

## **IRISINA, OBESIDAD Y EJERCICIO: UNA BREVE REVISIÓN**

Castro-Sepúlveda, M., Monsalves-Alvarez, M. (m.castro.med@gmail.com)

Escuela de Salud, Duoc UC, Campus Puente Alto, Santiago (Chile).

Recibido: julio, 2012; Aceptado: noviembre, 2013

### **RESUMEN**

Irisina recientemente se ha descubierto como una nueva hormona secretada como producto de la fibronectina tipo III de 5 dominios (FNDC5) desde el músculo esquelético en ratones y seres humanos. La expresión de los FNDC5 es inducida por el receptor activado por proliferador de peroxisomas  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) y el coactivador  $1\alpha$  (PGC- $1\alpha$ ) en el músculo esquelético, promoviendo el pardeamiento del tejido adiposo blanco aumentando la expresión de la proteína de desacoplamiento 1 (UCP 1) aumentando la termogénesis y posteriormente gasto de energía. El ejercicio físico induce a la expresión de PGC- $1\alpha$ , la cual en el músculo induce la liberación de irisin al torrente sanguíneo. Irisin se estudia como una posible diana terapéutica para la prevención y tratamiento de la obesidad y la Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), lo que aun no está claro es el rol del ejercicio en su expresión. Para la realización de este artículo de revisión solo se consideraron artículos indexados a PUBMED, con las combinaciones IRISINA + EXERCISE, IRISINA + OBESITY. Se revisaron artículos de los años 2007 al 2013. **PALABRAS CLAVES:** irisina; miokina; ejercicio; obesidad; diabetes.

### **ABSTRACT**

Sense a couple of years the skeletal muscle is considered as a endocrine organ, the different miokines secreted by these specific tissue have demonstrate a great interest by the research community. The discovery of FND5/irisin protein that is secreted by muscle and subcutaneous adipose tissue in response to exercise is an important finding but still a not a full understand mechanism. We review the impact of exercise training in the secretion of irisin and the potential role in the treatment and prevention of non-communicable diseases such as diabetes and obesity. **KEY WORDS:** irisin; myokine; exercise; obesity; diabetes.

### **INTRODUCCIÓN**

El músculo esquelético es un órgano dinámico que juega un rol fundamental la homeóstasis metabólica, además, en la actualidad es considerado un órgano endocrino muy activo, con una capacidad de producción de cientos de proteínas de las cuales solo algunas hasta ahora se conocen (Pratesi et al., 2013), muchas de estas proteínas denominadas miokinas actúan como hormonas y lo más interesante, está en que su liberación está mediada por la contracción muscular (Brandt and Pedersen, 2010). Entre las miokinas parcialmente comprendidas hasta el momento se encuentra la Interleucina 6 (IL6), la cual además de ser la primera descrita, es sobre la que se ha centrado la mayor parte de la información, seguido por otras como las Interleucina 8 y 15 (IL8 e IL15) (Pedersen and Febbraio, 2008). Irisina recientemente se ha descubierto como una nueva hormona secretada por el músculo esquelético como producto de la fibronectina tipo III de 5 dominios (FNDC5) en ratones y humanos (Bostrom et al., 2012). En los cerdos ejercitados no aumenta FNDC5 en el músculo deltoides o tríceps

braquial, mientras que el aumento de irisina en la circulación sólo se dio en los cerdos hipercolesterolemicos castrados. Estos datos indican que la respuesta al entrenamiento físico en cerdos normales no es comparable a la observada en ratones y humanos (Fain et al., 2013). La expresión de los FNDC5 es inducida por el receptor activado por proliferador de peroxisomas  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) y el coactivador  $1\alpha$  (PGC- $1\alpha$ ) en el músculo esquelético (Kelly, 2012), promoviendo el pardeamiento del tejido adiposo blanco aumentando la expresión de la proteína de desacoplamiento 1 (UCP 1) aumentando la termogénesis y posteriormente gasto de energía (Shan et al., 2013). El concepto de grasa "beige", se define como la aparición de los adipocitos marrones en el tejido adiposo blanco (Kuhn et al., 2012). Estas células de grasa de color beige o marrón juegan un papel en la termogénesis y el gasto energético en los lactantes, y actualmente descrito en adultos (Nedergaard et al., 2007) El ejercicio físico induce a la expresión de PGC- $1\alpha$ , la cual en el musculo induce la liberación de irisina al torrente sanguíneo (Cunha, 2012). En humanos estos datos aun son controversiales pero existe evidencia de la relación entre irisina e IMC (Elbelt et al., 2013). Irisina se estudia como una posible diana terapéutica para la prevención y tratamiento de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2.

