

## «Ιρισίνη», απλά μια μυοκίνη;

Π. Δρογγίτης<sup>1</sup>  
Ε.Π. Κοτανίδου<sup>2</sup>  
Α. Γαλλή-Τσινοπούλου<sup>2</sup>

### Περίληψη

Μόλις το 2012 προσδιορίστηκε η ύπαρξη μιας μυοκίνης, της «ιρισίνης». Φάνηκε αρχικά να εκκρίνεται στην κυκλοφορία του αίματος από τον μυϊκό ιστό ως απάντηση στην άσκηση, μετατρέποντας τον λευκό λιπώδη ιστό σε φαιόχρωμο. Ένα γεγονός που περιέπλεξε τα πράγματα ήταν ότι η ιρισίνη ανιχνεύτηκε στο πλάσμα και στον ορό όλων των ατόμων που μελετήθηκαν, σε αντίθεση με το πρόδρομο μόριό της, την FNDC5 που βρέθηκε μόνο σε μερικές περιπτώσεις. Αν και αρχικά έχει υποστηριχθεί ότι η έκφραση της ιρισίνης δεν σχετίζεται με τον διαβήτη, πολλές από τις τελευταίες μελέτες υποστηρίζουν το αντίθετο γιατί ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) εμφανίζουν ελαττωμένα επίπεδα ιρισίνης. Ενδεχομένως η ιρισίνη να εκκρίνεται ως απάντηση στη διαταραχή της ομοιόστασης της γλυκόζης που προκαλεί η συσσώρευση λίπους στο σώμα. Παρ' όλα αυτά ακόμη παραμένουν άλυτα αρκετά θέματα όσον αφορά τους μηχανισμούς και τις συνθήκες έκκρισης και δράσης της ιρισίνης. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται προσπάθεια να σταχυολογηθούν μέσα από την τρέχουσα βιβλιογραφία πληροφορίες για τις ιδιότητες της ιρισίνης και τον ρόλο της σε διάφορα νοσήματα.

### Εισαγωγή

Μέχρι πρόσφατα ήταν κλασικά παραδεκτό ότι ο φαιός λιπώδης ιστός στον άνθρωπο εξαφανίζεται μετά τη βρεφική ηλικία. Ωστόσο πρόσφατα επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη ενεργού φαιού λιπώδους ιστού σε ενήλικα άτομα που είχαν εκτεθεί σε ήπιο κρύο με τη μέθοδο της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET)<sup>1,2,3,4</sup>. Τα κύτταρα του φαιού λιπώδους ιστού μέσω της ιδιότητάς τους να απελευθερώνουν ενέργεια με τη μορφή θερμότητας, εκτός από την προστατευτική δράση ενάντια στο κρύο, δύναται να συμβάλλουν και στην απώλεια σωματικού βάρους. Η όλη διαδικασία λαμβάνει χώρα στα μιτοχόνδρια μέσω μιας πρωτεΐνης που καλείται διαζευκτική πρωτεΐνη 1 (UCP1) και η οποία ρυθμίζεται σε μεταγραφικό επίπεδο από τον παράγοντα PGC1a (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1a)<sup>5,6,7</sup>. Ο PGC1a φάνηκε να παίζει ρόλο όχι μόνο στη θερμογένεση αλλά και στη βιογένεση των μιτοχονδρίων<sup>8,9</sup>. Παρότι ο PGC1a εκφράζεται πρωτίστως στον φαιό λιπώδη ιστό, εμφανίζεται σε υψηλά επίπεδα και στον ερυθρό οξειδωτικό μυϊκό ιστό. Η παρουσία του PGC1a στον μυϊκό ιστό φαίνεται ότι αποτελεί τον συνδετικό κρίκο με την άσκηση, μιας και η άσκηση πρόσφατα βρέθηκε ότι έστω και παροδικά αυξάνει απότομα την έκφραση του PGC1a<sup>10</sup>. Μια πιο προσεκτική παρατήρηση

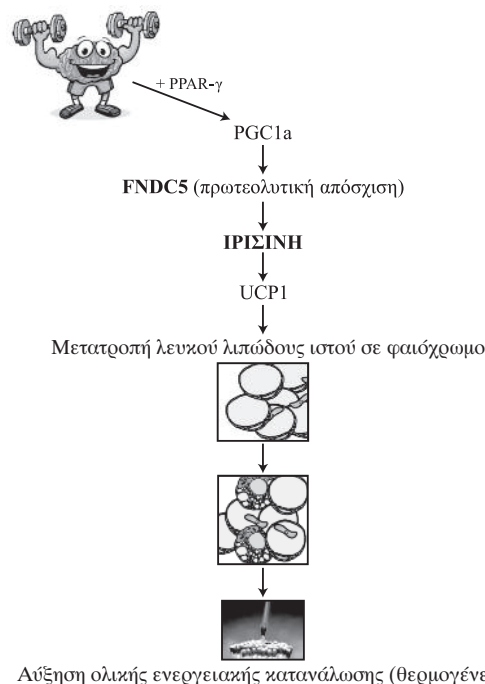
<sup>1</sup> Τμήμα Διατροφής, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης  
<sup>2</sup> Δ' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»

