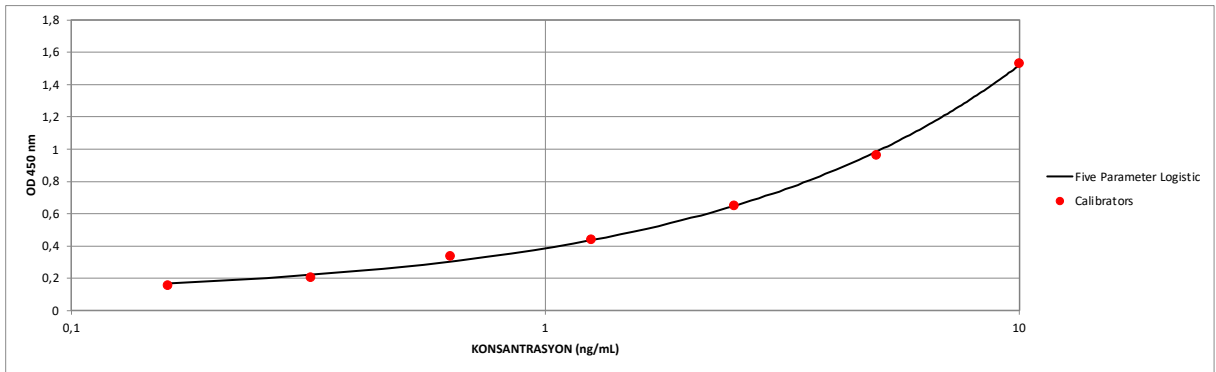
Uygun renk değişimi elde edildikten sonra 50 µL stop solüsyonu eklendi. 450 nm dalga boyunda okuma gerçekleştirildi. Standartların absorbans değerleri kullanılarak beş parametrelili lojistik regresyon ile çizilen standart eğrisinden numune konsantrasyonları hesaplandı (Şekil 3.1) (Gottschalk & Dunn, 2005a, 2005b)



**A**

$$y = 74102.53 + (0.003103479 - 74102.53)/(1 + (x/10.09353)^{1.064323})^{0.00002494115}$$

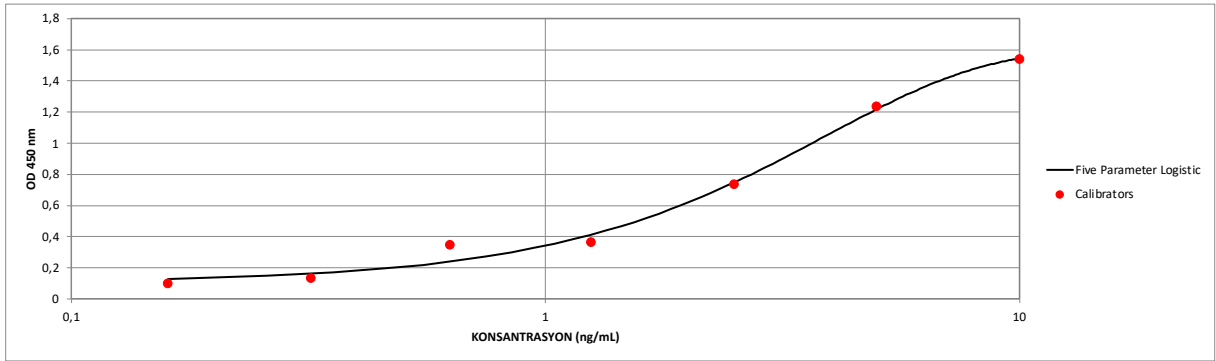
$$R^2 = 0,9994$$



**B**

$$y = 7121.451 + (0.07850245 - 7121.451)/(1 + (x/27095.58)^{0.6707265})^{0.04074906}$$

$$R^2 = 0,9985$$



**C**

$$y = 1.598074 + (0.1016772 - 1.598074)/(1 + (x/292331)^{1.278973})^{1713563}$$

$$R^2 = 0,9917$$

Şekil 3.2 Adiponektine ait konsantrasyon absorbands standart eğrileri

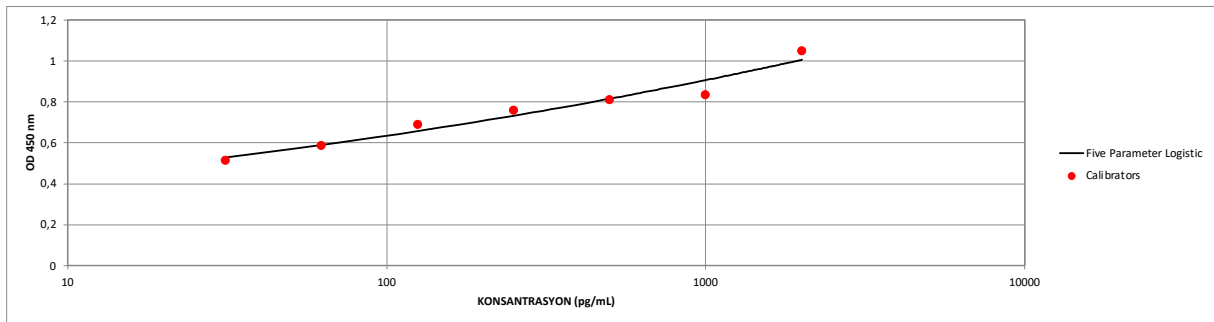
(A: 1.plate, B: 2. plate, C: 3. Plate)

### 3.2.2 Serum FABP4 Düzeyinin Ölçümü

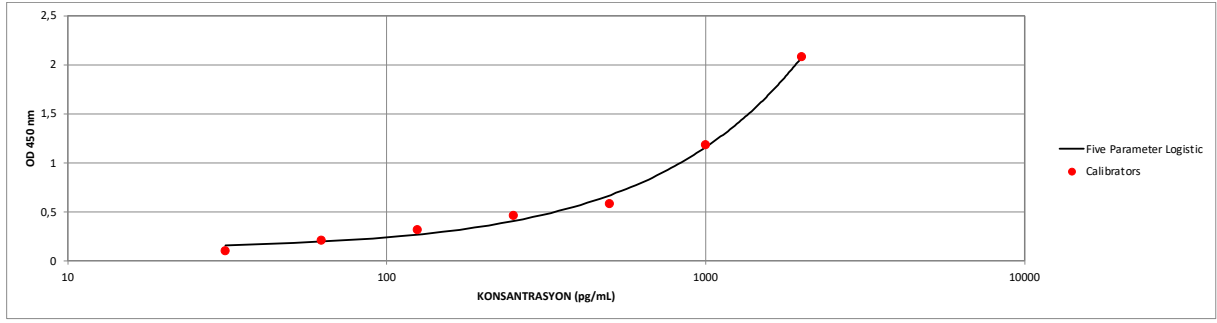
FABP4 düzeyi ELK Biotechnology marka (Katalog no: ELK2150) Human FABP4 ELISA kiti kullanılarak analiz edildi. CV değerleri çalışma içi <%8, çalışmalar arası <%10 olarak verilen kitin alt ölçüm limiti 31,25 pg/mL idi.

Çalışma ELISA kitinin prospektusu dikkate alınarak gerçekleştirildi. Liyofilize halde bulunan standart 1 mL standart dilüenti eklendikten sonra seri dilüsyon yapılarak farklı konsantrasyonlarda standartlar elde edildi. 100 µL standart ve hasta numuneleri plate kuyucuklarına konuldu. 37°C de 80 dk' lık inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra 3 kere yıkama yapıldı. Çalışma boyunca bütün yıkamalar 200 µL yıkama solüsyonu ile yapıldı. Standart, hasta ve kör kuyucuklarına 100 µL biyotinle işaretlenmiş antikor eklendi. 37°C' de 50 dk' lık inkübasyon sonrası plate yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı. Kuyucuklara 100 µL HRP-streptavidin konjugat eklendi. 37°C' de 50 dk' lık inkübasyondan sonra plate 3 defa yıkandı. Bütün kuyucuklara 90 µL TMB substrat eklendikten sonra 20-30 dk boyunca 37°C' de ve karanlık ortamda inkübe edildi.

Uygun renk değişimi elde edildikten sonra 50 µL stop solüsyonu eklendi. 450 nm dalga boyunda okuma gerçekleştirildi. Standartların absorbans değerleri kullanılarak çizilen standart eğrisinden numune konsantrasyonları hesaplandı (Şekil 3.2) (Gottschalk & Dunn, 2005a, 2005b).



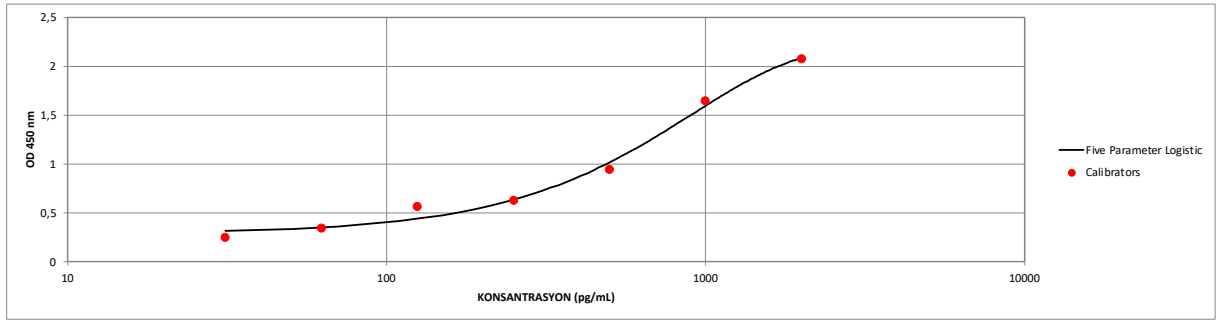
$$y = 1753.705 + (0.04455612 - 1753.705)/(1 + (x/13896.12)^{0.1983739})^{0.001055148}$$
$$R^2 = 0,9533$$



**B**

$$y = 11454.55 + (0.113479 - 11454.55)/(1 + (x/122461.4)^{0.9176872})^{0.007576333}$$

$$R^2 = 0,9945$$



**C**

$$y = 2.214219 + (0.2849123 - 2.214219)/(1 + (x/15384920)^{1.255839})^{206778.1}$$

$$R^2 = 0,9933$$

*Şekil 3.3 FABP4' e ait konsantrasyon absorbans standart eğrileri*

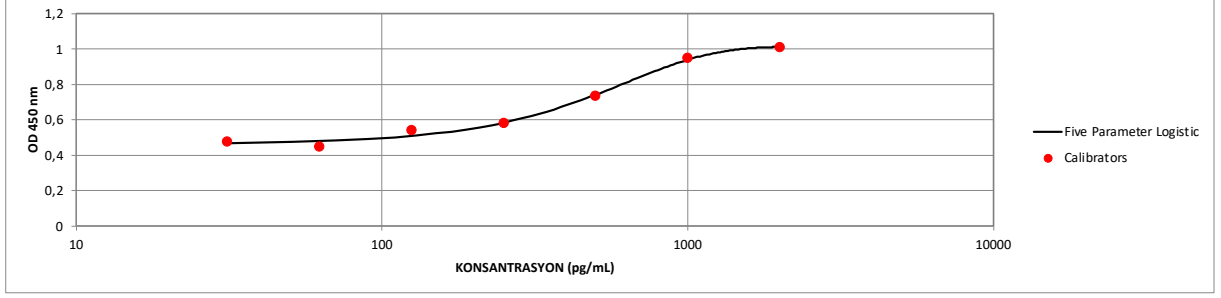
*(A: 1.plate, B: 2. plate, C: 3. Plate)*

### 3.2.3 Serum FSTL1 Düzeyinin Ölçümü

FSTL1 düzeyi ELK Biotechnology marka (Katalog no: ELK3142) Human FSTL1 ELISA kiti kullanılarak analiz edildi. CV değerleri çalışma içi <math>\leq 8\%</math>, çalışmalar arası <math>\leq 10\%</math> olarak verilen kitin alt ölçüm limiti 31,25 pg/mL idi.

Çalışma ELISA kitinin prospektusu dikkate alınarak gerçekleştirildi. Liyofilize halde bulunan standart 1 mL standart dilüenti eklendikten sonra seri dilüsyon yapılarak farklı konsantrasyonlarda standartlar elde edildi. 100 µL standart ve hasta numuneleri plate kuyucuklarına konuldu. 37°C' de 80 dk' lık inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra 3 kere yıkama yapıldı. Çalışma boyunca bütün yıkamalar 200 µL yıkama solüsyonu ile yapıldı. Standart, hasta ve kör kuyucuklarına 100 µL biyotinle işaretlenmiş antikor eklendi. 37°C' de 50 dk' lık inkübasyon sonrası plate yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı. Kuyucuklara 100 µL HRP-streptavidin konjugat eklendi. 37°C' de 50 dk' lık inkübasyondan sonra plate 3 defa yıkandı. Bütün kuyucuklara 90 µL TMB substrat eklendikten sonra 20-30 dk boyunca 37°C' de ve karanlık ortamda inkübe edildi.

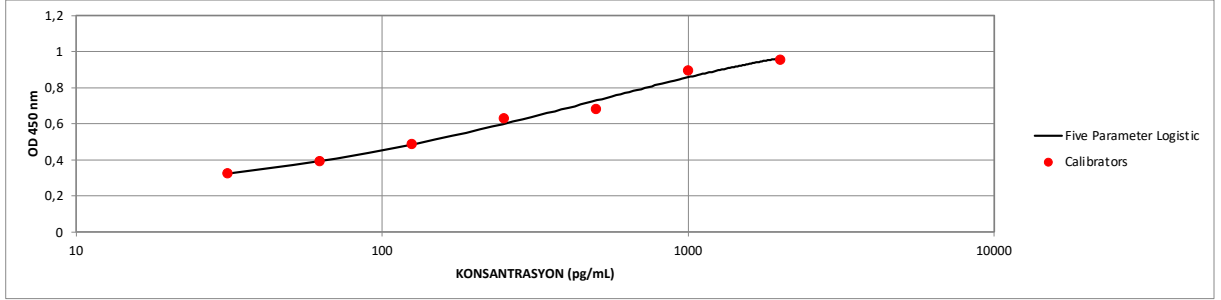
Uygun renk değişimi elde edildikten sonra 50 µL stop solüsyonu eklendi. 450 nm dalga boyunda okuma gerçekleştirildi. Standartların absorbans değerleri kullanılarak çizilen standart eğrisinden numune konsantrasyonları hesaplandı (şekil 3.3) (Gottschalk & Dunn, 2005a, 2005b).



**A**

$$y = 1.014072 + (0.4630112 - 1.014072)/(1 + (x/3566174)^{1.503526})^{438354.4}$$

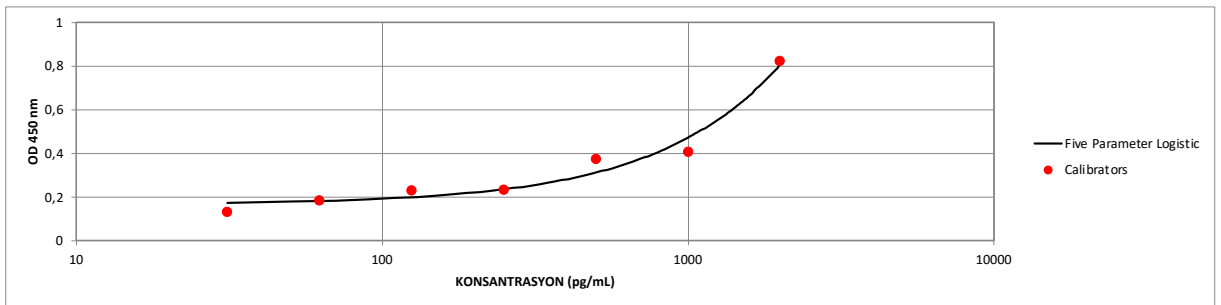
$$R^2 = 0,9927$$



**B**

$$y = 1.063961 + (0.1623138 - 1.063961)/(1 + (x/181336700)^{0.5771249})^{1601.114}$$

$$R^2 = 0,9867$$



**C**

$$y = 5244.195 + (0.1667051 - 5244.195)/(1 + (x/71344.87)^{1.074336})^{0.00573397}$$

$$R^2 = 0,9656$$

*şekil 3.4 FSTL1' e ait konsantrasyon absorbans standart eğrileri*

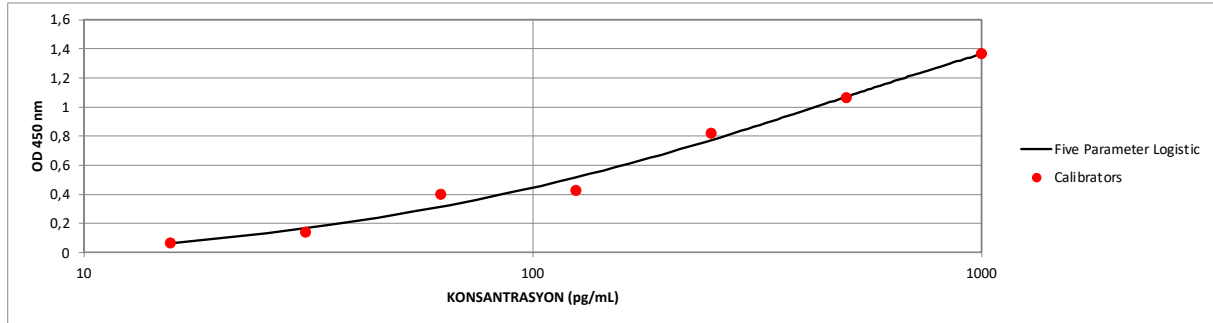
*(A: 1.plate, B: 2. plate, C: 3. Plate)*

### 3.2.4 Serum İrisin Düzeyinin Ölçümü

İrisin düzeyi ELK Biotechnology marka (Katalog no: ELK6625) Human irisin ELISA kiti kullanılarak analiz edildi. CV değerleri çalışma içi <math><8\%</math>, çalışmalar arası <math><10\%</math> olarak verilen kitin alt ölçüm limiti 15,63 pg/mL idi.

Çalışma ELISA kitinin prospektusu dikkate alınarak gerçekleştirildi. Liyofilize halde bulunan standart 1 mL standart dilüenti eklendikten sonra seri dilüsyon yapılarak farklı konsantrasyonlarda standartlar elde edildi. 100 µL standart ve hasta numuneleri plate kuyucuklarına konuldu. 37°C’ de 80 dk’ lık inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra 3 kere yıkama yapıldı. Çalışma boyunca bütün yıkamalar 200 µL yıkama solüsyonu ile yapıldı. Standart, hasta ve kör kuyucuklarına 100 µL biyotinle işaretlenmiş antikor eklendi. 37°C’ de 50 dk’ lık inkübasyon sonrası plate yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı. Kuyucuklara 100 µL HRP-streptavidin konjugat eklendi. 37°C’ de 50 dk’ lık inkübasyondan sonra plate 3 defa yıkandı. Bütün kuyucuklara 90 µL TMB substrat eklendikten sonra 20-30 dk boyunca 37°C’ de ve karanlık ortamda inkübe edildi.

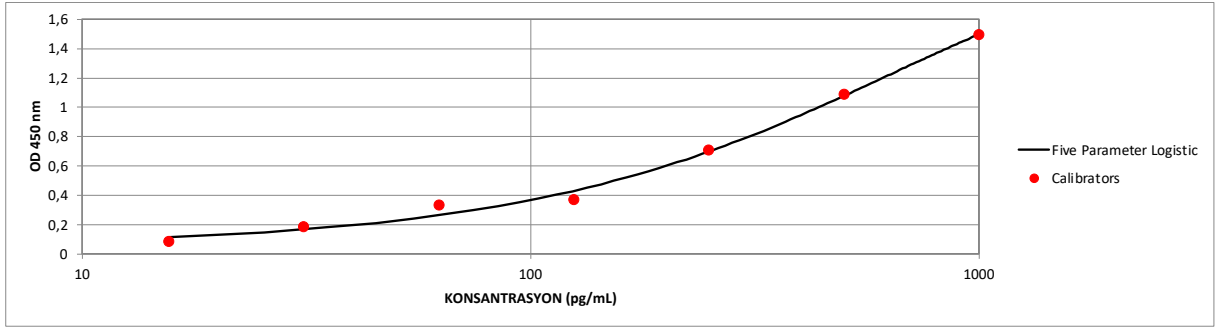
Uygun renk değişimi elde edildikten sonra 50 µL stop solüsyonu eklendi. 450 nm dalga boyunda okuma gerçekleştirildi. Standartların absorbans değerleri kullanılarak çizilen standart eğrisinden numune konsantrasyonları hesaplandı (Şekil 3.4) (Gottschalk & Dunn, 2005a, 2005b).



A

$$y = 1.763779 + (-0.140503 - 1.763779)/(1 + (x/139486300)^{0.628012})^{2660.082}$$

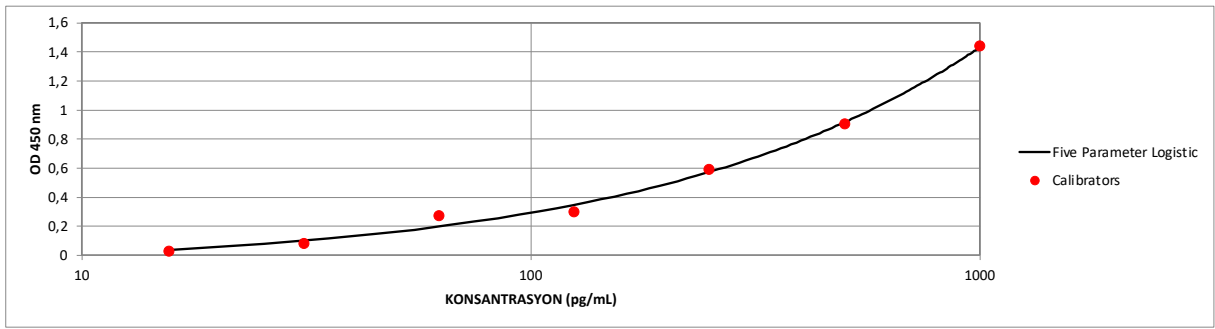
$$R^2 = 0,9873$$



**B**

$$y = 1.897814 + (0.05345388 - 1.897814)/(1 + (x/32687720)^{0.911923})^{19982.94}$$

$$R^2 = 0,9942$$



**C**

$$y = 6935.842 + (-0.08316246 - 6935.842)/(1 + (x/82907.89)^{0.6159374})^{0.00342963}$$

$$R^2 = 0,9942$$

*Şekil 3.5. İrisine ait konsantrasyon absorbans standart eğrileri*

*(A: 1.plate, B: 2. plate, C: 3. Plate)*

### 3.2.5 Diğer Analizler

Tam kan sayımı Sysmex XN-1000, HbA1c Premier hb9210 otoanalizörü ile çalışıldı. Serum örneklerinde trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL, CRP, glukoz, üre, kreatinin testleri Roche Cobas 8000 c702 otoanalizöründe Roche firmasının kit, kalibrasyon ve kontrolleri kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı. Serum örneklerinde insülin, yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T, IL-6 Roche Cobas 8000 e801 otoanalizöründe Roche firmasının kit, kalibrasyon ve kontrolleri kullanılarak elektrokemilüminesans immun analiz yöntemi ile çalışıldı. Tüm değişkenlere ait birimler Tablo 3.2' de toplu olarak verilmiştir.

Tablo 3.2 Ölçümü yapılan değişkenlere ait birimler

Değişken	Birim	Değişken	Birim
Hb düzeyi	g/dL	Üre	mg/dL
Eritrosit sayısı	$10^6/\mu\text{L}$	Kreatinin	mg/dL
Lökosit sayısı	$10^3/\mu\text{L}$	Trigliserit	mg/dL
Lenfosit sayısı	$10^3/\mu\text{L}$	Total kolesterol	mg/dL
Nötrofil sayısı	$10^3/\mu\text{L}$	HDL	mg/dL
Trombosit sayısı	$10^3/\mu\text{L}$	LDL	mg/dL
Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV)	fL	CRP	mg/L
Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)	%	İnsülin	mU/L
Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)	fL	hs-cTnT	ng/L
Trombosit Dağılım Genişliği (PDW)	%	IL-6	pg/mL
HbA1c	%	Adiponektin	ng/mL
IG sayısı	$10^3/\mu\text{L}$	FABP4	ng/mL
NRBC sayısı	$10^3/\mu\text{L}$	FSTL1	ng/mL
Glukoz	mg/dL	İrisin	ng/mL

### 3.3 Veri Analizi-İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v26.0, Graphpad Prism v10 ve v8, Jamovi v2.3.28 paket programları kullanılarak yapılmıştır.

Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), ortalama (ort.), standart sapma (SS), ortanca, minimum-maksimum olarak belirtilmiştir. Normal dağılıma uygun parametrelerde ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyen parametrelerde ortanca (çeyrekler açıklığı) değer olarak merkezi eğilim ve dağılım ölçüleri belirtilmiştir.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ve Bonferroni Düzeltmesi kullanılmıştır.

Sürekli değişkenler, Shapiro-Wilk testleri ile yapılan normallik değerlendirmesine göre normal dağılıma uymadığı için nonparametrik testler (Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi) ile karşılaştırılmıştır. Yaş değerleri normal dağılım gösterdiğinden One-way ANOVA testi ile analiz edilmiştir.

Üç ve daha fazla bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını saptamaya yönelik Dunn's test, Tukey test ve Bonferroni Düzeltmesi uygulanmıştır.

Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon katsayısına göre ilişki durumu Tablo 3.3' te sunulmuştur (Selvanathan vd., 2020).

*Tablo 3.3. Korelasyon katsayısına göre ilişki durumu*

<b>Korelasyon Katsayısı</b>	<b>İlişki Durumu</b>
$0 < r \leq 0,19$	Çok zayıf ilişki
$0,2 \leq r \leq 0,39$	Zayıf ilişki
$0,4 \leq r \leq 0,59$	Orta ilişki
$0,6 \leq r \leq 0,79$	Güçlü ilişki
$0,8 \leq r \leq 1,0$	Çok güçlü ilişki

Koroner arter hastalığı üzerine bağımsız etkili faktörleri saptamaya yönelik ve metabolik sendroma etkisini diğer faktörlerle birlikte değerlendirebilmek için araştırılan parametreler ile binary lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Yapılan tüm testler için iki kuyruklu istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

#### 4 BULGULAR

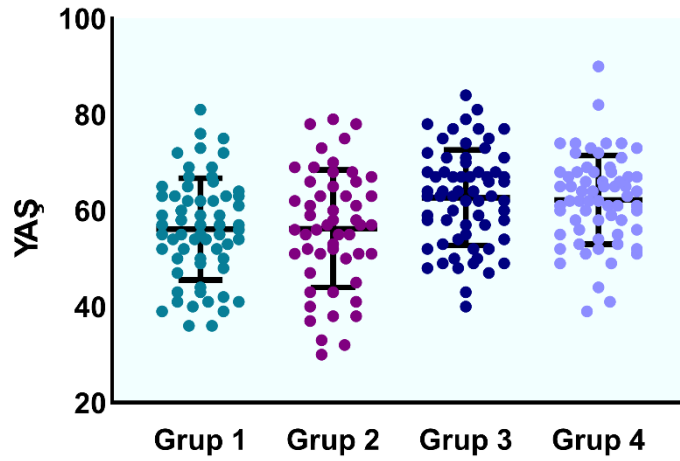
Çalışma grubu bireylerin koroner arter hastalığı ve metabolik sendrom değerlendirmelerine göre 4'e ayrılmıştır. Koroner arter hastalığı veya metabolik sendromu olmayan hastalar kontrol grubu olup Grup 1 (n=62) olarak sınıflandırılmıştır. Metabolik sendromu bulunan ama koroner arter hastalığı bulunmayan hastalar Grup 2 (n=52), koroner arter hastalığına sahip ama metabolik sendromu bulunmayan hastalar Grup 3 (n=65) olarak belirlenmiştir. Hem koroner arter hastalığı hem metabolik sendromu olan hastalar Grup 4 (n=64) olarak değerlendirilmiştir.

Kontrol grubunun (Grup 1) yaş ortalaması  $56,2 \pm 10,6$  iken Grup 2' nin  $56,2 \pm 12,2$ , Grup 3' ün  $62,7 \pm 9,9$  ve Grup 4' ün  $62,3 \pm 9,2$  olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.1).

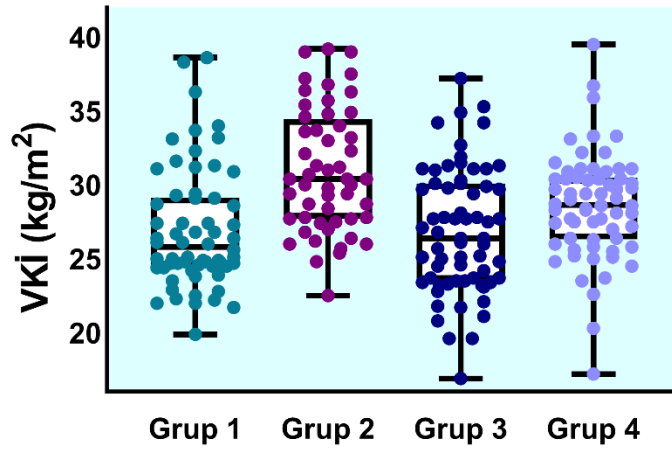
Tablo 4.1. Çalışma gruplarındaki bireylerin yaşlarının değerlendirilmesi

GRUPLAR	YAŞ	
	Ortalama± SS	Ortanca (25- 75. persentil)
GRUP 1 (n=62)	$56,2 \pm 10,6$	56,5 (49,75- 63)
GRUP 2 (n=52)	$56,2 \pm 12,2$	57 (50,25- 65,75)
GRUP 3 (n=65)	$62,7 \pm 9,9$	63 (54,50- 69)
GRUP 4 (n=64)	$62,3 \pm 9,2$	62,5 (56- 68)
p: 0,0001 <sup>a</sup>		
GRUPLAR	YAŞ	
	Ortalama± SS	Ortanca (25- 75. persentil)
Kontrol grubu (GRUP 1)	$56,2 \pm 10,6$	56,5 (49,75- 63)
Hasta grupları (GRUP 2, 3, 4)	$60,7 \pm 10,74$	62 (53-68)
Toplam (n=243)	$59,5 \pm 10,9$	60 (52-67)
p: 0,0045 <sup>b</sup>		

Min-maks: minimum- maksimum, SS: standart sapma, p=anlamlılık düzeyi, <sup>a</sup> ANOVA testi, <sup>b</sup>Bağımsız örneklem t testi

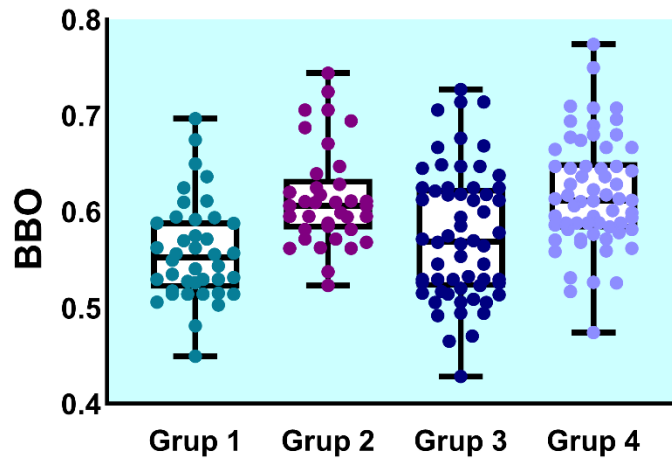


Şekil 4.1. Gruplara Göre Çalışmaya Katılan Bireylerin Yaşları



Şekil 4.2. Gruplara Göre Çalışmaya Katılan Bireylerin Vücut Kitle İndeks Değerleri

Kontrol grubunun vücut kitle indeksleri 25,8 (24,5- 29,2) iken 2. Grupta 30,4 (27,7 -34,5) 3. Grupta 26,4 (23,5- 30,1) 4. Grupta 28,65 (26,3- 30,5) olarak belirlenmiştir (Tablo 4.2). Metabolik sendromu olan 2. ve 4. Grubun vücut kitle indeksleri 1. ve 3. Gruba göre yüksektir ( $p < 0,0001$ ).



Şekil 4.3. Gruplara Göre Çalışmaya Katılan Bireylerin Bel Çevrelerinin Boya Oranları

1. grubun bel çevrelerinin boy çevresine oranı (BBO) 0,55 (0,52- 0,59), 2. Grubun 0,60 (0,58- 0,63), 3. Grubun 0,57 (0,52- 0,63) ve 4. Grubun 0,61 (0,58- 0,65) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.2). Metabolik sendromu olan 2. ve 4. Grubun bel çevrelerinin boy çevresine oranı 1. ve 3. Gruba göre yüksektir ( $p<0,0001$ ).

Çalışmaya katılan bireylerin sigara içme oranları Grup1' de %37, Grup 2' de %27,5, Grup 3' te %32,2 ve Grup 4' te %35 olup gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Gruplara göre diyabetik hasta oranı 1. Grupta %8,1, 2. Grupta %55,8, 3. Grupta %13,8 ve 4. Grupta %65,6' dır. Hipertansif hasta oranı 1. Grupta %32,3 ve 3. Grupta %38,5 olup 2. Ve 4. Grupta sırasıyla %67,3 ve %70,3 olup anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışma gruplarına göre hastaların özellikleri

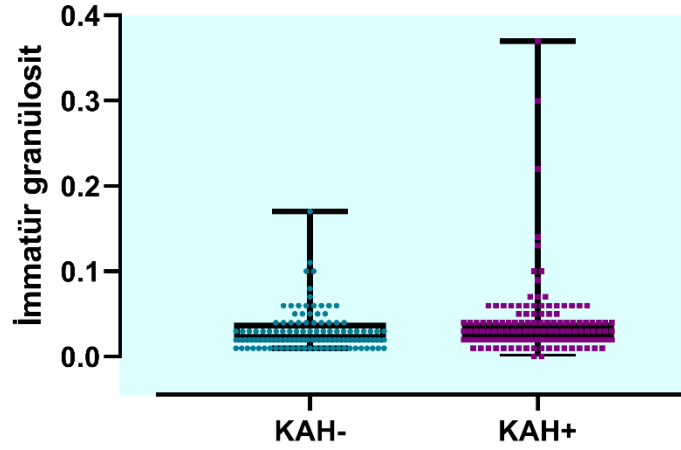
	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	p değeri
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,05 (24,4- 29,7)	30,2 (27,7 -34,2)	26,1 (23,5- 30)	28,7 (26,4- 30,5)	<0,0001 <sup>b</sup>
<b>Bel çevresi (cm)</b>	96,5 (90-100)	100 (100-110)	98 (90-105)	103,5 (100-110)	<0,0001 <sup>b</sup>
<b>BBO</b>	0,55 (0,52- 0,59)	0,60 (0,58- 0,64)	0,56 (0,52- 0,63)	0,61 (0,58- 0,65)	<0,0001 <sup>b</sup>
<b>Sigara kullanımı</b>	20 (%37)	11 (%27,5)	19 (%32,2)	21 (%35)	0,788 <sup>a</sup>
<b>DM varlığı</b>	5 (%8,1)	29 (%55,8)	9 (%13,8)	42 (%65,6)	<0,0001 <sup>a</sup>
<b>HT varlığı</b>	20 (%32,3)	35 (%67,3)	25 (%38,5)	45 (%70,3)	<0,0001 <sup>a</sup>

VKİ: Vücut kitle indeksi, BBO: Bel çevresinin boya oranı, <sup>a</sup>: Pearson ki kare testi, <sup>b</sup>:Kruskal Wallis Testi, p=anlamlılık düzeyi

Tablo 4.3. Çalışma gruplarına göre hastaların hemogram tetkik sonuçları

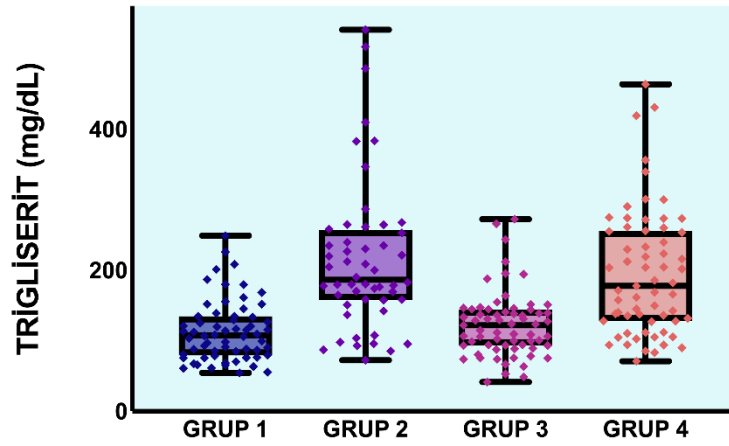
	<b>GRUP 1</b>	<b>GRUP 2</b>	<b>GRUP 3</b>	<b>GRUP 4</b>	<b>p değeri<sup>a</sup></b>
<b>Hb düzeyi (g/dL)</b>	15,20 (13,4-15,9)	15,1 (14,3- 16,2)	15,0 (13,9- 15,7)	14,7 (13,4- 15,5)	0,16
<b>Eritrosit sayısı</b>	4,97 (4,65- 5,22)	5,14 (4,83- 5,46)	5,01 (4,71- 5,32)	4,98 (4,70- 5,29)	0,067
<b>Lökosit sayısı</b>	7,47 (6,43- 9,09)	8,37 (7,16- 9,63)	7,51 (6,49- 9,38)	8,64 (7,08- 10,13)	0,021
<b>Lenfosit sayısı</b>	2,28 (1,78- 2,69)	2,22 (1,83- 2,83)	2,05 (1,54- 2,56)	2,16 (1,74- 2,51)	0,42
<b>Nötrofil sayısı</b>	4,70 (3,58- 5,74)	5,04 (4,36- 5,71)	4,71 (4,02- 5,89)	5,46 (4,34- 6,64)	0,026
<b>Trombosit sayısı</b>	220 (192- 266)	261 (222- 300)	220 (191- 248)	236 (199- 265)	0,004
<b>MCV (fL)</b>	89,5 (87,7- 91,8)	87,7 (84,9- 90,7)	89,4 (87,1- 92,0)	87,5 (85- 90,7)	0,003
<b>RDW (%)</b>	13 (12,5- 13,7)	13,20 (12,78- 13,9)	13,20 (12,9- 13,7)	13,40 (12,88- 14,3)	0,12
<b>IG sayısı (10<sup>3</sup>/ µL)</b>	0,02 (0,01- 0,03)	0,03 (0,02- 0,04)	0,030 (0,02- 0,04)	0,040 (0,02- 0,053)	<0,001

Hb: Hemoglobin, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, IG: İmmatür Granülosit, <sup>a</sup>: Kruskal Wallis Testi, p=anlamlılık düzeyi



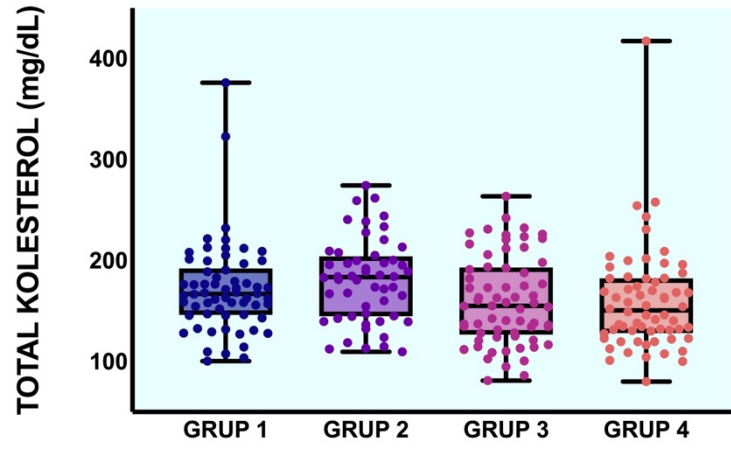
Şekil 4.4 Koroner Arter Hastalığı Durumuna Göre Bireylerin İmmatür Granülosit Seviyeleri

Koroner arter hastalığı olan hastalarda immatür granülosit seviyesi  $0,03 (0,02-0,04) 10^3/\mu\text{L}$  iken olmayan grupta  $0,02 (0,02- 0,04) 10^3/\mu\text{L}$  olarak bulunmuştur ( $p= 0,008$ ).