## IRISINA Y OBESIDAD

La obesidad está estrechamente relacionada con la enfermedad de hígado graso no alcohólica. Se han encontrado relaciones significativas entre los niveles séricos de irisina con la grasa hepática ( $p < 0,01$ ). Estos resultados demostraron que las concentraciones de irisina en suero se asociaron inversamente con el contenido de triglicéridos en las enzimas del hígado y el hígado en adultos chinos obesos (Zhang et al., 2013). Choi 2013, concluyo que los niveles séricos de irisina se encontraban reducidos en los pacientes con DM2 e inversamente asociados con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2, lo que sugiere que la irisina puede jugar un papel crucial en la intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 (Choi et al., 2013). En otro estudio se midió irisina circulante y se cuantificó por ELISA y su asociación con marcadores de fenotipo metabólico en 96 pacientes con DM2 y 60 sujetos de control no diabéticos. irisina fue significativamente menor en los individuos con diabetes tipo 2 en comparación con los controles no diabéticos. En los sujetos no diabéticos, la circulación de irisina se correlacionó con la edad ( $r = 0,398$ ,  $p < 0,01$ ), índice de masa corporal ( $r = 0,387$ ,  $p < 0,01$ ), colesterol total ( $r = 0,341$ ,  $p < 0,01$ ), los triglicéridos totales ( $r = 0,299$ ,  $p < 0,05$ ), la glucosa en sangre en ayunas ( $r = 0,430$ ,  $p < 0,01$ ) y la presión arterial diastólica ( $r = 0,306$ ,  $p < 0,05$ ) (Liu et al., 2013). Swick 2013, concluyo que la irisina puede ayudar a explicar parte de la variabilidad observada en los requisitos individuales de energía que no puede ser explicada por la masa libre de grasa, después de utilizar un protocolo de 24 horas en calorímetro directo y que luego relaciono los resultados con los niveles de irisina (Swick et al., 2013). Castillo-Quan 2012, concluye su revisión denominada "*From white to brown fat through the PGC-1alpha-dependent myokine irisins: implications for diabetes and obesity*" que faltan investigaciones para afirmar que el eje PGC- $1\alpha$ -FNDC5-irisina puede ser parte de la nueva generación de productos terapéuticos para las enfermedades relacionados con la insulina y la obesidad. Por otra parte, se conoce PGC- $1\alpha$  para beneficiar a los tejidos que no tienen una función metabólica primaria, tales como el cerebro, por lo tanto, podrían FNDC5 y irisina ser relevante para las enfermedades neurodegenerativas? Los beneficios del ejercicio en el cerebro se reconocen cada vez más, por lo que sería interesante determinar si la derivada de músculo FNDC5 puede indicar al cerebro de una manera endocrina, tal vez la mejora de la función cerebral (Castillo-Quan, 2012).

## IRISINA Y EJERCICIO

Ratones sometidos a tres semanas de rueda libre corriendo, mostraron aumento de la expresión de ARNm y concentraciones elevadas en plasma irisina (65%). Además, diez semanas de entrenamiento supervisado el ejercicio de resistencia revelaron un doble aumento de los niveles circulantes de irisina

