

## Metabolik Hastalıklarda Asprosinin Rolü

Raziye Akcılar<sup>1</sup>

### Özet

Fibrillin 1 (FBN1) geninin iki ekzonu (ekzon 65 ve ekzon 66) tarafından kodlanan yeni bir glukojenik adipokin olan asprosin, esas olarak açlık sırasında beyaz yağ dokusu tarafından sentezlenir. Merkezi sinir sistemi, periferik doku ve organlarda eksprese edilen asprosin, karaciğerde hepatik glikoz salınımı, hipotalamusta iştah uyarımı, insülin sekresyonu, apoptotik hücre ölümü, inflamatuvar yanıt gibi çeşitli hücrel ve fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Vücut homeostazisinin sağlanmasında önemli role sahip olabilecek asprosin bazı hastalıkların patolojisinde, major bir terapatik sistem olarak görülebilir. Bu bölümde, asprosinin obezite, diyabet, polikistik over sendromu ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere metabolik hastalıklarda gelecekteki klinik tanı ve tedaviye katkıda bulunabilecek yeni keşfedilen rolleri tartışılacaktır.

### Giriş

#### Asprosin Sentezi ve Sinyali

Asprosin ilk olarak 2016 yılında Neonatal Progeroid Sendromu (NPS) hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada Romere ve arkadaşları tarafından keşfedilen yeni bir glukojenik ve oreksijenik proteindir (1). Asprosin üretiminden sorumlu gen, 15q21.1 kromozomunda bulunan fibrillin 1'dir (FBN1). Bu gen, fibrillin protein ailesinin bir üyesini kodlar. Profibrillin-1 (2.871 aminoasit) olarak adlandırılan kodlanmış preproprotein, 2 ayrı protein [hücre dışı matris bileşeni fibrillin 1 (320 kDa molekül ağırlığı - 2.704 aminoasit) ve protein hormonu asprosin] üretmek için C-terminal ucundan proteolitik enzim olan furin tarafından proteolitik bölünmeye uğrar. FBN1 geni 66 ekzondan oluşur ve FBN1'in sondan bir önceki 2 ekzonu (65

1 Prof. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı,  
ORCID: 0000-0003-4720-1945, raziye.akcilar@ksbu.edu.tr

ve 66 ekzonları) asprosin üretiminden sorumludur. Asprosin, 140 aminoasit uzunluğunda ve yaklaşık 30 kDa molekül ağırlığındadır (1).

### **Asprosin Salgısı ve Ekspresyonu**

Asprosin düşük glikoz konsantrasyonuna yanıt verir ve açık koşullarına yanıt olarak esas olarak beyaz yağ dokularından sentezlenir. Karaciğer, pankreas, iskelet kasları, kalp, akciğerler, mide ve beyin gibi diğer organlarda salgılandığı gibi (1, 2) tükürük, anne sütü, idrar, serum ve plazma gibi farklı vücut sıvılarında ölçülebilir miktarlarda asprosin olduğunu bilinmektedir (3, 4). Bununla birlikte; asprosin  $\beta$  hücreleri, yumurtalık, plasenta ve kıkırdakta da eksprese edilmektedir (5, 6, 7, 8).

İnsanlarda ve farelerde asprosin nanomolar konsantrasyonda dolaşıma salgılanır. Asprosin kan dolaşımına salgılandıktan sonra karaciğere gider ve burada hepatositlerin yüzeyine bağlanarak glukoz üretimini ve glikoz salınımını aktive eder. Asprosin ayrıca dolaşımdan çıkıp kan-beyin bariyerini geçerek iştah uyarımını düzenleyebilir (1, 9).