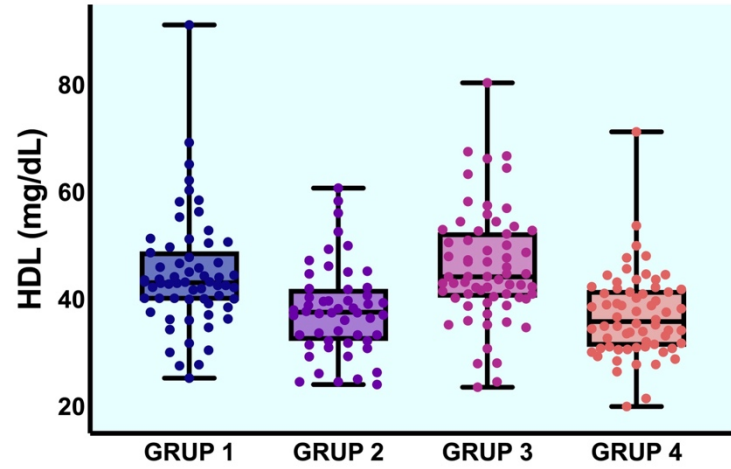
Şekil 4.5. Gruplara Göre Bireylerin Trigliserit Değerleri

Metabolik sendromu olan grupların (Grup 2 ve 4) serum trigliserit seviyeleri sırasıyla 186 (158- 257) ve 178 (128- 256) olup Grup 1 ve 3' e kıyasla (sırasıyla 107 (79,4- 135) ve 122 (93,4- 145)) anlamlı olarak yüksektir ( $<0,0001$ ).



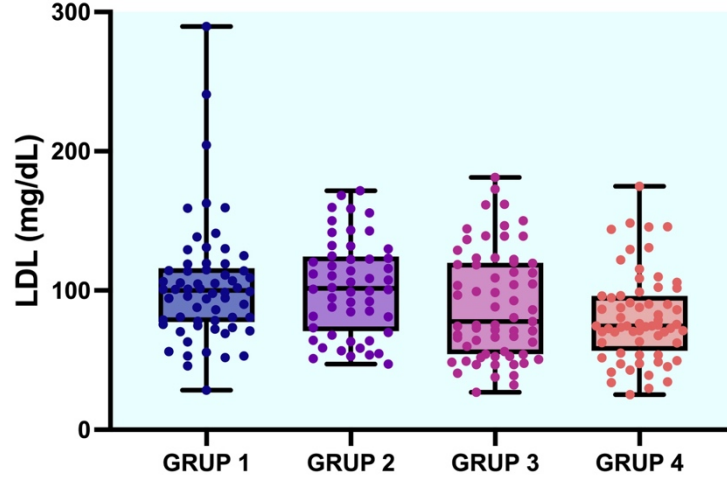
Şekil 4.6. Gruplara Göre Bireylerin Total Kolesterol Seviyeleri

Çalışmaya katılan bireylerin total kolesterol seviyeleri Grup 1’ de 166 (146- 192), Grup 2’ de 183 (145- 204), Grup 3’ te 155 (127- 193) ve Grup 4’ te 150 (128- 182)’ dir (Tablo 4.4).



Şekil 4.7. Gruplara Göre Bireylerin HDL Seviyeleri

Metabolik sendromu olan grupların (Grup 2 ve 4) serum HDL seviyeleri sırasıyla 37,65 (32,3- 42) ve 35,85 (31,2- 41,8) olup Grup 1 ve 3’ e kıyasla (sırasıyla 43,1 (39,8- 49) ve 44,2 (40,4- 52,5)) anlamlı olarak düşüktür ( $<0,0001$ ).



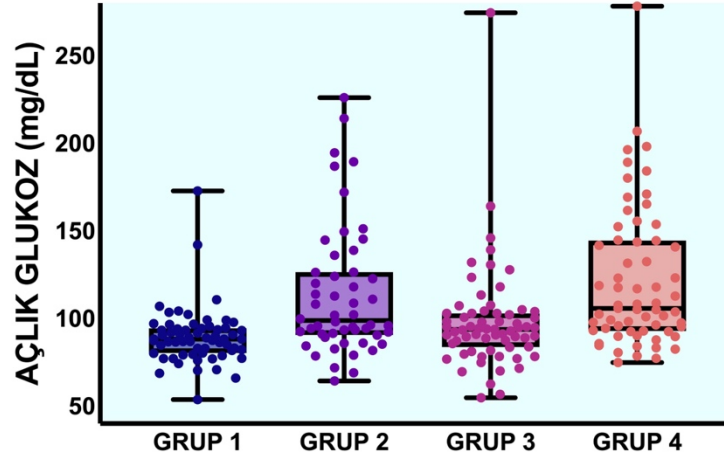
Şekil 4.8. Gruplara Göre Bireylerin LDL Düzeyleri

Çalışmaya katılan bireylerin LDL seviyeleri 1. Grupta 100 (77,4- 116), 2. Grupta 101,6 (70,7- 124), 3. Grupta 77,76 (54,2- 120) ve 4. Grupta 74,56 (56,8- 96,1) olarak ölçülmüştür (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Çalışma gruplarına göre hastaların lipit profili değerleri

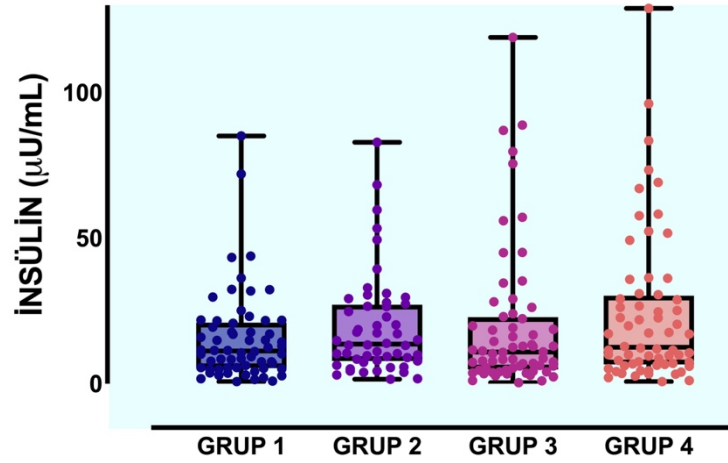
	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	p değeri
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	107 (79,4- 135)	186 (158- 257)	122 (93,4- 145)	178 (128- 256)	<0,0001 <sup>a</sup>
<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	166 (146- 192)	183 (145- 204)	155 (127- 193)	150 (128- 182)	0,0069 <sup>a</sup>
<b>HDL (mg/dL)</b>	43,1 (39,8- 49)	37,65 (32,3- 42)	44,2 (40,4- 52,5)	35,85 (31,2- 41,8)	<0,0001 <sup>a</sup>
<b>LDL (mg/dL)</b>	100 (77,4- 116)	101,6 (70,7- 124)	77,76 (54,2- 120)	74,56 (56,8- 96,1)	0,001 <sup>a</sup>

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, <sup>a</sup> : Kruskal Wallis Testi, p=anlamlılık düzeyi



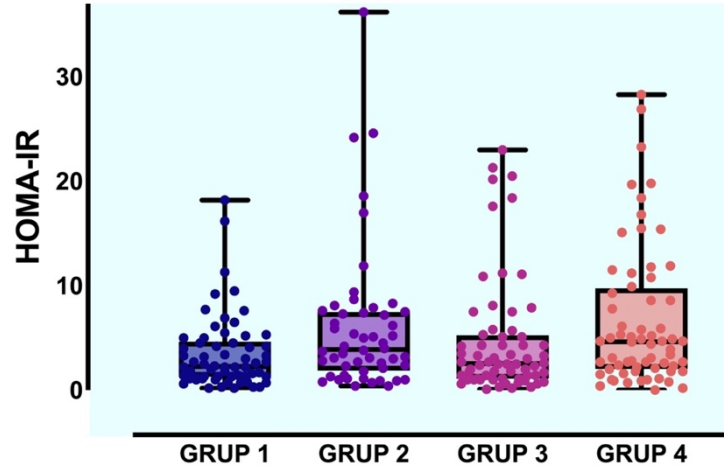
Şekil 4.9. Çalışma gruplarına göre hastaların açlık serum glukoz sonuçları

Çalışmaya katılan bireylerin açlık glukoz seviyeleri 1. Grupta 88,2 (80,25- 94,4), 2. Grupta 98,95 (90,6- 127), 3. Grupta 93,8 (83,7- 103) ve 4. Grupta 105,7 (93- 144) olarak ölçülmüştür (Tablo 4.5).



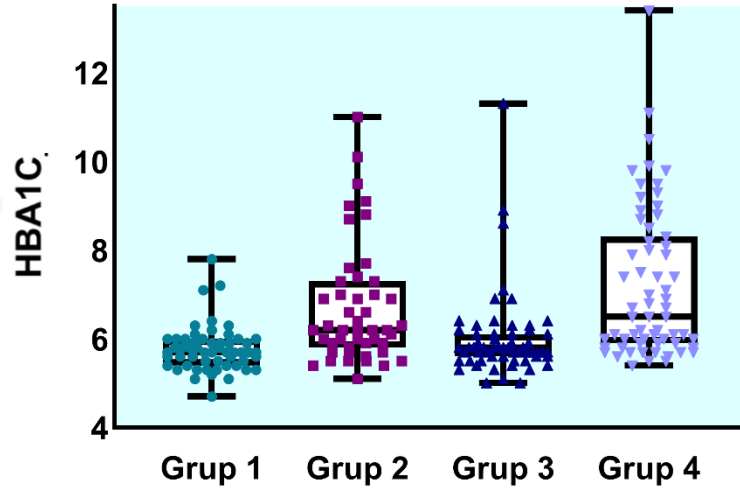
Şekil 4.10. Çalışma gruplarına göre hastaların açlık insülin seviyeleri

Çalışmaya katılan bireylerin insülin değerleri Grup 1' de 11,3 (5,44- 21), Grup 2' de 13,65 (7,89- 27,2), Grup 3' te 10,9 (4,95- 22,9) ve Grup 4' te 12,55 (6,71- 30,3) olup gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır (Tablo 4.5).



Şekil 4.11. Çalışma gruplarına göre hastaların HOMA-IR sonuçları

Çalışmaya katılan hastaların insülin direncini belirlemek için hesaplanan HOMA-IR değerleri 1. Grupta 2,25 (1,28- 4,63), 2. Grupta 3,9 (1,88- 7,48), 3. Grupta 2,55 (1,1- 5,25) ve 4. Grupta 4,65 (2,03- 9,75) olup sadece 1-4. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı ( $p= 0,02$ ) bir fark bulunmaktadır (Tablo 4.5).



Şekil 4.12. Gruplara göre bireylerin HbA1c düzeyleri

Metabolik sendromu olan grupların (Grup 2 ve 4) HbA1c seviyeleri sırasıyla 6,2 (5,8- 7,3) ve 6,5 (5,9- 8,3) olup Grup 1 ve 3' e kıyasla (sırasıyla 5,7 (5,4- 6) ve 5,8 (5,6- 6,1) anlamlı olarak yüksektir ( $<0,0001$ ).

Tablo 4.5. Çalışma gruplarına göre hastaların glukoz metabolizması ile ilişkili tetkik sonuçları

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	p değeri
<b>Açlık glukoz (mg/dL)</b>	88,2 (80,25- 94,4)	98,95 (90,6- 127)	93,8 (83,7- 103)	105,7 (93- 144)	<0,0001 <sup>a</sup>
<b>Açlık insülin (mU/L)</b>	11,3 (5,44- 21)	13,65 (7,89- 27,2)	10,9 (4,95- 22,9)	12,55 (6,71- 30,3)	0,2464 <sup>a</sup>
<b>HOMA-IR</b>	2,25 (1,28- 4,63)	3,9 (1,88- 7,48)	2,55 (1,1- 5,25)	4,65 (2,03- 9,75)	0,0083 <sup>a</sup>
<b>HbA1c (%)</b>	5,7 (5,4- 6)	6,2 (5,8- 7,3)	5,8 (5,6- 6,1)	6,5 (5,9- 8,3)	<0,0001 <sup>a</sup>
<b>DM varlığı</b>	5 (%8,1)	29 (%55,8)	9 (%13,8)	42 (%65,6)	<0,0001 <sup>b</sup>

**HOMA-IR:** Homeostasis model assessment index, **DM:** Diabetes Mellitus, <sup>a</sup> : Kruskal Wallis Testi

<sup>b</sup>: Pearson ki kare testi, p=anlamlılık düzeyi

Çalışma grubunun böbrek fonksiyon testleri serum üre ve kreatinin seviyeleri değerlendirilmiştir. Kreatinin seviyeleri için gruplar arasında fark saptanmamıştır. Üre seviyeleri 3. Grupta (33,9 (29,4- 40,1)) 1 ve 2. Gruptan istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla p=0,001 ve 0,03) yüksektir.

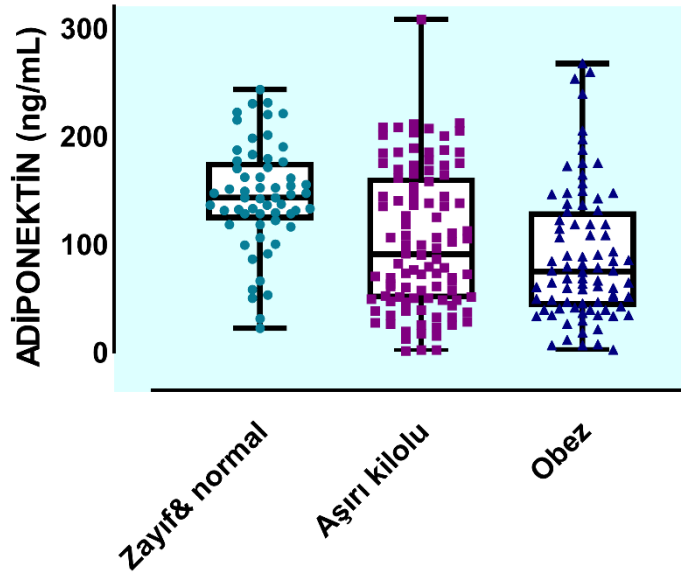
CRP 1. Grupta 2,03 (1,07- 4,76), 2. Grupta 2,27 (1,18- 6,24), 3. Grupta 1,68 (0,8- 5,78) ve 4. Grupta 2,76 (1,27- 5,36) mg/L olarak ölçülmüştür.

Gruplar arasında IL-6 ve yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T seviyeleri arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Çalışma gruplarına göre hastaların diğer tetkik sonuçları

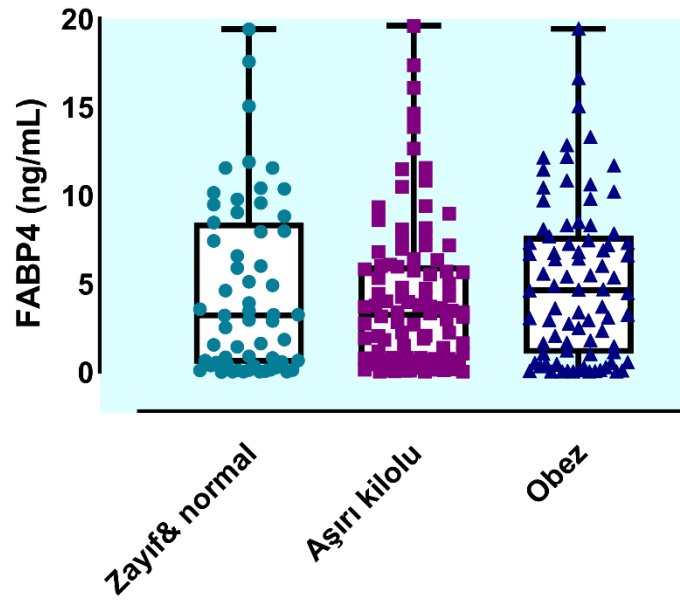
	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	p değeri
<b>Üre (mg/dL)</b>	28,8 (23,5- 32,1)	28,65 (23,9- 35,7)	33,9 (29,4- 40,1)	32,5 (25,9- 38,8)	0,0007 <sup>a</sup>
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,875 (0,82- 1,04)	0,935 (0,82- 0,99)	0,95 (0,83- 1,1)	0,925 (0,83- 1,03)	0,5131 <sup>a</sup>
<b>CRP (mg/L)</b>	2,03 (1,07- 4,76)	2,27 (1,18- 6,24)	1,68 (0,8- 5,78)	2,76 (1,27- 5,36)	0,5146 <sup>a</sup>
<b>IL-6 (pg/mL)</b>	2,15 (1,5- 7,9)	2,6 (1,5- 5)	2,7 (1,5- 7,6)	3,15 (1,5- 6,95)	0,8965 <sup>a</sup>
<b>hs-cTnT (ng/L)</b>	6,09 (4,12- 8,83)	6,24 (4,65-11,7)	6,21 (5,06- 12,9)	8,055 (5,79- 13,5)	0,1079 <sup>a</sup>

CRP: C Reaktif Protein, IL-6: İnterlökin 6, hs-cTnT: Yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin T,  
<sup>a</sup>: Kruskal Wallis Testi, p=anlamlılık düzeyi



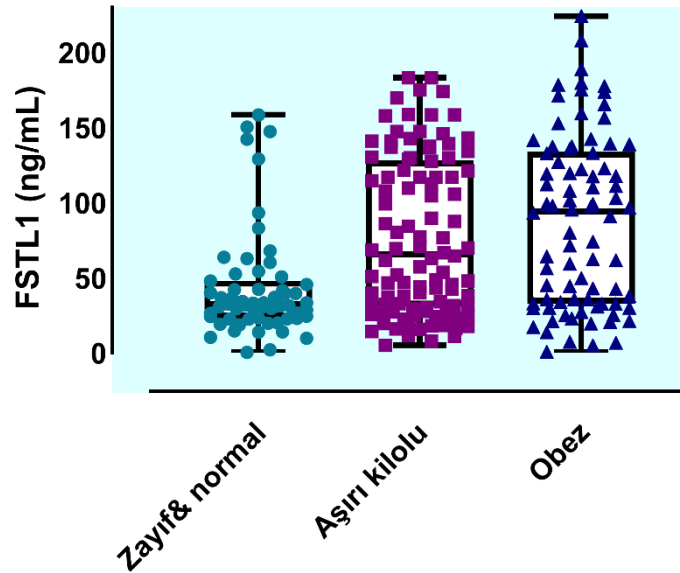
Şekil 4.13. Vücut kitle indeksine göre hastaların adiponektin düzeyleri

Aşırı kilolu ve obez bireylerin adiponektin seviyelerinde birbirlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte zayıf & normal bireylere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p <0,0001) (Tablo 4.7).



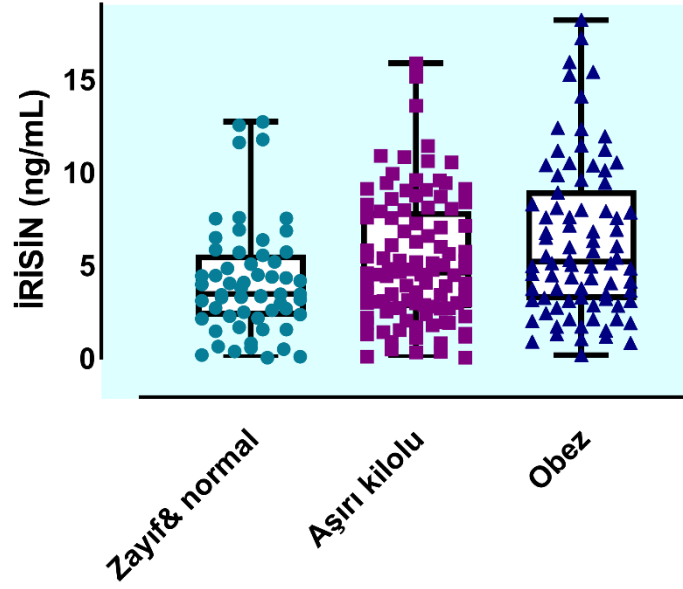
Şekil 4.14. Vücut kitle indeksine göre hastaların FABP4 düzeyleri

Çalışmadaki bireylerden zayıf & normal VKİ' ne sahip olanların FABP4 seviyeleri 3,2 (0,48- 8,46) olup aşırı kilolu olanlar (3,24 (0,65- 6,03)) ve obez bireylerin FABP4 seviyelerine göre (4,63 (1,03- 7,72)) farklılık göstermemiştir ( $p= 0,356$ ).



Şekil 4.15. Vücut kitle indeksine göre hastaların FSTL1 düzeyleri

Zayıf & normal bireylerle kıyaslandığında aşırı kilolu bireylerin serum FSTL1 seviyeleri 65,7 (30,9- 128) ve obez bireylerin serum FSTL1 seviyeleri 94,3 (32,9- 133) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Sırasıyla  $p=0,0003$  ve  $p <0,0001$ ). Aşırı kilolu ve obez grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.



Şekil 4.16. Vücut kitle indeksine göre hastaların irisin düzeyleri

Çalışmaya katılan VKİ' ne göre normal ve zayıf olan bireylerin serum irisin seviyeleri 3,44 (2,28- 5,57) iken aşırı kilolu bireylerde 4,6 (2,68- 7,91) ve obez bireylerde 5,19 (3,1- 9,03) olarak ölçülmüştür. Normal ve zayıf bireyler ile obez bireylerin seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,0044$ ) (Tablo 4.7).

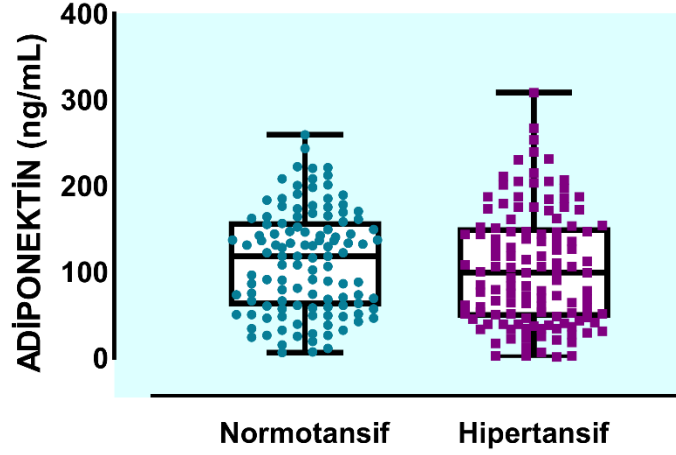
Tablo 4.7. Vücut kitle indeksine göre hastaların adiponektin, FABP4, FSTL1, irisin değerleri

	Adiponektin	FABP4	FSTL1	İrisin
<b>Zayıf veya normal</b> (VKİ<25 kg/m <sup>2</sup> ) (n=59)	143 (122- 176)	3,2 (0,48- 8,46)	32,6 (23,1- 48)	3,44 (2,28- 5,57)
<b>Aşırı kilolu</b> (VKİ 25-29,9 kg/m <sup>2</sup> ) (n=102)	90,5 (48,8- 162)	3,24 (0,65- 6,03)	65,7 (30,9- 128)	4,6 (2,68- 7,91)
<b>Obez</b> (VKİ> 30 kg/m <sup>2</sup> ) (n=82)	74,5 (41,8- 130)	4,63 (1,03- 7,72)	94,3 (32,9- 133)	5,19 (3,1- 9,03)
<b>p değeri <sup>a</sup></b>	<0,0001	0,356	<0,0001	0,0063

VKİ: Vücut kitle indeksi, <sup>a</sup>: Kruskal Wallis Testi,  $p$ =anlamlılık düzeyi

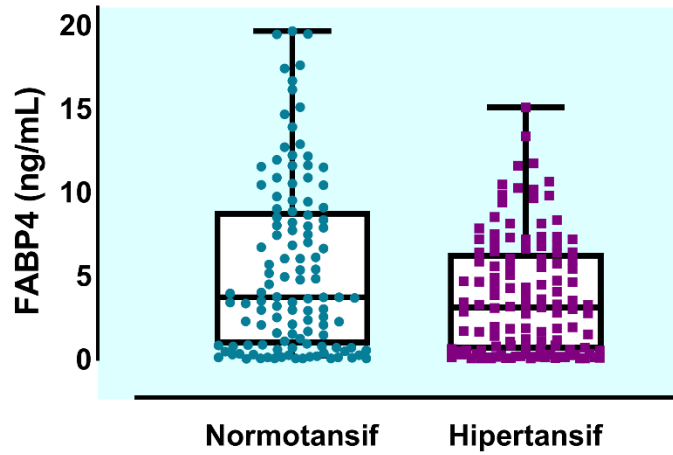
Çalışmaya dahil edilen bireylerin maksimum vücut kitle indeksi 39,5 olup morbid obez

sınıfından hasta bulunmamaktadır. Zayıf (VKİ<18,5) olan iki hasta normal (VKİ <25) olan hastalarla birlikte aynı grupta değerlendirilmiştir. Adiponektin, FSTL1 ve irisin seviyelerinin vücut kitle indeksine göre zayıf veya normal olan gruba göre diğer gruplarda farklı olduğu bulunmuştur.



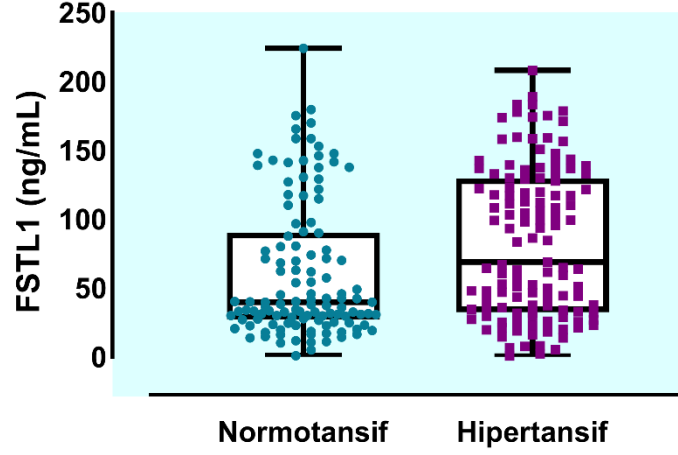
Şekil 4.17. Normotansif ve hipertansif hastaların serum adiponektin seviyeleri

Normotansif bireylerin adiponektin seviyeleri 118 (59,8-159), hipertansiyon tanısı olan bireylerin seviyeleri 99 (46,5-152) olup anlamlı bir fark gösterilememiştir (Tablo 4.8).



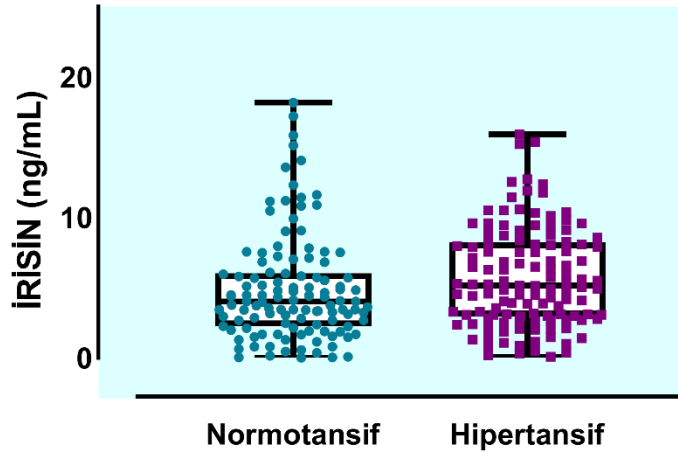
Şekil 4.18. Normotansif ve hipertansif hastaların serum FABP4 seviyeleri

Hipertansiyonu olan bireylerin FABP4 seviyeleri 3,08 (0,49- 6,36), normotansif bireylerin 3,69 (0,80- 8,86) ng/mL olarak ölçülmüştür (Tablo 4.8) (p=0,0236).



Şekil 4.19. Normotansif ve hipertansif hastaların serum FSTL1 seviyeleri

Normotansif bireylerin FSTL1 seviyeleri 36,7 (26,9- 90,1) iken hipertansif bireylerin FSTL1 seviyeleri 68,8 (32,4-130) ve anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,0026$ ) (Tablo 4.8).



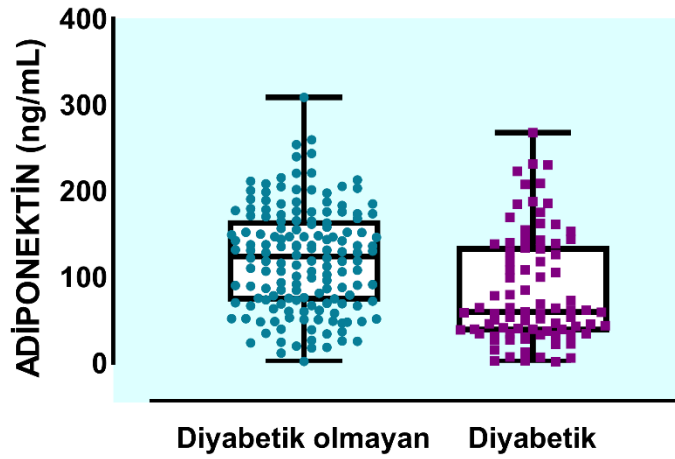
Şekil 4.20. Normotansif ve hipertansif hastaların serum irisin seviyeleri

Hipertansiyonu olan bireylerin irisin seviyeleri 5,15 (2,95- 8,22), normotansif bireylerin 4,02 (2,25- 6,02) ng/mL olarak ölçülmüştür ( $p= 0,028$ ) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hipertansiyon durumuna göre adiponektin, FABP4, FSTL1 ve irisin değerleri

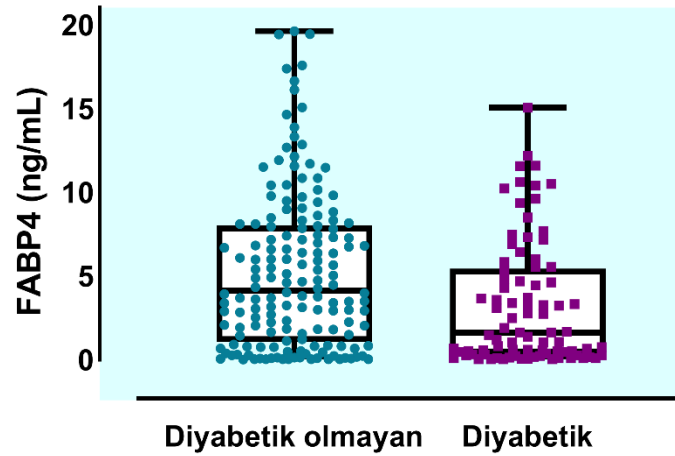
	Adiponektin	FABP4	FSTL1	İrisin
<b>Normotansif (n=118)</b>	118 (59,8-159)	3,69 (0,80- 8,86)	36,7 (26,9- 90,1)	4,02 (2,25- 6,02)
<b>Hipertansif (n=125)</b>	99 (46,5-152)	3,08 (0,49- 6,36)	68,8 (32,4-130)	5,15 (2,95- 8,22)
<b>p<sup>a</sup></b>	0,1864	0,0236	0,0026	0,028

<sup>a</sup> :Mann Whitney U Testi, p=anlamlılık düzeyi



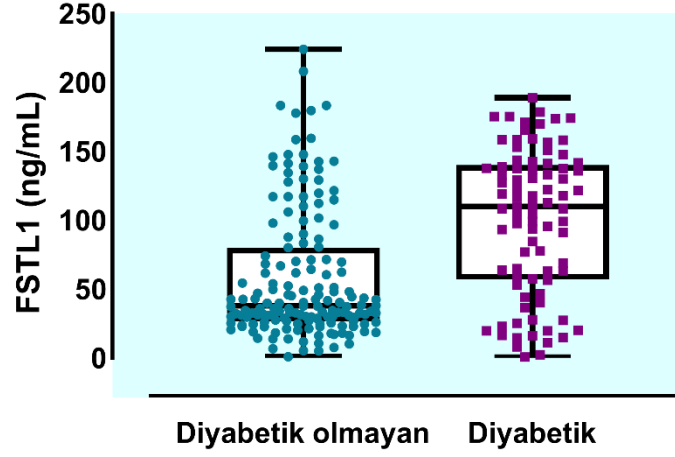
Şekil 4.21. Diyabetik olan ve olmayan hastaların serum adiponektin seviyeleri

Diyabetik olmayan bireylerin adiponektin seviyeleri 123 (71,3- 166) iken diyabetik bireylerin adiponektin seviyeleri 59 (35,4- 136) ve anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p < 0,0001$ ).



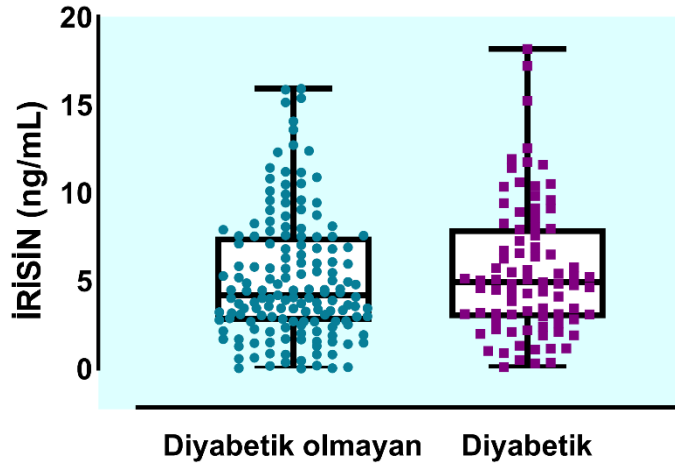
Şekil 4.22. Diyabetik olan ve olmayan hastaların serum FABP4 seviyeleri

Diyabetik olmayan bireylerin FABP4 seviyeleri 4,14 (1,06- 8) iken diyabetik bireylerin FABP4 seviyeleri 1,62 (0,31- 5,43) ve anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p=0,0009$ ).



Şekil 4.23. Diyabetik olan ve olmayan hastaların serum FSTL1 seviyeleri

Diyabeti olan bireylerin FSTL1 seviyeleri 110 (56,9- 140), diyabeti olmayan bireylerin 37,7 (26,7- 80) ng/mL olarak ölçülmüştür ( $p<0,0001$ ) (Tablo 4.9).



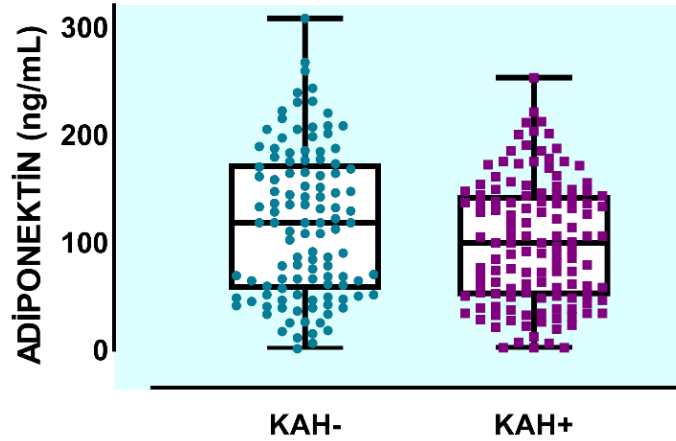
Şekil 4.24. Diyabetik olan ve olmayan hastaların serum irisin seviyeleri

Diyabeti olan bireylerin irisin seviyeleri 4,91 (2,88- 7,99), diyabeti olmayan bireylerin 4,16 (2,68- 7,51) ng/mL olarak ölçülmüş, anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Diabetes Mellitus durumuna göre adiponektin, FABP4, FSTL1, irisin değerleri

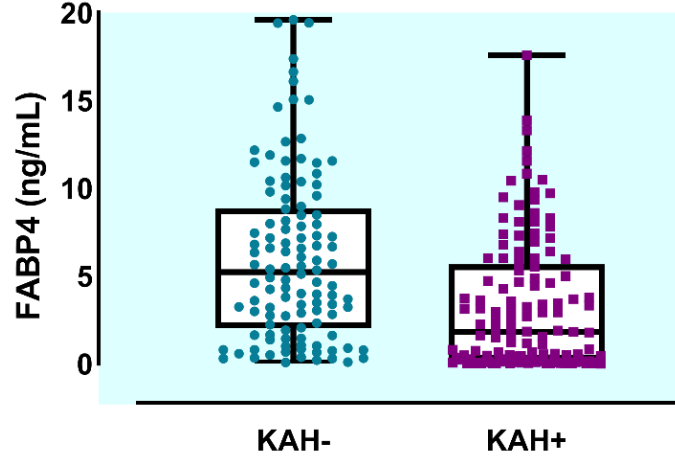
	Adiponektin	FABP4	FSTL1	İrisin
<b>Diyabetik olmayan (n= 158)</b>	123 (71,3- 166)	4,14 (1,06- 8)	37,7 (26,7- 80)	4,16 (2,68- 7,51)
<b>Diyabetik olan (n= 85)</b>	59 (35,4- 136)	1,62 (0,31- 5,43)	110 (56,9- 140)	4,91 (2,88- 7,99)
<b>p<sup>a</sup></b>	<0,0001	0,0009	<0,0001	0,3047

<sup>a</sup> :Mann Whitney U Testi, p=anlamlılık düzeyi



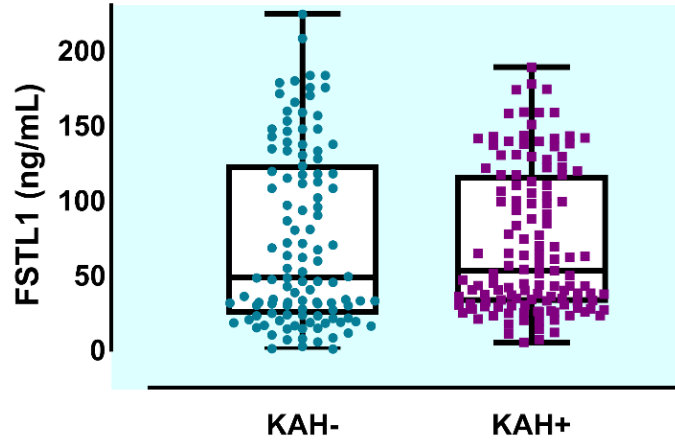
Şekil 4.25. Koroner Arter Hastalığı durumuna göre hastaların serum adiponektin seviyeleri

Koroner arter hastalığı olan bireylerin adiponektin seviyeleri 99 (2-253), koroner arter hastalığı olmayan bireylerin 118 (1-308) ng/mL olarak ölçülmüş, anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.10).