en comparación con el estado basal en una cohorte de sujetos de mayor edad (Raschke and Eckel, 2013). Lecker 2012, sometió a pruebas de ejercicio cardiopulmonar a 24 pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica (fracción de eyección ventricular izquierda  $\leq 40\%$ ) para evaluar el rendimiento aeróbico mediante el consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>max), y la eficiencia ventilatoria (VE / VCO), para cuantificar la expresión génica se analizaron biopsias musculares del vasto lateral y PCR-RT (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real), los resultados del estudio indican que sujetos con una mejor capacidad aeróbica presentan niveles más elevados de irisina que los con menos VO<sub>2</sub>max (Lecker et al., 2012). Huh y colaboradores en el 2012 demostraron que en los seres humanos, el gen FNDC5 se expresa predominantemente en el músculo en donde la circulación de irisina se detectó en el suero o plasma de los sujetos estudiados, mientras que circula FNDC5 se detectó sólo en una clara minoría de los sujetos, lo interesante es ver que el grupo de Roca-Rivada el mismo año (2012) demostró que FNDC5 se expresa de forma considerable también en el tejido subcutáneo denominándola no solo miokina sino que también una adipokina (Roca-Rivada et al., 2013).

Estudios transversales revelaron que los niveles circulantes de irisina se correlacionaron positivamente con la circunferencia del bicep, índice de masa corporal, la glucosa, grelina, y el IGF-1. En contraste, los niveles de irisina se correlacionaron negativamente con la edad, insulina, colesterol, y los niveles de Adiponectina, lo que indica un posible papel compensatorio de irisina en la regulación metabólica. Análisis multivariado de regresión reveló que la circunferencia del bíceps fue el predictor más fuerte de los niveles circulantes de irisina que subyacen a la asociación entre irisina y los factores metabólicos en los seres humanos en el momento basal. Tanto los niveles musculares de FNDC5 RNAm como los niveles circulantes de irisina fueron significativamente disminuidos después de 6 meses después de la cirugía bariátrica. Los niveles circulantes de irisina se regularon positivamente luego 30 minutos después del ejercicio agudo y se correlacionaron principalmente con los niveles de ATP y en segundo lugar con los metabolitos relacionados con la glucólisis y la lipólisis en el músculo (Huh et al., 2012). Timmons y Baar en el año 2012 analizaron 200 sujetos de diferentes edades, FNDC5 se incrementó sólo en ancianos muy activos, pero este aumento fue indirecto al estatus metabólico que propone su preferencia. Dado que la detección de este grupo fue hecha en análisis de chip-set (basado en el exón más común, en GEO database). Los rangos dinámicos interpersonales de la expresión de FNDC5 fueron 6 veces mayor, los rangos intrapersonales solo fueron 3 veces mayor, demostrando que el método de detección fue netamente consistente con PCR (PCR cuantitativo) (Melov et al., 2007). Es de real valor a la investigación de esta proteína la respuesta dada por el grupo de Bostrom, en la cual se hace hincapié en que la expresión de arrays dadas por la evaluación mediante chip-set no son del todo cuantitativas y demostrativas, dado que en si bien los niveles de PGC-1 $\alpha$  no aumentaron, siendo que este es un marcador para la inducción a FNDC5.