### **Asprosin Reseptörleri**

Sekresyondan sonra dolaşımdaki asprosinin periferik ve santral modüle edici etkiler gösterdiği bulunmuştur. Sırasıyla koku alma reseptörü ailesi 4 alt ailesi M üyesi 1 (OR4M1, rodopsin ailesi üyesi) ve hücre yüzey reseptörü olan protein tirozin fosfataz reseptörü  $\delta$  (Ptprd) aracılığıyla glikojenik ve iştah uyarıcı hormon görevi görür (10, 11). Son zamanlarda, asprosinin, hipotalamik aguti ile ilişkili protein (AgRP) nöronlarında yüksek oranda eksprese edilen hücre yüzeyi reseptörü Ptprd'ye yüksek bir afiniteye sahip olduğu bulunmuştur (11, 12). Klinik öncesi bir çalışma, AgRP nöronlarından Ptprd reseptörlerinin genetik eksizyonu sonrası iştah, kan şekeri seviyeleri ve zayıflıkta önemli bir azalma olduğunu göstermiştir ve bu da bu reseptörün oreksijenik asprosin reseptörü olduğunu düşündürmektedir. Özellikle, karaciğer dokusunda Ptprd membrana bağlı reseptörler tespit edilmemiş olup, bu da asprosinin glikojenik fonksiyonunda Ptprd rolünün olmadığını doğrulamaktadır (11). OR4M1 insanlarda birincil asprosin reseptörü olarak kabul edilirken, koku alma reseptörü 734 (OLFR734) ise fare ortologudur. Dolaşımdaki asprosin, siklik adenozin monofosfat (cAMP) ikinci haberci sisteme bağlı protein kinaz A (PKA) sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla hepatosit yüzeyindeki OLFR734 reseptörüne bağlanır (1). OLFR734 testis, karaciğer, böbrek, koku alma epitel dokusu ve koku soğancığında belirgin olarak dağılmıştır (10).

## Asprosinin Etki Mekanizması

Asprosinin merkezi sinir sistemi ve periferik dokular ve organlar üzerinde birden fazla etkisi olduğu bildirilmiştir. Çeşitli sinyal yolları aracılığıyla asprosin, iştah, glikoz metabolizması, insülin direnci, hücre apoptozu vb. işlevleri düzenlemede önemli bir etkiye sahiptir (1, 8, 13).

Merkezi olarak, asprosin hormonu kan-beyin bariyerini geçebilir ve daha sonra iştahı uyarmak için beslenme nöral devresini aktive eder (9). Asprosinin santral reseptörleri esas olarak hipotalamik arkuat çekirdekte bulunur ve iştahın artmasına katkıda bulunur. Beslenme kontrol merkezi olarak hipotalamus, anoreksijenik pro-opiomelanokortin (POMC) nöronları ve AgRP nöronları olmak üzere iki tip nöronal popülasyona dayanarak iştahı düzenler (14). Hipotalamusta asprosin, G proteinleri-cAMP-PKA yolunu aktive ederek Ptprd reseptörü aracılığıyla AgRP nöronlarının aktivitesini artırır ve iştah artışına yol açar. Aynı zamanda, POMC nöronlarının aktivitesini gama aminobütirik asit (GABA) aracılığıyla inhibe eder, böylece gıda alımını uyarır ve enerji homeostazını düzenler (9). Ayrıca cAMP-PKA sinyal yolu asprosinin kardiyovasküler ilişkili etkilerinde de rol oynayabilir. Son zamanlarda paraventriküler çekirdek (PVN) olarak bilinen başka bir hipotalamik çekirdekte yüksek asprosin mRNA ve protein ekspresyon düzeyleri tespit edilmiştir. Asprosin, PVN'de nikotinamid adenosin dinükleotid fosfat fosfat (NADPH oksidaz) aktivasyonu ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminin aracılık ettiği cAMP-PKA sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla kalp atım hızı, ortalama arter basıncı ve renal sempatik sinir aktivitesi seviyelerini artırır (15).