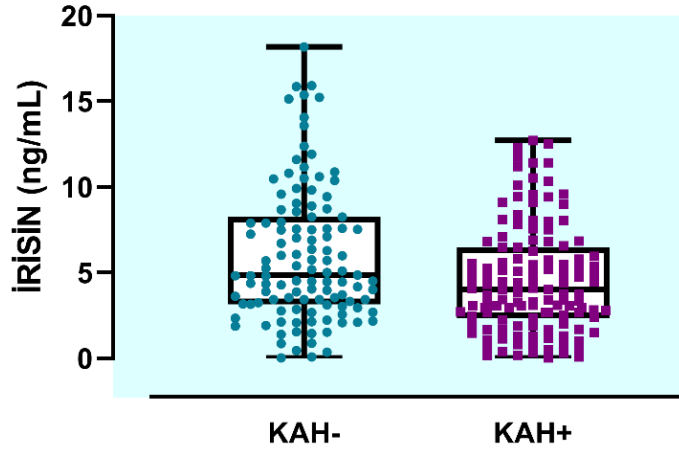
Şekil 4.26. Koroner Arter Hastalığı durumuna göre hastaların serum FABP4 seviyeleri

Koroner arter hastalığı olmayan bireylerin FABP4 seviyeleri 5,23 (0,09-19,6) iken koroner arter hastalığı olan bireylerin FABP4 seviyeleri 1,81 (0,01-17,6) ve anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p < 0,0001$ ) (Tablo 4.10).



Şekil 4.27. Koroner Arter Hastalığı durumuna göre hastaların serum FSTL1 seviyeleri

Koroner arter hastalığı olan bireylerin FSTL1 seviyeleri 52,8 (4,94- 189), koroner arter hastalığı olmayan bireylerin 52,8 (4,94- 189) ng/mL olarak ölçülmüş, anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.10).



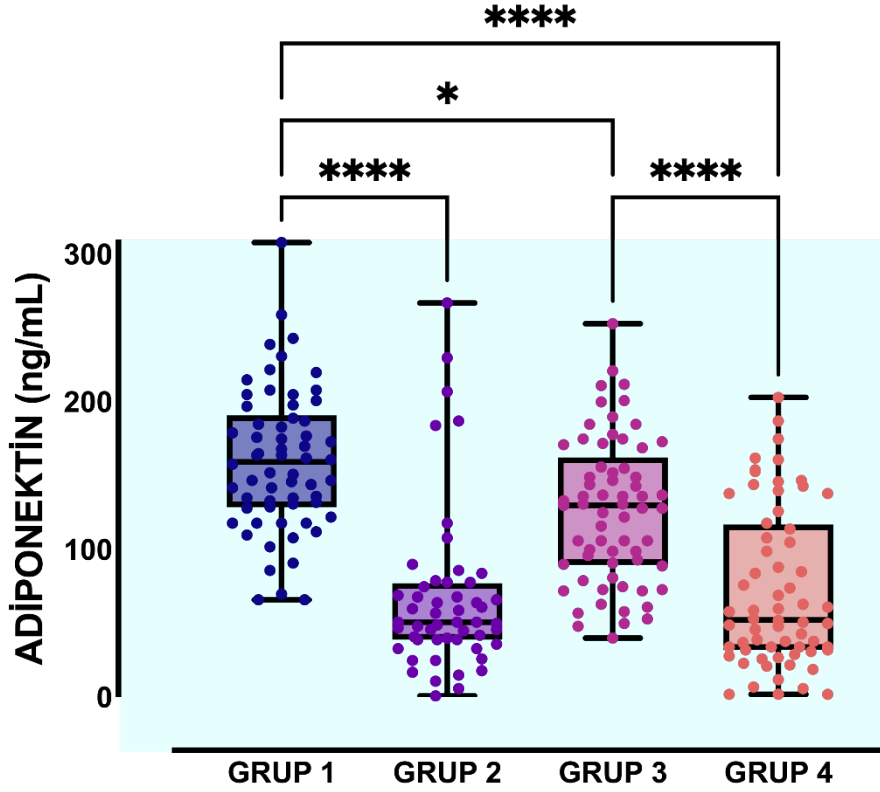
Şekil 4.28. Koroner Arter Hastalığı durumuna göre hastaların serum irisin seviyeleri

Koroner arter hastalığı olmayan bireylerin irisin seviyeleri 4,85 (0,03- 18,2) iken koroner arter hastalığı olan bireylerin irisin seviyeleri 4,03 (0,03- 12,7) ve istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p= 0,0072$ ) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hastaların koroner arter hastalığı varlığına göre adiponektin, FABP4, FSTL1 ve irisin değerleri

	<b>Adiponektin</b>	<b>FABP4</b>	<b>FSTL1</b>	<b>İrisin</b>
<b>KAH olmayan (n= 114)</b>	118 (55,5- 174)	5,23 (2,03-8,86)	48,5 (23,3- 124)	4,85 (3,15- 8,26)
<b>KAH olan (n= 129)</b>	99 (50-144)	1,81 (0,19-5,68)	52,8 (31,4- 117)	4,03 (2,36- 6,49)
<b>p<sup>a</sup></b>	0,0578	<0,0001	0,5609	0,0072

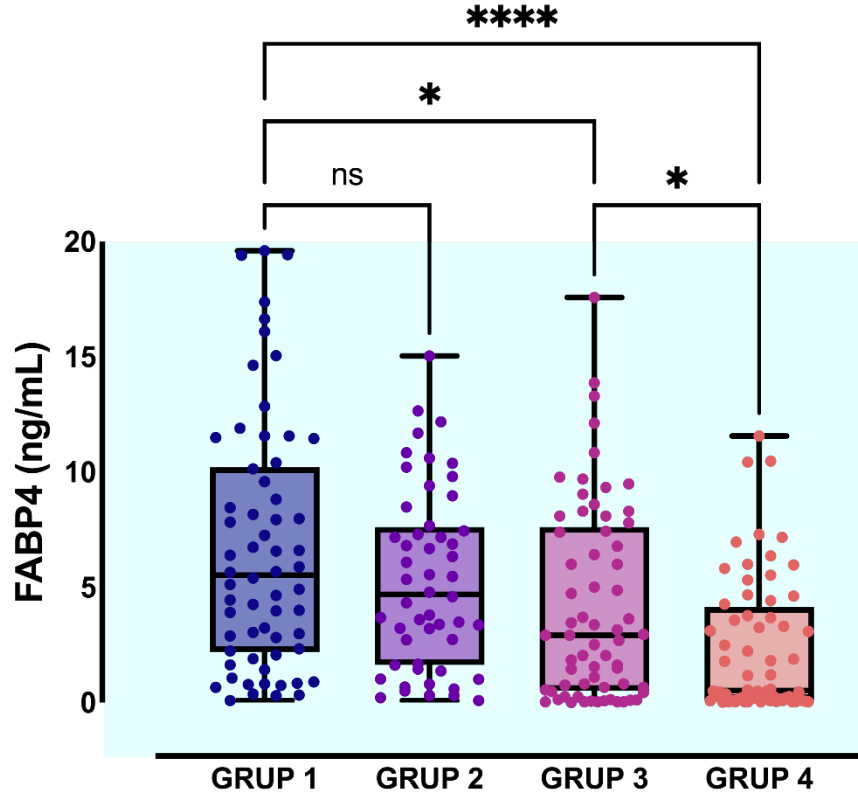
<sup>a</sup> :Mann Whitney U Testi,  $p$ =anlamlılık düzeyi



Şekil 4.29. Çalışma gruplarına göre hastaların adiponektin değerleri

Grup 1 (kontrol grubu) serum adiponektin seviyeleri 160 (129-191) olup diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur ( $p < 0,0001$ ). Koroner arter hastalığı olan gruplarda (Grup 3 ve 4) adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla 130 (89,5-163) ve 52,5 (32-117), p değerleri sırasıyla 0,0305 ve  $< 0,0001$ )

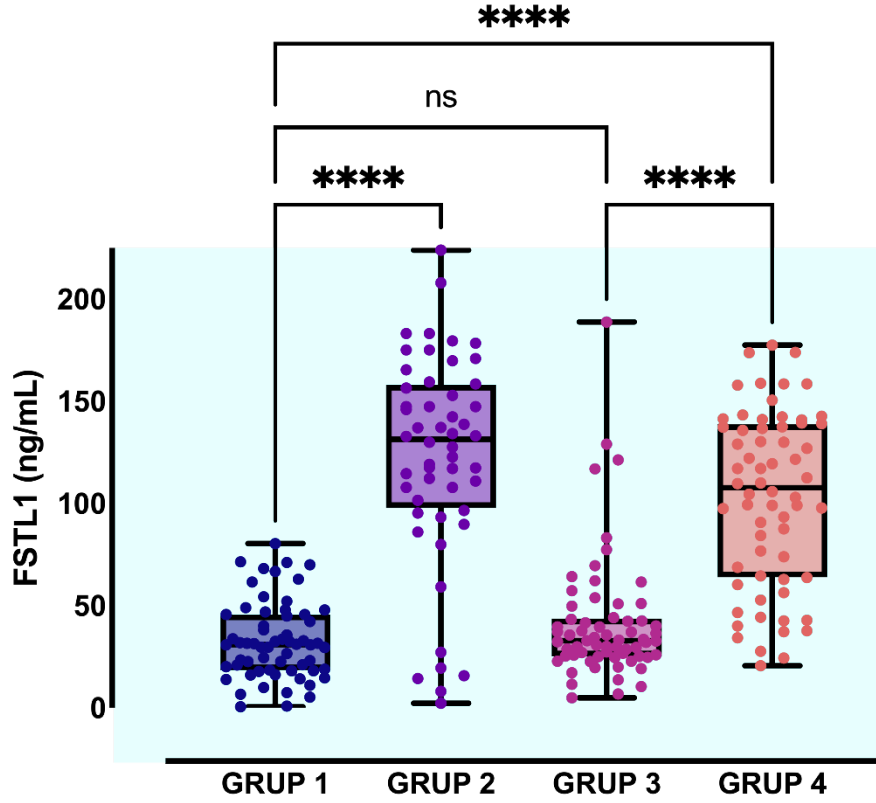
Koroner arter hastalığı olmayan gruplardan metabolik sendromu negatif olan Grup1 ile metabolik sendromu olan Grup 2 (51 (39- 77,3)) bireylerin arasında anlamlı düşüklük saptanmıştır ( $p < 0,0001$ ). Koroner arter hastalığı olan gruplardan metabolik sendromu negatif olan Grup3 ile metabolik sendromu pozitif olan Grup 4 (bireylerin arasında anlamlı düşüklük saptanmıştır ( $p < 0,0001$ ) (Tablo 4.11).



Şekil 4.30 Çalışma gruplarına göre hastaların FABP4 değerleri

Grup 1 (kontrol grubu) serum FABP4 seviyeleri 5,53 (2,19- 10,2) olup diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur ( $p < 0,0001$ ). Koroner arter hastalığı olan gruplarda (Grup 3 ve 4) FABP4 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla 2,93 (0,51- 7,62) ve 0,53 (0,1- 4,15), p değerleri sırasıyla 0,0102 ve  $< 0,0001$ ).

Koroner arter hastalığı olmayan gruplardan metabolik sendromu negatif olan Grup1 ile metabolik sendromu olan Grup 2 (4,69 (1,64- 7,62)) bireylerin arasında anlamlı fark gösterilememiştir. Ancak koroner arter hastalığı olan gruplardan metabolik sendromu negatif olan Grup 3 ile metabolik sendromu pozitif olan Grup 4 bireylerin arasında anlamlı düşüklük saptanmıştır (0,0306) (Tablo 4.11).

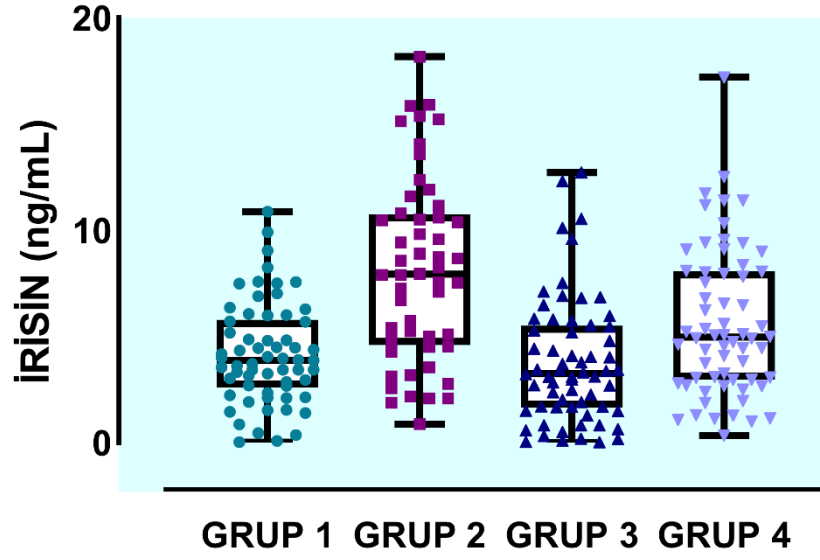


Şekil 4.31. Çalışma gruplarına göre hastaların FSTL1 değerleri

Çalışmaya katılan bireylerin FSTL1 düzeyleri Grup 1 için 31,1 (18,4- 45,7), Grup 2 için 131 (97,8- 158), Grup 3 için 33 (25,3- 43,8) ve Grup 4 için 108 (64- 139) ng/mL olarak ölçülmüştür. Grup 2 ve 4' ün FSTL1 düzeyleri Grup 1(kontrol grubu) düzeylerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (<0,0001).

Koroner arter hastalığı olmayan gruplardan metabolik sendromu negatif olan grup1 ile metabolik sendromu olan Grup 2 bireylerin arasında anlamlı yükseklik saptanmıştır (p <0,0001).

Koroner arter hastalığı olan gruplardan metabolik sendromu negatif olan Grup 3 ile metabolik sendromu pozitif olan Grup 4 bireylerin arasında anlamlı yükseklik saptanmıştır (p <0,0001) (Tablo 4.11).



Şekil 4.32. Çalışma gruplarına göre hastaların irisin değerleri

Çalışmaya katılan bireylerin irisin düzeyleri Grup 1 için 3,89 (2,60- 5,78) Grup 2 için 7,93 (4,59-10,8), Grup 3 için 3,25 (1,66- 5,51) ve Grup 4 için 4,97 (2,96- 8,06) ng/mL olarak ölçülmüştür.

Koroner arter hastalığı olmayan gruplardan metabolik sendromu negatif olan Grup1 ile metabolik sendromu olan Grup 2 bireylerin arasında anlamlı yükseklik saptanmıştır ( $p < 0,0001$ ).

Koroner arter hastalığı olan gruplardan metabolik sendromu negatif olan Grup 3 ile metabolik sendromu pozitif olan Grup 4 bireylerin arasında anlamlı yükseklik saptanmıştır ( $p 0,0064$ ) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Çalışma gruplarına göre hastaların adiponektin, FABP4, FSTL1 ve irislin değerleri

	<b>Adiponektin</b> <b>(ng/mL)</b>	<b>FABP4</b> <b>(ng/mL)</b>	<b>FSTL1</b> <b>(ng/mL)</b>	<b>İrisin</b> <b>(ng/mL)</b>
<b>GRUP 1</b>	160 (129-191)	5,53 (2,19- 10,2)	31,1 (18,4- 45,7)	3,89 (2,60- 5,78)
<b>GRUP 2</b>	51 (39- 77,3)	4,69 (1,64- 7,62)	131 (97,8- 158)	7,93 (4,59-10,8)
<b>GRUP 3</b>	130 (89,5-163)	2,93 (0,51- 7,62)	33 (25,3- 43,8)	3,25 (1,66- 5,51)
<b>GRUP 4</b>	52,5 (32-117)	0,53 (0,1- 4,15)	108 (64- 139)	4,97 (2,96- 8,06)
<b>p değeri <sup>a</sup></b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

<sup>a</sup> :Kruskal Wallis Testi, p=anlamlılık düzeyi

Tablo 4.12. Tüm gruplarda değişkenlere ait korelasyon

		ADP	FABP4	FSTL1	İRİSİN
HBA1C	K.K	-.259**	-.146*	.257**	0,047
	Sig.	0,000	0,029	0,000	0,486
TRİGLİSERİT	K.K	-.385**	-0,122	.428**	.423**
	Sig.	0,000	0,057	0,000	0,000
TOTAL KOLESTEROL	K.K	-0,015	-0,029	0,015	.208**
	Sig.	0,822	0,653	0,813	0,001
LDL	K.K	0,010	0,013	-0,028	0,100
	Sig.	0,882	0,844	0,667	0,119
HDL	K.K	.381**	0,053	-.355**	-.164*
	Sig.	0,000	0,409	0,000	0,011
CRP	K.K	-0,088	-0,038	0,053	-0,046
	Sig.	0,172	0,556	0,409	0,473
GLUKOZ	K.K	-.259**	-.230**	.329**	.145*
	Sig.	0,000	0,000	0,000	0,024
ÜRE	K.K	-0,002	-.241**	-0,056	-.157*
	Sig.	0,970	0,000	0,386	0,015
KREATİNİN	K.K	-0,053	-0,064	0,024	-0,112
	Sig.	0,408	0,323	0,715	0,081
İNSÜLİN	K.K	-.145*	-0,061	0,057	0,113
	Sig.	0,024	0,345	0,375	0,079
HOMA-İR	K.K	-.192**	-0,104	.135*	.144*
	Sig.	0,003	0,104	0,036	0,025
TROPONİN	K.K	-0,053	-0,113	0,104	-.138*
	Sig.	0,409	0,079	0,107	0,031
İL-6	K.K	.161*	-.176**	-.136*	-0,060
	Sig.	0,012	0,006	0,034	0,352
VKİ	K.K	-.319**	0,102	.265**	.192**
	Sig.	0,000	0,111	0,000	0,003
YAŞ	K.K	0,040	-.153*	-0,025	-.139*
	Sig.	0,539	0,017	0,699	0,030
BBO	K.K	-.160*	-.131*	.160*	.143*
	Sig.	0,012	0,041	0,013	0,026
BEL ÇEVRESİ	K.K	-.270**	0,065	.293**	.150*
	Sig.	0,000	0,364	0,000	0,034

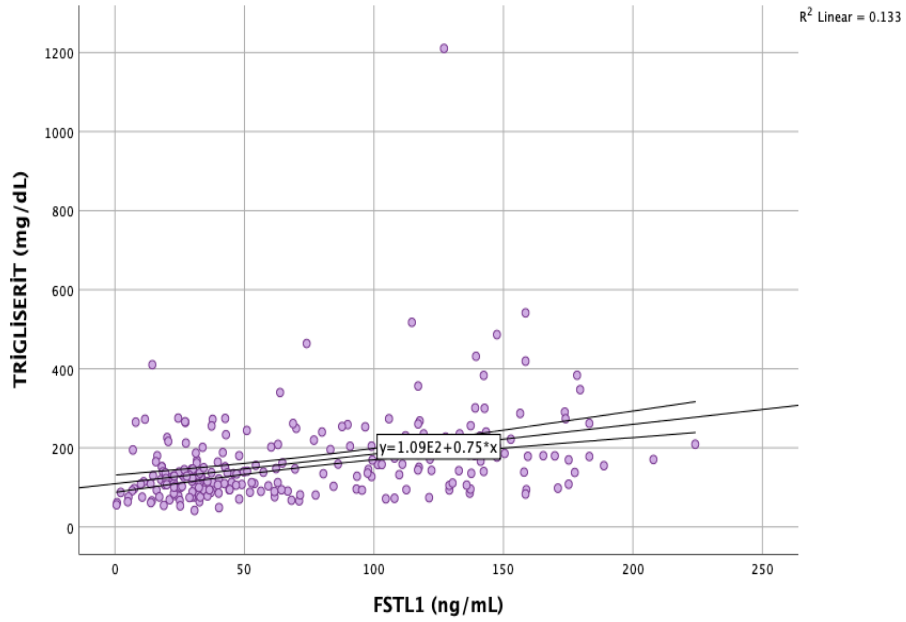
  

		ADP	FABP4	FSTL1	İRİSİN
ADP	K.K	1,000	0,110	-.671**	0,012
	Sig.		0,087	0,000	0,857
FABP4	K.K	0,110	1,000	0,051	.162*
	Sig.	0,087		0,426	0,012
FSTL1	K.K	-.671**	0,051	1,000	.321**
	Sig.	0,000	0,426		0,000
İRİSİN	K.K	0,012	.162*	.321**	1,000
	Sig.	0,857	0,012	0,000	
BAZOFİL#	K.K	-0,067	-.143*	.169**	.183**
	Sig.	0,301	0,026	0,008	0,004
EOZİNOFİL#	K.K	-0,050	-.197**	0,033	0,087
	Sig.	0,434	0,002	0,607	0,179
HEMATOKRİT	K.K	0,001	0,091	0,012	.176**
	Sig.	0,982	0,159	0,857	0,006
HEMOGLOBİN	K.K	-0,002	.142*	-0,016	.151*
	Sig.	0,972	0,027	0,809	0,019
İG#	K.K	-.140*	-.135*	.200**	0,029
	Sig.	0,029	0,035	0,002	0,657
LENFOSİT#	K.K	-0,116	-0,062	0,055	.141*
	Sig.	0,071	0,335	0,394	0,028
MONOSİT#	K.K	-.145*	-.143*	.132*	-0,095
	Sig.	0,024	0,026	0,040	0,139
MCV	K.K	.162*	-0,042	-.178**	-0,034
	Sig.	0,012	0,515	0,005	0,595
NÖTROFİL#	K.K	-0,090	-0,100	.186**	-0,026
	Sig.	0,161	0,120	0,004	0,687
NRBC#	K.K	0,041	0,023	0,065	0,089
	Sig.	0,522	0,718	0,311	0,166
PLATELET	K.K	-0,030	-0,021	0,055	.183**
	Sig.	0,642	0,743	0,393	0,004
ERİTROSİT	K.K	-0,071	.128*	0,110	.195**
	Sig.	0,270	0,047	0,086	0,002
LÖKOSİT	K.K	-.144*	-0,120	.198**	0,021
	Sig.	0,024	0,062	0,002	0,740

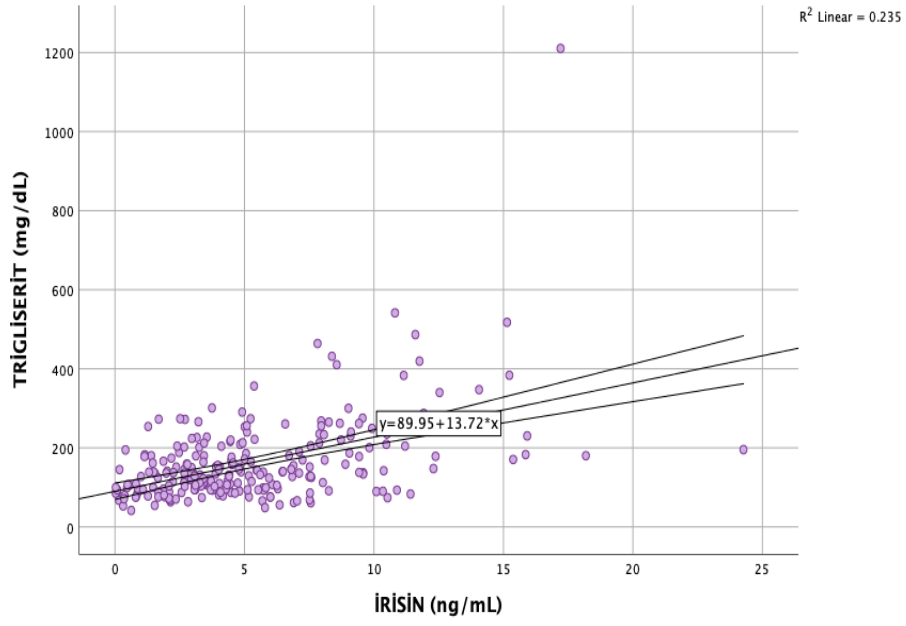
ADP: Adiponektin, KK: Korelasyon katsayısı, Sig: Significance (2 kuyruklu), BBO: Bel çevresinin boya oranı, VKİ: Vücut kütle indeksi, İG: İmmatür Granülosit, NRBC: Çekirdekli Eritrosit, MCV: Ortalama hücresel hacim

### Spearman Korelasyon Testi ile

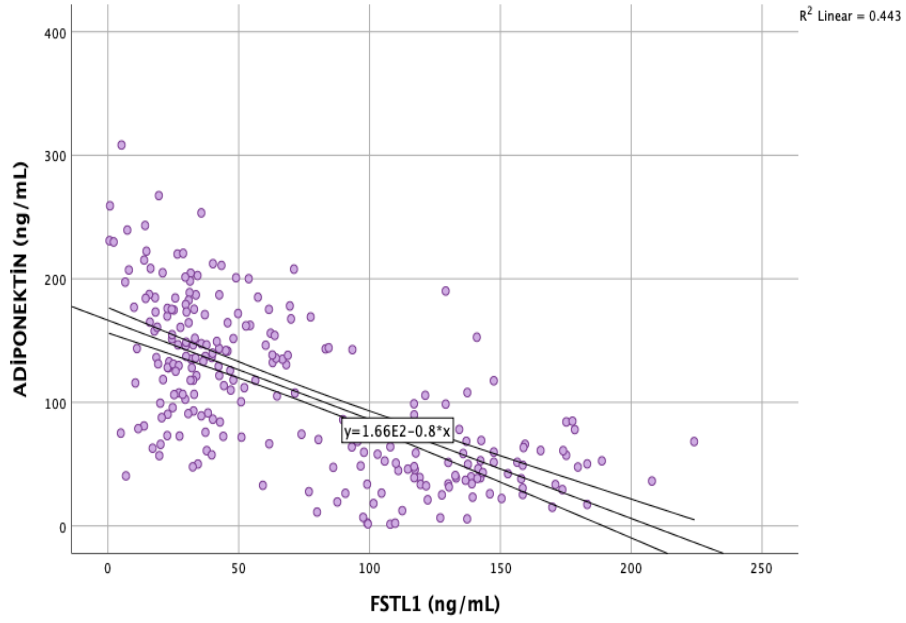
- Adiponektin ile Hba1c, trigliserit, glukoz, VKİ, bel çevresi arasında ters yönlü anlamlı zayıf korelasyon, HDL ile anlamlı zayıf korelasyon
- FABP4 ile açlık glukoz ve üre ile anlamlı ters yönlü zayıf korelasyon,
- FSTL1 ile Hba1c, glukoz, VKİ, bel çevresi, immatür granülosit sayısı arasında anlamlı pozitif zayıf korelasyon, HDL ile anlamlı ters yönlü zayıf korelasyon,
- İrisin ile FSTL-1 ve total kolesterol arasında anlamlı zayıf korelasyon,
- Adiponektin ve FSTL1 arasında anlamlı orta dereceli ters yönlü korelasyon
- FSTL1 ve irisin ile trigliserit seviyeleri arasında anlamlı orta dereceli korelasyon tespit edilmiştir (Tablo 4.12).



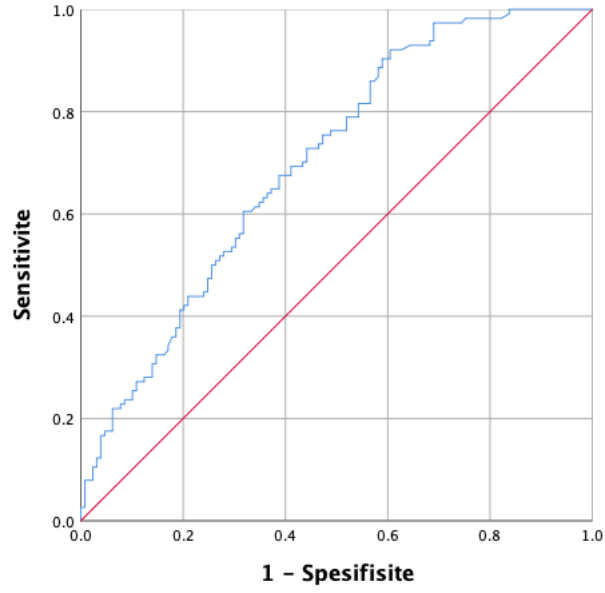
Şekil 4.33. FSTL1- Trigliserit değerleri korelasyon grafiği



Şekil 4.34. İrisin- Trigliserit değerleri korelasyon grafiği



Şekil 4.35. FSTL1- Adiponektin değerleri korelasyon grafiği



A

AUC	Std. Hata <sup>a</sup>	Asymptoti c Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic %95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
0,702	0,033	0,000	0,637	0,766

B

FABP4	Ölçüme Göre Karar		
Kriter		Negatif	Pozitif
	Negatif	105 (GN)	9 (YP)
	Pozitif	78 (YN)	51 (GP)

C

Şekil 4.36 FABP4- Koroner Arter Hastalığı ROC eğrisi ve Özellikleri

AUC: Eğri altında kalan alan, Std: Standart, Sig: significance, <sup>a</sup>. Nonparametrik varsayımda

<sup>b</sup>. Sıfır hipotezi: gerçek alan= 0,5, GN: Gerçek Negatif, GP: Gerçek Pozitif, YN: Yanlış Negatif,

YP: Yanlış Pozitif

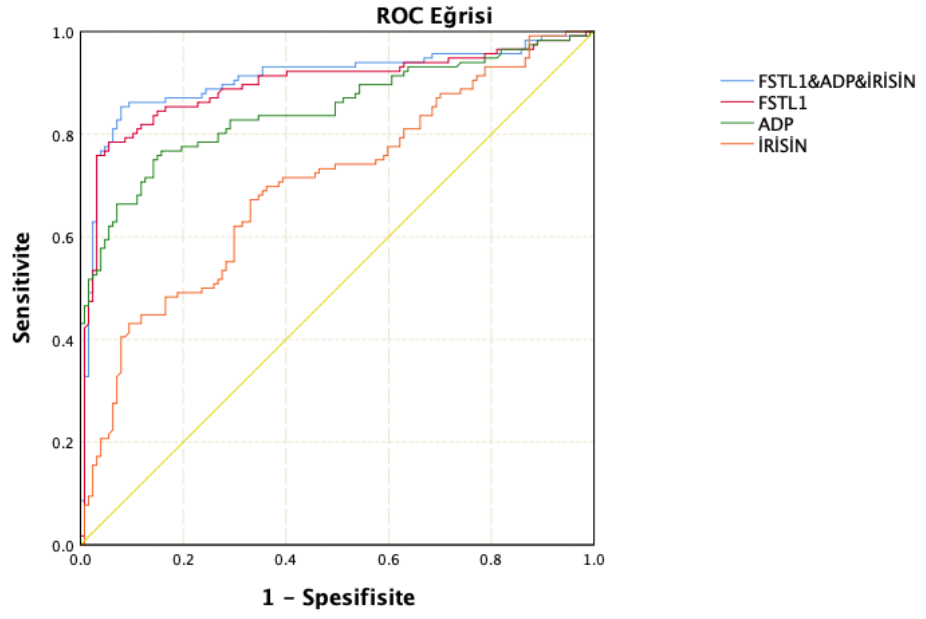
Koroner arter hastalığı tanısında FABP4 kesim noktası 0,584; sensitivite %39,53, spesifisite %92,11, pozitif prediktif değer %85, negatif prediktif değer %57,38 olarak belirlenmiştir (Youden indeksi: 0,324). FABP4 için kesim noktası 6,422 olarak alındığında ise sensitivite %80,62 spesifisite %41,23 pozitif prediktif değer %60,82, negatif prediktif değer %65,28 olmaktadır (Youden indeksi 0,218).

Koroner arter hastalığı üzerine bağımsız etkili faktörleri saptamaya yönelik binary lojistik regresyon analizi ile oluşturulan modelde Omnibus testi anlamlılık düzeyi 0,000 ve Hosmer and Lemeshow Testi anlamlılık değeri 0,642' dir. Nagelkerke R Square 0,377 olup modeldeki değişkenler Tablo 4.13' te verilmiştir.

*Tablo 4.13. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri Modeli*

	<b>B</b>	<b>Sig.</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>95% Güven aralığı</b>	
				<b>Alt Sınır</b>	<b>Üst Sınır</b>
<b>Dislipidemi</b>	1,206	0,003	3,341	1,489	7,494
<b>Hipertansiyon</b>	0,804	0,047	2,235	1,011	4,942
<b>Yaş</b>	1,055	0,018	2,873	1,198	6,890
<b>Sigara</b>	-0,381	0,369	0,683	0,297	1,571
<b>Glukoz</b>	1,738	0,037	5,687	1,114	29,018
<b>Fabp4</b>	1,818	0,002	6,158	1,922	19,733
<b>İrisin</b>	-0,571	0,157	0,565	0,256	1,246
<b>Sabit</b>	2,133	0,00	8,439		

VKİ: Vücut kitle İndeksi, Sig: Significance



	AUC	Std. Hata <sup>a</sup>	Asympto tic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic %95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
<b>ADP</b>	.843	.026	.000	.792	.895
<b>İRİSİN</b>	.699	.034	.000	.633	.765
<b>FSTL1</b>	.892	.023	.000	.847	.938
<b>FSTL1&amp;ADP&amp;İRİSİN</b>	.921	.019	.000	.884	.957

**B**

KRİTER	ÖLÇÜME GÖRE KARAR		
		Negatif	Pozitif
FSTL1	Negatif	120 (GN)	7 (YP)
	Pozitif	25 (YN)	91 (GP)
ADP	Negatif	107 (GN)	20 (YP)
	Pozitif	27 (YN)	89 (GP)
İRİSİN	Negatif	85 (GN)	42 (YP)
	Pozitif	38 (YN)	78 (GP)
FSTL1&ADP &İRİSİN	Negatif	116 (GN)	11 (YP)
	Pozitif	17 (YN)	99 (GP)

C

Şekil 4.37. Metabolik sendromda çalışılan biyobelirteçlerin ROC eğrileri ve özellikleri

AUC: Eğri altında kalan alan, Std: Standart, Sig: significance, <sup>a</sup> Nonparametrik varsayımda <sup>b</sup> Sıfır hipotezi: gerçek alan= 0,5, GN: Gerçek Negatif, GP: Gerçek Pozitif, YN: Yanlış Negatif, YP: Yanlış Pozitif, ADP: Adiponektin

Metabolik sendrom tanısında adiponektin kesim noktası 89,860; sensitivite %76,72, spesifisite %84,25 pozitif prediktif değer %81,65 negatif prediktif değer %79,85 eğri altında kalan alan 0,843 olarak belirlenmiştir (Youden indeksi 0,610). Kesim noktası için 69,108 değerlendirildiğinde sensitivite %66,38 spesifisite %92,9 pozitif prediktif değer %89,53 negatif prediktif değer %75,16 olarak hesaplanmıştır (Youden indeksi 0,593).

Metabolik sendrom tanısında FSTL1 kesim noktası 73,995; sensitivite %78,45, spesifisite %94,49, pozitif prediktif değer %92,86, negatif prediktif değer %82,76 eğri altında kalan alan 0,892 olarak belirlenmiştir (Youden indeksi 0,729). Kesim noktası için 56,374 değerlendirildiğinde sensitivite %84,48 spesifisite %85,04 pozitif prediktif değer %83,76 negatif prediktif değer %85,71 olarak hesaplanmıştır (Youden indeksi 0,695).

Metabolik sendrom tanısında irisin için kesim noktası 4,501; sensitivite %67,24, spesifisite %66,93, pozitif prediktif değer %65, negatif prediktif değer %69,11 eğri altında kalan alan 0,700 olarak belirlenmiştir (Youden indeksi 0,342). Kesim noktası için 7,5308 değerlendirildiğinde sensitivite %43 spesifisite %90,55 pozitif prediktif değer %80,65 negatif prediktif değer %63,54 olarak hesaplanmıştır (Youden indeksi 0,337).

Metabolik sendrom tanısında adipokin ve kardiyomiyokinlerin birlikte kullanılabilmesi amacıyla araştırdığımız FSTL1&irisin&adiponektin değeri kesme değeri 0,389 iken sensitivitesi %85,34 spesifisitesi %91,34 pozitif prediktif değer %90 negatif prediktif değer %87,22 eğri altında kalan alan 0,921 olarak bulunmuştur (Youden indeksi 0,767). Eğri altında kalan alan %95 güven aralığı ile değerlendirildiğinde FSTL1&irisin&adiponektin değerinin biyobelirteçlerin tek başına lęmlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farkı gösterilememiştir.

Metabolik sendrom için lęlen biyobelirteğler ve etkili faktörlerle birlikte yapılan binary lojistik regresyon analizi ile oluşturulan modelde Omnibus testi anlamlılık düzeyi 0,000 ve Hosmer and Lemeshow Testi anlamlılık değeri 0,354' tür. Nagelkerke R Square 0,898 olup modeldeki değişkenler Tablo 4.14' te verilmiştir.