του υποδόριου λιπώδους ιστού των πειραματόζων ανέδειξε την ύπαρξη φαιόχρωμων λιποκυττάρων, δηλαδή λευκών λιποκυττάρων τα οποία εμφάνιζαν πολλές από τις επιθυμητές ιδιότητες του φαιού λιπώδους ιστού<sup>11</sup>. Με βάση λοιπόν αυτά τα τελευταία δεδομένα για την ύπαρξη ενός νέου τύπου ή υποτύπου λιπώδους ιστού, υποστηρίχθηκε ότι η πρόσφατα ανακαλυφθείσα μυοκίνη, η «ιρισίνη», αποτελεί τον συνδετικό κρίκο μεταξύ άσκησης και θερμογένεσης.

### Η ιρισίνη στις αρχικές μελέτες

Μόλις το 2012 προσδιορίστηκε η ύπαρξη μιας μυοκίνης, της «ιρισίνης», από την ομάδα του Spiegelman BM. Πήρε το όνομά της από τη θεότητα-αγγελιοφόρο των θεών του Ολύμπου κατά την ελληνική μυθολογία Ίρις. Πρόκειται για ένα πολυπεπίδιο 112AA με μοριακό βάρος 12kDa που φάνηκε αρχικά να εκκρίνεται στην κυκλοφορία του αίματος από τον μυϊκό ιστό ως απάντηση στην άσκηση. Το εντυπωσιακό είναι ότι η αλληλουχία των αμινοξέων της ιρισίνης είναι 100% πανομοιότυπη μεταξύ των περισσότερων θηλαστικών και του ανθρώπου<sup>11,12,13</sup>. Η ιρισίνη θεωρείται ότι αποτελεί προϊόν απόσχισης και έκκρισης μιας τρανσμεμβρανικής γλυκοπρωτεΐνης της FNDC5 (fibronectin type III domain, FRCP2 και Pep) που είχε ανακαλυφθεί ήδη από το 2002<sup>14,15</sup>, αν και τελευταία μερικοί αμφισβητούν τον ρόλο της FNDC5 ως τρανσμεμβρανικού (διαμεμβρανικού) μεταφορέα<sup>16</sup>. Γεγονός πάντως είναι ότι παραμένουν πολλά σκοτεινά σημεία όσον αφορά την πρωτεόλυση της FNDC5.

Στην αρχική πειραματική μελέτη για την ιρισίνη ο Bostrom και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι αυτή η μυοκίνη έχει τη δυνατότητα να μετατρέπει τον λευκό λιπώδη ιστό σε φαιόχρωμο τόσο in vitro όσο και in vivo. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε αύξημένη κατανάλωση οξυγόνου όταν η ομάδα εισήγαγε τον παράγοντα FNDC5 σε υποδόρια λευκά λιπώδη κύτταρα κατά τη φάση της διαφοροποίησης. Παράλληλα τα επίπεδα mRNA της UCP1 και χαρακτηριστικών για τον φαιό λιπώδη ιστό γονιδίων αυξήθηκαν σημαντικά. Το ενδιαφέρον ήταν ότι η FNDC5 δεν είχε καμιά επίδραση στα κλασικά φαιά λιποκύτταρα. Έτσι γεννήθηκαν ορισμένες εύλογες απορίες για τον φυσιολογικό ρόλο της ιρισίνης. Μάλιστα όταν στην ίδια μελέτη εισήχθησαν ενδοφλέβια φορείς αδενοϊού με πλήρη έκφραση της FNDC5, το αποτέλεσμα ήταν να αυξηθούν τα επίπεδα mRNA της UCP1 στον υποδόριο ιστό. Ακόμη και μια ήπια αύξηση των επιπέδων ιρισίνης στο αίμα ποντικών που είχαν τραφεί με υψηλή σε λιπαρά διαίτα προκάλεσε εντυπωσιακή βελτίωση στην



**Σχήμα 1.** Πιθανολογούμενος μηχανισμός επίδρασης της άσκησης στην ολική ενεργειακή κατανάλωση του σώματος μέσω της ιρισίνης (απλοποιημένη σχηματική παράσταση).