Asprosinin farklı organlarda, dokularda, hücrelerde in vivo ve in vitro modellerde bildirilen periferik etkileri de bulunmaktadır. Asprosinin periferde etkili olduğu ana hedef organlar ve dokular karaciğer, pankreas, iskelet kası ve kalptir. Karaciğerde asprosin, cAMP-PKA yolunun aktivasyonu yoluyla insanda (fare ortologu OLFR734) bir G-proteinine bağlı reseptör OR4M1 yoluyla glikoz üretimini artırır (1, 10). Pankreasta asprosin, toll benzeri reseptör 4 (TLR4) ekspresyonunun aktivasyonu ve c-Jun N-terminal kinazlar (JNK) fosforilasyonu yoluyla iltihaplanmayı, adacık  $\beta$  hücrelerinin disfonksiyonunu ve apoptozunu teşvik eder (8). Asprosin, fare iskelet kası hücrelerinde eksprese edilen bilinmeyen reseptörlere bağlanarak, protein kinaz C-delta (PKC $\delta$ ) ile ilişkili endoplazmik retikulum (ER) stres/inflamasyon yollarının aktivasyonu yoluyla insülin duyarlılığının bozulmasına neden olur (16). Adipositlerde asprosinin aşırı ekspresyonu, nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) yolunun inhibisyonu yoluyla kahverengi yağ dokusunda bulunan bir mitokondriyal taşıyıcı proteini (UCP1) azaltıp

ve lipid birikimini attırmaktadır (17). Asprosin, glukoz kaynaklı apoptotik fare kardiyomiyositlerinde malondialdehit (MDA) ve ROS oluşumunu inhibe ederek kalpte koruyucu bir rol oynayabilir (13). Ayrıca, asprosin miyokardiyal mezenkimal hücreleri hücre dışı sinyal regüle kinaz 1/2 (ERK1/2) - süperoksit dismutaz 2 (SOD2) yolağını aktive edilerek oksidatif strese bağlı apoptozdan koruyabilir. Bununla birlikte, bu doku ve organlardaki spesifik asprosin reseptörleri tam olarak bilinmemektedir (18). Ayrıca yapılan bir çalışmada asprosinin, P38/ETS benzeri transkripsiyon faktörü (Elk-1) sinyal yolunun uyarılmasıyla kolesterol akışını düzenleyici proteinlerin ekspresyonunu arttırdığı, makrofajlarda lipit birikimini inhibe ederek inflamatuvar yanıtı ve aterosklerotik lezyon ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir (19).

Klinik ve klinik öncesi araştırmalar, obezite, tip 2 diyabet, polikistik over sendromu, alkolsüz yağlı karaciğer gibi çeşitli metabolik hastalıklarda dolaşımdaki asprosin düzeylerinin düzensiz olduğunu gösterdi.

### **Asprosin ve Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)**

Asprosin bozulmuş glikoz seviyeleri ile ilişkili hastalıklarda önemli rol oynamaktadır. Asprosin, kaudamin hormonu proteini olarak sınıflandırılan yeni bir diyabetojenik adipokindir. Tip 2 diyabetli (T2DM) hastalarda serum asprosin konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollere göre oldukça yüksek olduğu gösterilmiş ve yüksek serum asprosin düzeylerinin T2DM patogenezi için önemli risk faktörleri olduğu belirlenmiştir (18). Başka bir çalışmada, bozulmuş glikoz seviyesi olan bireylerde ve yeni teşhis edilen T2DM hastalarında, normal glikoz regülasyonu olan kişilere göre plazma asprosin seviyelerinin arttığı ve açlık hemoglobin A1c (HbA1c), kan şekeri, trigliserit düzeyleri ve insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi (20). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, normal glikoz toleransı olan hastalarda, T2DM'li hastalara kıyasla yemek sonrası serum asprosin düzeylerinin azaldığı ve serum asprosin seviyelerinin, kan şekeri ve C-peptit seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (21). Li ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, sağlıklı bireylerin aksine T2DM'li kadın hastalarda plazma asprosin düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiği ve HbA1c, kan şekeri ve insülin direnci ile pozitif ilişkili olduğu bildirmiştir (22). T2DM'li hastalarda artan serum asprosin konsantrasyonlarının HbA1c, açlık kan şekeri, vücut kitle indeksi, insülin direnci, toplam kolesterol/yüksek yoğunluk lipoprotein kolesterol (TC/HDL-C) oranı ve triasilgliserol seviyeleri ile korele olduğu gösterilmiştir (23). Benzer şekilde T2DM hastalarının sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek asprosin düzeylerine sahip olduğunu ve T2DM hastalarında 3 aylık

metformin tedavisi sonrasında dolaşımdaki asprosin düzeylerinin azaldığını bildirmiştir. Bu T2DM hastalarında tükürük asprosin konsantrasyonlarının da yüksek olduğu gösterilmiştir (4).