Tablo 4.14. Metabolik Sendrom Binary Lojistik Regresyon modeli

	B	Sig.	Odds ratio	%95 Güven aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
<b>Trigliserit</b>	4,766	0,000	117,4	9,023	1527,43
<b>HDL</b>	-4,918	0,001	0,007	0,0004	0,119
<b>Hipertansiyon</b>	5,949	0,000	383,54	17,305	8500,17
<b>Yaş</b>	2,469	0,018	11,8	1,524	91,498
<b>Bel Çevresi</b>	5,917	0,000	371,22	15,205	9063,08
<b>Adiponektin</b>	-2,932	0,019	0,053	0,005	0,614
<b>FSTL1</b>	3,179	0,008	24,024	2,304	250,469
<b>İrisin</b>	0,247	0,778	1,280	0,230	7,107
<b>Açlık Glukozu</b>	3,137	0,001	23,032	3,343	158,692
<b>Sigara</b>	-0,135	0,878	0,873	0,155	4,933
<b>Sabit</b>	0,996	0,140	2,707		

VKİ: Vücut kitle İndeksi, Sig: Significance

İrisin, adiponektin ve FSTL1 ve metabolik sendromu oluşturan diğer parametreler birlikte değerlendirildiğinde irisinin anlamlı katkısı gösterilememişken FSTL1 ve adiponektin modele anlamlı katkı sağlamıştır (sırasıyla  $p=0,008$  ve  $p= 0,019$ ).

## 5 TARTIŞMA

Hem erken tanı hem de kardiyovasküler hastalığı hedef alan farmakolojik tedavilerdeki son gelişmelere rağmen, kardiyovasküler ölüm oranı dünya çapında önde gelen ölüm nedenidir. Kardiyovasküler hastalığın artan sıklığı, kalp ve damar hastalığına yol açan tüm olası mekanizmaları açıklama ve kardiyovasküler hastalığı iyileştirmek için olası bir tedavi bulma konusuna ilgiyi artırmıştır (Peng vd., 2023).

Günümüzde yaş, aile öyküsü, sigara içimi, hipertansiyon varlığı, hiperkolesterolemi, düşük HDL ve diabetes mellitus koroner kalp hastalığı için bilinen risk faktörleridir.

Ateroskleroz günümüzde kısmen kronik bir düşük-düzeyle inflamasyonun sonucu olduğu düşünülmektedir ve inflamasyon plak başlaması, ilerlemesi ve trombozunun önemli bir unsurudur. Bu hipotez deneysel ve epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmiştir. Düşük düzeyli inflamasyonun biyolojik göstergeleri arasında CRP klinik açıdan yararlıdır.

Yukarıda sıralanan majör ve bağımsız risk faktörlerinin yanı sıra bazı diğer etkenler ve yeni tanımlanan risk faktörleri de kişinin riskini etkiler. Bu etkenler arasında, fiziksel aktivite azlığı, aterojenik diyet, subklinik aterosklerotik hastalık, lipoprotein(a) yüksekliği, hiperhomosisteinemi, protrombotik ve proinflamatuvar risk faktörleri sayılabilir. Sedanter yaşam tarzı, koroner kalp hastalığı için önemli, bağımsız bir risk faktörüdür.

Ruhi depresyon, kaygı durumu, düşmanlık duygusu ve sosyal yalnızlık gibi psikososyal etkenler, hem sigara içme gibi riskli davranışlara eşlik etmesi yanında, sempatik sinir sistemini aktive etmeyi de içeren doğrudan fizyopatolojik mekanizmalar yoluyla koroner kalp hastalığı riskini artırır. Sosyal destek eksikliği normal otonom tonusunu bozmak suretiyle hem sağlıklı hem de koroner kalp hastalığı bulunan kişilerde kardiyovasküler riskte yükselmeye neden olur. Buna karşılık, bazı hayat tarzı faktörleri kardiyoprotektif niteliktedir. Bazı sağlıklı sosyal bağlantı biçimlerinin kardiyovasküler olay riskini azalttığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda aile öyküsü, fiziksel aktivite azlığı, diyet ve psikososyal etkenlerin değerlendirilmemesi oluşturulan modelin limitasyonlarıdır. Bu modelde sadece ölçülebilen değişkenler dahil edilmiştir. Göğüs ağrısı ve niteliği ile diğer semptomlar, fiziksel aktivite veya egzersiz süresi araştırmaya dahil edilmemiştir.

Koroner arter hastalığı tanısında FABP4 seviyeleri ROC eğrisi ile değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan 0,702 olmuştur (%95 Güven aralığı 0,637- 0,766). 0,584 kesim noktasına göre spesifisite %92,11 ve sensitivite %39,53 olarak bulunmuştur. Aynı kesim noktasına göre koroner arter hastalığı olmayan 105 kişi ve olan 51 kişi doğru sınıflandırılabilmiş iken 78 kişi yanlış negatif ve 9 kişi yanlış pozitif olarak değerlendirilmiştir (pozitif prediktif değer %85, negatif prediktif değer %57,38).

Daha önceki çalışmalarda Hau ve arkadaşları FABP4 düzeyleri kadınlarda karotis aterosklerozu ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu (Hao vd., 2014b), Chow ve arkadaşları dolaşımdaki FABP4 düzeyinin KVH gelişimini bağımsız olarak öngördüğünü (Chow vd., 2013c), Mankowska-Cyl ve arkadaşları FABP4' ün aterojenik risk profilinin bir öngörücüsü olduğunu bildirmişlerdir (Mankowska-Cyl, Krintus, Rajewski, vd., 2013).

Xiao ve arkadaşları çalışmalarında dolaşımdaki FABP4 düzeyleri, tip 2 diyabet hastalarında subklinik ateroskleroz gelişimini bağımsız olarak öngördüğünü (Y. Xiao vd., 2018), Wu ve arkadaşları da FABP4 seviyelerinin diyabetli hastalarda olumsuz kardiyovasküler sonuçları öngörebildiğini bildirmişlerdir (M. Z. Wu vd., 2020b).

Niu ve arkadaşları serum FABP4 düzeylerini HbA1c ile ve obez diyabetik deneklerde inflamatuvar sitokin düzeyleri (C-reaktif protein ve IL-6) ile anlamlı şekilde ilişkili bulmuşlardır (Niu vd., 2016b).

Bazal FABP4 seviyesi, aterosklerozun bir belirteci olan karotis intima-media kalınlığındaki yıllık değişimle bağımsız olarak ilişkilidir (Furuhashi vd., 2018a). Ayrıca serum FABP4 düzeyinin uzun vadeli kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi öngördüğü bildirilmiştir (Chow vd., 2013a; Eynatten, Breitling, Roos, vd., 2012; Furuhashi, Ishimura, Ota, Hayashi, Nishitani, Tanaka, Yoshida, Shimamoto, Hotamisligil, vd., 2011; G. Liu, Ding, Chiuve, Rimm, vd., 2016).

Statin (Karpisek vd., 2007), eikosatetraenoik asit (EPA)/dokosaheksaenoik asit (DHA) ajanı (Furuhashi, Hiramitsu, vd., 2016), anjiyotensin II reseptör blokleri (ARB) (Furuhashi, Mita, vd., 2015) ve dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü (Furuhashi, Hiramitsu, vd., 2015) dahil olmak üzere çeşitli ilaçlar FABP4 seviyelerini azaltabilir. Öte yandan, insülin duyarlılaştırıcı tiyazolidindion olarak bilinen bir PPAR  $\gamma$  agonisti olan pioglitazon ile tedavi, FABP4 seviyelerini artırır (Cabr  vd., 2007). Dislipidemi ve aterosklerozun doğası gereği çalışmaya katılan hastalardan bu ilaçları kullananlar mevcuttur ve FABP4 seviyelerine etkisi çalışmamızda açık şekilde değerlendirilememiştir.

FABP4, KVH için bir biyobelirteç olarak önerilmiştir. FABP4 inhibisyonuna ilişkin klinik öncesi çalışmalar umut verici sonuçlar göstermiştir, ancak FABP4 hakkındaki anlayışın hala yetersiz olduğunu düşündüren paradoksal sonuçlar da vardır. FABP4 inhibisyonunun insanlarda güvenliği iyi bir şekilde incelenmemiştir. FABP4'ü kardiyovasküler hastalıklar için güvenilir bir biyobelirteç ve terapötik hedef olarak gösterebilmek için hem hayvan modellerinde hem de insanlarda FABP4 ekspresyonunun ve inhibisyonunun profillenmesine ilişkin daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

FABP4 fonksiyonunun spesifik inhibitörleri, nötralize edici antikörleri veya tanımlanmamış reseptörlerin antagonistleri tarafından farmakolojik olarak değiştirilmesiyle, FABP4 ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık dahil olmak üzere çeşitli hastalıklar için yeni tedavi stratejilerinde hedef molekül olabilecektir.

Çalışmamızla elde ettiğimiz verilere göre zayıf & normal bireylerle kıyaslandığında aşırı kilolu ve obez bireylerin serum FSTL1 seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Sırasıyla  $p=0,0003$  ve  $p <0,0001$ ). Aşırı kilolu ve obez grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmaya katılan bireylerden diyabeti olanların serum FSTL1 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek ölçülmüştür ( $p <0,0001$ ).

Metabolik sendromu bulunan Grup 2 ve 4'ün FSTL1 düzeyleri Grup 1 (kontrol grubu) düzeylerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $<0,0001$ ). Koroner arter hastalığı olmayan gruplardan metabolik sendromu negatif olan Grup 1 ile metabolik sendromu olan Grup 2 bireylerin arasında anlamlı yükseklik saptanmıştır ( $p <0,0001$ ). Koroner arter hastalığı olan gruplardan metabolik sendromu negatif olan Grup 3 ile metabolik sendromu pozitif olan Grup 4 bireylerin arasında anlamlı yükseklik saptanmıştır ( $p <0,0001$ ).

Çalışmadaki tüm katılımcıların değerleri incelendiğinde serum FSTL1 seviyelerinin açlık serum trigliserit seviyeleri ile anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur ( $r= 0,428$ ,  $p=0,000$ )

Çalışmamızdaki verilere benzer şekilde Shan Yang ve arkadaşları da FSTL-1 düzeylerini açlık plazma glukozu, bel çevresi, kan basıncı, trigliserit düzeyleri ve viseral adipozite indeksi ile pozitif olarak ilişkili bulmuşlar, binary lojistik regresyon analizi ile serum FSTL-1 düzeylerinin metabolik sendrom ve insulin direnci ile belirgin şekilde ilişkili olduğunu göstermişlerdir (S. Yang

vd., 2021).

Daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarına göre FSTL1, hipertrofi, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, dilate kardiyomiyopati, akut koroner sendrom gibi bir dizi kardiyovasküler durumda miyokarda ve serumda yükselir (Gorelik vd., 2012; Ling vd., 2022; Uematsu vd., 2020). Bazı kardiyovasküler hastalıklar için serum FSTL1 düzeylerinin hastalığın şiddeti ve mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Hayvan modelleri üzerinde yapılan araştırmalarda, FSTL1' in anjiyogenezi iyileştirdiği ve apoptoz, hipertrofi, inflamasyon, kardiyak yeniden şekillenme ve fibrozisi azaltarak koruyucu etki sağladığı bildirilmiştir (El-Armouche vd., 2011; B. L. Li vd., 2016). Çalışmamızda hipertansif hastalarda serum FSTL1 seviyeleri normotansif bireylere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,0026$ ). Yurie Yamazaki ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada FSTL1 seviyeleri koroner arter hastalığının şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (Yamazaki vd., 2021). Fakat çalışmamızda koroner arter hastalığı olan bireylerin FSTL1 seviyeleri ile olmayan bireylerin seviyeleri arasında anlamlı fark tespit edilememiştir.

Metabolik sendrom tanısında FSTL1 seviyeleri ile çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0.892; kesim noktası 73,995 olarak belirlenmiştir. Bu kesim noktasına göre sensitivite %78,45 spesifisite %94,49 pozitif prediktif değer %92,86 ve negatif prediktif değer %82,76 olarak bulunmuştur. Metabolik sendrom durumuna göre çalışmaya katılan bireylerin 120' si gerçek negatif, 91' i gerçek pozitif olarak sınıflandırılabilirken 7 kişi yanlış pozitif ve 25 kişi yanlış negatif olarak belirlenmiştir.

FSTL1 doku kaynağına ve translasyon sonrası modifikasyonlara bağlı olarak çeşitli etkiler gösterebilir. Örneğin, miyokardiyal kaynaklı glikozile FSTL1, akut kardiyak hasarın erken tedavisinde kullanılabilmesine rağmen, tam bir iyileşme için yeterli değildir; bunun yerine, rejenerasyonu teşvik eden epikardiyal kaynaklı glikozile olmayan FSTL1' e ihtiyaç vardır (Mattiotti vd., 2018b). Özellikle çalışmalar arasındaki çelişkili sonuçları anlamaya çalışırken glikozilasyon durumu farklı doku, model ve organizmalar arasında değişebileceğinden, farklı şekilde glikozillenmiş FSTL1' in farklı moleküler etkiler uygulayabileceğini akılda tutmak önemlidir. Glikozilasyon durumuna göre değerlendirme yapılamaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

İlk olarak 1990ların ortalarında tanımlanan adipokinlerden adiponektinle ilgili çalışmalar sistemik metabolik homeostazı sağlayan mekanizmalar hakkındaki anlayışımızı geliştirmiştir ve bu konuda çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Çalışmamızda aşırı kilolu ve obez bireylerin adiponektin seviyeleri zayıf & normal bireylere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p < 0,0001$ ) Diyabetik bireylerin adiponektin seviyeleri diyabetik olmayan bireylerin adiponektin seviyelerine göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p < 0,0001$ ).

Normotansif bireylerin adiponektin seviyeleri ile hipertansiyon tanısı olan bireylerin seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark gösterilememiştir.

Grup 1 (kontrol grubu) serum adiponektin seviyeleri diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur ( $p < 0,0001$ ). Koroner arter hastalığı olan gruplarda (Grup 3 ve 4) adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p$  değerleri sırasıyla 0,0305 ve  $< 0,0001$ ). Koroner arter hastalığı olmayan gruplardan metabolik sendromu negatif olan Grup 1 ile metabolik sendromu olan Grup 2 bireylerin arasında anlamlı düşüklük saptanmıştır ( $p < 0,0001$ ). Koroner arter hastalığı olan gruplardan metabolik sendromu negatif olan Grup 3 ile metabolik sendromu pozitif olan Grup 4 bireylerin arasında anlamlı düşüklük saptanmıştır ( $p < 0,0001$ ).

Çalışmadaki tüm katılımcıların değerleri incelendiğinde serum adiponektin seviyelerinin serum FSTL1 seviyeleri ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur ( $r = 0,672$ ,  $p = 0,000$ )

Metabolik sendrom tanısında adiponektin seviyeleri ile çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,843; kesim noktası 89,860 olarak belirlenmiştir. Bu kesim noktasına göre sensitivite %76,72, spesifisite %84,25 pozitif prediktif değer %81,65 ve negatif prediktif değer %79,85 olarak bulunmuştur. Metabolik sendrom durumuna göre çalışmaya katılan bireylerin 107'si gerçek negatif, 89'u gerçek pozitif olarak sınıflandırılabilirken 20 kişi yanlış pozitif ve 27 kişi yanlış negatif olarak belirlenmiştir.

Hem klinik verilerden hem de deneylerden elde edilen artan kanıtlar, adiponektinin kardiyovasküler hastalığın patofizyolojisinde çok sayıda yararlı etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Adiponektin, adipoz doku, miyokardiyal hücreler ve vasküler sistem arasındaki çapraz iletişimin temel aracıdır. Ancak, adiponektinin çeşitli oligomerik formlarının damar sistemi ve kalp üzerinde farklı etkileri olup olmadığı açıklığa kavuşturulmalıdır. AdipoR1 ve AdipoR2' nin hem kalp hücrelerinde hem de kan damarlarında ifade edilmesine rağmen, kardiyovasküler işlevi düzenlemedeki rolleri şu ana kadar tam olarak araştırılmamıştır. AdipoR1 ve AdipoR2' ye ek olarak, T-kadherin, adiponektinin kardiyoprotektif etkilerinde yer alan bir adiponektin etkileşimli

reseptör olarak tanımlanmıştır. Ek olarak, APPL1, AdipoR1 ile etkileşime giren bildirilen bir alt akış adaptör proteindir. Ancak, kardiyovasküler sistemde T-kadherin, AdipoR1, AdipoR2 ve APPL1 arasındaki ilişkinin daha fazla açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. Dahası, adiponektin, adiponektinin yararlı etkilerini aracılık eden AMPK sinyallemesini aktive edebilir. Ancak, adiponektin sinyallemesinin alt akış hedefleri tam olarak tanımlanmamıştır.

Birçok klinik çalışma, adiponektinin artmış kardiyovasküler riskle ters orantılı olduğunu göstermiştir ve hipo-adiponektinemi, kardiyovasküler hastalıklarda bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda da gruplar arasındaki değerlendirmelere göre benzer sonuçlar elde edilmiş ama koroner arter hastalığı regresyon modelinde anlamlı fark gösterilememiştir. Adiponektinin kardiyovasküler hastalığın bağımsız bir biyobelirteci veya kardiyovasküler hastalık için tedavi aracı olarak kullanılıp kullanılmayacağı daha fazla açıklığa kavuşturulmalıdır.

Adiponektinin kapsamlı ve sistematik bir şekilde anlaşılması hayati önem taşımaktadır. Klinik çalışmalarda iyi tasarlanmış çok faktörlü göstergeler ile birlikte randomize çift kör kontrollü denemeler gereklidir.

Metabolik sendrom açısından, adiponektin, FSTL1 ve irisinin birleşik etkilerinin değerlendirilmesi, bu faktörleri tek tek incelemek yerine, bu adipokin ve kardiyomiyokinlerin nasıl çalıştığına dair daha iyi içgörüler sağlayabilir. Metabolik sendromla ilgili kritik sorulara cevap bulmak, bize yalnızca adipoz doku biyokimyasının tamamı hakkında değil, aynı zamanda obezite ve insülin direnci sırasında sistemik metabolik homeostazı koruyan kritik tüm vücut sinyal eksenini hakkında da yeni içgörüler sağlayacaktır.

İrisin, esas olarak fiziksel egzersiz sırasında iskelet kasında sentezlenen ve vasküler onarımın artırılması ve vasküler inflamasyonun, dislipideminin ve oksidatif stresin inhibisyonu dahil olmak üzere çeşitli biyolojik etkiler göstermek üzere kan dolaşımına salınan egzersizle indüklenen bir miyokindir. İrisinin vasküler biyolojiyi düzenlemedeki kritik rolü nedeniyle, ateroskleroz için potansiyel bir terapötik hedef olarak kabul edilir. Aterosklerotik lezyonlar sırasında irisinin düzenleyici rolüne odaklanan güncel çalışmalar çoğunlukla hayvan modelleri ve kültürdeki hücrelerle yürütülmüştür ve irisinin müdahalesi kapsamında ilgili hastalıkların spesifik gelişiminin kapsamlı değerlendirmesine ilişkin ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir.

Çalışmamızda koroner arter hastalığı olmayan bireylerin irisin seviyeleri 4,85 (0,03- 18,2) iken koroner arter hastalığı olan bireylerin irisin seviyeleri 4,03 (0,03- 12,7) ve istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p= 0,0072). Diğer risk faktörleri ile birlikte yapılan binary lojistik regresyon analizinde bu farklılık gösterilememiştir.

Çalışmamızda normal ve zayıf bireyler ile obez bireylerin serum irisin seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,0351). Hipertansiyonu olan bireylerin irisin seviyeleri ile normotansif bireylerin seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,028). Diyabeti olan bireylerin irisin seviyeleri ile diyabeti olmayan bireylerin seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Koroner arter hastalığı olmayan gruplardan metabolik sendromu negatif olan Grup 1 ile metabolik sendromu olan Grup 2 bireylerin arasında anlamlı yükseklik saptanmıştır (p <0,0001). Koroner arter hastalığı olan gruplardan metabolik sendromu negatif olan grup 3 ile metabolik sendromu pozitif olan Grup 4 bireylerin arasında anlamlı yükseklik saptanmıştır (p= 0,0123).

Çalışmadaki tüm katılımcıların değerleri incelendiğinde serum irisin seviyelerinin açlık serum trigliserit seviyeleri ile anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur (r= 0,423, p=0,000)

Metabolik sendrom tanısında irisin seviyeleri ile çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,700; kesim noktası 4,501 olarak belirlenmiştir. Bu kesim noktasına göre sensitivite %67,24 spesifisite %66,93 pozitif prediktif değer %65 ve negatif prediktif değer %69,11 olarak bulunmuştur. Metabolik sendrom durumuna göre çalışmaya katılan bireylerin 85' i gerçek negatif, 78' i gerçek pozitif olarak sınıflandırılabilirken 42 kişi yanlış pozitif ve 38 kişi yanlış negatif olarak belirlenmiştir.

Kilolu ve obez insanlarda irisin seviyesinin CRP ile korele olarak yüksek olduğu, Elham Eslampour ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde gösterilmiştir (Eslampour vd., 2019). Shanhu Qiu ve arkadaşların metaanalizine göre insulin direnci ve irisin seviyelerinin doğrudan ve pozitif ilişkili olduğu ama geniş epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (Qiu vd., 2016). Chuan Wang ve arkadaşları polikistik over sendromu ve irisin ile ilgili araştırmalarında irisin ile insulin direnci arasında anlamlı ilişki gösteremediklerini ama bunun küçük örneklem büyüklüğü sebebiyle olabileceğini söylemişlerdir (C. Wang vd., 2018). Jue Jia ve arkadaşlarının meta analizinde obez bireylerde dolaşımdaki irisin seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek

olduğu bildirilmiş ve obezitenin öngörülmesinde dolaşımdaki irisin seviyeleri ile obezite arasındaki ilişkiyi tanımlamanın önemini vurgulamışlardır (J. Jia vd., 2019). Karan S Rana ve arkadaşları açlık plazma irisin düzeylerinin, sağlıklı gönüllülere kıyasla T2DM hasta grubunda önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ve plazma irisin seviyelerinin vücut kitle indeksi vücut yağ yüzdesi HbA1c ve çözümlü E-selectin ile pozitif bir korelasyon gösterdiğini bildirerek irisinin, obezite ve kardiyovasküler diyabet alanında potansiyel bir tedavi hedefi olduğunu söylemişlerdir (Rana vd., 2017).

İrisin tespit yöntemleri irisin seviyesi değerlendirmesini etkileyebilir; bu konu Maak ve arkadaşları tarafından tartışılmıştır (Maak vd., 2021). İrisin tespiti için çeşitli yaklaşımlar kullanılmıştır, ancak ELISA ve kütle spektrometri (MS) yaygın olarak kullanılır. ELISA' dan elde edilen irisin değerleri kütle spektrometriden elde edilen değerlerden açıkça daha yüksektir. ELISA ile belirlenen insan irisin değerleri yaklaşık 110 ng/ml' den (Huh vd., 2012) yaklaşık 9 µg/ml' ye kadar (Cuthbert vd., 2017) değişmektedir. Islam ve arkadaşları, ELISA kitleri ile *Fndc5* geninin susturulduğu farelerde dolaşımda irisin tespit etmiştir (Islam vd., 2021). Ancak, Albrecht ve arkadaşları Western Blot ve ELISA' da kullanılan çeşitli antikor tiplerini değerlendirmiş ve hepsinin hem glikozile hem nonglikozile irisini tespit edebildiğini ve irisin bantlarına büyük, spesifik olmayan bantların da eşlik ettiğini bildirmiştir (Albrecht vd., 2015, 2020). Perakakis ve arkadaşları yaygın olarak kullanılan birkaç ELISA kitini analiz ederek bu ELISA kitlerindeki antikorların eksojen rekombinant irisini tespit edebildiğini ve antikorlar tarafından tespit edilen protein dizisinin MS tarafından tanımlanan irisin dizisiyle eşleştiğini ortaya koymuştur (Perakakis vd., 2017). Sonuç olarak bu kitlerden elde edilen değerler doğru olmasa da yaygın olarak kullanılan ticari ELISA kitlerinin irisin seviyelerindeki değişimi tespit etmek için yeterli olduğu sonucuna varılabilir. MS tabanlı yöntemler ELISA' dan daha güvenilir görünse de numune hazırlama gibi diğer faktörler sebebiyle aynı örnekte tekrarlanan irisin çalışmasında sonuçlar önemli farklılık göstermektedir (Albrecht vd., 2020).

İrisin aterosklerozun ilerlemesi için potansiyel bir öngörücü belirteç ve terapötik bir hedef olarak tanımlanmış olsa da prospektif klinik çalışmaların eksikliği nedeniyle irisinin potansiyel bir prognostik biyobelirteç olarak rolleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Ayrıca irisinin spesifik reseptörüyle etkileşiminin birden fazla yolun aktivasyonunu nasıl indüklediğine dair daha kesin mekanizmaları belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

İrisin, çoklu biyolojik işlevleri nedeniyle umut vadeden bir terapötik hedefdir. İrisinin etkileri

tartışmalı olsa da çok sayıda hayvan çalışması, doğrudan irisin uygulamasının metabolik veya metabolik olmayan hastalıklar için faydalı olduğunu göstermektedir. Ancak, klinik öncesi sonuçlar dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır çünkü metabolik durumlar kemirgenler ve insanlar arasında açıkça farklılık göstermektedir. Bugüne kadar, hastalarda irisinin etkilerini değerlendirmek için yeterli çalışma yoktur. Sonuç olarak, irisinin potansiyel klinik değerini analiz etmek zordur ve bu alanda daha fazla değerlendirme yapılması gerekmektedir.

İnflamatuar ve enfeksiyöz olaylarda gerçekleşen immatür granülosit sayısında artış, aktif bir kemik iliğini gösterir. Çalışmamızda immatür granülositin seviyeleri metabolik sendromu olan Grup 2 ve Grup 4' teki seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p sırasıyla 0,027 ve 0,000). Regresyon analizinde önemi gösterilememiştir.

Metabolik sendrom ve sigara içme arasındaki ilişki kılavuzlarda çokça vurgulanmasa da çeşitli makalelerde sigara içme ile metabolik sendrom arasındaki ilişkinin, diğer yardımcı değişkenler ayarlandıktan sonra bile devam ettiği ve bunun muhtemelen sigara içmenin insülin direnci üzerindeki etkisinin bir yansıması olduğu bildirilmiştir (ATTVALL vd., 1993; Park vd., 2003; J. Wang vd., 2022). Çalışmamızda lojistik regresyon analizine sigara içme durumu dahil edilmiş fakat anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda metabolik sendrom ilişkili lojistik regresyon analizinde Trigliserit, HDL, hipertansiyon, yaş, bel çevresi, açlık glukozu, adiponektin, FSTL1 modele anlamlı katkı sağlamaktadır. İrisin seviyeleri gruplar arasında farklılık göstermekle birlikte bu değişkenlerle birlikte modelde anlamlı bulunmamıştır.

Gruplar arasında metabolik sendroma göre seviyelerinde anlamlı farklılık bulunan FSTL1, irisin ve adiponektin seviyeleri ile birlikte oluşturulan FSTL1&İrisin&Adiponektin değeri için ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0.921 iken (%95 güven aralığı 0.884-0.957 olarak bulunmuştur.) adiponektin ve FSTL1' in tek başına ölçümüne göre anlamlı farklılık elde edilmemiştir.

## 6 SONUÇ

Kardiyovasküler araştırmalar, miyokardın kardiyokinler olarak bilinen geniş bir yelpazedeki habercileri salgılama yeteneğine sahip dinamik, diğer organların işleyişiyle yakından ilişkili bir organ olduğunu aynı zamanda adipokinlerin de önemli bir metabolik doku olan adipoz dokudan kalbe mesajları iletebildiği kavramını giderek daha fazla desteklerken, bu dokular arasındaki çapraz konuşma hakkındaki mevcut bilgileri değerlendirmek kritik öneme sahiptir. Bu sinyallerin doğası gerçekten çift yönlüdür, çünkü miyokarddaki hasarın periferik metabolik değişiklikleri etkilediği gösterilmiştir; tersine, obezite ve tip 2 diabetes mellitus gibi sistemik hastalıklar, miyokarda bir dizi doğrudan fenotipik değişiklik ile KVH' ı şiddetlendiren inflamatuvar hücre infiltrasyonu gibi dolaylı etkilerle ilişkilidir. Hem koruma hem de patolojik durum sırasında kardiyak sağlığı etkileyebilen gerçekten benzersiz bir iletişimde rol alan epikardiyak adipoz dokunun doğasını incelemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, metabolik hastalık ve kardiyovasküler hastalıkların birbirleri üzerindeki sonuçlarını belirleyen adipokinler, miyokinler ve kardiyokinler arasında hassas ve dinamik bir denge vardır. Gelecekteki çabalar, adipoz dokunun sistemik, metabolik ve hücrenel homeostaza katkılarını değerlendirirken yalnızca anabolizmayı değil, aynı zamanda adipoz doku tarafından sinyallerin metabolizmasını ve katabolizmasını da dikkate almalıdır.

Yeni kardiyokinlerin hem terapötik hedefler hem de klinik denge aşışından rolü hakkında henüz çok az şey bilinmektedir. Kalp, adipoz doku ile birlikte vücudun geri kalanıyla arz ve talebi müzakere ederken birçok dili konuşabilen, son derece gelişmiş bir endokrin ve parakrin organ olarak kendini göstermeye devam edecektir.

## 7 KAYNAKLAR

- Agardh, H. E., Folkersen, L., Ekstrand, J., Marcus, D., Swedenborg, J., Hedin, U., Gabrielsen, A., & Paulsson-Berne, G. (2011). Expression of fatty acid-binding protein 4/aP2 is correlated with plaque instability in carotid atherosclerosis. *Journal of Internal Medicine*, 269(2), 200–210. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02304.x>
- Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J.-C., Philip, ; W, James, T., Loria, C. M., & Smith, S. C. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung. *Am Heart AssocKGMM Alberti, RH Eckel, SM Grundy, PZ Zimmet, JI Cleeman, KA Donato, JC FruchartCirculation*, 2009•*Am Heart Assoc*, 120(16), 1640–1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
- Albrecht, E., Norheim, F., Thiede, B., Holen, T., Ohashi, T., Schering, L., Lee, S., Brenmoehl, J., Thomas, S., Drevon, C. A., Erickson, H. P., & Maak, S. (2015). Irisin - A myth rather than an exercise-inducible myokine. *Scientific Reports*, 5, 8889. <https://doi.org/10.1038/srep08889>
- Albrecht, E., Schering, L., Buck, F., Vlach, K., Schober, H. C., Drevon, C. A., & Maak, S. (2020). Irisin: Still chasing shadows. *Molecular Metabolism*, 34, 124–135. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.01.016>
- Aljafary, M. A., & Al-Suhaimi, E. A. (2022). Adiponectin System (Rescue Hormone): The Missing Link between Metabolic and Cardiovascular Diseases. İçinde *Pharmaceutics* (C. 14, Sayı 7). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071430>
- Alpert, M. A., Karthikeyan, K., Abdullah, O., & Ghadban, R. (2018). Obesity and Cardiac Remodeling in Adults: Mechanisms and Clinical Implications. İçinde *Progress in Cardiovascular Diseases* (C. 61, Sayı 2, ss. 114–123). <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.07.012>
- Amri, E., Bertrand, B., Ailhaud, G., Research, P. G.-J. of L., & 1991, undefined. (1991). Regulation of adipose cell differentiation. I. Fatty acids are inducers of the aP2 gene expression. *ASBMB*, 32, 1449–1456. [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)41912-1](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)41912-1)
- Anastasilakis, A. D., Koulaxis, D., Kefala, N., Polyzos, S. A., Upadhyay, J., Pagkalidou, E., Economou, F., Anastasilakis, C. D., & Mantzoros, C. S. (2017). 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*, 73, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.05.002>
- Antonopoulos, A. S., & Antoniades, C. (2017). The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles. *The Journal of physiology*, 595(12), 3907–3917. <https://doi.org/10.1113/JP273049>
- Antonopoulos, A. S., Margaritis, M., Verheule, S., Recalde, A., Sanna, F., Herdman, L., Psarros, C., Nasrallah, H., Coutinho, P., Akoumianakis, I., Brewer, A. C., Sayeed, R., Krasopoulos, G., Petrou, M., Tarun, A., Tousoulis, D., Shah, A. M., Casadei, B., Channon, K. M., & Antoniades, C. (2016). Mutual Regulation of Epicardial Adipose Tissue and Myocardial Redox State by PPAR- $\gamma$ /Adiponectin Signalling. *Circulation research*, 118(5), 842–855. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307856>
- Aragonès, G., Saavedra, P., Heras, M., Cabré, A., Girona, J., & Masana, L. (2012). Fatty acid-binding protein 4 impairs the insulin-dependent nitric oxide pathway in vascular endothelial cells. *Cardiovascular Diabetology*, 11. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-72>
- Arita, Y. (2012). Reprint of “Paradoxical Decrease of an Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Obesity”. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 425(3), 560–564. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.08.024>
- Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J. I., Hotta, K., Shimomura,

- I., Nakamura, T., Miyaoka, K., Kuriyama, H., Nishida, M., Yamashita, S., Okubo, K., Matsubara, K., Muraguchi, M., Ohmoto, Y., Funahashi, T., & Matsuzawa, Y. (1999). Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 257(1), 79–83. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.0255>
- Arslan, M., Beyhan, Z., & Bolu, E. (2009). Metabolik sendrom kilavuzu. İçinde *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*.
- ATTVALL, S., FOWELIN, J., LAGER, I., VON SCHENCK, H., & SMITH, U. (1993). Smoking induces insulin resistance—a potential link with the insulin resistance syndrome. *Journal of Internal Medicine*, 233(4), 327–332. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1993.tb00680.x>
- Awazawa, M., Ueki, K., Inabe, K., Yamauchi, T., Kaneko, K., Okazaki, Y., Bardeesy, N., Ohnishi, S., Nagai, R., & Kadowaki, T. (2009). Adiponectin suppresses hepatic SREBP1c expression in an AdipoR1/LKB1/AMPK dependent pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 382(1), 51–56. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.02.131>
- Aydin, S., Kuloglu, T., Aydin, S., Eren, M. N., Celik, A., Yilmaz, M., Kalayci, M., Sahin, I., Gungor, O., Gurel, A., Ogeturk, M., & Dabak, O. (2014). Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: Cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides*, 52, 68–73. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.11.024>
- Aydin, S., Kuloglu, T., Aydin, S., Kalayci, M., Yilmaz, M., Cakmak, T., Albayrak, S., Gungor, S., Colakoglu, N., & Ozercan, I. H. (2014). A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues. *Peptides*, 61, 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.09.014>
- Baber, U., Mehran, R., Sartori, S., Schoos, M. M., Sillesen, H., Muntendam, P., Garcia, M. J., Gregson, J., Pocock, S., Falk, E., & Fuster, V. (2015). Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: The bioimage study. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(11), 1065–1074. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.017>
- Bahrami Abdehghah, E., Abdollahpur, N., & Hosseini, F. (2017). Effects of 8 weeks combined resistance and endurance training on A-FABP in obese middle age men. *Journal of Physical Activity and Hormones*, 1(1), 11–22. [https://jpah.shiraz.iau.ir/article\\_529049.html](https://jpah.shiraz.iau.ir/article_529049.html)
- Balatskiy, A., Teterina, M., Pisaryuk, A., Balabanenko, I., Kadrev, A., Tishuk, A., Balatskaya, M., Samokhodskaya, L., Boytsov, S., Kalinina, N., & Tkachuk, V. (2021). T-cadherin and the ratio of its ligands as predictors of carotid atherosclerosis: A pilot study. *Biomedicines*, 9(10). <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101398>
- Bao, J. F., She, Q. Y., Hu, P. P., Jia, N., & Li, A. (2022). Irisin, a fascinating field in our times. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 33(9), 601–613. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.06.003>
- Barf, T., Lehmann, F., Hammer, K., Haile, S., Axen, E., Medina, C., Uppenberg, J., Svensson, S., Rondahl, L., & Lundbäck, T. (2009). N-Benzyl-indolo carboxylic acids: Design and synthesis of potent and selective adipocyte fatty-acid binding protein (A-FABP) inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 19(6), 1745–1748. <https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2009.01.084>
- Bartelt, A., & Heeren, J. (2014). Adipose tissue browning and metabolic health. İçinde *Nature Reviews Endocrinology* (C. 10, Sayı 1, ss. 24–36). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.204>
- Bateman, A., Martin, M. J., O'Donovan, C., Magrane, M., Alpi, E., Antunes, R., Bely, B., Bingley, M., Bonilla, C., Britto, R., Bursteinas, B., Bye-AJee, H., Cowley, A., Da Silva, A., De Giorgi, M., Dogan, T., Fazzini, F., Castro, L. G., Figueira, L., ... Zhang, J. (2017). UniProt: The universal protein knowledgebase. *Nucleic Acids Research*, 45(D1), D158–D169. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKW1099>