ενεργειακή κατανάλωση, στο βάρος και στην ινσουλινοαντίσταση των πειραματόζων. Η αύξηση των επιπέδων ιρισίνης φάνηκε να ρυθμίζεται από τη μυϊκή συγκέντρωση του PGC1α. Το συμπέρασμα ήταν ότι η ιρισίνη είναι υπεύθυνη για τη μετατροπή των λευκών λιποκυττάρων σε φαιόχρωμα λιποκύτταρα που φαίνεται να προκαλεί η άσκηση<sup>11</sup> (Σχ. 1).

### Ιρισίνη: μυοκίνη ή λιποκίνη;

Η ύπαρξη αλληλεπίδρασης μεταξύ της ιρισίνης και άλλων μυοκινών είναι λογικά αναμενόμενη αφού όλες οι μυοκίνες έχουν ως κοινό υπόβαθρο τον μυϊκό ιστό. Αυτό επιβεβαιώνεται και από τη στενή συσχέτιση που φαίνεται να υπάρχει μεταξύ ιρισίνης και φολιστατίνης<sup>21</sup>. Πρόσφατα όμως στοιχεία από την ομάδα του Roca-Rivada αλλάζουν τα μέχρι τώρα δεδομένα, καθώς έδειξαν ότι η ιρισίνη δεν εκκρίνεται αποκλειστικά από τον μυϊκό ιστό, αλλά στην πραγματικότητα δρα και ως λιποκίνη παρουσιάζοντας τόσο ενδοκρινική όσο και παρακρινική δράση. Ανάλογα μάλιστα με την ανατομική θέση του λιπώδους ιστού η ιρισίνη και η FNDC5 παρουσιάζουν διαφορετικά χαρακτηριστικά έκκρισης. Για παράδειγμα, φαίνεται ότι ο υποδόριος λιπώδης ιστός εκκρίνει περισσότερη ιρισίνη/FNDC5 συγκριτικά με το κοιλιακό (σπλαχνικό) λίπος που

ως γνωστόν εμπλέκεται σε πολλές από τις ανεπιθύμητες μεταβολικές επιπλοκές. Στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι τα πειραματόζωα που τέθηκαν σε αιτία παρουσίαζαν μειωμένη έκκριση FNDC5 από τον λευκό λιπώδη ιστό, ενώ τα παχύσαρκα υποκειμένα εμφάνιζαν αυξημένη παραγωγή FNDC5 κάνοντας τους ερευνητές να υποθέτουν κάποιου είδους «αντίσταση». Άλλη μια αξιοσημείωτη παρατήρηση από την ομάδα του Roca-Rivada ήταν ότι η FNDC5/ιρισίνη παρουσίαζε πανομοιότυπη έκκριση με μια άλλη γνωστή λιποκίνη, τη λεπτίνη. Συγκεκριμένα τα επίπεδα FNDC5/ιρισίνης ήταν σημαντικά ελαττωμένα σε παχύσαρκα ποντίκια του γένους Zucker που είχαν μη λειτουργικό υποδοχέα λεπτίνης, ενώ αντίθετα τα παχύσαρκα λόγω διατροφής ποντίκια εμφάνιζαν αυξημένες τιμές FNDC5/ιρισίνης<sup>22</sup>. Σε παρόμοιο επίπεδο κινήθηκαν οι έρευνες του Roberts MD και συνεργατών οι οποίοι παρατήρησαν ότι έκφραση του mRNA FNDC5 στον τρικέφαλο ποντικών σχετιζόταν με τα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος και λίπους. Ωστόσο όταν προσπάθησαν *in vitro* να χορηγήσουν λεπτίνη δεν διαπιστώθηκε μεταβολή της έκφρασης του mRNA FNDC5 όπως θα αναμενόταν<sup>23</sup>. Σίγουρα περισσότερες μελέτες απαιτούνται προκειμένου να διαλευκανθεί το εύρος της συσχέτισης μεταξύ ιρισίνης και λεπτίνης, καθώς και αν άλλοι παράγοντες (π.χ. ενδογενή επίπεδα λεπτίνης) επηρεάζουν τη ρύθμιση των επιπέδων λεπτίνης στο σώμα<sup>24</sup>. Χωρίς να είναι πλήρως σαφές από τα παραπάνω στοιχεία, προκύπτει ότι υπάρχει στενή αλληλεπίδραση μεταξύ μυϊκού και λιπώδους ιστού.