Diyabetik böbrek hastalığı olan ve olmayan T2DM hastalarının, normal glukoz toleransı olan sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek dolaşımdaki asprosin konsantrasyonlarına sahip olduğu ve T2DM hastalarında asprosin konsantrasyonlarının albümin-kreatinin oranı ile pozitif korelasyon gösterdiği ancak glomerüler filtrasyon hızı ile negatif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. Bu bulgular ayrıca bu hastalarda böbrek hasarının artmasından asprosinin sorumlu olabileceğini destekledi (24). Ayrıca, T2DM hastalarında yüksek serum asprosin düzeyleri albüminüri ve böbrek fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Mikroalbüminürisi (albümin/kreatinin oranı  $\geq 30$  ile  $< 300$  mg/g) ve makroalbüminürisi (albümin/kreatinin oranı  $\geq 300$  mg/g) olan T2DM hastalarının serum asprosin düzeylerinin, normoalbüminürisi (albümin/kreatinin oranı  $< 30$  mg/g) olan T2DM hastalara göre yüksek olduğu gösterilmiştir (25). Başka bir çalışmada serum asprosin düzeylerinin T2DM'li hastalarda albümin-kreatinin oranı ve diyabetik nefropati ilerlemesi ile pozitif korelasyon gösterdiğini doğruladı. Bu da asprosinin diyabetik nefropatinin başlangıcında ve ilerlemesinde anahtar rol oynayabileceğini düşündürmektedir (26).

Gestasyonel diyabetli hamile kadınların (18-20. gebelik haftalarında) kordon kanında ve dolaşımdaki plazma asprosin düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir; bu, annenin değişen glikoz düzeylerinden değişen asprosin düzeylerinin sorumlu olduğunu ve bunun sonunda fetal büyümeyi ciddi bir şekilde etkilediği bildirilmiştir (27). Ayrıca, yüksek asprosin seviyeleri, hiperglisemik menopozal kadınlarda artan glikoz konsantrasyonu ve metabolik sendrom risk faktörleriyle korelasyona sahip olduğu gösterildi (28). Baykus ve arkadaşları, sağlıklı hamile kadınlarla karşılaştırılan farklı patolojik gebelik formlarına sahip olan kadınların, yenidoğan kordon kanı ve anne kanındaki asprosin düzeylerinin yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ancak intrauterin büyüme geriliği vakalarında asprosin düzeylerinin azaldığı görüldü (29). Bu gözlemler, patolojik gebeliklerde artan asprosin konsantrasyonlarının, glikoz homeostazisi dengesizliğine katkıda bulunması nedeniyle hamile kadınlarda preeklampsi ve şiddetli preeklampsi için predispozan bir faktör olabileceğini düşündürülebilir. Önceki bulguların ardından başka bir çalışmada da gestasyonel diyabetli kadınlarda ve onların çocuklarında asprosin plazma seviyelerinin yükseldiği bulunmuştur (27).

## Asprosin ve Obezite

İştahı uyaran ve yağlanmayı teşvik eden oreksijenik bir hormon olan asprosinin obez olan hastalarda dolaşımdaki düzeylerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu ve bariatrik cerrahiden 6 ay sonra önemli ölçüde azaldığı gösterildi (30). Hem serum hem de tükürükteki asprosin konsantrasyonunun vücut kitle indeksi ile arttığı, en yüksek asprosin düzeylerinin obeziteli (vücut kitle indeksi  $> 45 \text{ kg/m}^2$ ) hastalarda gözlemlendiğini bildirilmiştir (3). Serum asprosin konsantrasyonlarının da kontrollere göre yüksek olduğu ve obez çocuklarda insülin direnciyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (31). Benzer şekilde başka bir popülasyonda obez çocukların serum asprosin konsantrasyonlarının da normal kilolu çocuklara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (32). Monosodyum glutamatın neden olduğu obezite fare modelinde artan asprosin seviyelerinin, kannabinoid reseptör 1 inhibisyonu ile azaldığı bulunmuştur (33). Moleküler düzeyde, asprosinin mRNA ekspresyon seviyelerinin, yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanların retroperitoneal ve deri altı yağ dokularında önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (34). Bu gözlemlerin aksine obeziteli çocuklarda dolaşımdaki asprosin konsantrasyonlarının obez olmayan çocuklara göre daha düşük olduğunu bildirmiştir (35).