## CONCLUSIÓN

Dada la gran epidemia actual de enfermedades crónicas no trasmisibles en nuestro país y el actual conocimiento del rol directo que produce el ejercicio físico en la salud, es fundamental el conocimiento de nuevas vías de señalización para proteínas y hormonas. La inactividad física puede de forma directa disminuir la función de FNDC5 y por ende la secreción de irisina, mientras que una correcta prescripción del ejercicio en poblaciones obesas y diabéticas, las cuales demostraban menos niveles de irisina circulante, podrían ser beneficiados por los posibles efectos en el aumento de la termogénesis. Es necesaria mas evidencia en diferentes grupos etareos con el fin de conocer la estimulación de irisina, ya que la información actual no es del todo concluyente. Se proponen a partir de esta revisión estudios a nivel local con el fin de comprobar la intensidad apropiada para la estimulación de FNDC5 en poblaciones con riesgo cardiovascular y metabólico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOSTROM, P., WU, J., JEDRYCHOWSKI, M. P., KORDE, A., YE, L., LO, J. C., RASBACH, K. A., BOSTROM, E. A., CHOI, J. H., LONG, J. Z., KAJIMURA, S., ZINGARETTI, M. C., VIND, B. F., TU, H., CINTI, S., HOJLUND, 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, 463-8.
2. BRANDT, C. & PEDERSEN, B. K. 2010. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J Biomed Biotechnol*, 2010, 520258.
3. CASTILLO-QUAN, J. I. 2012. From white to brown fat through the PGC-1alpha-dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Dis Model Mech*, 5, 293-5.
4. CUNHA, A. 2012. Basic research: Irisin--behind the benefits of exercise. *Nat Rev Endocrinol*, 8, 195.
5. CHOI, Y. K., KIM, M. K., BAE, K. H., SEO, H. A., JEONG, J. Y., LEE, W. K., KIM, J. G., LEE, I. K. & PARK, K. G. 2013. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 100, 96-101.
6. ELBELT, U., HOFMANN, T. & STENGEL, A. 2013. Irisin: what promise does it hold? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 16, 541-7.
7. FAIN, J. N., COMPANY, J. M., BOOTH, F. W., LAUGHLIN, M. H., PADILLA, J., JENKINS, N. T., BAHOUTH, S. W. & SACKS, H. S. 2013. Exercise training does not increase muscle FNDC5 protein or mRNA expression in pigs. *Metabolism*.
8. 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*, 61, 1725-38.
9. KELLY, D. P. 2012. Medicine. Irisin, light my fire. *Science*, 336, 42-3.
10. KUHN, E., BINART, N. & LOMBES, M. 2012. [Brown, white, beige: the color of fat and new therapeutic perspectives for obesity...]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 73 Suppl 1, S2-8.
11. LECKER, S. H., ZAVIN, A., CAO, P., ARENA, R., ALLSUP, K., DANIELS, K. M., JOSEPH, J., SCHULZE, P. C. & FORMAN, D. E. 2012. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*, 5, 812-8.
12. LIU, J. J., WONG, M. D., TOY, W. C., TAN, C. S., LIU, S., NG, X. W., TAVINTHARAN, S., SUM, C. F. & LIM, S. C. 2013. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 27, 365-9.

13. MELOV, S., TARNOPOLSKY, M. A., BECKMAN, K., FELKEY, K. & HUBBARD, A. 2007. Resistance exercise reverses aging in human skeletal muscle. *PLoS One*, 2, e465.
14. NEDERGAARD, J., BENGTSSON, T. & CANNON, B. 2007. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293, E444-52.
15. PEDERSEN, B. K. & FEBBRAIO, M. A. 2008. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*, 88, 1379-406.
16. PRATESI, A., TARANTINI, F. & DI BARI, M. 2013. Skeletal muscle: an endocrine organ. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 10, 11-4.
17. RASCHKE, S. & ECKEL, J. 2013. Adipo-myokines: two sides of the same coin-mediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediators Inflamm*, 2013, 320724.
18. ROCA-RIVADA, A., CASTELAO, C., SENIN, L. L., LANDROVE, M. O., BALTAR, J., BELEN CRUJEIRAS, A., SEOANE, L. M., CASANUEVA, F. F. & PARDO, M. 2013. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One*, 8, e60563.
19. SHAN, T., LIANG, X., BI, P. & KUANG, S. 2013. Myostatin knockout drives browning of white adipose tissue through activating the AMPK-PGC1alpha-Fndc5 pathway in muscle. *FASEB J*, 27, 1981-9.
20. SWICK, A. G., ORENA, S. & O'CONNOR, A. 2013. Irisin levels correlate with energy expenditure in a subgroup of humans with energy expenditure greater than predicted by fat free mass. *Metabolism*, 62, 1070-3.
21. ZHANG, H. J., ZHANG, X. F., MA, Z. M., PAN, L. L., CHEN, Z., HAN, H. W., HAN, C. K., ZHUANG, X. J., LU, Y., LI, X. J., YANG, S. Y. & LI, X. Y. 2013. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *J Hepatol*, 59, 557-62.