## Άσκηση & ιρισίνη

Η ανίχνευση της ιρισίνης στο πλάσμα και στον ορό όλων των ατόμων που μελετήθηκαν – σε αντίθεση με το πρόδρομο μόριο της ιρισίνης, την FNDC5, που βρέθηκε μόνο σε μερικές περιπτώσεις – περιπλέκει ακόμα περισσότερο τα δεδομένα από ανθρωποκεντρικές έρευνες<sup>25</sup>. Η ομάδα του Spiegelman BM έδειξε ότι η άσκηση αντοχής 10 εβδομάδων σε υγιείς ενήλικες αύξησε τα επίπεδα ιρισίνης πλάσματος<sup>11</sup>. Σε ενίσχυση αυτού του ευρήματος ο Huh και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι οι τιμές της κυκλοφορούσας ιρισίνης ανέβηκαν σημαντικά μετά από 30 λεπτά έντονης άσκησης<sup>25</sup>. Ο Kraemer και οι συνεργάτες σε μια μικρότερη μελέτη διαπίστωσαν ότι στα πρώτα 54 λεπτά αερόβιας άσκησης υπήρξε αύξηση των συγκεντρώσεων ιρισίνης τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες ανεξαρτήτως από τη φάση του κύκλου στις τελευταίες. Ωστόσο οι τιμές επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα στα πρώτα 90 λεπτά<sup>27</sup>. Τα αποτελέσματα αυ-

τά δεν επιβεβαιώθηκαν σε κατοπινή μελέτη από τον Timmons JA και συνεργάτες οι οποίοι αμφισβήτησαν τον ρόλο της ιρισίνης σε σχέση με την άσκηση. Συγκεκριμένα σε νεότερα άτομα που επιδόθηκαν σε αερόβια άσκηση ή άσκηση αντίστασης δεν διαπιστώθηκε ενεργοποίηση του FNDC5 γονιδίου<sup>26</sup>. Στο ίδιο μήκος κύματος μια πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι ούτε η αερόβια άσκηση αλλά ούτε και η άσκηση αντίστασης ή ο συνδυασμός αυτών αύξησαν σημαντικά τα επίπεδα ιρισίνης ορού ή την έκφραση της FNDC5 στους σκελετικούς μύες. Μάλιστα οι όποιες παρατηρούμενες αλλαγές στην ιρισίνη ορού δεν συνοδεύονταν πάντα από μεταβολές στην FNDC5<sup>28</sup>. Αλλαγές στα επίπεδα mRNA ιρισίνης δεν διαπιστώθηκαν ούτε μετά από 8 εβδομάδες άσκησης αντοχής<sup>34</sup>. Ακόμη και σε άτομα με πολύ μειωμένο σωματικό βάρος (ασθενείς με νευρική ανορεξία) η άσκηση δεν βρέθηκε να επηρεάζει την κυκλοφορούσα ιρισίνη<sup>29</sup>. Αν υποθέσουμε ότι η ιρισίνη είναι η ορμόνη της άσκησης, παράδοξο είναι και το αποτέλεσμα της μελέτης του Aydin S. και συνεργατών, όπου φάνηκε ότι ακόμη και το τουρκικό μπάνιο (χαμάμ) αύξησε περισσότερο τα επίπεδα ιρισίνης σε παχύσαρκα άτομα απ' ό,τι η άσκηση<sup>30</sup>. Ο Hecksteden A και οι συνεργάτες, παρότι και οι ίδιοι δεν διαπίστωσαν επίδραση της άσκησης στην ιρισίνη ορού, υποστήριξαν ότι η διχογνωμία των ερευνητικών αποτελεσμάτων ίσως να οφείλεται στη μεταβολή της ιρισίνης στα υπό εξέταση δείγματα κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στην κατάψυξη<sup>31</sup>. Ίσως τελικά η αύξηση των επιπέδων ιρισίνης να επηρεάζεται από τη φυσιολογική και φυσική κατάσταση του κάθε ατόμου, τη χρονική διάρκεια μιας άσκησης, καθώς και από το κατά πόσο μεγάλες είναι οι ενεργειακές ανάγκες μιας δεδομένης φυσικής δραστηριότητας<sup>25</sup>.

## Ιρισίνη και κεντρικό νευρικό σύστημα

Είναι γνωστό ότι η άσκηση μπορεί να βελτιώσει την πνευματική λειτουργία και έχει συσχετιστεί με την αυξημένη έκφραση του νευροτροφικού παράγοντα (BDNF). Ο Wrann CD και οι συνεργάτες σε πειράματα σε ποντίκια είδαν ότι, όταν εισήγαγαν περιφερικά στο ήπαρ FNDC5 μέσω στελεχών αδενοϊού, προκλήθηκε αύξηση των επιπέδων ιρισίνης στο αίμα, καθώς και έκφραση του BDNF και άλλων νευροπροστατευτικών γονιδίων στον εγκέφαλο<sup>32</sup>. Ενώ λοιπόν θα περίμενε κανείς ο ρόλος της ιρισίνης να περιορίζεται στον μυϊκό και λιπώδη ιστό, πρόσφατες ανοσοϊστολογικές μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι και στα παρεγκεφαλικά κύτταρα Purkinje παρατηρούνται επίπεδα ιρισίνης/