Prader-Willi sendromu (PWS), esas olarak çocuğun metabolizmasını etkileyen ve şiddetli obezite gelişimiyle birlikte kontrolsüz beslenme davranışıyla karakterize edilen nadir bir genetik hastalıktır (36). Yakın zamanda yapılan bir araştırma, aşırı kilolu ve standart kilolu gruplarla karşılaştırıldığında PWS'li çocuklarda asprosin açlık düzeylerinde hiçbir fark bulamadı (37). Aynı çalışma aynı zamanda PWS'li çocuklarda ve normal vücut kitle indeksine sahip kontrollerinde açlık ve tokluk plazma asprosin düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (37).

Anoreksiya nervoza hastalarında plazma asprosin seviyeleri önemli ölçüde yükselmiştir. Asprosin salınımı açlıkla indüklendiğinden, anoreksiya nervoza hastalarında dolaşımdaki asprosin miktarındaki bu artış açlığa bir yanıt olabilir. Bununla birlikte, asprosin düzeylerini bu hastalarda hastalık süresiyle negatif korelasyon göstermesi, uzun süreli yetersiz enerji alımı ve vücut yağının tükenmesi ile azalmıştır (38). Benzer şekilde yakın zamanda yapılan bir çalışmada, anoreksiya nervoza akut fazındaki plazma asprosinin vücut ağırlığının artmasıyla yükseldiği ve yeme bozukluğu semptomlarıyla pozitif korelasyon gösterdiği gözlemlendi (39).

## Asprosin ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Asprosin, kardiyovasküler hastalıklara karşı kalp dokusunda potansiyel koruyucu bir role sahiptir. Bir çalışmada kararsız anjina pektorisli hastalarda koroner patolojinin derecesini tahmin etmek için asprosin önemli bir biyobelirteç olarak tanımlandı (40). Asprosin ayrıca dilate kardiyomiopati hastaları için umut verici bir prognostik biyobelirteç olarak tanımlandı. Bu hastalarda daha düşük asprosin seviyelerinin kötü prognozla ilişkili olduğu ve daha yüksek asprosin seviyelerinin hipoksi kaynaklı hücre ölümüne karşı koruduğu ve kardiyomioblastlarda mitokondriyal fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (41). Ayrıca asprosinin koruyucu etkilerinin mezenkimal stromal hücrelere kadar uzandığı görülmektedir. Asprosin ile önceden tedavi edilmiş mezenkimal stromal hücrelerin kullanıldığı bir çalışma, bu hücrelerin enfarktüsli farelerin kalplerine enjekte edilmesinin, kontrollere kıyasla hem mezenkimal stromal hücrelerin hayatta kalmasını hem de sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunu iyileştirdiğini, buna karşın kardiyak fibrozisi azalttığını gösterdi. Bu çalışma ayrıca asprosin tedavisinin, SOD2 aktivitesini artırarak ERK1/2 sinyalinin aktivasyonu yoluyla mezenkimal stromal hücreleri ROS üretiminden ve apoptozdan koruduğunu bildirdi (18). Ek olarak, koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda daha yüksek serum asprosin düzeyleri de rapor edilmiştir ve bu durum, KAH gelişme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (42).