- Bauche, I. B., El Mkaïdem, S. A., Pottier, A. M., Senou, M., Many, M. C., Rezsöházy, R., Penicaud, L., Maeda, N., Funahashi, T., & Brichard, S. M. (2007). Overexpression of adiponectin targeted to adipose tissue in transgenic mice: Impaired adipocyte differentiation. *Endocrinology*, *148*(4), 1539–1549. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0838>
- Bayram, F., Kocer, D., Gundogan, K., Kaya, A., Demir, O., Coskun, R., Sabuncu, T., Karaman, A., Cesur, M., Rizzo, M., Toth, P. P., & Gedik, V. (2014). Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. *Journal of clinical lipidology*, *8*(2), 206–216. <https://doi.org/10.1016/J.JACL.2013.12.011>
- Beauloye, C., Bertrand, L., Horman, S., & Hue, L. (2011). AMPK activation, a preventive therapeutic target in the transition from cardiac injury to heart failure. *Cardiovascular research*, *90*(2), 224–233. <https://doi.org/10.1093/CVR/CVR034>
- Berg, A. H., Combs, T. P., Du, X., Brownlee, M., & Scherer, P. E. (2001). The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nature Medicine*, *7*(8), 947–953. <https://doi.org/10.1038/90992>
- Berg, A. H., Combs, T. P., & Scherer, P. E. (2002). ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. İçinde *Trends in Endocrinology and Metabolism* (C. 13, Sayı 2, ss. 84–89). [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(01\)00524-0](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(01)00524-0)
- Bergmann, O. (2019). Clearing up the mist: Cardiomyocyte renewal in human hearts. *European Heart Journal*, *40*(13), 1037–1038. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHZ097>
- Bergmann, O., Zdunek, S., Felker, A., Salehpour, M., Alkass, K., Bernard, S., Sjöström, S. L., Szewczykowska, M., Jackowska, T., Dos Remedios, C., Malm, T., Andrä, M., Jashari, R., Nyengaard, J. R., Possnert, G., Jovinge, S., Druid, H., & Frisén, J. (2015). Dynamics of Cell Generation and Turnover in the Human Heart. *Cell*, *161*(7), 1566–1575. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2015.05.026>
- Bergström, G., Persson, M., Adiels, M., Björnson, E., Bonander, C., Ahlström, H., Alfredsson, J., Angerås, O., Berglund, G., Blomberg, A., Brandberg, J., Börjesson, M., Cederlund, K., De Faire, U., Duvernoy, O., Ekblom, Ö., Engström, G., Engvall, J. E., Fagman, E., ... Jernberg, T. (2021). Prevalence of Subclinical Coronary Artery Atherosclerosis in the General Population. *Circulation*, *144*(12), 916–929. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055340>
- Bi, J., Zhang, J., Ren, Y., Du, Z., Li, T., Wang, T., Zhang, L., Wang, M., Wu, Z., Lv, Y., & Wu, R. (2020). Irisin reverses intestinal epithelial barrier dysfunction during intestinal injury via binding to the integrin  $\alpha\text{V}\beta\text{5}$  receptor. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *24*(1), 996–1009. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14811>
- Bixby, H., Bentham, J., Zhou, B., Di Cesare, M., Paciorek, C. J., Bennett, J. E., Taddei, C., Stevens, G. A., Rodriguez-Martinez, A., Carrillo-Larco, R. M., Khang, Y. H., Sorić, M., Gregg, E. W., Miranda, J. J., Bhutta, Z. A., Savin, S., Sophiea, M. K., Iurilli, M. L. C., Solomon, B. D., ... Ezzati, M. (2019). Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature*, *569*(7755), 260–264. <https://doi.org/10.1038/S41586-019-1171-X>
- Boiteux, G., Lascombe, I., Roche, E., Plissonnier, M.-L., Clairotte, A., Bittard, H., & Fauconnet, S. (2009). A-FABP, a candidate progression marker of human transitional cell carcinoma of the bladder, is differentially regulated by PPAR in urothelial cancer cells. *Wiley Online Library* G Boiteux, I Lascombe, E Roche, ML Plissonnier, A Clairotte, H Bittard, S Fauconnet *International journal of cancer*, 2009 • Wiley Online Library, *124*(8), 1820–1828. <https://doi.org/10.1002/ijc.24112>
- Borghì, C., Tubach, F., De Backer, G., Dallongeville, J., Guallar, E., Medina, J., Perk, J., Roy, C., Banegas, J. R., Rodriguez-Artalejo, F., & Halcox, J. P. (2016). Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: Results from the EURIKA study. *International Journal of Cardiology*, *218*, 83–88. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.05.044>
- Bosquet, A., Guaita-Esteruelas, S., Saavedra, P., Rodríguez-Calvo, R., Heras, M., Girona, J., & Masana, L. (2016). Exogenous FABP4 induces endoplasmic reticulum stress in HepG2 liver

- cells. *Atherosclerosis*, 249, 191–199. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.04.012>
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., Rasbach, K. A., Boström, E. A., Choi, J. H., Long, J. Z., Kajimura, S., Zingaretti, M. C., Vind, B. F., Tu, H., Cinti, S., Højlund, K., Gygi, S. P., & Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463–468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>
- Bradshaw, A. D. (2012). Diverse biological functions of the SPARC family of proteins. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 44(3), 480–488. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCEL.2011.12.021>
- Burak, M. F., Inouye, K. E., White, A., Lee, A., Tuncman, G., Calay, E. S., Sekiya, M., Tirosh, A., Eguchi, K., Birrane, G., Lightwood, D., Howells, L., Odede, G., Hailu, H., West, S., Garlish, R., Neale, H., Doyle, C., Moore, A., & Hotamisligil, G. S. (2015). Development of a therapeutic monoclonal antibody that targets secreted fatty acid-binding protein aP2 to treat type 2 diabetes. *Science Translational Medicine*, 7(319). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac6336>
- Cabré, A., Lázaro, I., Girona, J., Manzanares, J. M., Marimón, F., Plana, N., Heras, M., & Masana, L. (2007). Fatty acid binding protein 4 is increased in metabolic syndrome and with thiazolidinedione treatment in diabetic patients. *Atherosclerosis*, 195(1). <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.04.045>
- Cabré, A., Lázaro, I., Girona, J., Manzanares, J. M., Marimón, F., Plana, N., Heras, M., & Masana, L. (2008). Plasma fatty acid binding protein 4 is associated with atherogenic dyslipidemia in diabetes. *Journal of Lipid Research*, 49(8), 1746–1751. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800102-JLR200>
- Cantó, C., Gerhart-Hines, Z., Feige, J. N., Lagouge, M., Noriega, L., Milne, J. C., Elliott, P. J., Puigserver, P., & Auwerx, J. (2009). AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD<sup>+</sup> metabolism and SIRT1 activity. *Nature*, 458(7241), 1056–1060. <https://doi.org/10.1038/nature07813>
- Cao, H., Sekiya, M., Ertunc, M. E., Furkan Burak, M., Mayers, J. R., White, A., Inouye, K., Rickey, L. M., Ercal, B. C., Furuhashi, M., Rol Tuncman, G., Khan, G., & Hotamisligil, S. (2013). Adipocyte lipid chaperone AP2 is a secreted adipokine regulating hepatic glucose production. *cell.com* H Cao, M Sekiya, ME Ertunc, MF Burak, JR Mayers, A White, K Inouye, LM Rickey, BC ErcalCell metabolism, 2013•cell.com, 17, 768–778. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.012>
- CARE, I. (2018). Standards of Medical Care in Diabetes—2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*, 36(1), 14–37. <https://doi.org/10.2337/cd17-0119>
- Carlsson, A. C., Ingelsson, E., Sundström, J., Carrero, J. J., Gustafsson, S., Feldreich, T., Stenemo, M., Larsson, A., Lind, L., & Ärnlöv, J. (2017). Use of proteomics to investigate kidney function decline over 5 years. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(8), 1226–1235. <https://doi.org/10.2215/CJN.08780816>
- Celis, J. E., Østergaard, M., Basse, B., Celis, A., Lauridsen, J. B., Ratz, G. P., Andersen, I., Hein, B., Wolf, H., Ørntoft, T. F., & Rasmussen, H. H. (1996). Loss of adipocyte-type fatty acid binding protein and other protein biomarkers is associated with progression of human bladder transitional cell carcinomas. *Cancer Research*, 56(20), 4782–4790. <https://aacrjournals.org/cancerres/article-abstract/56/20/4782/502680>
- Chaly, Y., Fu, Y., Marinov, A., Hostager, B., Yan, W., Campfield, B., Kellum, J. A., Bushnell, D., Wang, Y., Vockley, J., & Hirsch, R. (2014). Follistatin-like protein 1 enhances NLRP3 inflammasome-mediated IL-1 $\beta$  secretion from monocytes and macrophages. *Wiley Online Library* Y Chaly, Y Fu, A Marinov, B Hostager, W Yan, B Campfield, JA Kellum, D Bushnell, Y WangEuropean journal of immunology, 2014•Wiley Online Library, 44(5), 1467–1479. <https://doi.org/10.1002/eji.201344063>
- Chen, W., Xia, J., Hu, P., Zhou, F., Chen, Y., Wu, J., Lei, W., & Shen, Z. (2016). Follistatin-like 1

- protects cardiomyoblasts from injury induced by sodium nitroprusside through modulating Akt and Smad1/5/9 signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 469(3), 418–423. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2015.12.026>
- Chen, Y., Ding, J., Zhao, Y., Ju, S., Mao, H., & Peng, X. G. (2021). Irisin induces white adipose tissue browning in mice as assessed by magnetic resonance imaging. *Experimental Biology and Medicine*, 246(14), 1597–1606. <https://doi.org/10.1177/15353702211006049>
- Cheng, Z. Bin, Huang, L., Xiao, X., Sun, J. X., Zou, Z. K., Jiang, J. F., Lu, C., Zhang, H. Y., & Zhang, C. (2021). Irisin in atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*, 522(May), 158–166. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.08.022>
- Cheng, C. C., Lo, H. H., Huang, T. S., Cheng, Y. C., Chang, S. T., Chang, S. J., & Wang, H. W. (2012). Genetic module and miRNome trait analyses reflect the distinct biological features of endothelial progenitor cells from different anatomic locations. *BMC Genomics*, 13(1), 447. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-447>
- Cheng, K. K. Y., Lam, K. S. L., Wang, Y., Huang, Y., Carling, D., Wu, D., Wong, C., & Xu, A. (2007). Adiponectin-induced endothelial nitric oxide synthase activation and nitric oxide production are mediated by APPL1 in endothelial cells. *Diabetes*, 56(5), 1387–1394. <https://doi.org/10.2337/db06-1580>
- Chiba, A., Watanabe-Takano, H., Miyazaki, T., & Mochizuki, N. (2018). Cardiomyokines from the heart. İçinde *Cellular and Molecular Life Sciences* (C. 75, Sayı 8, ss. 1349–1362). Cell Mol Life Sci. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2723-6>
- Chistiakov, D. A., Orekhov, A. N., & Bobryshevy, Y. V. (2016). Cardiac extracellular vesicles in normal and infarcted heart. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(1), 1–18. <https://doi.org/10.3390/ijms17010063>
- Chmurzyńska, A. (2006). The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): Function, structure and polymorphism. *Journal of Applied Genetics*, 47(1), 39–48. <https://doi.org/10.1007/BF03194597>
- Choi, K. M., Kim, T. N., Yoo, H. J., Lee, K. W., Cho, G. J., Hwang, T. G., Baik, S. H., Choi, D. S., & Kim, S. M. (2009). Effect of exercise training on A-FABP, lipocalin-2 and RBP4 levels in obese women. *Wiley Online Library* *Choi, TN Kim, HJ Yoo, KW Lee, GJ Cho, TG Hwang, SH Baik, DS Choi, SM Kim Clinical endocrinology, 2009•Wiley Online Library*, 70(4), 569–574. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03374.x>
- Chow, W. S., Tso, A. W. K., Xu, A., Yuen, M. M. A., Fong, C. H. Y., Lam, T. H., Lo, S. V., Tse, H. F., Woo, Y. C., Yeung, C. Y., Cheung, B. M. Y., & Lam, K. S. L. (2013a). Elevated circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict incident cardiovascular events in a community-based cohort: a 12-year prospective study. *Journal of the American Heart Association*, 2(1). <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004176>
- Chow, W. S., Tso, A. W. K., Xu, A., Yuen, M. M. A., Fong, C. H. Y., Lam, T. H., Lo, S. V., Tse, H. F., Woo, Y. C., Yeung, C. Y., Cheung, B. M. Y., & Lam, K. S. L. (2013b). Elevated circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict incident cardiovascular events in a community-based cohort: a 12-year prospective study. *Journal of the American Heart Association*, 2(1). <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004176>
- Chow, W. S., Tso, A. W. K., Xu, A., Yuen, M. M. A., Fong, C. H. Y., Lam, T. H., Lo, S. V., Tse, H. F., Woo, Y. C., Yeung, C. Y., Cheung, B. M. Y., & Lam, K. S. L. (2013c). Elevated circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict incident cardiovascular events in a community-based cohort: a 12-year prospective study. *Journal of the American Heart Association*, 2(1). <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004176>
- Cildir, G., Akincilar, S. C., & Tergaonkar, V. (2013). Chronic adipose tissue inflammation: All immune cells on the stage. *Trends in Molecular Medicine*, 19(8), 487–500. <https://doi.org/10.1016/J.MOLMED.2013.05.001>
- Coe, N., Simpson, M., research, D. B.-J. of lipid, & 1999, undefined. (1999). Targeted disruption of the adipocyte lipid-binding protein (aP2 protein) gene impairs fat cell lipolysis and increases

- cellular fatty acid levels. *ASBMB*, 40(5), 967–972. [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)32133-7](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)32133-7)
- Combs, T. P., Berg, A. H., Obici, S., Scherer, P. E., & Rossetti, L. (2001). Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *Journal of Clinical Investigation*, 108(12), 1875–1881. <https://doi.org/10.1172/jci200114120>
- Cook, J. S., Lucas, J. J., Sibley, E., Bolanowski, M. A., Christy, R. J., Kelly, T. J., & Lane, M. D. (1988). Expression of the differentiation-induced gene for fatty acid-binding protein is activated by glucocorticoid and cAMP. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(9), 2949–2953. <https://doi.org/10.1073/PNAS.85.9.2949>
- Cunningham, F., Achuthan, P., Akanni, W., Allen, J., Amode, M. R., Armean, I. M., Bennett, R., Bhai, J., Billis, K., Boddu, S., Cummins, C., Davidson, C., Dodiya, J., Gall, A., García Girón, C., Girón, G., Gil, L., Grego, T., Haggerty, L., ... Flicek, P. (2018). Ensembl 2019. *academic.oup.comF Cunningham, P Achuthan, W Akanni, J Allen, MR Amode, IM Armean, R Bennett, J BhaiNucleic acids research, 2019•academic.oup.com*, 47(D1), 745–751. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1113>
- Cuthbert, R., Bubak, M., Heesch, M., Shute, R., Dinan, N., Laursen, T., La Salle, D. T., & Slivka, D. (2017). Irisin and Fibronectin Type III Domain-Containing 5 Responses to Exercise in Different Environmental Conditions. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 49(5S), 287. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000517645.29830.b5>
- Das, R., Hammamieh, R., Neill, R., Melhem, M., & Jett, M. (2001). Expression pattern of fatty acid-binding proteins in human normal and cancer prostate cells and tissues. *Clinical Cancer Research*, 7(6), 1706–1715. <https://aacrjournals.org/clincancerres/article-abstract/7/6/1706/288842>
- Deddens, J. C., Vrijisen, K. R., Girao, H., Doevendans, P. A., & Sluijter, J. P. G. (2017). Cardiac-released extracellular vesicles can activate endothelial cells. *Annals of Translational Medicine*, 5(3). <https://doi.org/10.21037/atm.2017.01.75>
- Deng, W. (2016). Association of serum irisin concentrations with presence and severity of coronary artery disease. *Medical Science Monitor*, 22, 4193–4197. <https://doi.org/10.12659/MSM.897376>
- Denzel, M. S., Scimia, M. C., Zumstein, P. M., Walsh, K., Ruiz-Lozano, P., & Ranscht, B. (2010). T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 120(12), 4342–4352. <https://doi.org/10.1172/JCI43464>
- Després, J., Nature, I. L.-, & 2006, undefined. (2007). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *nature.comJP Després, I LemieuxNature, 2006•nature.com*, 444(7121), 881–887. <https://doi.org/10.1038/nature05488>
- Díez, J. J., & Iglesias, P. (2003). The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Çinde European Journal of Endocrinology (C. 148, Sayı 3, ss. 293–300)*. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480293>
- Ding, W. X., Dong, Y. Bin, Ding, N., Zhang, X. F., Zhang, S. J., Zhang, X. L., Liu, J. N., & Lu, G. (2014). Adiponectin protects rat heart from left ventricular remodeling induced by chronic intermittent hypoxia via inhibition of TGF- $\beta$ /smad2/3 pathway. *Journal of Thoracic Disease*, 6(9), 1278–1284. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.07.44>
- Distel, R. J., Robinson, G. S., & Spiegelman, B. M. (1992). Fatty acid regulation of gene expression: Transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *Journal of Biological Chemistry*, 267(9), 5937–5941. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)42645-2](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)42645-2)
- Divers, J., Palmer, N. D., Langefeld, C. D., Brown, W. M., Lu, L., Hicks, P. J., Smith, S. C., Xu, J., Terry, J. G., Register, T. C., Wagenknecht, L. E., Parks, J. S., Ma, L., Chan, G. C., Buxbaum, S. G., Correa, A., Musani, S., Wilson, J. G., Taylor, H. A., ... Freedman, B. I. (2017). Genome-wide association study of coronary artery calcified atherosclerotic plaque in African Americans with type 2 diabetes. *SpringerJ Divers, ND Palmer, CD Langefeld, WM Brown, L Lu, PJ Hicks, SC Smith, J Xu, JG TerryBMC genetics, 2017•Springer*, 18(1).

<https://doi.org/10.1186/s12863-017-0572-9>

- Dludla, P. V., Nkambule, B. B., Mazibuko-Mbeje, S. E., Nyambuya, T. M., Mxinwa, V., Mokgalaboni, K., Ziqubu, K., Cirilli, I., Marcheggiani, F., Louw, J., & Tiano, L. (2021). Adipokines as a therapeutic target by metformin to improve metabolic function: A systematic review of randomized controlled trials. *Çinde Pharmacological Research (C)*, 163. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105219>
- The cardiokine story unfolds: Ischemic stress-induced protein secretion in the heart, 17 *Trends in Molecular Medicine* 207 (2011). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21277256/>
- Dou, H. X., Wang, T., Su, H. X., Gao, D. D., Xu, Y. C., Li, Y. X., & Wang, H. Y. (2020). Exogenous FABP4 interferes with differentiation, promotes lipolysis and inflammation in adipocytes. *Endocrine*, 67(3), 587–596. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02157-8>
- Douglas, P. S., Hoffmann, U., Patel, M. R., Mark, D. B., Al-Khalidi, H. R., Cavanaugh, B., Cole, J., Dolor, R. J., Fordyce, C. B., Huang, M., Khan, M. A., Kosinski, A. S., Krucoff, M. W., Malhotra, V., Picard, M. H., Udelson, J. E., Velazquez, E. J., Yow, E., Cooper, L. S., & Lee, K. L. (2015). Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *The New England journal of medicine*, 372(14), 1291–1300. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1415516>
- Douglas, P. S., Nanna, M. G., Kelsey, M. D., Yow, E., Mark, D. B., Patel, M. R., Rogers, C., Udelson, J. E., Fordyce, C. B., Curzen, N., Pontone, G., Maurovich-Horvat, P., De Bruyne, B., Greenwood, J. P., Marinescu, V., Leipsic, J., Stone, G. W., Ben-Yehuda, O., Berry, C., ... Vemulapalli, S. (2023). Comparison of an Initial Risk-Based Testing Strategy vs Usual Testing in Stable Symptomatic Patients With Suspected Coronary Artery Disease: The PRECISE Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology*, 8(10), 904–914. <https://doi.org/10.1001/JAMACARDIO.2023.2595>
- Dun, S. L., Lyu, R. M., Chen, Y. H., Chang, J. K., Luo, J. J., & Dun, N. J. (2013). Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience*, 240, 155–162. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.02.050>
- Eckardt, K., Görgens, S. W., Raschke, S., & Eckel, J. (2014). Myokines in insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 57(6), 1087–1099. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3224-x>
- Efe, T. H., Açar, B., Ertem, A. G., Yayla, K. G., Algül, E., Yayla, Ç., Ünal, S., Bilgin, M., Çimen, T., Kirbaş, Ö., & Yeter, E. (2017). Serum irisin level can predict the severity of coronary artery disease in patients with stable angina. *Korean Circulation Journal*, 47(1), 44–49. <https://doi.org/10.4070/kcj.2016.0079>
- El-Armouche, A., Ouchi, N., Tanaka, K., Doros, G., Wittköpper, K., Schulze, T., Eschenhagen, T., Walsh, K., & Sam, F. (2011). Follistatin-like 1 in chronic systolic heart failure a marker of left ventricular remodeling. *Circulation: Heart Failure*, 4(5), 621–627. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.960625>
- El-Lebedy, D. H., Ibrahim, A. A., & Ashmawy, I. O. (2018). Novel adipokines vaspin and irisin as risk biomarkers for cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 12(5), 643–648. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.025>
- Elie, A. G. I. M., Bloksgaard, M., Sun, W. Y., Yang, K., Man, A. W. C., Xu, A., Irmukhamedov, A., Riber, L. P., Wang, Y., & De Mey, J. G. R. (2018). Local enrichment of fatty acid-binding protein 4 in the pericardial cavity of cardiovascular disease patients. *PLoS ONE*, 13(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206802>
- Ertunc, M. E., Sikkeland, J., Fenaroli, F., Griffi, G., Daniels, M. P., Cao, H., Saatcioglu, F., & Hotamisligil, G. S. (2015). Secretion of fatty acid binding protein aP2 from adipocytes through a nonclassical pathway in response to adipocyte lipase activity. *ASBMB*, 56, 423–434. <https://doi.org/10.1194/jlr.M055798>
- Esfahani, M., Movahedian, A., Baranchi, M., & Goodarzi, M. T. (2015). Adiponectin: An adipokine with protective features against metabolic syndrome. *Iranian Journal of Basic Medical*

- Sciences*, 18(5), 430–442. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4475650/>
- Eslampour, E., Ebrahimzadeh, F., Abbasnezhad, A., Khosroshahi, M. Z., Choghakhori, R., & Asbaghi, O. (2019). Association between Circulating Irisin and C-Reactive Protein Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 34(2), 140–149. <https://doi.org/10.3803/ENM.2019.34.2.140>
- Eynatten, M., Breitling, L., ... M. R., biology, and vascular, & 2012, undefined. (2012). Circulating adipocyte fatty acid-binding protein levels and cardiovascular morbidity and mortality in patients with coronary heart disease: a 10-year prospective study. *Am Heart Assoc M Eynatten, LP Breitling, M Roos, M Baumann, D Rothenbacher, H Brenner Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2012•Am Heart Assoc*, 32(9), 2327–2335. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.248609>
- Eynatten, M. Von, Breitling, L. P., Roos, M., Baumann, M., Rothenbacher, D., & Brenner, H. (2012). Circulating adipocyte fatty acid-binding protein levels and cardiovascular morbidity and mortality in patients with coronary heart disease: A 10-year prospective study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(9), 2327–2335. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.248609>
- Fan, N., Sun, H., Wang, Y., Wang, Y., Zhang, L., Xia, Z., Peng, L., Hou, Y., Shen, W., Liu, R., Yin, J., & Peng, Y. (2013). Follistatin-like 1: a potential mediator of inflammation in obesity. *Mediators of inflammation*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/752519>
- Fasshauer, M., Kralisch, S., Klier, M., Lossner, U., Bluher, M., Klein, J., & Paschke, R. (2003). Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 301(4), 1045–1050. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)00090-1](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)00090-1)
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175–191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
- Feijóo-Bandín, S., Aragón-Herrera, A., Moraña-Fernández, S., Anido-Varela, L., Tarazón, E., Roselló-Lletí, E., Portolés, M., Moscoso, I., Gualillo, O., González-Juanatey, J. R., & Lago, F. (2020). Adipokines and inflammation: Focus on cardiovascular diseases. *İçinde International Journal of Molecular Sciences (C. 21, Sayı 20, ss. 1–34)*. <https://doi.org/10.3390/ijms21207711>
- Fernández-Friera, L., Peñalvo, J. L., Fernández-Ortiz, A., Ibañez, B., López-Melgar, B., Laclaustra, M., Oliva, B., Moco-roa, A., Mendiguren, J., De Vega, V. M., García, L., Molina, J., Sánchez-González, J., Guzmán, G., Alonso-Farto, J. C., Guallar, E., Civeira, F., Sillesen, H., Pocock, S., ... Fuster, V. (2015). Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation*, 131(24), 2104–2113. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310>
- Ferrero, K. M., & Koch, W. J. (2020). Metabolic crosstalk between the heart and fat. *Korean Circulation Journal*, 50(5), 379–394. <https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0400>
- Finn, R. D., Attwood, T. K., Babbitt, P. C., Bateman, A., Bridge, A. J., Chang, H.-Y., Dosztányi, Z., Dosztányi, D., El-Gebali, S., Fraser, M., Gough, J., Haft, D., Holliday, G. L., Huang, H., Huang, X., Letunic, I., Lopez, R., Lu, S., Marchler-Bauer, A., ... Mitchell, A. L. (2017). InterPro in 2017—beyond protein family and domain annotations. *academic.oup.comRD Finn, TK Attwood, PC Babbitt, A Bateman, P Bork, AJ Bridge, HY Chang, Z Dosztányi Nucleic acids research, 2017•academic.oup.com, 45(D1), D190–D199*. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1107>
- Frangogiannis, N. G. (2015). Inflammation in cardiac injury, repair and regeneration. *Current Opinion in Cardiology*, 30(3), 240–245. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000158>
- Fredman, G., & Tabas, I. (2017). Boosting Inflammation Resolution in Atherosclerosis: The Next Frontier for Therapy. *İçinde American Journal of Pathology (C. 187, Sayı 6, ss. 1211–1221)*.

- <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.01.018>
- Frostegård, J. (2013). Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. İçinde *BMC Medicine* (C. 11, Sayı 1). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-117>
- Fu, J., Han, Y., Wang, J., Liu, Y., Zheng, S., Zhou, L., Jose, P. A., & Zeng, C. (2016). Irisin lowers blood pressure by improvement of endothelial dysfunction via AMPK-Akt-eNOS-NO pathway in the spontaneously hypertensive rat. *Journal of the American Heart Association*, 5(11), e003433. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003433>
- Fu, Y., Luo, N., & Lopes-Virella, M. F. (2000). Oxidized LDL induces the expression of ALBP/aP2 mRNA and protein in human THP-1 macrophages. *Journal of Lipid Research*, 41(12), 2017–2023. [https://doi.org/10.1016/s0022-2275\(20\)32363-4](https://doi.org/10.1016/s0022-2275(20)32363-4)
- Fuerst, M., Taylor, C. G., Wright, B., Tworek, L., & Zahradka, P. (2012). Inhibition of smooth muscle cell proliferation by adiponectin requires proteolytic conversion to its globular form. *Journal of Endocrinology*, 215(1), 107–117. <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0021>
- Fujishima, Y., Kita, S., Nishizawa, H., Maeda, N., & Shimomura, I. (2023). Cardiovascular significance of adipose-derived adiponectin and liver-derived xanthine oxidoreductase in metabolic syndrome. *Endocrine Journal*, 70(7), 663–675. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ23-0160>
- Fujishima, Y., Maeda, N., Matsuda, K., Komura, N., Hirata, A., Mori, T., Sekimoto, R., Tsushima, Y., Nishizawa, H., Funahashi, T., & Shimomura, I. (2014). Effect of adiponectin on cardiac  $\beta$ -catenin signaling pathway under angiotensin II infusion. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 444(2), 224–229. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.01.043>
- Fujita, K., Maeda, N., Sonoda, M., Ohashi, K., Hibuse, T., Nishizawa, H., Nishida, M., Hiuge, A., Kurata, A., Kihara, S., Shimomura, I., & Funahashi, T. (2008a). Adiponectin protects against angiotensin II-induced cardiac fibrosis through activation of PPAR- $\alpha$ . *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28(5), 863–870. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.156687>
- Fujita, K., Maeda, N., Sonoda, M., Ohashi, K., Hibuse, T., Nishizawa, H., Nishida, M., Hiuge, A., Kurata, A., Kihara, S., Shimomura, I., & Funahashi, T. (2008b). Adiponectin protects against angiotensin II-induced cardiac fibrosis through activation of PPAR- $\alpha$ . *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28(5), 863–870. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.156687>
- Funcke, J. B., & Scherer, P. E. (2019). Beyond adiponectin and leptin: Adipose tissue-derived mediators of inter-organ communication. *Journal of Lipid Research*, 60(10), 1648–1697. <https://doi.org/10.1194/jlr.R094060>
- Furuhashi, M. (2019). Fatty acid-binding protein 4 in cardiovascular and metabolic diseases. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 26(3), 216–232. <https://doi.org/10.5551/JAT.48710>
- Furuhashi, M., ... S. S.-C. medicine, & 2014, undefined. (2014). Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. *journals.sagepub.com* M Furuhashi, S Saitoh, K Shimamoto, T Miura *Clinical medicine insights: cardiology*, 2014•*journals.sagepub.com*, 2014, 23–33. <https://doi.org/10.4137/CMC.S17067>
- Furuhashi, M., discovery, G. H.-N. reviews D., & 2008, undefined. (2008). Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *nature.com* M Furuhashi, GS Hotamisligil *Nature reviews Drug discovery*, 2008•*nature.com*. <https://doi.org/10.1038/nrd2589>
- Furuhashi, M., Fuseya, T., Murata, M., Hoshina, K., Ishimura, S., Mita, T., Watanabe, Y., Omori, A., Matsumoto, M., Sugaya, T., Oikawa, T., Nishida, J., Kokubu, N., Tanaka, M., Moniwa, N., Yoshida, H., Sawada, N., Shimamoto, K., & Miura, T. (2016a). Local production of fatty acid-binding protein 4 in epicardial/perivascular fat and macrophages is linked to coronary atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 36(5), 825–834.

- <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307225>
- Furuhashi, M., Fuseya, T., Murata, M., Hoshina, K., Ishimura, S., Mita, T., Watanabe, Y., Omori, A., Matsumoto, M., Sugaya, T., Oikawa, T., Nishida, J., Kokubu, N., Tanaka, M., Moniwa, N., Yoshida, H., Sawada, N., Shimamoto, K., & Miura, T. (2016b). Local production of fatty acid-binding protein 4 in epicardial/perivascular fat and macrophages is linked to coronary atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *36*(5), 825–834. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307225>
- Furuhashi, M., Hiramitsu, S., Mita, T., Fuseya, T., Ishimura, S., Omori, A., Matsumoto, M., Watanabe, Y., Hoshina, K., Tanaka, M., Moniwa, N., Yoshida, H., Ishii, J., & Miura, T. (2015). Reduction of serum FABP4 level by sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Lipid Research*, *56*(12), 2372–2380. <https://doi.org/10.1194/jlr.M059469>
- Furuhashi, M., Hiramitsu, S., Mita, T., Omori, A., Fuseya, T., Ishimura, S., Watanabe, Y., Hoshina, K., Matsumoto, M., Tanaka, M., Moniwa, N., Yoshida, H., Ishii, J., & Miura, T. (2016). Reduction of circulating FABP4 level by treatment with omega-3 fatty acid ethyl esters. *Lipids in Health and Disease*, *15*(1). <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0177-8>
- Furuhashi, M., Ishimura, S., Ota, H., Hayashi, M., Nishitani, T., Tanaka, M., Yoshida, H., Shimamoto, K., Hotamisligil, G. S., & Miura, T. (2011). Serum fatty acid-binding protein 4 is a predictor of cardiovascular events in end-stage renal disease. *PLoS ONE*, *6*(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027356>
- Furuhashi, M., Ishimura, S., Ota, H., Hayashi, M., Nishitani, T., Tanaka, M., Yoshida, H., Shimamoto, K., Khan, G., Hotamisligil, S., & Miura, T. (2011). Serum fatty acid-binding protein 4 is a predictor of cardiovascular events in end-stage renal disease. *journals.plos.org*  
*Furuhashi, S Ishimura, H Ota, M Hayashi, T Nishitani, M Tanaka, H Yoshida, K Shimamoto*  
*Plos one, 2011•journals.plos.org, 6(11).*  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027356>
- Furuhashi, M., Ishimura, S., Ota, H., & Miura, T. (2011). Lipid Chaperones and Metabolic Inflammation. *International Journal of Inflammation*, *2011*, 1–12. <https://doi.org/10.4061/2011/642612>
- Furuhashi, M., Mita, T., Moniwa, N., Hoshina, K., Ishimura, S., Fuseya, T., Watanabe, Y., Yoshida, H., Shimamoto, K., & Miura, T. (2015). Angiotensin II receptor blockers decrease serum concentration of fatty acid-binding protein 4 in patients with hypertension. *Hypertension Research*, *38*(4), 252–259. <https://doi.org/10.1038/HR.2015.2>
- Furuhashi, M., Saitoh, S., Shimamoto, K., & Miura, T. (2014). Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): Pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. *Içinde Clinical Medicine Insights: Cardiology* (C. 2014, ss. 23–33). *Libertas Academica Ltd.* <https://doi.org/10.4137/CMC.S17067>
- Furuhashi, M., Tuncman, G., Görgün, C. Z., Makowski, L., Atsumi, G., Vaillancourt, E., Kono, K., Babaev, V. R., Fazio, S., Linton, M. F., Sulsky, R., Robl, J. A., Parker, R. A., & Hotamisligil, G. S. (2007). Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2. *Nature*, *447*(7147), 959–965. <https://doi.org/10.1038/nature05844>
- Furuhashi, M., Yuda, S., Muranaka, A., Kawamukai, M., Matsumoto, M., Tanaka, M., Moniwa, N., Ohnishi, H., Saitoh, S., Shimamoto, K., & Miura, T. (2018a). Circulating fatty acid-binding protein 4 concentration predicts the progression of carotid atherosclerosis in a general population without medication. *Circulation Journal*, *82*(4), 1121–1129. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-1295>
- Furuhashi, M., Yuda, S., Muranaka, A., Kawamukai, M., Matsumoto, M., Tanaka, M., Moniwa, N., Ohnishi, H., Saitoh, S., Shimamoto, K., & Miura, T. (2018b). Circulating fatty acid-binding protein 4 concentration predicts the progression of carotid atherosclerosis in a general population without medication. *Circulation Journal*, *82*(4), 1121–1129. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-1295>

- Furukawa, K., Hori, M., Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Miyazaki, A., Nakayama, H., & Horiuchi, S. (2004). Adiponectin down-regulates acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase-1 in cultured human monocyte-derived macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 317(3), 831–836. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.03.123>
- Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., Nakayama, O., Makishima, M., Matsuda, M., & Shimomura, I. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 114(12), 1752–1761. <https://doi.org/10.1172/jci200421625>
- Fuseya, T., Furuhashi, M., Matsumoto, M., Watanabe, Y., Hoshina, K., Mita, T., Ishimura, S., Tanaka, M., & Miura, T. (2017). Ectopic fatty acid-binding protein 4 expression in the vascular endothelium is involved in neointima formation after vascular injury. *Am Heart Assoc* Fuseya, M Furuhashi, M Matsumoto, Y Watanabe, K Hoshina, T Mita, S Ishimura *Journal of the American Heart Association*, 2017•*Am Heart Assoc*, 6(9). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006377>
- Fuseya, T., Furuhashi, M., Yuda, S., Muranaka, A., Kawamukai, M., Mita, T., Ishimura, S., Watanabe, Y., Hoshina, K., Tanaka, M., Ohno, K., Akasaka, H., Ohnishi, H., Yoshida, H., Saitoh, S., Shimamoto, K., & Miura, T. (2014). Elevation of circulating fatty acid-binding protein 4 is independently associated with left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Cardiovascular Diabetology*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0126-7>
- Galimov, A., Hartung, A., Trepp, R., Mader, A., Flück, M., Linke, A., Blüher, M., Christ, E., & Krützfeldt, J. (2015). Growth hormone replacement therapy regulates microRNA-29a and targets involved in insulin resistance. *Springer* Galimov, A Hartung, R Trepp, A Mader, M Flück, A Linke, M Blüher, E Christ, J Krützfeldt *Journal of molecular medicine*, 2015•*Springer*, 93(12), 1369–1379. <https://doi.org/10.1007/s00109-015-1322-y>
- Gao, M., Cui, D., & Xie, J. (2023). The role of adiponectin for immune cell function in metabolic diseases. İçinde *Diabetes, Obesity and Metabolism* (C. 25, Sayı 9, ss. 2427–2438). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/dom.15151>
- Gao, S., Li, F., Li, H., Huang, Y., Liu, Y., & Chen, Y. (2016). Effects and molecular mechanism of GSTIrisin on lipolysis and autocrine function in 3T3-L1 adipocytes. *PLoS ONE*, 11(1), e0147480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147480>
- Geng, Y., Dong, Y., Yu, M., Zhang, L., Yan, X., Sun, J., Qiao, L., Geng, H., Nakajima, M., Furuichi, T., Ikegawa, S., Gao, X., Chen, Y.-G., Jiang, D., & Ning, W. (2011). Follistatin-like 1 (Fstl1) is a bone morphogenetic protein (BMP) 4 signaling antagonist in controlling mouse lung development. *National Acad Sciences* Y Geng, Y Dong, M Yu, L Zhang, X Yan, J Sun, L Qiao, H Geng, M Nakajima, T Furuichi *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011•*National Acad Sciences*, 108(17), 7058–7063. <https://doi.org/10.1073/pnas.1007293108>
- Gharpure, K. M., Pradeep, S., Sans, M., Rupaimoole, R., Ivan, C., Wu, S. Y., Bayraktar, E., Nagaraja, A. S., Mangala, L. S., Zhang, X., Haemmerle, M., Hu, W., Rodriguez-Aguayo, C., McGuire, M., Mak, C. S. L., Chen, X., Tran, M. A., Villar-Prados, A., Pena, G. A., ... Sood, A. K. (2018). FABP4 as a key determinant of metastatic potential of ovarian cancer. *Nature Communications*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/S41467-018-04987-Y>
- Gómez-Pardo, E., Fernández-Alvira, J. M., Vilanova, M., Haro, D., Martínez, R., Carvajal, I., Carral, V., Rodríguez, C., de Miguel, M., Bodega, P., Santos-Beneit, G., Peñalvo, J. L., Marina, I., Pérez-Farinós, N., Dal Re, M., Villar, C., Robledo, T., Vedanthan, R., Bansilal, S., & Fuster, V. (2016). A Comprehensive Lifestyle Peer Group-Based Intervention on Cardiovascular Risk Factors: The Randomized Controlled Fifty-Fifty Program. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(5), 476–485. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.033>
- Gorelik, M., Wilson, D. C., Cloonan, Y. K., Shulman, S. T., & Hirsch, R. (2012). Plasma follistatin-like protein 1 is elevated in Kawasaki disease and may predict coronary artery aneurysm formation. *Journal of Pediatrics*, 161(1), 116–119.