FNDC5, κάτι που ίσως δικαιολογείται από την ύπαρξη του κοινού παρονομαστή PGC1- $\alpha$ <sup>35,36,37,38,39</sup>. Μια ενδιαφέρουσα υπόθεση που έχει διατυπωθεί είναι ότι η ιρισίνη που παράγεται στην παρεγκεφαλίδα μέσω ενδιάμεσων συνάψεων στον προμήκη μυελό και σπονδυλική στήλη ρυθμίζει τον μεταβολισμό των λιποκυττάρων. Αν και αυτή η θεωρία χρήζει επιβεβαίωσης, ενισχύεται από μια μελέτη του Moon HS και συνεργατών του που έδειξε ότι η νευρογένεση στον ιππόκαμπο παρουσιάζει δοσοεξαρτώμενη σχέση με την ιρισίνη. Όταν χορηγήθηκαν φαρμακολογικές δόσεις ιρισίνης (50-100 pmol/L) σε πειραματόζωα, αυξήθηκε ο πολλαπλασιασμός των νευρωνικών κυττάρων του ιππόκαμπου πιθανόν μέσω του παράγοντα STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3)<sup>33</sup>. Μήπως λοιπόν η ιρισίνη είναι ο συνδετικός κρίκος μεταξύ της άσκησης και ενός υγιούς εγκεφάλου; Μήπως η ιρισίνη εμπλέκεται και σε περιοχές του εγκεφάλου που κατεξοχήν ρυθμίζουν την ενεργειακή ισορροπία, όπως ο υποθάλαμος και το εγκεφαλικό στέλεχος; Όλα αυτά μένουν να αποδειχθούν.

### Δείκτης μάζας σώματος

Όσον αφορά τη σχέση μεταξύ δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και ιρισίνης τα αποτελέσματα των έως τώρα ερευνών είναι αντικρουόμενα, με άλλες μελέτες να φανερώνουν μια θετική συσχέτιση<sup>25,40,41</sup>, άλλες αρνητική<sup>42</sup>, ακόμη και ουδεμία συσχέτιση<sup>26</sup>. Για παράδειγμα, ο Stengel A και οι συνεργάτες μελετώντας άτομα με νευρική ανορεξία βρήκαν ότι τα επίπεδα ιρισίνης ήταν πολύ πιο ελαττωμένα στα ανορεξικά απ' ό,τι στα νορμοβαρή ή παχύσαρκα άτομα<sup>41</sup>. Προχωρώντας παραπέρα οι ερευνητές εξέτασαν την απώλεια βάρους μέσω βαριατρικών επεμβάσεων και διαπίστωσαν ότι η ιρισίνη αυξανόταν ανεξάρτητα από την τιμή του ΔΜΣ<sup>25</sup>. Αξιολογώντας αυτές τις διαφορές ο Polyzos SA και οι συνεργάτες<sup>43</sup> παρατήρησαν ότι συστηματικά στα υγιή άτομα εμφανίζεται θετική συσχέτιση της ιρισίνης με τον ΔΜΣ<sup>25,41,44</sup>, ενώ αυτή μετατρέπεται σε αρνητική στους πάσχοντες από κάποιο μεταβολικό νόσημα<sup>42,45</sup>. Προφανώς λοιπόν η νοσηρότητα επηρεάζει σε μικρό ή μεγάλο βαθμό τα επίπεδα ιρισίνης.

### Διατροφή

Ενώ λοιπόν φαίνεται ότι υπάρχει κάποιου είδους αλληλεπίδραση μεταξύ ιρισίνης ΔΜΣ και λιπώδους μάζας, θα περίμενε κανείς η διαίτα να επηρεάζει τα επίπεδα αυτής της μυοκίνης. Παραταύτα όταν ο Park HK και οι συνεργάτες εξέτασαν τις τιμές της ιρισίνης σε άτομα με διαφορετικές διατροφικές συ-