## Asprosin ve Polikistik Over Sendrom (PKOS)

Polikistik over sendrom, menopoz öncesi kadınlarda en sık görülen endokrin ve metabolizma bozukluğudur. PKOS sıklıkla insülin direnci, abdominal obezite, kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik bozukluklarla ilişkilidir. Ana klinik bulgular yüksek androjen seviyeleri, yumurtalık fonksiyon bozukluğu ve metabolik fonksiyon bozukluğudur (43). Asprosinin PKOS etiolojisindeki potansiyel etkisi halen tartışmalıdır. Çalışmalarda PKOS'lu kadınların plazma asprosin düzeylerinin yüksek olduğu ve plazma asprosin düzeyinin PKOS için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (22, 44). Bu gözlemlerin aksine, PKOS hastalarının serum asprosin düzeylerinin, farklı bir çalışma popülasyonundaki kontrollere göre benzer olduğu gösterilmiştir (45). Asprosin ile PKOS arasında bir korelasyon olup olmadığı ve PKOS'u teşhis etmek için bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Menopoz öncesi kadınlarda açlık plazma asprosin seviyeleri adet döngüsünün farklı aşamalarında (erken foliküler, geç foliküler ve orta luteal) araştırıldı (46). Bulgular, oral kontraseptif kullanan kadınlarda,

kullanmayanlara kıyasla açlık plazma asprosininin azaldığını gösterdi. Ek olarak, plazma asprosinini orta luteal ve geç foliküler döneme kıyasla erken foliküler menstrüel fazda artarken, özellikle oral kontraseptif kullananlarda artarken, oral kontraseptif kullanmayanlarda orta luteal fazda en yüksek seviyede olduğu bulundu. Bu nedenle, kadınlarda dolaşımdaki asprosin konsantrasyonu araştırılırken adet döngüsü aşamasının ve oral kontraseptif kullanımının dikkate alınmasının önemli olduğu ortaya çıkmıştır (46).

### **Asprosin ve Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD)**

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkol tüketimiyle ilişkili olmayan ve aşırı hepatik lipid birikimi nedeniyle ortaya çıkan metabolik ilişkili karaciğer hastalığıdır (47). Ke ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, tedavi edilmemiş NAFLD'li hastalarda serum asprosin düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiğini gösterdi. Bu çalışmanın NAFLD grubunda serum asprosin düzeyleri ile insülin direnci, albümin, açlık kan şekeri ve trigliserit düzeyleri arasında pozitif korelasyonlar kaydedildi. Yüksek dolaşımdaki serum asprosin düzeylerinin, NAFLD hastaların insülin direncinde de rol oynadığı ve NAFLD'nin ayırıcı tanısı için umut verici yeni bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir (48). Bununla birlikte, son zamanlarda NAFLD'li hastada yapılan bir çalışmadan elde edilen veriler, bu hastalarda serum ve tükürük asprosin düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük olduğunu gösterdi (49).

### **Sonuç**

Asprosin, açlık sırasında esas olarak beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan yeni bir glikoz sensörüdür ve periferik veya merkezi olarak çok çeşitli metabolik düzenleyici işlevlere sahiptir. Asprosin gelecekte çeşitli patolojilerde yeni bir potansiyel terapötik hedef olabilir. Asprosinin insan sağlığındaki çeşitli işlevleri ile ilgili araştırmalar yetersiz olup fizyolojik ve patolojik olaylardaki farklı etkilerinin altında yatan moleküler mekanizmaları tam olarak araştırmak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