- <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.01.011>
- Görgens, S. W., Raschke, S., Holven, K. B., Jensen, J., Eckardt, K., & Eckel, J. (2013). Regulation of follistatin-like protein 1 expression and secretion in primary human skeletal muscle cells. *Archives of Physiology and Biochemistry*, *119*(2), 75–80. <https://doi.org/10.3109/13813455.2013.768270>
- Gomez, S., Erdim, R., Akan, G., Caynak, B., Duran, C., Gunay, D., Sozer, V., & Atalar, F. (2020). Relationships between visceral/subcutaneous adipose tissue FABP4 expression and coronary atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Pathology*, *46*. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2019.107192>
- Gottschalk, P. G., & Dunn, J. R. (2005a). Measuring parallelism, linearity, and relative potency in bioassay and immunoassay data. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, *15*(3), 437–463. <https://doi.org/10.1081/BIP-200056532>
- Gottschalk, P. G., & Dunn, J. R. (2005b). The five-parameter logistic: A characterization and comparison with the four-parameter logistic. *Analytical Biochemistry*, *343*(1), 54–65. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2005.04.035>
- Graeff, D. B., Foppa, M., Pires, J. C. G., Vigo, A., Schmidt, M. I., Lotufo, P. A., Mill, J. G., & Duncan, B. B. (2016). Epicardial fat thickness: distribution and association with diabetes mellitus, hypertension and the metabolic syndrome in the ELSA-Brasil study. *The international journal of cardiovascular imaging*, *32*(4), 563–572. <https://doi.org/10.1007/S10554-015-0810-Z>
- Guaita-Esteruelas, S., Bosquet, A., Saavedra, P., Gum, J., Girona, J., W-F Lam, E., Amillano, K., Borr as, J., & is Masana, L. (2017). Exogenous FABP4 increases breast cancer cell proliferation and activates the expression of fatty acid transport proteins. *Wiley Online LibraryS Guaita-Esteruelas, A Bosquet, P Saavedra, J Gumà, J Girona, EWF Lam, K AmillanoMolecular carcinogenesis, 2017•Wiley Online Library*, *56*(1), 208–217. <https://doi.org/10.1002/mc.22485>
- Guo, R., Zhang, Y., Turdi, S., & Ren, J. (2013). Adiponectin knockout accentuates high fat diet-induced obesity and cardiac dysfunction: Role of autophagy. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, *1832*(8), 1136–1148. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.03.013>
- Guo, Y., Tomlinson, B., Chu, T., Fang, Y., Gui, H., one, C. T.-P., & 2012, undefined. (2012). A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for hypertension and blood pressure traits. *journals.plos.orgY Guo, B Tomlinson, T Chu, YJ Fang, H Gui, CS Tang, BH Yip, SS Cherny, YM HurPloS one, 2012•journals.plos.org*, *7*(2), 31489. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031489>
- Gutch, M., Kumar, S., Razi, S. M., Gupta, K., & Gupta, A. (2015). Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *19*(1), 160–164. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.146874>
- Hambrock, H. O., Kaufmann, B., Mü Ller, S., Hanisch, F.-G., Nose, K., Paulsson, M., Maurer, P., & Hartmann, U. (2003). Structural characterization of TSC-36/Flik: analysis of two charge isoforms. *ASBMB*, *279*(12), 11727–11735. <https://doi.org/10.1074/jbc.M309318200>
- Han, J., Fan, H., Dai, Y., & Cheng, X. (2023). Serum C1q/TNF-Related Protein 4 Levels are Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetic Patients. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, *21*(3), 163–168. <https://doi.org/10.1089/met.2022.0105>
- Han, T. S., & Lean, M. E. (2016). A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM Cardiovascular Disease*, *5*, 204800401663337. <https://doi.org/10.1177/2048004016633371>
- Han, W., Yang, S., Xiao, H., Wang, M., Ye, J., Cao, L., & Sun, G. (2022). Role of Adiponectin in Cardiovascular Diseases Related to Glucose and Lipid Metabolism Disorders. *İçinde International Journal of Molecular Sciences (C. 23, Sayı 24)*. Int J Mol Sci. <https://doi.org/10.3390/ijms232415627>

- Han, Y., Sun, Q., Chen, W., Gao, Y., Ye, J., Chen, Y., Wang, T., Gao, L., Liu, Y., & Yang, Y. (2024). New advances of adiponectin in regulating obesity and related metabolic syndromes. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, *14*(5), 100913. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2023.12.003>
- Hao, Y., Ma, X., Luo, Y., Shen, Y., Dou, J., Pan, X., Bao, Y., & Jia, W. (2014a). Serum adipocyte fatty acid binding protein levels are positively associated with subclinical atherosclerosis in chinese pre- and postmenopausal women with normal glucose tolerance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *99*(11), 4321–4327. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1832>
- Hao, Y., Ma, X., Luo, Y., Shen, Y., Dou, J., Pan, X., Bao, Y., & Jia, W. (2014b). Serum adipocyte fatty acid binding protein levels are positively associated with subclinical atherosclerosis in chinese pre- and postmenopausal women with normal glucose tolerance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *99*(11), 4321–4327. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1832>
- Hayakawa, S., Ohashi, K., Shibata, R., Kataoka, Y., Miyabe, M., Enomoto, T., Joki, Y., Shimizu, Y., Kambara, T., Uemura, Y., Yuasa, D., Ogawa, H., Matsuo, K., Hiramatsu-Ito, M., Van Den Hoff, M. J. B., Walsh, K., Murohara, T., & Ouchi, N. (2015). Cardiac myocyte-derived follistatin-like 1 prevents renal injury in a subtotal nephrectomy model. *Journal of the American Society of Nephrology*, *26*(3), 636–646. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014020210>
- Hellmér, J., Marcus, C., Sonnenfeld, T., & Arner, P. (1992). Mechanisms for differences in lipolysis between human subcutaneous and omental fat cells. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *75*(1), 15–20. <https://doi.org/10.1210/JCEM.75.1.1320047>
- Hertzel, A. V., Hellberg, K., Reynolds, J. M., Kruse, A. C., Juhlmann, B. E., Smith, A. J., Sanders, M. A., Ohlendorf, D. H., Suttles, J., & Bernlohr, D. A. (2009). Identification and characterization of a small molecule inhibitor of fatty acid binding proteins. *ACS Publications AV Hertzel, K Hellberg, JM Reynolds, AC Kruse, BE Juhlmann, AJ Smith, MA Sanders Journal of medicinal chemistry*, 2009•ACS Publications, *52*(19), 6024–6031. <https://doi.org/10.1021/jm900720m>
- Hertzel, A. V., Smith, L. A., Berg, A. H., Cline, G. W., Shulman, G. I., Scherer, P. E., & Bernlohr, D. A. (2005). Lipid metabolism and adipokine levels in fatty acid-binding protein null and transgenic mice. *journals.physiology.org AV Hertzel, LA Smith, AH Berg, GW Cline, GI Shulman, PE Scherer, DA Bernlohr American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2006•journals.physiology.org, *290*(5). <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00465.2005>
- Herzig, S., & Shaw, R. J. (2018). AMPK: Guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. İçinde *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (C. 19, Sayı 2, ss. 121–135). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.95>
- Hirano, T. (2018). Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. İçinde *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* (C. 25, Sayı 9, ss. 771–782). Japan Atherosclerosis Society. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17023>
- Hisamatsu, T., Miura, K., Arima, H., Fujiyoshi, A., Kadota, A., Kadowaki, S., Zaid, M., Miyagawa, N., Satoh, A., Kunimura, A., Horie, M., & Ueshima, H. (2018). Relationship of serum irisin levels to prevalence and progression of coronary artery calcification: A prospective, population-based study. *International Journal of Cardiology*, *267*, 177–182. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.075>
- Holland, W. L., Miller, R. A., Wang, Z. V., Sun, K., Barth, B. M., Bui, H. H., Davis, K. E., Bikman, B. T., Halberg, N., Rutkowski, J. M., Wade, M. R., Tenorio, V. M., Kuo, M. S., Brozinick, J. T., Zhang, B. B., Birnbaum, M. J., Summers, S. A., & Scherer, P. E. (2011). Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nature Medicine*, *17*(1), 55–63. <https://doi.org/10.1038/nm.2277>
- Hoo, R. L. C., Shu, L., Cheng, K. K. Y., Wu, X., Liao, B., Wu, D., Zhou, Z., & Xu, A. (2017). Adipocyte Fatty Acid Binding Protein Potentiates Toxic Lipids-Induced Endoplasmic Reticulum Stress in Macrophages via Inhibition of Janus Kinase 2-dependent Autophagy.

- Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/srep40657>
- Horak, M., Fairweather, D. L., Kokkonen, P., Bednar, D., & Bienertova-Vasku, J. (2022). Follistatin-like 1 and its paralogs in heart development and cardiovascular disease. *Heart Failure Reviews*, 27(6), 2251–2265. <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10262-6>
- Hotamisligil, G., Endocrinology, D. B.-N. R., & 2015, undefined. (2015). Metabolic functions of FABPs—mechanisms and therapeutic implications. *nature.comGS Hotamisligil, DA BernlohrNature Reviews Endocrinology, 2015•nature.com, 11, 592–605.* <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.122>
- Hotamisligil, G. S. (2017). Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. İçinde *Nature* (C. 542, Sayı 7640, ss. 177–185). <https://doi.org/10.1038/nature21363>
- Hotamisligil, G. S., & Bernlohr, D. A. (2015). Metabolic functions of FABPs - Mechanisms and therapeutic implications. İçinde *Nature Reviews Endocrinology* (C. 11, Sayı 10, ss. 592–605). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.122>
- Hotamisligil, G. S., Johnson, R. S., Distel, R. J., Ellis, R., Papaioannou, V. E., & Spiegelman, B. M. (1996). Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science*, 274(5291), 1377–1379. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.274.5291.1377>
- Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., Takahashi, M., Matsuda, M., Okamoto, Y., Iwahashi, H., Kuriyama, H., Ouchi, N., Maeda, K., Nishida, M., Kihara, S., Sakai, N., Nakajima, T., Hasegawa, K., Muraguchi, M., Ohmoto, Y., Nakamura, T., Yamashita, S., ... Matsuzawa, Y. (2000). Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(6), 1595–1599. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.6.1595>
- Hu, E., Liang, P., & Spiegelman, B. M. (1996). AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *Journal of Biological Chemistry*, 271(18), 10697–10703. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.18.10697>
- Huang, P., Fu, J., Chen, L., Ju, C., Wu, K., Liu, H., Liu, Y., Qi, B., Qi, B., & Liu, L. (2019a). Redd1 protects against post-infarction cardiac dysfunction by targeting apoptosis and autophagy. *International Journal of Molecular Medicine*, 44(6), 2065–2076. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4366>
- Huang, P., Fu, J., Chen, L., Ju, C., Wu, K., Liu, H., Liu, Y., Qi, B., Qi, B., & Liu, L. (2019b). Redd1 protects against post-infarction cardiac dysfunction by targeting apoptosis and autophagy. *International Journal of Molecular Medicine*, 44(6), 2065–2076. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4366>
- Huh, J. Y., Dincer, F., Mesfum, E., & Mantzoros, C. S. (2014). Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *International Journal of Obesity*, 38(12), 1538–1544. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.42>
- Huh, J. Y., Mougios, V., Kabasakalis, A., Fatouros, I., Siopi, A., Douroudos, I. I., Filippaios, A., Panagiotou, G., Park, K. H., & Mantzoros, C. S. (2014). Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(11), E2154–E2161. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1437>
- Huh, J. Y., Panagiotou, G., Mougios, V., Brinkoetter, M., Vamvini, M. T., Schneider, B. E., & Mantzoros, C. S. (2012). FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 61(12), 1725–1738. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.09.002>
- Hui, X., Li, H., Zhou, Z., L Lam, K. S., Xiao, Y., Wu, D., Ding, K., Wang, Y., Vanhoutte, P. M., & Xu, A. (2010). Adipocyte fatty acid-binding protein modulates inflammatory responses in macrophages through a positive feedback loop involving c-Jun NH2-terminal kinases and. *ASBMB*, 285(14), 10273–10280. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.097907>

- Iacobellis, G., & Bianco, A. C. (2011). Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 22(11), 450–457. <https://doi.org/10.1016/J.TEM.2011.07.003>
- Iacobellis, G., Corradi, D., & Sharma, A. M. (2005). Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine*, 2(10), 536–543. <https://doi.org/10.1038/NCPCARDIO0319>
- Icli, A., Cure, E., Cure, M. C., Uslu, A. U., Balta, S., Arslan, S., Sakiz, D., & Kucuk, A. (2016). Novel myokine: Irisin may be an independent predictor for subclinic atherosclerosis in Behçet's disease. *Journal of Investigative Medicine*, 64(4), 875–881. <https://doi.org/10.1136/jim-2015-000044>
- Ikeda, Y., Ohashi, K., Shibata, R., Pimentel, D. R., Kihara, S., Ouchi, N., & Walsh, K. (2008). Cyclooxygenase-2 induction by adiponectin is regulated by a sphingosine kinase-1 dependent mechanism in cardiac myocytes. *FEBS Letters*, 582(7), 1147–1150. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.03.002>
- Ishimura, S., Furuhashi, M., Watanabe, Y., Hoshina, K., Fuseya, T., Mita, T., Okazaki, Y., Koyama, M., Tanaka, M., Akasaka, H., Ohnishi, H., Yoshida, H., Saitoh, S., & Miura, T. (2013). Circulating levels of fatty acid-binding protein family and metabolic phenotype in the general population. *PLoS ONE*, 8(11), 81318. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081318>
- Ishimura, S., Furuhashi, M., Watanabe, Y., one, K. H.-P., & 2013, undefined. (2013). Circulating levels of fatty acid-binding protein family and metabolic phenotype in the general population. *journals.plos.orgS Ishimura, M Furuhashi, Y Watanabe, K Hoshina, T Fuseya, T Mita, Y Okazaki, M KoyamaPloS one, 2013•journals.plos.org*, 8(11), 81318. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081318>
- Islam, M. R., Valaris, S., Young, M. F., Haley, E. B., Luo, R., Bond, S. F., Mazuera, S., Kitchen, R. R., Caldarone, B. J., Bettio, L. E. B., Christie, B. R., Schmitter, A. B., Soberman, R. J., Besnard, A., Jedrychowski, M. P., Kim, H., Tu, H., Kim, E., Choi, S. H., ... Wrann, C. D. (2021). Exercise hormone irisin is a critical regulator of cognitive function. *Nature Metabolism*, 3(8), 1058–1070. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00438-z>
- Iso, T., Sunaga, H., Matsui, H., Kasama, S., Oshima, N., Haruyama, H., Furukawa, N., Nakajima, K., Machida, T., Murakami, M., Yokoyama, T., & Kurabayashi, M. (2017a). Serum levels of fatty acid binding protein 4 and fat metabolic markers in relation to catecholamines following exercise. *Clinical Biochemistry*, 50(16–17), 896–902. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.05.021>
- Iso, T., Sunaga, H., Matsui, H., Kasama, S., Oshima, N., Haruyama, H., Furukawa, N., Nakajima, K., Machida, T., Murakami, M., Yokoyama, T., & Kurabayashi, M. (2017b). Serum levels of fatty acid binding protein 4 and fat metabolic markers in relation to catecholamines following exercise. *Clinical Biochemistry*, 50(16–17), 896–902. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.05.021>
- Iwabu, M., Yamauchi, T., Okada-Iwabu, M., Sato, K., Nakagawa, T., Funata, M., Yamaguchi, M., Namiki, S., Nakayama, R., Tabata, M., Ogata, H., Kubota, N., Takamoto, I., Hayashi, Y. K., Yamauchi, N., Waki, H., Fukayama, M., Nishino, I., Tokuyama, K., ... Kadowaki, T. (2010). Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 $\alpha$  and mitochondria by Ca<sup>2+</sup> and AMPK/SIRT1. *Nature*, 464(7293), 1313–1319. <https://doi.org/10.1038/nature08991>
- Jaacks, L. M., Vandevijvere, S., Pan, A., McGowan, C. J., Wallace, C., Imamura, F., Mozaffarian, D., Swinburn, B., & Ezzati, M. (2019). The obesity transition: stages of the global epidemic. *Çinde The Lancet Diabetes and Endocrinology* (C. 7, Sayı 3, ss. 231–240). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30026-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30026-9)
- Jahng, J. W. S., Song, E., & Sweeney, G. (2016). Crosstalk between the heart and peripheral organs in heart failure. *Çinde Experimental and Molecular Medicine* (C. 48, Sayı 3). Exp Mol Med. <https://doi.org/10.1038/emm.2016.20>
- Jahng, J. W. S., Turdi, S., Kovacevic, V., Dadson, K., Li, R. K., & Sweeney, G. (2015). Pressure

- overload-induced cardiac dysfunction in aged male adiponectin knockout mice is associated with autophagy deficiency. *Endocrinology*, 156(7), 2667–2677. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1162>
- Jia, J., Yu, F., Wei, W. P., Yang, P., Zhang, R., Sheng, Y., & Shi, Y. Q. (2019). Relationship between circulating irisin levels and overweight/obesity: A meta-analysis. *World Journal of Clinical Cases*, 7(12), 1444–1455. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i12.1444>
- Jia, X. E., Ma, K., Xu, T., Gao, L., Wu, S., Fu, C., Zhang, W., Wang, Z., Liu, K., Dong, M., Jing, C., Ren, C., Dong, Z., Chen, Y., Jin, Y., Huang, Q., Chang, X., Deng, M., Li, L., ... Pan, W. (2015). Mutation of krill causes definitive hematopoiesis failure via PERK-dependent excessive autophagy induction. *Cell Research*, 25(8), 946–962. <https://doi.org/10.1038/cr.2015.81>
- Joyner, J. M., Hutley, L. J., & Cameron, D. P. (2000). Glucocorticoid receptors in human preadipocytes: regional and gender differences. *The Journal of endocrinology*, 166(1), 145–152. <https://doi.org/10.1677/JOE.0.1660145>
- Kadowaki, T., & Yamauchi, T. (2005). Adiponectin and adiponectin receptors. İçinde *Endocrine Reviews* (C. 26, Sayı 3, ss. 439–451). <https://doi.org/10.1210/er.2005-0005>
- Kaess, B. M., Enserro, D. M., McManus, D. D., Xanthakis, V., Chen, M.-H., Sullivan, L. M., Ingram, C., O'donnell, C. J., Keaney, J. F., Vasana, R. S., & Glazer, N. L. (2012). Cardiometabolic correlates and heritability of fetuin-A, retinol-binding protein 4, and fatty-acid binding protein 4 in the Framingham Heart Study. *academic.oup.comBM Kaess, DM Enserro, DD McManus, V Xanthakis, MH Chen, LM Sullivan, C IngramThe Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012•academic.oup.com, 97(10), 97. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1458>
- Kamada, Y., Tamura, S., Kiso, S., Matsumoto, H., Saji, Y., Yoshida, Y., Fukui, K., Maeda, N., Nishizawa, H., Nagaretani, H., Okamoto, Y., Kihara, S., Miyagawa, J. I., Shinomura, Y., Funahashi, T., & Matsuzawa, Y. (2003). Enhanced Carbon Tetrachloride-Induced Liver Fibrosis in Mice Lacking Adiponectin. *Gastroenterology*, 125(6), 1796–1807. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.08.029>
- Kaptoge, S., Pennells, L., De Bacquer, D., Cooney, M. T., Kavousi, M., Stevens, G., Riley, L. M., Savin, S., Khan, T., Altay, S., Amouyel, P., Assmann, G., Bell, S., Ben-Shlomo, Y., Berkman, L., Beulens, J. W., Björkelund, C., Blaha, M., Blazer, D. G., ... Di Angelantonio, E. (2019). World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *The Lancet Global Health*, 7(10), e1332–e1345. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30318-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30318-3)
- Karastergiou, K., Evans, I., Ogston, N., Miheisi, N., Nair, D., Kaski, J. C., Jahangiri, M., & Mohamed-Ali, V. (2010). Epicardial adipokines in obesity and coronary artery disease induce atherogenic changes in monocytes and endothelial cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 30(7), 1340–1346. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.204719>
- Karpisek, M., Stejskal, D., Kotolova, H., Kollar, P., Janoutova, G., Ochmanova, R., Cizek, L., Horakova, D., Yahia, R. Ben, Lichnovska, R., & Janout, V. (2007). Treatment with atorvastatin reduces serum adipocyte-fatty acid binding protein value in patients with hyperlipidaemia. *European Journal of Clinical Investigation*, 37(8), 637–642. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01835.x>
- Keutmann, H., Schneyer, A., endocrinology, Y. S.-M., & 2004, undefined. (2004). The role of follistatin domains in follistatin biological action. *academic.oup.comHT Keutmann, AL Schneyer, Y SidisMolecular endocrinology*, 2004•academic.oup.com, 18(1), 228–240. <https://doi.org/10.1210/me.2003-0112>
- Khoramipour, K., Chamari, K., Hekmatikar, A. A., Ziyaiyan, A., Taherkhani, S., Elguindy, N. M., & Bragazzi, N. L. (2021). Adiponectin: Structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. İçinde *Nutrients* (C. 13, Sayı 4). <https://doi.org/10.3390/nu13041180>
- Kim, H., Wrann, C. D., Jedrychowski, M., Vidoni, S., Kitase, Y., Nagano, K., Zhou, C., Chou, J.,

- Parkman, V. J. A., Novick, S. J., Strutzenberg, T. S., Pascal, B. D., Le, P. T., Brooks, D. J., Roche, A. M., Gerber, K. K., Mattheis, L., Chen, W., Tu, H., ... Spiegelman, B. M. (2018). Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via  $\alpha V$  Integrin Receptors. *Cell*, *175*(7), 1756–1768.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.025>
- Kim, M. J., Kim, E. H., Pun, N. T., Chang, J. H., Kim, J. A., Jeong, J. H., Choi, D. Y., Kim, S. H., & Park, P. H. (2017). Globular adiponectin inhibits lipopolysaccharide-primed inflammasomes activation in macrophages via autophagy induction: The critical role of AMPK signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(6). <https://doi.org/10.3390/ijms18061275>
- Kim, Y. C., Cho, Y. K., Lee, W. Y., Kim, H. J., Park, J. H., Park, D. Il, Sohn, C. Il, Jeon, W. K., Kim, B. I., Park, S. E., Rhee, E. J., Park, C. Y., Oh, K. W., Park, S. W., Kim, S. W., & Ryu, S. H. (2011). Serum adipocyte-specific fatty acid-binding protein is associated with nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy subjects. *Journal of Nutritional Biochemistry*, *22*(3), 289–292. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.02.007>
- Kim, Y., Lim, J. H., Kim, E. N., Hong, Y. A., Park, H. J., Chung, S., Choi, B. S., Kim, Y. S., Park, J. Y., Kim, H. W., & Park, C. W. (2022). Adiponectin receptor agonist ameliorates cardiac lipotoxicity via enhancing ceramide metabolism in type 2 diabetic mice. *Cell Death and Disease*, *13*(3). <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04726-8>
- Kletzien, R. F., Foellmi, L. A., Harris, P. K. W., Wyse, B. M., & Clarke, S. D. (1992). Adipocyte fatty acid-binding protein: Regulation of gene expression in vivo and in vitro by an insulin-sensitizing agent. *Molecular Pharmacology*, *42*(4), 558–562. <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=cd68b853cc341370243a26d48a5c58088b017e91>
- Koh, J. H., Shin, Y. G., ... S. M. N.-D., & 2009, U. (2009). Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels are associated with nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients. *Am Diabetes Assoc J Hyun Koh, Y Goo Shin, S Min Nam, M Young Lee, C Hee Chung, J Yel Shin Diabetes Care*, 2009•*Am Diabetes Assoc*. <https://diabetesjournals.org/care/article-abstract/32/1/147/28974>
- Kondo, H., Shimomura, L., Matsukawa, Y., Kumada, M., Takahashi, M., Matsuda, M., Ouchi, N., Kihara, S., Kawamoto, T., Sumitsuji, S., Funahashi, T., & Matsuzawa, Y. (2002). Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: A candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, *51*(7), 2325–2328. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.7.2325>
- Kretzschmar, K., Post, Y., Bannier-Hélaouët, M., Mattiotti, A., Drost, J., Basak, O., Li, V. S. W., Van Den Born, M., Gunst, Q. D., Versteeg, D., Kooijman, L., Van Der Elst, S., Van Es, J. H., Van Rooij, E., Van Den Hoff, M. J. B., & Clevers, H. (2018). Profiling proliferative cells and their progeny in damaged murine hearts. *National Acad Sciences K Kretzschmar, Y Post, M Bannier-Hélaouët, A Mattiotti, J Drost, O Basak, VSW Li Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2018•*National Acad Sciences*, *115*(52), E12245–E12254. <https://doi.org/10.1073/pnas.1805829115>
- Kusminski, C. M., Holland, W. L., Sun, K., Park, J., Spurgin, S. B., Lin, Y., Askew, G. R., Simcox, J. A., McClain, D. A., Li, C., & Scherer, P. E. (2012). MitoNEET-driven alterations in adipocyte mitochondrial activity reveal a crucial adaptive process that preserves insulin sensitivity in obesity. *Nature Medicine*, *18*(10), 1539–1551. <https://doi.org/10.1038/nm.2899>
- Lamounier-Zepter, V., Look, C., Alvarez, J., Christ, T., Ravens, U., Schunck, W.-H., Ehrhart-Bornstein, M., Bornstein, S. R., & Morano, I. (2009). Adipocyte fatty acid-binding protein suppresses cardiomyocyte contraction: a new link between obesity and heart disease. *Am Heart Assoc V Lamounier-Zepter, C Look, J Alvarez, T Christ, U Ravens, WH Schunck Circulation research*, 2009•*Am Heart Assoc*, *105*(4), 326–334. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.200501>
- Lan, H., Cheng, C. C., Kowalski, T. J., Pang, L., Shan, L., Chuang, C.-C., Jackson, J., Rojas-Triana, A., Bober, L., Liu, L., Voigt, J., Orth, P., Yang, X., Gerald Shipp, J. W., & Hedrick, J. A.

- (2011). Small-molecule inhibitors of FABP4/5 ameliorate dyslipidemia but not insulin resistance in mice with diet-induced obesity. *ASBMB*, 52(4), 646–656. <https://doi.org/10.1194/jlr.M012757>
- Laouirem, S., Sannier, • Aurélie, Norkowski, E., Cauchy, F., Doblas, S., Pierre, •, Rautou, E., Albuquerque, M., Garteiser, P., Sognigbé, L., Raffenne, J., Bernard, •, Van Beers, E., Soubrane, • Olivier, Pierre Bedossa, •, Cros, • Jérôme, & Paradis, V. (2019). Endothelial fatty liver binding protein 4: a new targetable mediator in hepatocellular carcinoma related to metabolic syndrome. *nature.comS Laouirem, A Sannier, E Norkowski, F Cauchy, S Doblas, PE Rautou, M AlbuquerqueOncogene*, 2019•*nature.com*, 38(16), 3033–3046. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0597-1>
- Lara-Pezzi, E., Felkin, L. E., Birks, E. J., Sarathchandra, P., Panse, K. D., George, R., Hall, J. L., Yacoub, M. H., Rosenthal, N., & Barton, P. J. R. (2008). Expression of follistatin-related genes is altered in heart failure. *Endocrinology*, 149(11), 5822–5827. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0151>
- Lee, M. Y., Li, H., Xiao, Y., Zhou, Z., Xu, A., & Vanhoutte, P. M. (2011). Chronic administration of BMS309403 improves endothelial function in apolipoprotein E-deficient mice and in cultured human endothelial cells. *Wiley Online LibraryMYK Lee, H Li, Y Xiao, Z Zhou, A Xu, PM VanhoutteBritish journal of pharmacology*, 2011•*Wiley Online Library*, 162(7), 1564–1576. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01158.x>
- Lee, S. H., Park, S. Y., & Choi, C. S. (2022). Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. İçinde *Diabetes and Metabolism Journal* (C. 46, Sayı 1, ss. 15–37). *Diabetes Metab J*. <https://doi.org/10.4093/DMJ.2021.0280>
- Lee, S. Y., Kim, D. Y., Kwak, M. K., Ahn, S. H., Kim, H., Kim, B. J., Koh, J. M., Rhee, Y., Kim, C. H., Baek, K. H., Min, Y. K., Lee, S. H., & Kang, M. Il. (2019). High circulating follistatin-like protein 1 as a biomarker of a metabolically unhealthy state. *Endocrine Journal*, 66(3), 241–251. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0352>
- Lei, X., Wu, Q., Leng, W., Wu, M., Chen, L., & Liang, Z. (2019). Exenatide reduces cardiomyocyte apoptosis by stimulating adiponectin secretion and activating APPL1-AMPK-PPAR $\alpha$  axis. *Annals of Translational Medicine*, 7(14), 326–326. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.06.17>
- Letunic, I., research, P. B.-N. acids, & 2018, undefined. (2017). 20 years of the SMART protein domain annotation resource. *academic.oup.comI Letunic, P BorkNucleic acids research*, 2018•*academic.oup.com*, 46(D1), 493–496. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx922>
- Lewis, G. F., Uffelman, K. D., Szeto, L. W., Weller, B., & Steiner, G. (1995). Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. *Journal of Clinical Investigation*, 95(1), 158–166. <https://doi.org/10.1172/jci117633>
- Li, B., Hao, J., Yan, X., Kong, M., Adipocyte, E. S.-, & 2019, undefined. (2019). A-FABP and oestrogens are independently involved in the development of breast cancer. *Taylor & FrancisB Li, J Hao, X Yan, M Kong, ER SauterAdipocyte*, 2019•*Taylor & Francis*, 8(1), 379–385. <https://doi.org/10.1080/21623945.2019.1690827>
- Li, B. L., An, J. D., Feng, S., & Ge, W. (2016). Change in serum follistatin-like protein 1 and its clinical significance in children with chronic heart failure. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 18(2), 136–140. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2016.02.008>
- Li, F., Zhang, K., Xu, T., Du, W., Yu, B., Liu, Y., & Nie, H. (2019). Exosomal microRNA-29a mediates cardiac dysfunction and mitochondrial inactivity in obesity-related cardiomyopathy. *Endocrine*, 63(3), 480–488. <https://doi.org/10.1007/S12020-018-1753-7>
- Li, H. L., Wu, X., Xu, A., & Hoo, R. L. C. (2021). A-fabp in metabolic diseases and the therapeutic implications: An update. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17). <https://doi.org/10.3390/ijms22179386>
- Li, H., Luo, H. Y., Liu, Q., Xiao, Y., Tang, L., Zhong, F., Huang, G., Xu, J. M., Xu, A. M., Zhou, Z. G., & Dai, R. P. (2018). Intermittent high glucose exacerbates A-FABP activation and inflammatory response through TLR4-JNK signaling in THP-1 cells. *Journal of Immunology*

- Research*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1319272>
- Li, H., Yao, W., Irwin, M. G., Wang, T., Wang, S., Zhang, L., & Xia, Z. (2015). Adiponectin ameliorates hyperglycemia-induced cardiac hypertrophy and dysfunction by concomitantly activating Nrf2 and Brg1. *Free Radical Biology and Medicine*, 84, 311–321. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.03.007>
- Li, K.-C., Zhang, F.-X., Li, C.-L., Wang, F., Yu, M.-Y., Zhong, Y.-Q., Zhang, K.-H., Lu, Y.-J., Wang, Q., Ma, X.-L., Yao, J.-R., Wang, J.-Y., Lin, L.-B., Han, M., Zhang, Y.-Q., Kuner, R., Xiao, H.-S., Bao, L., Gao, X., & Zhang, X. (2011). Follistatin-like 1 suppresses sensory afferent transmission by activating Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase. *cell.com KC Li, FX Zhang, CL Li, F Wang, MY Yu, YQ Zhong, KH Zhang, YJ Lu, Q Wang, XL Ma Neuron*, 2011•*cell.com*, 69(5), 974–987. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.01.022>
- Li, L., Aslam, M., Siegler, B. H., Niemann, B., & Rohrbach, S. (2021). Comparative analysis of ctrp-mediated effects on cardiomyocyte glucose metabolism: Cross talk between ampk and akt signaling pathway. *Cells*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/cells10040905>
- Li, M., Ding, W., Sun, T., Tariq, M. A., Xu, T., Li, P., & Wang, J. (2018). Biogenesis of circular RNAs and their roles in cardiovascular development and pathology. *Çinde FEBS Journal (C. 285, Sayı 2, ss. 220–232)*. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/febs.14191>
- Li, R. L., Wu, S. S., Wu, Y., Wang, X. X., Chen, H. Y., Xin, J. Juan, Li, H., Lan, J., Xue, K. Y., Li, X., Zhuo, C. L., Cai, Y. Y., He, J. H., Zhang, H. Y., Tang, C. S., Wang, W., & Jiang, W. (2018). Irisin alleviates pressure overload-induced cardiac hypertrophy by inducing protective autophagy via mTOR-independent activation of the AMPK-ULK1 pathway. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 121, 242–255. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.07.250>
- Li, R., Wang, X., Wu, S., Wu, Y., Chen, H., Xin, J., Li, H., Lan, J., Xue, K., Li, X., Zhuo, C., He, J., Tang, C. S., & Jiang, W. (2019). Irisin ameliorates angiotensin II-induced cardiomyocyte apoptosis through autophagy. *Journal of Cellular Physiology*, 234(10), 17578–17588. <https://doi.org/10.1002/jcp.28382>
- Liao, B., Geng, L., Zhang, F., Shu, L., Wei, L., Yeung, P. K. K., Lam, K. S. L., Chung, S. K., Chang, J., Vanhoutte, P. M., Xu, A., Wang, K., & Hoo, R. L. C. (2020). Adipocyte fatty acid-binding protein exacerbates cerebral ischaemia injury by disrupting the blood-brain barrier. *European Heart Journal*, 41(33), 3169–3180. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa207>
- Liao, Q., Qu, S., Tang, L. xun, Li, L. peng, He, D. fen, Zeng, C. yu, & Wang, W. E. (2019). Irisin exerts a therapeutic effect against myocardial infarction via promoting angiogenesis. *Acta Pharmacologica Sinica 2019 40:10*, 40(10), 1314–1321. <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0230-z>
- Library, U. S. N., & Institutes, M. N. (2014). Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic. *nature.com T Yamauchi, J Kamon, Y Ito, A Tsuchida, T Yokomizo, S Kita, T Sugiyama, M Miyagishi Nature*, 2003•*nature.com*, 56–59. <https://www.nature.com/articles/nature01705>
- Lin, Z., Wu, F., Lin, S., Pan, X., Jin, L., Lu, T., Shi, L., Wang, Y., Xu, A., & Li, X. (2014). Adiponectin protects against acetaminophen-induced mitochondrial dysfunction and acute liver injury by promoting autophagy in mice. *Journal of Hepatology*, 61(4), 825–831. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.033>
- Ling, C., Cao, S., & Kong, X. (2022). Changes of FSTL1 and MMP-9 levels in patients with acute cerebral infarction and its relationship with hemorrhagic transformation. *Journal of Clinical Neuroscience*, 99, 164–168. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.10.041>
- Liu, G., Ding, M., Chiuve, S., ... E. R., biology, and vascular, & 2016, undefined. (2016). Plasma levels of fatty acid-binding protein 4, retinol-binding protein 4, high-molecular-weight adiponectin, and cardiovascular mortality among men with type 2. *Am Heart Assoc G Liu, M Ding, SE Chiuve, EB Rimm, PW Franks, JB Meigs, FB Hu, Q Sun Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2016•*Am Heart Assoc*, 36(11), 2259–2267.

<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308320>

- Liu, G., Ding, M., Chiuve, S. E., Rimm, E. B., Franks, P. W., Meigs, J. B., Hu, F. B., & Sun, Q. (2016). Plasma Levels of Fatty Acid-Binding Protein 4, Retinol-Binding Protein 4, High-Molecular-Weight Adiponectin, and Cardiovascular Mortality among Men with Type 2 Diabetes: A 22-Year Prospective Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *36*(11), 2259–2267. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308320>
- Liu, S., Wang, L., Wang, W., Lin, J., Han, J., Sun, H., Guo, H., Sun, R., & Wu, Q. (2006). TSC-36/FRP inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *Experimental and molecular pathology*, *80*(2), 132–140. <https://doi.org/10.1016/J.YEXMP.2005.07.005>
- Liu, T. Y., Shi, C. X., Gao, R., Sun, H. J., Xiong, X. Q., Ding, L., Chen, Q., Li, Y. H., Wang, J. J., Kang, Y. M., & Zhu, G. Q. (2015). Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes. *Clinical Science*, *129*(10), 839–850. <https://doi.org/10.1042/CS20150009>
- Lu, J., Xiang, G., Liu, M., Mei, W., Xiang, L., & Dong, J. (2015). Irisin protects against endothelial injury and ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E-Null diabetic mice. *Atherosclerosis*, *243*(2), 438–448. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.020>
- Lu, L., Ma, J., Tang, J., Liu, Y., Zheng, Q., Chen, S., Gao, E., Ren, J., Yang, L., & Yang, J. (2020). Irisin attenuates myocardial ischemia/reperfusion-induced cardiac dysfunction by regulating ER-mitochondria interaction through a mitochondrial ubiquitin ligase-dependent mechanism. *Clinical and Translational Medicine*, *10*(5), 1–13. <https://doi.org/10.1002/ctm2.166>
- Luo, Y., Qiao, X., Ma, Y., Deng, H., Xu, C. C., & Xu, L. (2020). Disordered metabolism in mice lacking irisin. *Scientific Reports*, *10*(1), 17368. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74588-7>
- Maak, S., Norheim, F., Drevon, C. A., & Erickson, H. P. (2021). Progress and Challenges in the Biology of FNDC5 and Irisin. *Çinde Endocrine Reviews* (C. 42, Sayı 4, ss. 436–456). Endocrine Society. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab003>
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskina, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M. R., ... Patel, R. S. (2019). 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, *290*(1), 140–205. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>
- Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., & Matsubara, K. (1996). cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *221*(2), 286–289. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.0587>
- Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., Mizuno, K., Matsuzawa, Y., & Matsubara, K. (1997). Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue. *Gene*, *190*(2), 227–235. [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(96\)00730-5](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(96)00730-5)
- Maeda, N., Shimomura, I., Kishida, K., Nishizawa, H., Matsuda, M., Nagaretani, H., Furuyama, N., Kondo, H., Takahashi, M., Arita, Y., Komuro, R., Ouchi, N., Kihara, S., Tochino, Y., Okutomi, K., Horie, M., Takeda, S., Aoyama, T., Funahashi, T., & Matsuzawa, Y. (2002). Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nature Medicine*, *8*(7), 731–737. <https://doi.org/10.1038/nm724>
- Magadum, A., Singh, N., Kurian, A. A., Tofael, M., Sharkar, K., Chepurko, E., & Zangi, L. (2018). Ablation of a single N-glycosylation site in human FSTL 1 induces cardiomyocyte proliferation and cardiac regeneration. *cell.com A Magadum, N Singh, AA Kurian, MTK Sharkar, E Chepurko, L Zangi Molecular Therapy-Nucleic Acids*, *2018•cell.com*, *13*, 133–143. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2018.08.021>
- Maia-Fernandes, T., Roncon-Albuquerque, R., & Leite-Moreira, A. F. (2008). Acções cardiovasculares da adiponectina: Implicações fisiopatológicas. *Çinde Revista Portuguesa de Cardiologia* (C. 27, Sayı 11, ss. 1431–1450).