νήθειες, συγκρίνοντάς τες με τα σκορ των διατροφικών δεικτών AHEI (Alternate Healthy Eating Index) και aMED (Alternate Mediterranean Diet Score), δεν διαπιστώθηκε καμιά στατιστικά σημαντική συσχέτιση<sup>40</sup>. Σε μια άλλη μελέτη 94 παχύσαρκα άτομα υποβλήθηκαν σε υποθερμική δίαιτα 8 εβδομάδων που συνεχίστηκε από μια φάση διατήρησης βάρους (έως 24<sup>η</sup> εβδομάδα). Τα επίπεδα ιρισίνης μειώθηκαν στη φάση της διαίτας, ενώ επέστρεψαν στις αρχικές τιμές στο τέλος των 24 εβδομάδων σε όσους ασθενείς επανέκτησαν το χαμένο τους βάρος. Αυτό καταδεικνύει την άμεση σχέση ιρισίνης και σωματικού λίπους<sup>46</sup>. Στο ίδιο μήκος κύματος ο Iglesias R και οι συνεργάτες εξέταζοντας ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο που ακολούθησαν μια υποθερμική δίαιτα για 8 εβδομάδες, παρατήρησαν ότι η ιρισίνη μειώθηκε σημαντικά στο τέλος της προσπάθειας παράλληλα με την απώλεια βάρους. Ελάττωση που συνοδεύτηκε και από σημαντικές τροποποιήσεις στο λιπιδαιμικό προφίλ (ολική χοληστερόλη, κλάσμα ολικής χοληστερόλης/HDL, LDL, apo-B)<sup>47</sup>. Έτσι προς το παρόν δεν είναι εύκολο να συμπεράνει κανείς με ασφάλεια αν μια πιο υγιεινή διατροφή επηρεάζει τα επίπεδα της κυκλοφορούσας ιρισίνης, αλλά μπορεί να τονισθεί με σιγουριά ότι η μείωση του σωματικού βάρους – σωματικού λίπους και η διατήρηση αυτού το επιτυγχάνουν.

### Σακχαρώδης διαβήτης

Αν και έχει υποστηριχθεί ότι η έκφραση της ιρισίνης δεν σχετίζεται με την κατάσταση των πασχόντων από διαβήτη ατόμων<sup>26</sup>, πολλές από τις τελευταίες μελέτες πιστοποιούν για το αντίθετο, με τους ασθενείς με τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ2) να εμφανίζουν ελαττωμένα επίπεδα ιρισίνης<sup>42,44,45</sup>. Μάλιστα ο Moreno-Navarrete JM και οι συνεργάτες προχώρησαν περαιτέρω στον συλλογισμό τους θεωρώντας ότι η χαμηλότερη παραγωγή ιρισίνης στον μυϊκό-λιπώδη ιστό παχύσαρκων και ΣΔ2 ασθενών ευθύνεται για την ύπαρξη λιγότερων φαιών/φαιόχρωμων λιποκυττάρων σε αυτούς τους πληθυσμούς<sup>42</sup>. Ο ρόλος άλλωστε της ιρισίνης στον μεταβολισμό της γλυκόζης κάνει την εμφάνισή του από τη νεαρή ηλικία, τουλάχιστον στα κορίτσια, παρουσιάζοντας αρνητική συσχέτιση με τον δείκτη HOMA-IR<sup>48</sup>. Είναι ενδιαφέρουσα η παρατήρηση σε πειραματόζωα του Zhang HJ και συνεργατών ότι η ιρισίνη προήγαγε την έκφραση της βητατροφίνης, μιας άλλης προσφάτως ανακαλυφθείσας ορμόνης που φαίνεται να προάγει τον πολλαπλασιασμό των β-παγκρεατικών κυττάρων και να βελτιώνει την ανοχή στη γλυκόζη<sup>49</sup>.

Μια άλλη διχογνωμία σχετικά με την ιρισίνη αφορά το θέμα της ευαισθησίας/αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι αρχικές έρευνες από τον Boström P και τους συνεργάτες του ανέφεραν μειωμένη ινσουλινοαντίσταση σε ποντίκια όπου είχε προκληθεί υπερέκφραση της FNDC5 μέσω αδενοϊού<sup>11</sup>. Μάλιστα μια γενετική διαφοροποίηση στο επίπεδο της FNDC5 φαίνεται να είναι αυτή που καθορίζει την ευαισθησία στην ινσουλίνη<sup>50</sup>. Από την άλλη, όταν ο Crujeiras AB και οι συνεργάτες εξέτασαν την ινσουλινοαντίσταση σε παχύσαρκα άτομα που δεν κατόρθωσαν να διατηρήσουν τα κιλά τους μετά από μια συστηματική προσπάθεια απώλειας βάρους, βρήκαν ότι ο αυξημένος κίνδυνος ινσουλινοαντίστασης στο τέλος της προσπάθειας σχετιζόταν με τα αρχικά υψηλά επίπεδα ιρισίνης. Ενδεχομένως τελικά η ιρισίνη να εκκρίνεται ως απάντηση στη διαταραχή της ομοιόστασης της γλυκόζης που προκαλεί η συσσώρευση λίπους στο σώμα<sup>51</sup>.