## Kaynaklar

1. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, et al. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell*. 2016;165(3):566-579.
2. Kocaman N, Kuloğlu T. Expression of asprosin in rat hepatic, renal, heart, gastric, testicular and brain tissues and its changes in a streptozotocin-induced diabetes mellitus model. *Tissue Cell*. 2020;66:101397.
3. Ugur K, Aydin S. Saliva and Blood Asprosin Hormone Concentration Associated with Obesity. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:2521096.
4. Gozel N, Kilinc F. Investigation of plasma asprosin and saliva levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients treated with metformin. *Endokrynol Pol*. 2021;72(1):37-43.
5. Morcos YAT, Lütke S, Tenbrieg A, et al. Sensitive asprosin detection in clinical samples reveals serum/saliva correlation and indicates cartilage as source for serum asprosin. *Sci Rep*. 2022;12(1):1340.
6. Kerslake R, Hall M, Vagnarelli P, et al. A pancancer overview of FBN1, asprosin and its cognate receptor OR4M1 with detailed expression profiling in ovarian cancer. *Oncol Lett*. 2021;22(3):650.
7. Hoffmann T, Morcos YAT, Janoschek R, et al. Correlation of metabolic characteristics with maternal, fetal and placental asprosin in human pregnancy. *Endocr Connect*. 2022;11(3):e220069.
8. Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;486:96-104.
9. Duerrschmid C, He Y, Wang C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med*. 2017;23(12):1444-1453.
10. Li E, Shan H, Chen L, et al. OLFMR734 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin. *Cell Metab*. 2019;30(2):319-328.e8.
11. Mishra I, Xie WR, Bournat JC, et al. Protein tyrosine phosphatase receptor  $\delta$  serves as the orexigenic asprosin receptor. *Cell Metab*. 2022;34(4):549-563.e8.
12. Henry FE, Sugino K, Tozer A, Branco T, Sternson SM. Cell type-specific transcriptomics of hypothalamic energy-sensing neuron responses to weight-loss. *Elife*. 2015;4:e09800.
13. Feng J, Yang Y, Yang Y, Pei H. The protective role of Asprosin against diabetes in cardiomyocytes. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:C2.
14. Sohn JW. Network of hypothalamic neurons that control appetite. *BMB Rep*. 2015;48:229-33.
15. Wang XL, Wang JX, Chen JL, et al. Asprosin in the Paraventricular Nucleus Induces Sympathetic Activation and Pressor Responses via cAMP-Dependent ROS Production. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):12595.

16. Jung TW, Kim HC, Kim HU, et al. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC $\delta$ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *J Cell Physiol.* 2019;234(11):20888-20899.
17. Farrag M, Ait Eldjoudi D, González-Rodríguez M, et al. Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1101091.
18. Zhang Z, Tan Y, Zhu L, et al. Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life Sci.* 2019;231:116554.
19. Zou J, Xu C, Zhao ZW, Yin SH, Wang G. Asprosin inhibits macrophage lipid accumulation and reduces atherosclerotic burden by up-regulating ABCA1 and ABCG1 expression via the p38/Elk-1 pathway. *J Transl Med.* 2022;20(1):337.
20. Wang Y, Qu H, Xiong X, et al. Plasma Asprosin Concentrations Are Increased in Individuals with Glucose Dysregulation and Correlated with Insulin Resistance and First-Phase Insulin Secretion. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:9471583.
21. Zhang X, Jiang H, Ma X, Wu H. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2020;11(2):349-355.
22. Li X, Liao M, Shen R, et al. Plasma Asprosin Levels Are Associated with Glucose Metabolism, Lipid, and Sex Hormone Profiles in Females with Metabolic-Related Diseases. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:7375294.
23. Naiemian S, Naemipour M, Zarei M, et al. Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:65.
24. Zhang H, Hu W, Zhang G. Circulating asprosin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with early-stage diabetic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(8):1517-1522.
25. Deng X, Zhao L, Guo C, et al. Higher Serum Asprosin Level is Associated with Urinary Albumin Excretion and Renal Function in Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:4341-4351.
26. Wang R, Lin P, Sun H, Hu W. Increased serum asprosin is correlated with diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr.* 2021;13(1):51.
27. Zhong L, Long Y, Wang S, et al. Continuous elevation of plasma asprosin in pregnant women complicated with gestational diabetes mellitus: A nested case-control study. *Placenta.* 2020;93:17-22.
28. Wiecek M, Szymura J, Maciejczyk M, Kantorowicz M, Szygula Z. Acute Anaerobic Exercise Affects the Secretion of Asprosin, Irisin, and Other Cytokines - A Comparison Between Sexes. *Front Physiol.* 2018;9:1782.
29. Baykus Y, Yavuzkir S, Ustebay S, Ugur K, Deniz R, Aydin S. Asprosin in umbilical cord of newborns and maternal blood of gestational diabetes,