- Makowski, L., Boord, J. B., Maeda, K., Babaev, V. R., Uysal, K. T., Morgan, M. A., Parker, R. A., Suttles, J., Fazio, S., Hotamisligil, G. S., & Linton, M. F. (2001). Lack of macrophage fatty-acid-binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoprotein E against atherosclerosis. *Nature Medicine*, 7(6), 699–705. <https://doi.org/10.1038/89076>
- Makowski, L., Brittingham, K. C., Reynolds, J. M., Suttles, J., Khan, G., & Hotamisligil, S. (2005). The fatty acid-binding protein, aP2, coordinates macrophage cholesterol trafficking and inflammatory activity: macrophage expression of aP2 impacts peroxisome. *ASBMB*, 280(13), 12888–12895. <https://doi.org/10.1074/jbc.M413788200>
- Mandviwala, T., Khalid, U., & Deswal, A. (2016). Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? İçinde *Current Atherosclerosis Reports* (C. 18, Sayı 5). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11883-016-0575-4>
- Mankowska-Cyl, A., Krintus, M., ... P. R.-B. in, & 2013, undefined. (2013). A-FABP and its association with atherogenic risk profile and insulin resistance in young overweight and obese women. *Taylor & FrancisA Mankowska-Cyl, M Krintus, P Rajewski, G SypniewskaBiomarkers in Medicine, 2013•Taylor & Francis, 7(5), 723–730.* <https://doi.org/10.2217/bmm.13.61>
- Mankowska-Cyl, A., Krintus, M., Rajewski, P., & Sypniewska, G. (2013). A-FABP and its association with atherogenic risk profile and insulin resistance in young overweight and obese women. *Biomarkers in Medicine*, 7(5), 723–730. <https://doi.org/10.2217/bmm.13.61>
- Maruyama, S., Nakamura, K., Papanicolaou, K. N., Sano, S., Shimizu, I., Asaumi, Y., Van Den Hoff, M. J., Ouchi, N., Recchia, F. A., & Walsh, K. (2016). Follistatin-like 1 promotes cardiac fibroblast activation and protects the heart from rupture. *embopress.orgS Maruyama, K Nakamura, KN Papanicolaou, S Sano, I Shimizu, Y Asaumi, MJ van den HoffEMBO molecular medicine, 2016•embopress.org, 8(8), 949–966.* <https://doi.org/10.15252/emmm.201506151>
- Masuda, T., Kai, N., Sakuma, C., Kobayashi, K., Koga, H., & Yaginuma, H. (2009). Laser capture microdissection and cDNA array analysis for identification of mouse KIAA/FLJ genes differentially expressed in the embryonic dorsal spinal cord. *Brain Research, 1249*, 61–67. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2008.10.028>
- Mathis, C., Lascombe, I., Monnier, F., Bittard, H., Kleinclauss, F., Bedgedjian, I., Fauconnet, S., & Valmary-Degano, S. (2018). Down-regulation of A-FABP predicts non-muscle invasive bladder cancer progression: investigation with a long term clinical follow-up. *SpringerC Mathis, I Lascombe, F Monnier, H Bittard, F Kleinclauss, I Bedgedjian, S FauconnetBMC cancer, 2018•Springer, 18(1).* <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5137-4>
- Matsuda, M., Shimomura, I., Sata, M., Arita, Y., Nishida, M., Maeda, N., Kumada, M., Okamoto, Y., Nagaretani, H., Nishizawa, H., Kishida, K., Komuro, R., Ouchi, N., Kihara, S., Nagai, R., Funahashi, T., & Matsuzawa, Y. (2002). Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *Journal of Biological Chemistry, 277(40)*, 37487–37491. <https://doi.org/10.1074/jbc.M206083200>
- Matsuzawa, Y., Funahashi, T., & Nakamura, T. (2011). The concept of metabolic syndrome: Contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. İçinde *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* (C. 18, Sayı 8, ss. 629–639). <https://doi.org/10.5551/jat.7922>
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia, 28(7)*, 412–419. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
- Mattiotti, A., Prakash, S., Barnett, P., & van den Hoff, M. J. B. (2018a). *Follistatin-like 1 in development and human diseases.* 75(13), 2339–2354. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29594389/>
- Mattiotti, A., Prakash, S., Barnett, P., & van den Hoff, M. J. B. (2018b). Follistatin-like 1 in development and human diseases. İçinde *Cellular and Molecular Life Sciences* (C. 75, Sayı 13, ss. 2339–2354). Birkhauser Verlag AG. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2805-0>

- Mauriège, P., Imbeault, P., Prud'homme, D., Tremblay, A., Nadeau, A., & Després, J. P. (2000). Subcutaneous Adipose Tissue Metabolism at Menopause: Importance of Body Fatness and Regional Fat Distribution 1 . *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(7), 2446–2454. <https://doi.org/10.1210/JCEM.85.7.6687>
- McClelland, R. L., Chung, H., Detrano, R., Post, W., & Kronmal, R. A. (2006). Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*, 113(1), 30–37. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580696>
- Melki, S. A., & Abumrad, N. A. (1993). Expression of the adipocyte fatty acid-binding protein in streptozotocin- diabetes: Effects of insulin deficiency and supplementation. *Journal of Lipid Research*, 34(9), 1527–1534. [https://doi.org/10.1016/s0022-2275\(20\)36945-5](https://doi.org/10.1016/s0022-2275(20)36945-5)
- Messner, B., & Bernhard, D. (2014). Smoking and cardiovascular disease: Mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. İçinde *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* (C. 34, Sayı 3, ss. 509–515). <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.300156>
- Miao, X., Wang, Y., Wang, W., Lv, X., Wang, M., & Yin, H. (2015). The mAb against adipocyte fatty acid-binding protein 2E4 attenuates the inflammation in the mouse model of high-fat diet-induced obesity via toll-like receptor 4 pathway. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 403, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.12.017>
- Mita, T., Furuhashi, M., Hiramitsu, S., Ishii, J., Hoshina, K., Ishimura, S., Fuseya, T., Watanabe, Y., Tanaka, M., Ohno, K., Akasaka, H., Ohnishi, H., Yoshida, H., Saitoh, S., Shimamoto, K., & Miura, T. (2015). FABP4 is secreted from adipocytes by adenyl cyclase-PKA-and guanylyl cyclase-PKG-dependent lipolytic mechanisms. *Wiley Online LibraryT Mita, M Furuhashi, S Hiramitsu, J Ishii, K Hoshina, S Ishimura, T Fuseya, Y WatanabeObesity, 2015•Wiley Online Library*, 23(2), 359–367. <https://doi.org/10.1002/oby.20954>
- Miyabe, M., Ohashi, K., Shibata, R., Uemura, Y., Ogura, Y., Yuasa, D., Kambara, T., Kataoka, Y., Yamamoto, T., Matsuo, K., Joki, Y., Enomoto, T., Hayakawa, S., Hiramatsu-Ito, M., Ito, M., Van Den Hoff, M. J. B., Walsh, K., Murohara, T., & Ouchi, N. (2014). Muscle-derived follistatin-like 1 functions to reduce neointimal formation after vascular injury. *academic.oup.comM Miyabe, K Ohashi, R Shibata, Y Uemura, Y Ogura, D Yuasa, T Kambara, Y KataokaCardiovascular research, 2014•academic.oup.com*, 103(1), 111–120. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu105>
- Miyamae, T., Marinov, A., ... D. S.-T. J. of, & 2006, undefined. (2006). Follistatin-like protein-1 is a novel proinflammatory molecule. *journals.aai.orgT Miyamae, AD Marinov, D Sowders, DC Wilson, J Devlin, R Boudreau, P Robbins, R HirschThe Journal of Immunology, 2006•journals.aai.org*. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.7.4758>
- Miyazawa, I., Kadota, A., Miura, K., Okamoto, M., Nakamura, T., Ikai, T., Maegawa, H., & Ohnishi, A. (2018). Twelve-year trends of increasing overweight and obesity in patients with diabetes: The shiga diabetes clinical survey. *Endocrine Journal*, 65(5), 527–536. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0415>
- Miyoshi, T., Onoue, G., Hirohata, A., Hirohata, S., Usui, S., Hina, K., Kawamura, H., Doi, M., Kusano, K. F., Kusachi, S., & Ninomiya, Y. (2010). Serum adipocyte fatty acid-binding protein is independently associated with coronary atherosclerotic burden measured by intravascular ultrasound. *Atherosclerosis*, 211(1), 164–169. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2010.01.032>
- Mo, L., Shen, J., Liu, Q., Zhang, Y., Kuang, J., Pu, S., Cheng, S., Zou, M., Jiang, W., Jiang, C., Qu, A., & He, J. (2016). Irisin is regulated by car in liver and is a mediator of hepatic glucose and lipid metabolism. *Molecular Endocrinology*, 30(5), 533–542. <https://doi.org/10.1210/me.2015-1292>
- Moreno-Navarrete, J. M., Ortega, F., Serrano, M., Guerra, E., Pardo, G., Tinahones, F., Ricart, W., & Fernández-Real, J. M. (2013). Irisin is expressed and produced by human muscle and

- adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(4), E769–E778. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2749>
- Mullenix, P. S., Andersen, C. A., & Starnes, B. W. (2005). Atherosclerosis as inflammation. İçinde *Annals of Vascular Surgery* (C. 19, Sayı 1, ss. 130–138). *Ann Vasc Surg.* <https://doi.org/10.1007/s10016-004-0153-z>
- Murakami, K., Tanaka, M., Usui, T., Kawabata, D., Shiomi, A., Iguchi-Hashimoto, M., Shimizu, M., Yukawa, N., Yoshifuji, H., Nojima, T., Ohmura, K., Fujii, T., Umehara, H., & Mimori, T. (2012). Follistatin-related protein/follistatin-like 1 evokes an innate immune response via CD14 and toll-like receptor 4. *FEBS letters*, 586(4), 319–324. <https://doi.org/10.1016/J.FEBSLET.2012.01.010>
- Nakamura, K., Fuster, J. J., & Walsh, K. (2014). Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. İçinde *Journal of Cardiology* (C. 63, Sayı 4, ss. 250–259). Japanese College of Cardiology (Nippon-Sinzobyo-Gakkai). <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.11.006>
- Nakamura, M., Cardiology, J. S.-N. R., & 2018, undefined. (2018). Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *nature.com M Nakamura, J Sadoshima Nature Reviews Cardiology*, 2018•*nature.com*, 15(7), 387–407. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0007-y>
- Nakamura, R., Okura, T., Fujioka, Y., Sumi, K., Matsuzawa, K., Izawa, S., Ueta, E., Kato, M., Taniguchi, S.-I., & Yamamoto, K. (2017). Serum fatty acid-binding protein 4 (FABP4) concentration is associated with insulin resistance in peripheral tissues, A clinical study. *PLoS ONE*, 12(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179737>
- Nakano, Y., Tobe, T., Choi-Miura, N. H., Mazda, T., & Tomita, M. (1996). Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *Journal of biochemistry*, 120(4), 803–812. <https://doi.org/10.1093/OXFORDJOURNALS.JBCHEM.A021483>
- Nasir, K., Cainzos-Achirica, M., Valero-Elizondo, J., Ali, S. S., Havistin, R., Lakshman, S., Blaha, M. J., Blankstein, R., Shapiro, M. D., Arias, L., Saxena, A., Feldman, T., Budoff, M. J., Ziffer, J. A., Fialkow, J., & Cury, R. C. (2022). Coronary Atherosclerosis in an Asymptomatic U.S. Population: Miami Heart Study at Baptist Health South Florida. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 15(9), 1604–1618. <https://doi.org/10.1016/J.JCMG.2022.03.010>
- Neeland, I. J., Ross, R., Després, J. P., Matsuzawa, Y., Yamashita, S., Shai, I., Seidell, J., Magni, P., Santos, R. D., Arsenault, B., Cuevas, A., Hu, F. B., Griffin, B., Zambon, A., Barter, P., Fruchart, J. C., & Eckel, R. H. (2019). Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. İçinde *The Lancet Diabetes and Endocrinology* (C. 7, Sayı 9, ss. 715–725). *Lancet Diabetes Endocrinol.* [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30084-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30084-1)
- Neumann, F. J., Sechtem, U., Banning, A. P., Bonaros, N., Bueno, H., Bugiardini, R., Chieffo, A., Crea, F., Czerny, M., Delgado, V., Dendale, P., Knuuti, J., Wijns, W., Flachskampf, F. A., Gohlke, H., Grove, E. L., James, S., Katritsis, D., Landmesser, U., ... Clapp, B. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, 41(3), 407–477. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHZ425>
- Ni, S., Li, C., Xu, N., Liu, | Xi, Wang, W., Chen, W., Wang, Y., & Van Wijnen, A. J. (2019). Follistatin-like protein 1 induction of matrix metalloproteinase 1, 3 and 13 gene expression in rheumatoid arthritis synoviocytes requires MAPK, JAK/STAT3 and NF-κB. *Wiley Online Library S Ni, C Li, N Xu, X Liu, W Wang, W Chen, Y Wang, AJ van Wijnen Journal of cellular physiology*, 2019•*Wiley Online Library*, 234(1), 454–463. <https://doi.org/10.1002/jcp.26580>
- Nie, J., Zhang, J., Wang, L., Lu, L., Yuan, Q., An, F., Zhang, S., & Jiao, Y. (2017). Adipocytes promote cholangiocarcinoma metastasis through fatty acid binding protein 4. *Springer J Nie, J Zhang, L Wang, L Lu, Q Yuan, F An, S Zhang, Y Jiao Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2017•*Springer*, 36(1). <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0641-y>
- Nie, Y., Dai, B., Guo, X., & Liu, D. (2020). Cleavage of FNDC5 and insights into its maturation process. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 510, 110840.

- <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110840>
- Nieman, K. M., Kenny, H. A., Penicka, C. V., Ladanyi, A., Buell-Gutbrod, R., Zillhardt, M. R., Romero, I. L., Carey, M. S., Mills, G. B., Hotamisligil, G. S., Yamada, S. D., Peter, M. E., Gwin, K., & Lengyel, E. (2011). Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nature Medicine*, *17*(11), 1498–1503. <https://doi.org/10.1038/NM.2492>
- Niemann, B., Li, L., Siegler, D., Siegler, B. H., Knapp, F., Hanna, J., Aslam, M., Kracht, M., Schulz, R., & Rohrbach, S. (2020). CTRP9 Mediates Protective Effects in Cardiomyocytes via AMPK- and Adiponectin Receptor-Mediated Induction of Anti-Oxidant Response. *Cells*, *9*(5). <https://doi.org/10.3390/cells9051229>
- Niranjan, S. B., Belwalkar, S. V., Tambe, S., Venkataraman, K., & Mookhtiar, K. A. (2019). Recombinant irisin induces weight loss in high fat DIO mice through increase in energy consumption and thermogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *519*(2), 422–429. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.08.112>
- Niu, G., Li, J., Wang, H., Ren, Y., & Bai, J. (2016a). Associations of A-FABP with Anthropometric and Metabolic Indices and Inflammatory Cytokines in Obese Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *BioMed Research International*, *2016*. <https://doi.org/10.1155/2016/9382092>
- Niu, G., Li, J., Wang, H., Ren, Y., & Bai, J. (2016b). Associations of A-FABP with Anthropometric and Metabolic Indices and Inflammatory Cytokines in Obese Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *BioMed Research International*, *2016*. <https://doi.org/10.1155/2016/9382092>
- Nowak, W. N., Deng, J., Ruan, X. Z., & Xu, Q. (2017). Reactive oxygen species generation and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *37*(5), e41–e52. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309228>
- Numaguchi, R., Furuhashi, M., Matsumoto, M., Sato, H., Yanase, Y., Kuroda, Y., Harada, R., Ito, T., Higashiura, Y., Koyama, M., Tanaka, M., Moniwa, N., Nakamura, M., Doi, H., Miura, T., & Kawaharada, N. (2019). Differential phenotypes in perivascular adipose tissue surrounding the internal thoracic artery and diseased coronary artery. *Journal of the American Heart Association*, *8*(2). <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011147>
- Obokata, M., Iso, T., Ohyama, Y., Sunaga, H., Kawaguchi, T., Matsui, H., Iizuka, T., Fukuda, N., Takamatsu, H., Koitabashi, N., Funada, R., Takama, N., Kasama, S., Kaneko, Y., Yokoyama, T., Murakami, M., & Kurabayashi, M. (2018). Early increase in serum fatty acid binding protein 4 levels in patients with acute myocardial infarction. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, *7*(6), 561–569. <https://doi.org/10.1177/2048872616683635>
- Ogawa, T., & de Bold, A. J. (2014). The heart as an endocrine organ. *Endocrine connections*, *3*(2), R31–R44. <https://doi.org/10.1530/EC-14-0012>
- Ogura, Y., Ouchi, N., Ohashi, K., Shibata, R., Kataoka, Y., Kambara, T., Kito, T., Maruyama, S., Yuasa, D., Matsuo, K., Enomoto, T., Uemura, Y., Miyabe, M., Ishii, M., Yamamoto, T., Shimizu, Y., Walsh, K., & Murohara, T. (2012). Therapeutic impact of follistatin-like 1 on myocardial ischemic injury in preclinical models. *Circulation*, *126*(14), 1728–1738. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115089>
- Ohlsson, G., Moreira, J., Gromov, P., ... G. S.-M. & cellular, & 2005, undefined. (2005). Loss of expression of the adipocyte-type fatty acid-binding protein (A-FABP) is associated with progression of human urothelial carcinomas. *ASBMB*, *4*(4), 570–581. <https://doi.org/10.1074/mcp.M500017-MCP200>
- Okamoto, Y., Folco, E. J., Minami, M., Wara, A. K., Feinberg, M. W., Sukhova, G. K., Colvin, R. A., Kihara, S., Funahashi, T., Luster, A. D., & Libby, P. (2008). Adiponectin inhibits the production of CXC receptor 3 chemokine ligands in macrophages and reduces T-lymphocyte recruitment in atherosclerosis. *Circulation Research*, *102*(2), 218–225. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.164988>

- Okamoto, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Nishida, M., Arita, Y., Kumada, M., Ohashi, K., Sakai, N., Shimomura, I., Kobayashi, H., Terasaka, N., Inaba, T., Funahashi, T., & Matsuzawa, Y. (2002). Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, *106*(22), 2767–2770. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000042707.50032.19>
- Oshima, Y., Ouchi, N., Sato, K., Izumiya, Y., Pimentel, D. R., & Walsh, K. (2008). Follistatin-like 1 is an Akt-regulated cardioprotective factor that is secreted by the heart. *Circulation*, *117*(24), 3099–3108. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.767673>
- Ota, H., Furuhashi, M., Ishimura, S., Koyama, M., Okazaki, Y., Mita, T., Fuseya, T., Yamashita, T., Tanaka, M., Yoshida, H., Shimamoto, K., & Miura, T. (2012). Elevation of fatty acid-binding protein 4 is predisposed by family history of hypertension and contributes to blood pressure elevation. *American Journal of Hypertension*, *25*(10), 1124–1130. <https://doi.org/10.1038/ajh.2012.88>
- Ouchi, N., Asaumi, Y., Ohashi, K., Higuchi, A., Sono-Romanelli, S., Oshima, Y., & Walsh, K. (2010). DIP2A functions as a FSTL1 receptor. *The Journal of biological chemistry*, *285*(10), 7127–7134. <https://doi.org/10.1074/JBC.M109.069468>
- Ouchi, N., Oshima, Y., Ohashi, K., Higuchi, A., Ikegami, C., Izumiya, Y., & Walsh, K. (2008). Follistatin-like 1, a secreted muscle protein, promotes endothelial cell function and revascularization in ischemic tissue through a nitric-oxide synthase-dependent. *ASBMB*, *283*(47), 32802–32811. <https://doi.org/10.1074/jbc.M803440200>
- Owen, M. K., Noblet, J. N., Sassoon, D. J., Conteh, A. M., Goodwill, A. G., & Tune, J. D. (2014). Perivascular adipose tissue and coronary vascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *34*(8), 1643–1649. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303033>
- Palanivel, R., Fang, X., Park, M., Eguchi, M., Pallan, S., De Girolamo, S., Liu, Y., Wang, Y., Xu, A., & Sweeney, G. (2007). Globular and full-length forms of adiponectin mediate specific changes in glucose and fatty acid uptake and metabolism in cardiomyocytes. *Cardiovascular Research*, *75*(1), 148–157. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.04.011>
- Pan, J. an, Zhang, H., Yu, Q., Zhang, J. feng, Wang, C. qian, Gu, J., & Chen, K. (2021). Association of Circulating Irisin Levels and the Characteristics and Prognosis of Coronary Artery Disease. *American Journal of the Medical Sciences*, *362*(1), 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2021.02.020>
- Panati, K., Suneetha, Y., & Narala, V. R. (2016). Irisin/FNDC5 - An updated review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, *20*(4), 689–697.
- Park, Y. W., Zhu, S., Palaniappan, L., Heshka, S., Carnethon, M. R., & Heymsfield, S. B. (2003). The metabolic syndrome: Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of Internal Medicine*, *163*(4), 427–436. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.4.427>
- Pedersen, B. K. (2009). The disease of physical inactivity - and the role of myokines in muscle-fat cross talk. *Çinde Journal of Physiology (C)*, *587*, Sayı 23, ss. 5559–5568). <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.179515>
- Pei, Y., Lv, S., Shi, Y., Jia, J., Ma, M., Han, H., Zhang, R., Tan, J., & Zhang, X. (2023). RAB21 controls autophagy and cellular energy homeostasis by regulating retromer-mediated recycling of SLC2A1/GLUT1. *Autophagy*, *19*(4), 1070–1086. <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2114271>
- Peng, J., Chen, Q., & Wu, C. (2023). The role of adiponectin in cardiovascular disease. *Cardiovascular Pathology*, *64*. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2022.107514>
- Perakakis, N., Triantafyllou, G. A., Fernández-Real, J. M., Huh, J. Y., Park, K. H., Seufert, J., & Mantzoros, C. S. (2017). Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Çinde Nature Reviews Endocrinology (C)*, *13*, Sayı 6, ss. 324–337). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.221>
- Perrone, M. A., Aimo, A., Bernardini, S., & Clerico, A. (2023). Inflammageing and Cardiovascular System: Focus on Cardiokines and Cardiac-Specific Biomarkers. *International Journal of*

- Molecular Sciences*, 24(1). <https://doi.org/10.3390/ijms24010844>
- Peters, M. M. C., Meijs, T. A., Gathier, W., Doevendans, P. A. M., Sluijter, J. P. G., Chamuleau, S. A. J., & Neef, K. (2019). Follistatin-like 1 in Cardiovascular Disease and Inflammation. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 19(16), 1379–1389. <https://doi.org/10.2174/1389557519666190312161551>
- Planavila, A., Fernández-Solà, J., & Villarroya, F. (2017). Cardiokines as Modulators of Stress-Induced Cardiac Disorders. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 108, 227–256. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2017.01.002>
- Prentice, K. J., Saksi, J., & Hotamisligil, G. S. (2019). Adipokine FABP4 integrates energy stores and counterregulatory metabolic responses. *İçinde Journal of Lipid Research* (C. 60, Sayı 4, ss. 734–740). American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc. <https://doi.org/10.1194/jlr.S091793>
- Qi, Y., Takahashi, N., Hileman, S. M., Patel, H. R., Berg, A. H., Pajvani, U. B., Scherer, P. E., & Ahima, R. S. (2004). Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nature Medicine*, 10(5), 524–529. <https://doi.org/10.1038/nm1029>
- Qiu, S., Cai, X., Yin, H., Zügel, M., Sun, Z., Steinacker, J. M., & Schumann, U. (2016). Association between circulating irisin and insulin resistance in non-diabetic adults: A meta-analysis. *Metabolism: clinical and experimental*, 65(6), 825–834. <https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2016.02.006>
- Rana, K. S., Pararasa, C., Afzal, I., Nagel, D. A., Hill, E. J., Bailey, C. J., Griffiths, H. R., Kyrou, I., Randevara, H. S., Bellary, S., & Brown, J. E. (2017). Plasma irisin is elevated in type 2 diabetes and is associated with increased E-selectin levels. *Cardiovascular diabetology*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/S12933-017-0627-2>
- Roca-Rivada, A., Castelao, C., Senin, L. L., Landrove, M. O., Baltar, J., Crujeiras, A. B., Seoane, L. M., Casanueva, F. F., & Pardo, M. (2013). FNDC5/Irisin Is Not Only a Myokine but Also an Adipokine. *PLoS ONE*, 8(4), e60563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060563>
- Rodríguez-Calvo, R., Girona, J., Alegret, J. M., Bosquet, A., Ibarretxe, D., & Masana, L. (2017a). Role of the fatty acid-binding protein 4 in heart failure and cardiovascular disease. *Journal of Endocrinology*, 233(3), R173–R184. <https://doi.org/10.1530/JOE-17-0031>
- Rodríguez-Calvo, R., Girona, J., Alegret, J. M., Bosquet, A., Ibarretxe, D., & Masana, L. (2017b). Role of the fatty acid-binding protein 4 in heart failure and cardiovascular disease. *İçinde Journal of Endocrinology* (C. 233, Sayı 3, ss. R173–R184). <https://doi.org/10.1530/JOE-17-0031>
- Røe, Å. T., Aronsen, J. M., Skårdal, K., Hamdani, N., Linke, W. A., Danielsen, H. E., Sejersted, O. M., Sjaastad, I., & Louch, W. E. (2017). Increased passive stiffness promotes diastolic dysfunction despite improved Ca<sup>2+</sup> handling during left ventricular concentric hypertrophy. *Cardiovascular Research*, 113(10), 1161–1172. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx087>
- Rolph, M. S., Young, T. R., Shum, B. O. V., Gorgun, C. Z., Schmitz-Peiffer, C., Ramshaw, I. A., Hotamisligil, G. S., & Mackay, C. R. (2006). Regulation of Dendritic Cell Function and T Cell Priming by the Fatty Acid-Binding Protein aP2. *The Journal of Immunology*, 177(11), 7794–7801. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.177.11.7794>
- Rosano, G. M., & Vitale, C. (2018). Metabolic Modulation of Cardiac Metabolism in Heart Failure. *Cardiac Failure Review*, 4(2), 99. <https://doi.org/10.15420/cfr.2018.18.2>
- Roth, G. A., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abebe, H. T., Abebe, M., Abebe, Z., Abejie, A. N., Abera, S. F., Abil, O. Z., Abraha, H. N., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*, 392(10159), 1736–1788. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)
- Ruan, Q., Zhang, L., Ruan, J., Zhang, X., Chen, J., Ma, C., & Yu, Z. (2018). Detection and

- quantitation of irisin in human cerebrospinal fluid by tandem mass spectrometry. *Peptides*, *103*, 60–64. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.03.013>
- Rubattu, S., Forte, M., Marchitti, S., of, M. V.-I. journal, & 2019, undefined. (2019). Molecular implications of natriuretic peptides in the protection from hypertension and target organ damage development. *mdpi.comS Rubattu, M Forte, S Marchitti, M VolpeInternational journal of molecular sciences*, *2019•mdpi.com*, *20*(4). <https://doi.org/10.3390/ijms20040798>
- Ruparelia, N., Chai, J. T., Fisher, E. A., & Choudhury, R. P. (2017). Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies. *Nature reviews. Cardiology*, *14*(3), 133–144. <https://doi.org/10.1038/NRCARDIO.2016.185>
- Saavedra, P., Girona, J., Bosquet, A., Guaita, S., Canela, N., Aragonès, G., Heras, M., & Masana, L. (2015). New insights into circulating FABP4: Interaction with cytokeratin 1 on endothelial cell membranes. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, *1853*(11), 2966–2974. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.09.002>
- Sacks, H. S., & Fain, J. N. (2007). Human epicardial adipose tissue: a review. *American heart journal*, *153*(6), 907–917. <https://doi.org/10.1016/J.AHJ.2007.03.019>
- Sahin-Efe, A., Upadhyay, J., Ko, B. J., Dincer, F., Park, K. H., Migdal, A., Vokonas, P., & Mantzoros, C. (2018). 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*, *79*, 24–32. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.011>
- Saksi, J., Ijäs, P., Mäyränpää, M. I., Nuotio, K., Isoviita, P. M., Tuimala, J., Lehtonen-Smeds, E., Kaste, M., Jula, A., Sinisalo, J., Nieminen, M. S., Lokki, M. L., Perola, M., Havulinna, A. S., Salomaa, V., Kettunen, J., Jauhiainen, M., Kovanen, P. T., & Lindsberg, P. J. (2014). Low-expression variant of fatty acid-binding protein 4 favors reduced manifestations of atherosclerotic disease and increased plaque stability. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, *7*(5), 588–598. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000499>
- Sanders, W. G., Li, H., Zhuplatov, I., He, Y., Kim, S. E., Cheung, A. K., Agarwal, J., & Terry, C. M. (2017). Autologous fat transplants to deliver glitazone and adiponectin for vasculoprotection. *Journal of Controlled Release*, *264*, 237–246. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.08.036>
- Santis, M. De, Hammamieh, R., ... R. D.-J. of experimental, & 2004, undefined. (2004). Adipocyte-fatty acid binding protein induces apoptosis in DU145 prostate cancer cells. *researchgate.netML De Santis, R Hammamieh, R Das, M JettJournal of experimental therapeutics & oncology*, *2004•researchgate.net*. [https://www.researchgate.net/profile/Rasha-Hammamieh/publication/8217103\\_Adipocyte-fatty\\_acid\\_binding\\_protein\\_induces\\_apoptosis\\_in\\_DU145\\_prostate\\_cancer\\_cells/links/0c9605220958fedbe6000000/Adipocyte-fatty-acid-binding-protein-induces-apoptosis-in-DU145-prostate-cancer-cells.pdf?\\_sg%5B0%5D=started\\_experiment\\_milestone&origin=journalDetail](https://www.researchgate.net/profile/Rasha-Hammamieh/publication/8217103_Adipocyte-fatty_acid_binding_protein_induces_apoptosis_in_DU145_prostate_cancer_cells/links/0c9605220958fedbe6000000/Adipocyte-fatty-acid-binding-protein-induces-apoptosis-in-DU145-prostate-cancer-cells.pdf?_sg%5B0%5D=started_experiment_milestone&origin=journalDetail)
- Sarmiento-Cabral, A., Peinado, J. R., Halliday, L. C., Malagon, M. M., Castaño, J. P., Kineman, R. D., & Luque, R. M. (2017). Adipokines (Leptin, Adiponectin, Resistin) differentially regulate all hormonal cell types in primary anterior pituitary cell cultures from two primate species. *Scientific Reports*, *7*. <https://doi.org/10.1038/srep43537>
- Sayers, E. W., Agarwala, R., Bolton, E. E., Brister, J. R., Canese, K., Clark, K., Connor, R., Fiorini, N., Funk, K., Hefferon, T., Holmes, J. B., Kim, S., Kimchi, A., Kitts, P. A., Lathrop, S., Lu, Z., Madden, T. L., Marchler-Bauer, A., Phan, L., ... Ostell, J. (2019). Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Research*, *47*(D1), D23–D28. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKY1069>
- Schaffer, J. E. (2003). Lipotoxicity: When tissues overeat. İçinde *Current Opinion in Lipidology* (C. 14, Sayı 3, ss. 281–287). <https://doi.org/10.1097/00041433-200306000-00008>
- Scheja, L., Makowski, L., Uysal, K. T., Wiesbrock, S. M., Shimshek, D. R., Meyers, D. S., Morgan,

- M., Parker, R. A., & Hotamisligil, G. S. (1999). Altered insulin secretion associated with reduced lipolytic efficiency in aP2(-/-) mice. *Diabetes*, 48(10), 1987–1994. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.10.1987>
- Scherer, P. E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G., & Lodish, H. F. (1995). A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 270(45), 26746–26749. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.45.26746>
- Schriml, L. M., Mitraka, E., Munro, J., Tauber, B., Schor, M., Nickle, L., Felix, V., Jeng, L., Bearer, C., Lichenstein, R., Bisordi, K., Campion, N., Hyman, B., Kurland, D., Oates, C. P., Kibbey, S., Sreekumar, P., Le, C., Giglio, M., & Greene, C. (2018). Human Disease Ontology 2018 update: classification, content and workflow expansion. *academic.oup.comLM Schriml, E Mitraka, J Munro, B Tauber, M Schor, L Nickle, V Felix, L Jeng, C BearerNucleic acids research*, 2019•*academic.oup.com*, 47(D1), 955–962. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1032>
- Sciarretta, S., Maejima, Y., Zablocki, D., & Sadoshima, J. (2018). The Role of Autophagy in the Heart. İçinde *Annual Review of Physiology* (C. 80, ss. 1–26). Annual Reviews Inc. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121427>
- Seki, M., Powers, J., ... S. M.-C. H., & 2018, undefined. (2018). Acute and chronic increases of circulating FSTL1 normalize energy substrate metabolism in pacing-induced heart failure. *Am Heart AssocM Seki, JC Powers, S Maruyama, MA Zuriaga, CL Wu, C Kurishima, L Kim, J JohnsonCirculation: Heart Failure*, 2018•*Am Heart Assoc*, 11(1). <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004486>
- Selvanathan, M., Jayabalan, N., Kaur, S., Supramaniam, M., & Hussin, N. (2020). Employee Productivity in Malaysian Private Higher. *Palarch's Journal of Archaraology of Egypt*, 17(3), 66–79.
- Senesi, P., Luzi, L., & Terruzzi, I. (2020). Adipokines, myokines, and cardiokines: The role of nutritional interventions. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 1–27. <https://doi.org/10.3390/ijms21218372>
- Shabalala, S. C., Dlodla, P. V., Mabasa, L., Kappo, A. P., Basson, A. K., Pheiffer, C., & Johnson, R. (2020). The effect of adiponectin in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the potential role of polyphenols in the modulation of adiponectin signaling. İçinde *Biomedicine and Pharmacotherapy* (C. 131). <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110785>
- Shapiro, L., & Scherer, P. E. (1998). The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Current Biology*, 8(6), 335–340. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(98\)70133-2](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(98)70133-2)
- Sharma, A., Mah, M., Ritchie, R. H., & De Blasio, M. J. (2022). The adiponectin signalling pathway - A therapeutic target for the cardiac complications of type 2 diabetes? İçinde *Pharmacology and Therapeutics* (C. 232). <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108008>
- Shen, H., Cui, G., Li, Y., Ye, W., Sun, Y., Zhang, Z., Li, J., Xu, G., Zeng, X., Zhang, Y., Zhang, W., Huang, Z., Chen, W., & Shen, Z. (2019). Follistatin-like 1 protects mesenchymal stem cells from hypoxic damage and enhances their therapeutic efficacy in a mouse myocardial infarction model. *SpringerH Shen, G Cui, Y Li, W Ye, Y Sun, Z Zhang, J Li, G Xu, X Zeng, Y Zhang, W Zhang, Z HuangStem cell research & therapy*, 2019•*Springer*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1111-y>
- Shen, W. J., Sridhar, K., Bernlohr, D. A., & Kraemer, F. B. (1999). Interaction of rat hormone-sensitive lipase with adipocyte lipid-binding protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(10), 5528–5532. <https://doi.org/10.1073/PNAS.96.10.5528>
- SHIBANUMA, M., MASHIMO, J., MITA, A., KUROKI, T., & NOSE, K. (1993). Cloning from a mouse osteoblastic cell line of a set of transforming-growth-factor- $\beta$ 1-regulated genes, one of which seems to encode a follistatin-related polypeptide. *European Journal of Biochemistry*, 217(1), 13–19. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1993.tb18212.x>

- Shibata, R., Izumiya, Y., Sato, K., Papanicolaou, K., Kihara, S., Colucci, W. S., Sam, F., Ouchi, N., & Walsh, K. (2007). Adiponectin protects against the development of systolic dysfunction following myocardial infarction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *42*(6), 1065–1074. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2007.03.808>
- Shibata, R., Ouchi, N., Ito, M., Kihara, S., Shiojima, I., Pimentel, D. R., Kumada, M., Sato, K., Schiekofer, S., Ohashi, K., Funahashi, T., Colucci, W. S., & Walsh, K. (2004). Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nature Medicine*, *10*(12), 1384–1389. <https://doi.org/10.1038/nm1137>
- Shibata, R., Sato, K., Pimentel, D. R., Takemura, Y., Kihara, S., Ohashi, K., Funahashi, T., Ouchi, N., & Walsh, K. (2005). Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nature Medicine*, *11*(10), 1096–1103. <https://doi.org/10.1038/nm1295>
- Shimano, M., Ouchi, N., Nakamura, K., Van Wijk, B., Ohashi, K., Asaumi, Y., Higuchi, A., Pimentel, D. R., Sam, F., Murohara, T., Van Den Hoff, M. J. B., & Walsh, K. (2011). Cardiac myocyte follistatin-like 1 functions to attenuate hypertrophy following pressure overload. *National Acad SciencesM Shimano, N Ouchi, K Nakamura, B van Wijk, K Ohashi, Y Asaumi, A Higuchi, DR PimentelProceedings of the National Academy of Sciences, 2011•National Acad Sciences, 108*(43). <https://doi.org/10.1073/pnas.1108559108>
- Shimano, M., Ouchi, N., & Walsh, K. (2012). Cardiokines: Recent progress in elucidating the cardiac secretome. İçinde *Circulation* (C. 126, Sayı 21). *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.150656>
- Shimomura, I., Funahashi, T., Takahashi, M., Maeda, K., Kotani, K., Nakamura, T., Yamashita, S., Miura, M., Fukuda, Y., Takemura, K., Tokunaga, K., & Matsuzawa, Y. (1996). Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: Possible contributor to vascular disease in obesity. *Nature Medicine*, *2*(7), 800–803. <https://doi.org/10.1038/nm0796-800>
- Shiojima, I., Sato, K., Izumiya, Y., Schiekofer, S., Ito, M., Liao, R., Colucci, W. S., & Walsh, K. (2005). Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. *Am Soc Clin InvestigtI Shiojima, K Sato, Y Izumiya, S Schiekofer, M Ito, R Liao, WS Colucci, K WalshThe Journal of clinical investigation, 2005•Am Soc Clin Investig, 115*(8), 2108–2118. <https://doi.org/10.1172/JCI24682>
- Shrestha, S., Sunaga, H., Hanaoka, H., Yamaguchi, A., Kuwahara, S., Umbarawan, Y., Nakajima, K., Machida, T., Murakami, M., Saito, A., Tsushima, Y., Kurabayashi, M., & Iso, T. (2018). Circulating FABP4 is eliminated by the kidney via glomerular filtration followed by megalin-mediated reabsorption. *Scientific Reports*, *8*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34902-w>
- Shu, L., Hoo, R. L. C., Wu, X., Pan, Y., Lee, I. P. C., Cheong, L. Y., Bornstein, S. R., Rong, X., Guo, J., & Xu, A. (2017). A-FABP mediates adaptive thermogenesis by promoting intracellular activation of thyroid hormones in brown adipocytes. *Nature Communications*, *8*. <https://doi.org/10.1038/ncomms14147>
- Sidis, Y., Schneyer, A., Sluss, P., ... L. J.-J. of B., & 2001, undefined. (2001). Follistatin: essential role for the N-terminal domain in activin binding and neutralization. *ASBMB*, *276*(21), 17718–17726. <https://doi.org/10.1074/jbc.M100736200>
- Simón, I., Escoté, X., Vilarrasa, N., ... J. G.-, & 2009, undefined. (2009). Adipocyte fatty acid-binding protein as a determinant of insulin sensitivity in morbid-obese women. *Wiley Online LibraryI Simón, X Escoté, N Vilarrasa, J Gómez, JM Fernández-Real, A Megía, C GutiérrezObesity, 2009•Wiley Online Library, 17*(6), 1124–1128. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.665>
- Smathers, R. L., & Petersen, D. R. (2011). The human fatty acid-binding protein family: Evolutionary divergences and functions. *Human Genomics*, *5*(3), 170–191. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-5-3-170>
- Smekal, A., & Vaclavik, J. (2017). Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review. İçinde *Biomedical Papers* (C. 161, Sayı 1, ss. 31–40). PALACKY UNIV.