Ολοένα και αυξανόμενος είναι ο όγκος των ερευνών σχετικά με την πιθανή συσχέτιση του διαβήτη κύησης (ΔΚ) με την ιρισίνη. Στη μελέτη του Ebert T και συνεργατών φάνηκε ότι τα μέσα επίπεδα ιρισίνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερα στις γυναίκες με ΔΚ αμέσως μετά τον τοκετό, αλλά όχι και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Να σημειωθεί ότι στην ίδια μελέτη η ινσουλίνη νηστείας συσχετίστηκε θετικά και ανεξάρτητα με τις τιμές ιρισίνης ορού<sup>52</sup>. Ακριβώς αντίθετα ήταν τα αποτελέσματα μιας μικρότερης έρευνας, όπου τα επίπεδα ιρισίνης ορού εμφανίστηκαν σημαντικά χαμηλότερα στις γυναίκες με ΔΚ αμέσως μετά τον τοκετό, ωστόσο δεν υπήρξε διαφορά όταν συγκρίθηκαν οι τιμές ιρισίνης στο αίμα του ομφάλιου λώρου<sup>53</sup>. Ίσως τα αντικρουόμενα αυτά ευρήματα να δικαιολογούνται από το ότι ο βαθμός παχυσαρκίας στις γυναίκες με ΔΚ φαίνεται να επηρεάζει την ιρισίνη ορού, με τις μη παχύσαρκες εγκυμονούσες να εμφανίζουν χαμηλότερες τιμές ιρισίνης συγκριτικά με παχύσαρκες και με ΔΚ εγκύους<sup>54</sup>.

### Καρδιαγγειακά νοσήματα

Δεδομένης της συσχέτισης του ΣΔ2 με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, λογικό ήταν να αναζητηθεί ο ρόλος της ιρισίνης στα τελευταία. Εξάλλου είναι ήδη γνωστό από μελέτες σε πειραματόζωα ότι ανοσοδραστικότητα ιρισίνης παρατηρείται εκτός των άλλων και στα καρδιομυοκύτταρα<sup>39</sup>. Έτσι λοιπόν ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια υποβλήθηκαν σε τεστ καρδιοαναπνευστικής άσκησης για την αξιολόγηση της αερόβιας ικανότητάς τους ( $Vo_2$  &  $VE/Vo_2$ ), ενώ παράλληλα πραγματοποιή-

θηκε βιοψία από τον έξω πλατύ μηριαίο. Η γονιδιακή έκφραση των FNDC5 και PGC 1a ήταν υψηλότερη στην ομάδα με τη μεγαλύτερη αερόβια ικανότητα, κάτι που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η μειωμένη έκφραση της FNDC5 ενδέχεται να ελαττώσει την αερόβια ικανότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>55</sup>. Άλλωστε στη μελέτη του Park KH και συνεργατών φάνηκε ξεκάθαρα ότι η ιρισίνη σχετίζεται ανεξάρτητα με τον δείκτη HOMA-IR και το γενικό προφίλ κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα κατά Framingham<sup>40</sup>.

### Αντιλιπιδαιμικά φάρμακα

Η διαπίστωση ότι η άσκηση αυξάνει τα επίπεδα ιρισίνης ώθησε τους ερευνητές να μελετήσουν και να απαντήσουν αν θα μπορούσαν και ορισμένα αντιλιπιδαιμικά φάρμακα να έχουν την ίδια θετική επίδραση σε παχύσαρκους ή/και δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς. Ο Gouni-Berthold I και οι συνεργάτες διαπίστωσαν ότι οι στατίνες και μάλιστα η σιμβαστατίνη αυξάνει τα επίπεδα της ιρισίνης τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*, χωρίς όμως να έχει ξεκαθαριστεί αν αυτό συμβαίνει λόγω μυϊκής καταστροφής ή προστατευτικού μηχανισμού έναντι του αυξημένου μιτοχονδριακού οξειδωτικού στρες που προκαλεί η σιμβαστατίνη<sup>57</sup>.

### Νεφρική ανεπάρκεια

Ασθενείς με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια χωρίς αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή διάλυση, παρατηρήθηκε ότι παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα ιρισίνης ηρεμίας. Μάλιστα οι ελαττωμένες τιμές ιρισίνης σχετίζονται ανεξάρτητα με τα χαμηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης. Μήπως άραγε η ιρισίνη εμπλέκεται στη ρύθμιση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης; Ο ακριβής μηχανισμός και σε αυτή την περίπτωση δεν είναι προς το παρόν γνωστός, αν και φάνηκε ότι το θεικό ινδοξύλιο είναι αυτό που ελαττώνει την έκφραση της FNDC5 στους σκελετικούς μύες, κάτι που καταδεικνύει το πώς πιθανώς η ουραιμία επηρεάζει την ιρισίνη. Βέβαια το ότι οι χρόνιοι νεφροπαθείς ενδέχεται να έχουν μικρότερη μυϊκή μάζα ή/και να είναι λιγότερο φυσικά δραστήριοι συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό τους καθιστά υποψήφιους για χαμηλότερες τιμές ιρισίνης<sup>58</sup>. Τα ανωτέρω ευρήματα επιβεβαιώνονται από τη μελέτη του Ebert T και συνεργατών που κατέληξαν ότι οι συγκεντρώσεις ιρισίνης ορού ελαττώνονται όσο ο βαθμός σοβαρότητας της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας αυξάνει. Εξάλλου οι δείκτες νεφρικής λειτουργίας (π.χ. GFR) και η ινσουλινοαντίσταση βρέθηκε να σχετίζονται θετικά και ανεξάρτητα με την κυκλοφορού-