- preeclampsia, severe preeclampsia, intrauterine growth retardation and macrosomic fetus. *Peptides*. 2019;120:170132.
30. Wang CY, Lin TA, Liu KH, et al. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(5):1019-1025.
  31. Wang M, Yin C, Wang L, et al. Serum Asprosin Concentrations Are Increased and Associated with Insulin Resistance in Children with Obesity. *Ann Nutr Metab*. 2019;75(4):205-212.
  32. Sünnetçi Silistre E, Hatipoğlu HU. Increased serum circulating asprosin levels in children with obesity. *Pediatr Int*. 2020;62(4):467-76.
  33. Ma H, Zhang G, Mou C, Fu X, Chen Y. Peripheral CB1 Receptor Neutral Antagonist, AM6545, Ameliorates Hypometabolic Obesity and Improves Adipokine Secretion in Monosodium Glutamate Induced Obese Mice. *Front Pharmacol*. 2018;9:156.
  34. Yang Z, Jiang J, Huang J, Zhao Y, Luo X, Song L. Effect of high-fat diet and exercise on asprosin and CTRP6 expression in subcutaneous and retroperitoneal adipose tissues in rats during mid-gestation. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2020;40(10):1406-14.
  35. Long W, Xie X, Du C, et al. Decreased Circulating Levels of Asprosin in Obese Children. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(4):271-277.
  36. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012;14(1):10-26.
  37. Alsaif M, Field CJ, Colin-Ramirez E, Prado CM, Haqq AM. Serum Asprosin Concentrations in Children with Prader-Willi Syndrome: Correlations with Metabolic Parameters. *J Clin Med*. 2022;11(8):2268.
  38. Hu Y, Xu Y, Zheng Y, Kang Q, Lou Z, Liu Q, et al. Increased plasma asprosin levels in patients with drug-naive anorexia nervosa. *Eat Weight Disord*. 2021;26(1):313-21.
  39. Jowik K, Dmistrz-Węglarz M, Pytlińska N, Jasińska-Mikołajczyk A, Słopień A, Tyżkiewicz-Nwafor M. Apelin-13 and Asprosin in Adolescents with Anorexia Nervosa and Their Association with Psychometric and Metabolic Variables. *Nutrients*. 2022;14(19):4022.
  40. Acara AC, Bolatkale M, Kızıloğlu İ, İbişoğlu E, Can Ç . A novel biochemical marker for predicting the severity of ACS with unstable angina pectoris: Asprosin. *Am J Emerg Med*. 2018;36(8):1504-5.
  41. Wen MS, Wang CY, Yeh JK, Chen CC, Tsai ML, Ho MY, et al. The role of Asprosin in patients with dilated cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):402.
  42. Moradi N, Fouani FZ, Vatannejad A, Bakhti Arani A, Shahrzad S, Fadaei R. Serum levels of Asprosin in patients diagnosed with coronary artery disease (CAD): a case-control study. *Lipids Health Dis*. 2021;20(1):88.

43. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):270-284.
44. Alan M, Gurlek B, Yilmaz A, et al. Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(3):220-223.
45. Chang CL, Huang SY, Hsu YC, Chin TH, Soong YK. The serum level of irisin, but not asprosin, is abnormal in polycystic ovary syndrome patients. *Sci Rep.* 2019;9(1):6447.
46. Leonard AN, Shill AL, Thackray AE, Stensel DJ, Bishop NC. Fasted plasma asprosin concentrations are associated with menstrual cycle phase, oral contraceptive use and training status in healthy women. *Eur J Appl Physiol.* 2021;121(3):793-801.
47. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018;24(7):908-922.
48. Ke F, Xue G, Jiang X, et al. Combination of asprosin and adiponectin as a novel marker for diagnosing non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine.* 2020;134:155184.
49. Cosar U, Ugur K, Fazıl A.R, Yardım M, Aydın S. Evaluation of serum and salivary subfatin and asprosin hormone levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis, *Endocr. Abstr.* 70 (2020).