<https://doi.org/10.5507/bp.2017.002>

- Smith, A., Sanders, M., Juhlmann, B., ... A. H.-J. of B., & 2008, undefined. (2008). Mapping of the hormone-sensitive lipase binding site on the adipocyte fatty acid-binding protein (AFABP): Identification of the charge quartet on the AFABP/aP2 helix. *ASBMB*, 283(48), 33536–33543. <https://doi.org/10.1074/jbc.M806732200>
- Song, P. K., Li, H., Man, Q. Q., Jia, S. S., Li, L. X., & Zhang, J. (2017). Trends in determinants of hypercholesterolemia among Chinese adults between 2002 and 2012: Results from the national nutrition survey. *Nutrients*, 9(3), 279. <https://doi.org/10.3390/nu9030279>
- Spiegelman, B. M., & Green, H. (1980). Control of specific protein biosynthesis during the adipose conversion of 3T3 cells. *Journal of Biological Chemistry*, 255(18), 8811–8818. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)43575-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)43575-2)
- Srivastava, H., Pozzoli, M., & Lau, E. (2022). Defining the Roles of Cardiokines in Human Aging and Age-Associated Diseases. *Frontiers in Aging*, 3(April), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fragi.2022.884321>
- Steen, K. A., Xu, H., & Bernlohr, D. A. (2017). FABP4/aP2 Regulates Macrophage Redox Signaling and Inflammasome Activation via Control of UCP2. *Molecular and Cellular Biology*, 37(2). <https://doi.org/10.1128/MCB.00282-16>
- Stejskal, D., clinical, M. K.-E. journal of, & 2006, undefined. (2006). Adipocyte fatty acid binding protein in a Caucasian population: a new marker of metabolic syndrome? *Wiley Online LibraryD Stejskal, M KarpisekEuropean journal of clinical investigation, 2006•Wiley Online Library*, 36(9), 621–625. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01696.x>
- Stelzer, G., Rosen, N., Plaschkes, I., Zimmerman, S., Twik, M., Fishilevich, S., Stein, T. I., Nudel, R., Lieder, I., Mazor, Y., Kaplan, S., Dahary, D., Warshawsky, D., Guan-Golan, Y., Kohn, A., Rappaport, N., Safran, M., & Lancet, D. (2016). The GeneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses. *Wiley Online LibraryG Stelzer, N Rosen, I Plaschkes, S Zimmerman, M Twik, S Fishilevich, TI Stein, R NudelCurrent protocols in bioinformatics, 2016•Wiley Online Library*, 54, 1.30.1-1.30.33. <https://doi.org/10.1002/cpbi.5>
- Straub, L. G., & Scherer, P. E. (2019a). Metabolic Messengers: adiponectin. *Nature Metabolism*, 1(3), 334–339. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0041-z>
- Straub, L. G., & Scherer, P. E. (2019b). Metabolic Messengers: adiponectin. *Nature Metabolism*, 1(3), 334–339. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0041-z>
- Summer, R., Little, F. F., Ouchi, N., Takemura, Y., Aprahamian, T., Dwyer, D., Fitzsimmons, K., Suki, B., Parameswaran, H., Fine, A., & Walsh, K. (2008). Alveolar macrophage activation and an emphysema-like phenotype in adiponectin-deficient mice. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 294(6), L1035. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00397.2007>
- Sundaram, G. M., Common, J. E. A., Gopal, F. E., Srikanta, S., Lakshman, K., Lunny, D. P., Lim, T. C., Tanavde, V., Lane, E. B., & Sampath, P. (2013). ‘See-saw’ expression of miRNA-198 and fstl1 from a single transcript in wound healing. *Nature*, 495(7439), 103–106. <https://doi.org/10.1038/NATURE11890>
- Sundaram, G. M., Ismail, H. M., Bashir, M., Muhuri, M., Vaz, C., Nama, S., Ow, G. S., Ivshina, A. V., Ramalingam, R., Burke, B., Tanavde, V., Kuznetsov, V., Birgitte Lane, E., & Sampath, P. (2017). EGF hijacks miR-198/FSTL1 wound-healing switch and steers a two-pronged pathway toward metastasis. *Journal of Experimental Medicine*, 214(10), 2889–2900. <https://doi.org/10.1084/JEM.20170354>
- Sylva, M., Li, V. S. W., Buffing, A. A. A., Van Es, J. H., Van Den Born, M., Van Der Velden, S., Gunst, Q., Koolstra, J. H., Moorman, A. F. M., Clevers, H., & Van Den Hoff, M. J. B. (2011). The BMP antagonist follistatin-like 1 is required for skeletal and lung organogenesis. *journals.plos.orgM Sylva, VSW Li, AAA Buffing, JH van Es, M van den Born, S van der Velden, Q GunstPloS one, 2011•journals.plos.org*, 6(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022616>
- Sylva, M., Moorman, A. F. M., & Van den Hoff, M. J. B. (2013). Follistatin-like 1 in vertebrate

- development. İçinde *Birth Defects Research Part C - Embryo Today: Reviews* (C. 99, Sayı 1, ss. 61–69). <https://doi.org/10.1002/bdrc.21030>
- Szasz, T., & Webb, R. C. (2012). Perivascular adipose tissue: More than just structural support. *Clinical Science*, *122*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1042/CS20110151>
- Talman, V., research, H. R.-C. and tissue, & 2016, undefined. (2016). Cardiac fibrosis in myocardial infarction—from repair and remodeling to regeneration. *SpringerV Talman, H RuskoahoCell and tissue research, 2016•Springer, 365*(3), 563–581. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2431-9>
- Tan, X., Hu, W., Yang, S., Dai, H., Xu, S., Yang, G., Li, L., Tang, S., & Wang, Y. (2021). Association of metabolic syndrome components with circulating levels of cytokine clusters in young women. *Endocrine Connections*, *10*(1), 66–75. <https://doi.org/10.1530/EC-20-0569>
- Tanaka, K., Valero-Muñoz, M., Wilson, R. M., Essick, E. E., Fowler, C. T., Nakamura, K., van den Hoff, M., Ouchi, N., & Sam, F. (2016). Follistatin-Like 1 Regulates Hypertrophy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Basic to Translational Science*, *1*(4), 207–221. <https://doi.org/10.1016/J.JACBTS.2016.04.002>
- Tanaka, M., Murakami, K., Ozaki, S., Imura, Y., Tong, X.-P., Watanabe, T., Sawaki, T., Kawanami, T., Kawabata, D., Fujii, T., Usui, T., Masaki, Y., Fukushima, T., Jin, Z.-X., Umehara, H., Mimori, T., & Tanaka, C. M. (2010). DIP2 disco-interacting protein 2 homolog A (*Drosophila*) is a candidate receptor for follistatin-related protein/follistatin-like 1 – analysis of their binding with TGF- $\beta$ . *Wiley Online LibraryM Tanaka, K Murakami, S Ozaki, Y Imura, XP Tong, T Watanabe, T Sawaki, T KawanamiThe FEBS journal, 2010•Wiley Online Library, 277*(20), 4278–4289. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2010.07816.x>
- Tanaka, M., Ozaki, S., Osakada, F., Mori, K., Okubo, M., & Nakao, K. (1998). Cloning of follistatin-related protein as a novel autoantigen in systemic rheumatic diseases. *International immunology*, *10*(9), 1305–1314. <https://doi.org/10.1093/INTIMM/10.9.1305>
- Tang, H., Yu, R., Liu, S., Huwatibieke, B., Li, Z., & Zhang, W. (2016). Irisin Inhibits Hepatic Cholesterol Synthesis via AMPK-SREBP2 Signaling. *EBioMedicine*, *6*, 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.02.041>
- TEMĐ. (2019). *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019*. [www.temd.org.tr](http://www.temd.org.tr)
- TEMĐ. (2021). *Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. [www.temd.org.tr](http://www.temd.org.tr)
- Terra, X., Quintero, Y., Auguet, T., ... J. P.-E. J. of, & 2011, undefined. (2011). FABP 4 is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome in morbidly obese women. *academic.oup.comX Terra, Y Quintero, T Auguet, JA Porrás, M Hernández, F Sabench, C Aguilar, AM LunaEuropean Journal of Endocrinology, 2011•academic.oup.com. https://doi.org/10.1530/EJE-10-1195*
- Terra, X., Quintero, Y., Auguet, T., Porrás, J. A., Hernández, M., Sabench, F., Aguilar, C., Luna, A. M., Castillo, D. Del, & Richart, C. (2011). FABP 4 is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome in morbidly obese women. *European Journal of Endocrinology*, *164*(4), 539–547. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1195>
- Teufel, A., Malik, N., Mukhopadhyay, M., & Westphal, H. (2002). Frcp1 and Frcp2, two novel fibronectin type III repeat containing genes. *Gene*, *297*(1–2), 79–83. [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(02\)00828-4](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(02)00828-4)
- Thompson, K. J., Garland Austin, R., Nazari, S. S., Gersin, K. S., Iannitti, D. A., McKillop, I. H., & Kyle Thompson, C. J. (2017). Altered fatty acid-binding protein 4 (FABP 4) expression and function in human and animal models of hepatocellular carcinoma. *Wiley Online LibraryKJ Thompson, RG Austin, SS Nazari, KS Gersin, DA Iannitti, IH McKillopLiver International, 2018•Wiley Online Library, 38*(6), 1074–1083. <https://doi.org/10.1111/liv.13639>
- Thul, P. J., Åkesson, L., Wiking, M., Mahdessian, D., Geladaki, A., Blal, H. A., Alm, T., Asplund, A., Björk, L., Breckels, L. M., Bäckström, A., Danielsson, F., Fagerberg, L., Fall, J., Gatto, L., Gnann, C., Hober, S., Hjelmare, M., Johansson, F., ... Lundberg, E. (2017). A subcellular map of the human proteome. *science.orgPJ Thul, L Åkesson, M Wiking, D Mahdessian, A*

- Geladaki, H Ait Blal, T Alm, A Asplund *Science*, 2017•*science.org*, 356(6340).  
<https://doi.org/10.1126/science.aal3321>
- Tian, L., Luo, N., Zhu, X., Chung, B. H., Garvey, W. T., & Fu, Y. (2012). Adiponectin-AdipoR1/2-APPL1 signaling axis suppresses human foam cell formation: Differential ability of AdipoR1 and AdipoR2 to regulate inflammatory cytokine responses. *Atherosclerosis*, 221(1), 66–75. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.014>
- Tilg, H., & Moschen, A. R. (2006). Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*, 6(10), 772–783. <https://doi.org/10.1038/nri1937>
- Troncoso, R., Vicencio, J. M., Parra, V., Nemchenko, A., Kawashima, Y., Del Campo, A., Toro, B., Battiprolu, P. K., Aranguiz, P., Chiong, M., Yakar, S., Gillette, T. G., Hill, J. A., Abel, E. D., Leroith, D., & Lavandero, S. (2012). Energy-preserving effects of IGF-1 antagonize starvation-induced cardiac autophagy. *Cardiovascular Research*, 93(2), 320–329. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr321>
- Trujillo, M., medicine, P. S.-J. of internal, & 2005, undefined. (2005). Adiponectin—journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *Wiley Online Library* ME Trujillo, PE Scherer *Journal of internal medicine*, 2005•*Wiley Online Library*, 257(2), 167–175. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01426.x>
- Tso, A. W. K., Xu, A., Sham, P. C., Wat, N. M. S., Wang, Y. U., Fong, C. H. Y., Cheung, B. M. Y., Janus, E. D., & Lam, K. S. L. (2007). Serum adipocyte fatty acid-binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes: A 10-year prospective study in a Chinese cohort. *Am Diabetes Assoc* AWK Tso, A Xu, PC Sham, NMS Wat, Y Wang, CHY Fong, BMY Cheung, ED Janus *Diabetes care*, 2007•*Am Diabetes Assoc*, 30(10), 2667–2672. <https://doi.org/10.2337/dc07-0413>
- Tsubakio-Yamamoto, K., Matsuura, F., Koseki, M., Oku, H., Sandoval, J. C., Inagaki, M., Nakatani, K., Nakaoka, H., Kawase, R., Yuasa-Kawase, M., Masuda, D., Ohama, T., Maeda, N., Nakagawa-Toyama, Y., Ishigami, M., Nishida, M., Kihara, S., Shimomura, I., & Yamashita, S. (2008). Adiponectin prevents atherosclerosis by increasing cholesterol efflux from macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 375(3), 390–394. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.08.009>
- Tu, W. J., Zeng, X. W., Deng, A., Zhao, S. J., Luo, D. Z., Ma, G. Z., Wang, H., & Liu, Q. (2017). Circulating FABP4 (Fatty Acid-Binding Protein 4) Is a Novel Prognostic Biomarker in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 48(6), 1531–1538. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017128>
- Tuncman, G., Erbay, E., Hom, X., De Vivo, I., Campos, H., Rimm, E. B., & Hotamisligil, G. S. (2006). A genetic variant at the fatty acid-binding protein aP2 locus reduces the risk for hypertriglyceridemia, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(18), 6970–6975. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0602178103>
- Tuunanen, H., Ukkonen, H., & Knuuti, J. (2008). Myocardial fatty acid metabolism and cardiac performance in heart failure. *Current Cardiology Reports*, 10(2), 142–148. <https://doi.org/10.1007/S11886-008-0024-2>
- Uematsu, M., Nakamura, K., Nakamura, T., Watanabe, Y., Yoshizaki, T., Deyama, J., Kobayashi, T., Fujioka, D., Saito, Y., Kawabata, K., Obata, J. E. I., & Kugiyama, K. (2020). Persistent Myocardial Production of Follistatin-like 1 Is Associated With Left Ventricular Adverse Remodeling in Patients With Myocardial Infarction: Myocardial production of FSTL1 in AMI patients. *Journal of Cardiac Failure*, 26(8), 733–738. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.05.015>
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B., & Schutte, A. E. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75(6), 1334–1357.

- <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
- van Rooij, E. (2016). Cardiac Repair after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 374(1), 85–87. <https://doi.org/10.1056/nejmcibr1512011>
- Van Wijk, B., Gunst, Q. D., Moorman, A. F. M., Van Den Hoff, M. J. B., & Gottardi, C. (2012). Cardiac regeneration from activated epicardium. *PLoS ONE*, 7(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044692>
- Virani, S. S., Newby, L. K., Arnold, S. V., Bittner, V., Brewer, L. P. C., Demeter, S. H., Dixon, D. L., Fearon, W. F., Hess, B., Johnson, H. M., Kazi, D. S., Kolte, D., Kumbhani, D. J., Lofaso, J., Mahtta, D., Mark, D. B., Minissian, M., Navar, A. M., Patel, A. R., ... Williams, M. S. (2023). 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. İçinde *Circulation* (C. 148, Sayı 9). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001168>
- Vrints, C., Andreotti, F., Koskinas, K. C., Rossello, X., Adamo, M., Ainslie, J., Banning, A. P., Budaj, A., Buechel, R. R., Chiariello, G. A., Chieffo, A., Christodorescu, R. M., Deaton, C., Doenst, T., Jones, H. W., Kunadian, V., Mehilli, J., Milojevic, M., Piek, J. J., ... ESC Scientific Document Group. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *European heart journal*, 1–123. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
- Vrints, C., Andreotti, F., Koskinas, K. C., Rossello, X., Adamo, M., Ainslie, J., Banning, A. P., Budaj, A., Buechel, R. R., Chiariello, G. A., Chieffo, A., Christodorescu, R. M., Deaton, C., Doenst, T., Jones, H. W., Kunadian, V., Mehilli, J., Milojevic, M., Piek, J. J., ... Rossi, A. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, 3415–3537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
- Vural, B., Atalar, F., Ciftci, C., Demirkan, A., Susleyici-Duman, B., Gunay, D., Akpınar, B., Sagbas, E., Ozbek, U., & Buyukdevrim, A. S. (2008). Presence of fatty-acid-binding protein 4 expression in human epicardial adipose tissue in metabolic syndrome. *Cardiovascular Pathology*, 17(6), 392–398. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2008.02.006>
- Wadhwa, R. K., Steen, D. L., Khan, I., Giugliano, R. P., & Foody, J. M. (2016). A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. *Journal of clinical lipidology*, 10(3), 472–489. <https://doi.org/10.1016/J.JACL.2015.11.010>
- Waki, H., Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Uchida, S., Kita, S., Hara, K., Hada, Y., Vasseur, F., Froguel, P., Kimura, S., Nagai, R., & Kadowaki, T. (2003). Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *Journal of Biological Chemistry*, 278(41), 40352–40363. <https://doi.org/10.1074/jbc.M300365200>
- Walsh, K. (2009). Adipokines, myokines and cardiovascular disease. İçinde *Circulation Journal* (C. 73, Sayı 1, ss. 13–18). *Circ J*. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-08-0961>
- Wang, C., Zhang, X. Y., Sun, Y., Hou, X. G., & Chen, L. (2018). Higher circulating irisin levels in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 34(4), 290–293. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1393065>
- Wang, H., Zhao, Y. T., Zhang, S., Dubielecka, P. M., Du, J., Yano, N., Chin, Y. E., Zhuang, S., Qin, G., & Zhao, T. C. (2017). Irisin plays a pivotal role to protect the heart against ischemia and reperfusion injury. *Journal of Cellular Physiology*, 232(12), 3775–3785. <https://doi.org/10.1002/jcp.25857>
- Wang, J., Bai, Y., Zeng, Z., Wang, J., Wang, P., Zhao, Y., Xu, W., Zhu, Y., & Qi, X. (2022). Association between life-course cigarette smoking and metabolic syndrome: a discovery-replication strategy. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00784-2>

- Wang, M., Wang, D., Zhang, Y., Wang, X., Liu, Y., & Xia, M. (2013). Adiponectin increases macrophages cholesterol efflux and suppresses foam cell formation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 229(1), 62–70. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.017>
- Wang, Z. V., & Scherer, P. E. (2008). DsbA-L is a versatile player in adiponectin secretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (C. 105, Sayı 47, ss. 18077–18078). *Proc Natl Acad Sci U S A*. <https://doi.org/10.1073/pnas.0810027105>
- Wang, Z. V., & Scherer, P. E. (2016). Adiponectin, the past two decades. *Journal of Molecular Cell Biology* (C. 8, Sayı 2, ss. 93–100). <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjw011>
- Wang, X., Chen, H., & Le, D. (2016). A novel IPv6 address configuration for a 6LoWPAN-based WBAN. *Journal of Network and Computer Applications*, 61, 33–45. <https://doi.org/10.1016/j.jnca.2015.10.013>
- Wang, Y., Ma, X. L., & Lau, W. B. (2017). Cardiovascular Adiponectin Resistance: The Critical Role of Adiponectin Receptor Modification. *Trends in Endocrinology and Metabolism* (C. 28, Sayı 7, ss. 519–530). <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.03.004>
- Wang, Z., Chen, K., Han, Y., Zhu, H., Zhou, X., Tan, T., Zeng, J., Zhang, J., Liu, Y., Li, Y., Yao, Y., Yi, J., He, D., Zhou, J., Ma, J., & Zeng, C. (2018). Irisin protects heart against ischemia-reperfusion injury through a SOD2-dependent mitochondria mechanism. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 72(6), 259–269. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000608>
- Weber, C., Badimon, L., Mach, F., & van Der Vorst, E. P. C. (2017). Therapeutic strategies for atherosclerosis and atherothrombosis: Past, present and future. *Thrombosis and Haemostasis*, 117(7), 1258–1264. <https://doi.org/10.1160/TH16-10-0814>
- Wei, K., Serpooshan, V., Hurtado, C., Diez-Cunado, M., Zhao, M., Maruyama, S., Zhu, W., Fajardo, G., Nosedá, M., Nakamura, K., Tian, X., Liu, Q., Wang, A., Matsuura, Y., Bushway, P., Cai, W., Savchenko, A., Mahmoudi, M., Schneider, M. D., ... Ruiz-Lozano, P. (2015). Epicardial FSTL1 reconstitution regenerates the adult mammalian heart. *Nature*, 525(7570), 479–485. <https://doi.org/10.1038/nature15372>
- Weir, C. B., & Jan, A. (2019). BMI Classification Percentile And Cut Off Points. *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/>
- Wilson, D. C., Marinov, A. D., Blair, H. C., Bushnell, D. S., Thompson, S. D., Chaly, Y., & Hirsch, R. (2010). Follistatin-like protein 1 is a mesenchyme-derived inflammatory protein and may represent a biomarker for systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 62(8), 2510–2516. <https://doi.org/10.1002/ART.27485>
- Winther, S., Murphy, T., Schmidt, S. E., Bax, J. J., Wijns, W., Knuuti, J., & Bøttcher, M. (2022). Performance of the American Heart Association/American College of Cardiology Guideline-Recommended Pretest Probability Model for the Diagnosis of Obstructive Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association*, 11(24), 27260. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027260>
- Wu, L. E., Samocha-Bonet, D., Whitworth, P. T., Fazakerley, D. J., Turner, N., Biden, T. J., James, D. E., & Cantley, J. (2014). Identification of fatty acid binding protein 4 as an adipokine that regulates insulin secretion during obesity. *Molecular Metabolism*, 3(4), 465–473. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.02.005>
- Wu, M. Z., Lee, C. H., Chen, Y., Yu, S. Y., Yu, Y. J., Ren, Q. W., Fong, H. Y. C., Wong, P. F., Tse, H. F., Lam, S. L. K., & Yiu, K. H. (2020a). Association between adipocyte fatty acid-binding protein with left ventricular remodelling and diastolic function in type 2 diabetes: a prospective echocardiography study. *Cardiovascular Diabetology*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01167-5>
- Wu, M. Z., Lee, C. H., Chen, Y., Yu, S. Y., Yu, Y. J., Ren, Q. W., Fong, H. Y. C., Wong, P. F., Tse, H. F., Lam, S. L. K., & Yiu, K. H. (2020b). Association between adipocyte fatty acid-

- binding protein with left ventricular remodelling and diastolic function in type 2 diabetes: a prospective echocardiography study. *Cardiovascular Diabetology*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01167-5>
- Xi, Y., Gong, D. W., & Tian, Z. (2016). FSTL1 as a Potential Mediator of Exercise-Induced Cardioprotection in Post-Myocardial Infarction Rats. *Scientific reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/SREP32424>
- Xiao, X., Liu, Y. Z., Cheng, Z. Bin, Sun, J. X., Shao, Y. D., Qu, S. L., Huang, L., & Zhang, C. (2021). Adipokines in vascular calcification. *Clinica Chimica Acta*, 516, 15–26. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.01.009>
- Xiao, Y., Xiao, X., Xu, A., Chen, X., Tang, W., & Zhou, Z. (2018). Circulating adipocyte fatty acid-binding protein levels predict the development of subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, 32(12), 1100–1104. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.09.001>
- Xiao, Y., Zhang, Y., Chen, Y., Li, J., Zhang, Z., Sun, Y., Shen, H., Zhao, Z., Huang, Z., Zhang, W., Chen, W., & Shen, Z. (2019). Inhibition of MicroRNA-9-5p protects against cardiac remodeling following myocardial infarction in mice. *Human Gene Therapy*, 30(3), 286–301. <https://doi.org/10.1089/HUM.2018.059>
- Xiaqiu, T., Hong, W., Xiaotong, H., & Yuejin, Y. (2016). GW27-e1053 Adiponectin improves the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells in infarcted myocardium by enhancing their survival through the AMPK pathway. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(16), C50. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.186>
- Xin, C., Liu, J., Zhang, J., Zhu, D., Wang, H., Xiong, L., Lee, Y., Ye, J., Lian, K., Xu, C., Zhang, L., Wang, Q., Liu, Y., & Tao, L. (2016). Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway. *International Journal of Obesity*, 40(3), 443–451. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.199>
- Xin, T., & Lu, C. (2020). Irisin activates Opal-induced mitophagy to protect cardiomyocytes against apoptosis following myocardial infarction. *Aging*, 12(5), 4474–4488. <https://doi.org/10.18632/aging.102899>
- Xiong, X. Q., Chen, D., Sun, H. J., Ding, L., Wang, J. J., Chen, Q., Li, Y. H., Zhou, Y. B., Han, Y., Zhang, F., Gao, X. Y., Kang, Y. M., & Zhu, G. Q. (2015). FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1852(9), 1867–1875. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.06.017>
- Xu, A., Autophagy, G. S., & 2015, undefined. (2015). Emerging role of autophagy in mediating widespread actions of ADIPOQ/adiponectin. *Taylor & Francis A Xu, G Sweeney Autophagy, 2015•Taylor & Francis, 11(4)*, 723–724. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1034418>
- Xu, A., Tso, A. W. K., Bernard, Cheung, M. Y., Wang, Y., Nelson, Wat, M. S., Fong, C. H. Y., Dennis, Yeung, C. Y., Janus, E. D., Pak, Sham, C., & Lam, K. S. L. (2007). Circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome: A 5-year prospective study. *Circulation*, 115(12), 1537–1543. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.647503>
- Xu, A., Wang, Y., Xu, J. Y., Stejskal, D., Tam, S., Zhang, J., Wat, N. M. S., Wong, W. K., & Lam, K. S. L. (2006). Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *academic.oup.com A Xu, YU Wang, JY Xu, D Stejskal, S Tam, J Zhang, NMS Wat, WK Wong, KSL Lam Clinical chemistry, 2006•academic.oup.com, 52(3)*, 405–413. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.062463>
- Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., Mori, Y., Ide, T., Murakami, K., Tsuboyama-Kasaoka, N., Ezaki, O., Akanuma, Y., Gavrilova, O., Vinson, C., Reitman, M. L., Kagechika, H., Shudo, K., Yoda, M., Nakano, Y., ... Kadowaki, T. (2001a). The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nature Medicine*, 7(8), 941–946. <https://doi.org/10.1038/90984>

- Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., Mori, Y., Ide, T., Murakami, K., Tsuboyama-Kasaoka, N., Ezaki, O., Akanuma, Y., Gavrilova, O., Vinson, C., Reitman, M. L., Kagechika, H., Shudo, K., Yoda, M., Nakano, Y., ... Kadowaki, T. (2001b). The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Medicine*, 7(8), 941–946. <https://doi.org/10.1038/90984>
- Yamauchi, T., Nio, Y., Maki, T., Kobayashi, M., Takazawa, T., Iwabu, M., Okada-Iwabu, M., Kawamoto, S., Kubota, N., Kubota, T., Ito, Y., Kamon, J., Tsuchida, A., Kumagai, K., Kozono, H., Hada, Y., Ogata, H., Tokuyama, K., Tsunoda, M., ... Kadowaki, T. (2007). Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nature Medicine*, 13(3), 332–339. <https://doi.org/10.1038/nm1557>
- Yamazaki, Y., Kishimoto, Y., Saita, E., Aoyama, M., Ikegami, Y., Ohmori, R., Tanimoto, K., Kondo, K., & Momiyama, Y. (2021). Association between plasma follistatin-like protein 1 levels and the presence and severity of coronary artery disease. *International Heart Journal*, 62(6), 1207–1212. <https://doi.org/10.1536/ihj.21-203>
- Yan, B., Shi, X., Zhang, H., Pan, L., Ma, Z., Liu, S., Liu, Y., Li, X., Yang, S., & Li, Z. (2014). Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese chinese adults. *PLoS ONE*, 9(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094235>
- Yan, F., Shen, N., Pang, J. X., Zhang, Y. W., Rao, E. Y., Bode, A. M., Al-Kali, A., Zhang, D. E., Litzow, M. R., Li, B., & Liu, S. J. (2017). Fatty acid-binding protein FABP4 mechanistically links obesity with aggressive AML by enhancing aberrant DNA methylation in AML cells. *Leukemia*, 31(6), 1434–1442. <https://doi.org/10.1038/LEU.2016.349>
- Yan, F., Shen, N., Pang, J. X., Zhao, N., Zhang, Y. W., Bode, A. M., Al-Kali, A., Litzow, M. R., Li, B., & Liu, S. J. (2018). A vicious loop of fatty acid-binding protein 4 and DNA methyltransferase 1 promotes acute myeloid leukemia and acts as a therapeutic target. *Leukemia*, 32(4), 865–873. <https://doi.org/10.1038/LEU.2017.307>
- Yang, C.-H., Hsieh, M.-J., Chen, C.-C., Chang, S.-H., Wang, C.-Y., Lee, C.-H., & Hsieh, I.-C. (2012). SYNTAX score. *Coronary Artery Disease*, 23(7), 445–449. <https://doi.org/10.1097/mca.0b013e3283587835>
- Yang, R., Castriota, G., Chen, Y., Cleary, M. A., Ellsworth, K., Shin, M. K., Tran, J.-L., Vogt, T. F., Wu, M., Xu, S., Yang, X., Zhang, B. B., Berger, J. P., & Qureshi, S. A. (2011). RNAi-mediated germline knockdown of FABP4 increases body weight but does not improve the deranged nutrient metabolism of diet-induced obese mice. *nature.com R Yang, G Castriota, Y Chen, MA Cleary, K Ellsworth, MK Shin, JLV Tran, TF Vogt, M Wu International journal of obesity*, 2011•*nature.com*, 35(2), 217–225. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.128>
- Yang, S., Dai, H., Hu, W., Geng, S., Li, L., Li, X., Liu, H., Liu, D., Li, K., Yang, G., & Yang, M. (2021). Association between circulating follistatin-like-1 and metabolic syndrome in middle-aged and old population: A cross-sectional study. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 37(2). <https://doi.org/10.1002/DMRR.3373>
- Yang, W., Duan, Q., Zhu, X., ... K. T.-B. R., & 2019, undefined. (2019). Follistatin-like 1 attenuates ischemia/reperfusion injury in cardiomyocytes via regulation of autophagy. *Wiley Online Library W Yang, Q Duan, X Zhu, K Tao, A Dong BioMed Research International*, 2019•*Wiley Online Library*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/9537382>
- Yates, B., Braschi, B., Gray, K. A., Seal, R. L., Tweedie, S., & Bruford, E. A. (2016). Genenames.org: the HGNC and VGNC resources in 2017. *academic.oup.com B Yates, B Braschi, KA Gray, RL Seal, S Tweedie, EA Bruford Nucleic acids research*, 2016•*academic.oup.com*, 45(D1), 619–625. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1033>
- Ye, L., Xu, M., Hu, M., Zhang, H., Tan, X., Li, Q., Shen, B., & Huang, J. (2018). TRPV4 is involved in irisin-induced endothelium-dependent vasodilation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 495(1), 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.10.160>
- Yeboah, J., Crouse, J. R., Hsu, F. C., Burke, G. L., & Herrington, D. M. (2007). Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: The cardiovascular

- health study. *Circulation*, 115(18), 2390–2397. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678276>
- Yen, C. H., Lin, J. L., Sung, K. T., Su, C. H., Huang, W. H., Chen, Y. Y., Chien, S. C., Lai, Y. H., Lee, P. Y., Liu, Y. Y., Tsai, J. P., Tsai, C. T., Hou, C. J. Y., Chen, Y. J., Hsieh, Y. J., Hung, C. L., Hung, T. C., & Yeh, H. I. (2021). Association of free fatty acid binding protein with central aortic stiffness, myocardial dysfunction and preserved ejection fraction heart failure. *Scientific Reports*, 11(1), 16501. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95534-1>
- Yeung, D., Xu, A., Cheung, C., Wat, N., Yau, M., Fong, C., Chau, M., Lam, K., Ka Shing, L., & Lam, K. (2007). Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels were independently associated with carotid atherosclerosis. *Am Heart Assoc* DCY Yeung, A Xu, CWS Cheung, NMS Wat, MH Yau, CHY Fong, MT Chau, KSL Lam Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2007•Am Heart Assoc, 27(8), 1796–1802. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.146274>
- Yokota, T., Oritani, K., Takahashi, I., Ishikawa, J., Matsuyama, A., Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., Tenner, A. J., Tomiyama, Y., & Matsuzawa, Y. (2000). Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*, 96(5), 1723–1732. <https://doi.org/10.1182/blood.v96.5.1723>
- Yonehara, K., Shintani, T., Suzuki, R., one, H. S.-P., & 2008, undefined. (2008). Expression of SPIG1 reveals development of a retinal ganglion cell subtype projecting to the medial terminal nucleus in the mouse. *journals.plos.org* K Yonehara, T Shintani, R Suzuki, H Sakuta, Y Takeuchi, K Nakamura-Yonehara, M Noda PLoS one, 2008•journals.plos.org, 3(2), 1533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001533>
- Yu, Q., Kou, W., Xu, X., Zhou, S., Luan, P., Xu, X., Li, H., Zhuang, J., Wang, J., Zhao, Y., Xu, Y., & Peng, W. (2019). FNDC5/Irisin inhibits pathological cardiac hypertrophy. *Clinical Science*, 133(5), 611–627. <https://doi.org/10.1042/CS20190016>
- Yue, R., Zheng, Z., Luo, Y., Wang, X., Lv, M., Qin, D., Tan, Q., Zhang, Y., Wang, T., & Hu, H. (2021). NLRP3-mediated pyroptosis aggravates pressure overload-induced cardiac hypertrophy, fibrosis, and dysfunction in mice: cardioprotective role of irisin. *Cell Death Discovery* 2021 7:1, 7(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00434-y>
- Yusuf, P. S., Hawken, S., Ôunpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J., & Lisheng, L. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*, 364(9438), 937–952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
- Zhang, J., Qiao, C., Chang, L., Guo, Y., Fan, Y., Villacorta, L., Chen, Y. E., & Zhang, J. (2016). Cardiomyocyte overexpression of FABP4 aggravates pressure overload-induced heart hypertrophy. *journals.plos.org* J Zhang, C Qiao, L Chang, Y Guo, Y Fan, L Villacorta, YE Chen, J Zhang PLoS One, 2016•journals.plos.org, 11(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157372>
- Zhang, W., Chang, L., Zhang, C., Zhang, R., Li, Z., Chai, B., Li, J., Chen, E., & Mulholland, M. (2015). Central and Peripheral Irisin Differentially Regulate Blood Pressure. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 29(2), 121–127. <https://doi.org/10.1007/s10557-015-6580-y>
- Zhang, Y., Li, R., Meng, Y., Li, S., Donelan, W., Zhao, Y., Qi, L., Zhang, M., Wang, X., Cui, T., Yang, L. J., & Tang, D. (2014). Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*, 63(2), 514–525. <https://doi.org/10.2337/db13-1106>
- Zhang, Y., Mu, Q., Zhou, Z., Song, H., Zhang, Y., Wu, F., Jiang, M., Wang, F., Zhang, W., Li, L., Shao, L., Wang, X., Li, S., Yang, L., Wu, Q., Zhang, M., & Tang, D. (2016). Protective effect of irisin on atherosclerosis via suppressing oxidized low density lipoprotein induced vascular inflammation and endothelial dysfunction. *PLoS ONE*, 11(6), e0158038. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158038>

- Zhang, Y., Song, H., Zhang, Y., Wu, F., Mu, Q., Jiang, M., Wang, F., Zhang, W., Li, L., Shao, L., Li, S., Yang, L., Zhang, M., Wu, Q., & Tang, D. (2016). Irisin Inhibits Atherosclerosis by Promoting Endothelial Proliferation Through microRNA126-5p. *Journal of the American Heart Association*, 5(9), e004031. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004031>
- Zhong, C., Zhang, X., Ma, N., Zhang, E., ... J. L.-C., & 2018, undefined. (2018). FABP4 suppresses proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells and predicts a poor prognosis for hepatocellular carcinoma. *Wiley Online LibraryCQ Zhong, XP Zhang, N Ma, EB Zhang, JJ Li, YB Jiang, YZ Gao, YM Yuan, SQ Lan, D XieCancer medicine, 2018•Wiley Online Library*, 7(6), 2629–2640. <https://doi.org/10.1002/cam4.1511>
- Zhou, J., Liao, M., Hatta, T., Tanaka, M., Xuan, X., & Fujisaki, K. (2006). Identification of a follistatin-related protein from the tick *Haemaphysalis longicornis* and its effect on tick oviposition. *Gene*, 372(1–2), 191–198. <https://doi.org/10.1016/J.GENE.2005.12.020>
- Zhou, L., Deepa, S. S., Etzler, J. C., Ryu, J., Mao, X., Fang, Q., Liu, D. D., Torres, J. M., Jia, W., Lechleiter, J. D., Liu, F., & Dong, L. Q. (2009). Adiponectin activates AMP-activated protein kinase in muscle cells via APPL1/LKB1-dependent and phospholipase C/Ca<sup>2+</sup>/Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase kinase-dependent pathways. *Journal of Biological Chemistry*, 284(33), 22426–22435. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.028357>
- Zhou, Z., Liu, C., Xu, S., Wang, J., Guo, F., Duan, S., Deng, Q., Sun, J., Yu, F., Zhou, Y., Wang, M., Wang, Y., Zhou, L., Jiang, H., & Yu, L. (2022). Metabolism regulator adiponectin prevents cardiac remodeling and ventricular arrhythmias via sympathetic modulation in a myocardial infarction model. *Basic Research in Cardiology*, 117(1). <https://doi.org/10.1007/s00395-022-00939-2>
- Zhu, D., Zhang, Z., Zhao, J., Liu, D., Gan, L., Lau, W. B., Xie, D., Meng, Z., Yao, P., Tsukuda, J., Christopher, T. A., Lopez, B. L., Gao, E., Koch, W. J., Wang, Y., & Ma, X. L. (2022). Targeting Adiponectin Receptor 1 Phosphorylation Against Ischemic Heart Failure. *Circulation Research*, 131(2), E34–E50. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319976>
- Zhu, F. L., Zhang, N., Ma, X. J., Yang, J., Sun, W. P., Shen, Y. Q., Wen, Y. M., Yuan, S. S., Zhao, D., Zhang, H. Bin, & Feng, Y. M. (2019). Circulating Hematopoietic Stem/Progenitor Cells are Associated with Coronary Stenoses in Patients with Coronary Heart Disease. *Scientific Reports*, 9(1), 1680. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38298-5>
- Zimmerman, A. W., & Veerkamp, J. H. (2002). New insights into the structure and function of fatty acid-binding proteins. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 59(7), 1096–1116. <https://doi.org/10.1007/S00018-002-8490-Y>
- Zwijnen, A., Blockx, H., Van Arnhem, W., Willems, J., Fransen, L., Devos, K., Raymackers, J., Van De Voorde, A., & Slegers, H. (1994). Characterization of a Rat C6 Glioma-Secreted Follistatin-Related Protein (FRP): Cloning and Sequence of the Human Homologue. *European Journal of Biochemistry*, 225(3), 937–946. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1994.0937b.x>