σα ιρισίνη<sup>59</sup>. Όπως άλλωστε θα αναμενόταν από τα παραπάνω, ασθενείς σε αιμοκάθαρση παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα ιρισίνης συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό. Παρά όμως την αύξηση της μυϊκής μάζας που επιτεύχθηκε μέσω άσκησης αντίστασης, οι τιμές της στο πλάσμα δεν αυξήθηκαν σημαντικά<sup>61</sup>. Σίγουρα λοιπόν η ιρισίνη σχετίζεται με τη νεφρική λειτουργία ειδικά σε ασθενείς με ΣΔ2, αλλά ο ακριβής ρόλος της στον ενεργειακό δυσαμεταβολισμό απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση<sup>60</sup>.

## Λιπώδες ήπαρ

Ο Polyzos SA και συνεργάτες εξέτασαν τα επίπεδα ιρισίνης σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, βρίσκοντάς τα ελαττωμένα σε σχέση με υγιή λεπτόσωμα άτομα. Αντίθετα στα παχύσαρκα υγιή άτομα βρέθηκαν πανομοιότυπες τιμές με αυτές των ασθενών. Επιπλέον οι τιμές της ιρισίνης εμφανίστηκαν ιδιαίτερα αυξημένες στους ασθενείς εκείνους που εμφάνιζαν πυλαία φλεγμονή<sup>62</sup>. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν εν μέρει τα ευρήματα του Zhang HJ και συνεργατών, όπου διαπιστώθηκε σε παχύσαρκους ενήλικες αρνητική συσχέτιση μεταξύ ιρισίνης και ενδοηπατικών τριγλυκεριδίων – ηπατικών ενζύμων<sup>63</sup>. Αντίθετα τα ελεύθερα λιπαρά οξέα δεν φαίνεται να έχουν σημαντικές επιδράσεις στην έκφραση της ιρισίνης, τουλάχιστον *in vitro*<sup>19</sup>.

## Καρκίνος

Ένα ερώτημα που ανέκυψε σε αυτά τα δύο χρόνια ερευνών είναι αν αυξημένα επίπεδα ιρισίνης, είτε φυσιολογικά είτε φαρμακολογικά, μπορούν να επιδράσουν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό σχετιζόμενων με την παχυσαρκία καρκινικών κυττάρων. Μέχρι στιγμής μελέτες *in vivo* σε ανθρώπους ή σε πειραματόζωα δεν έχουν δημοσιευθεί, ωστόσο μια *in vitro* έρευνα από τον Moon HS και συνεργάτες απορρίπτει μια τέτοιου είδους σχέση<sup>65</sup>.

## Γήρανση και ιρισίνη

Είναι γνωστό ότι η διαδικασία της γήρανσης επηρεάζεται από τη διατροφική ισορροπία, μάλιστα σε βαθμό που ο ήπιος περιορισμός της θερμιδικής πρόσληψης φαίνεται να συνδέεται με το αυξημένο προσδόκιμο επιβίωσης στα θηλαστικά. Αν λοιπόν η ιρισίνη δύναται να αυξήσει την ενεργειακή κατανάλωση, ενδεχομένως να επηρεάζει και το κομμάτι της γήρανσης. Αυτό τον συλλογισμό έρχονται να υποστηρίξουν ο Rana KS και οι συνεργάτες, καθώς διαπίστωσαν μια σημαντική συσχέτιση

μεταξύ των επιπέδων ιρισίνης πλάσματος και του σχετικού μήκους των τελομερών<sup>66</sup>.

## Άλλες παρατηρήσεις

Τα επίπεδα ιρισίνης έχουν συγκριθεί και με πλήθος άλλων παραγόντων και έχουν προκύψει ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις. Για παράδειγμα, σε γυναίκες μέσης ηλικίας φάνηκε ότι τα επίπεδα της ιρισίνης συνδέονται άμεσα με τη μυϊκή μάζα και τα επίπεδα οιστραδιόλης και αντιστρόφως ανάλογα με την ηλικία. Άλλες έρευνες σε ενήλικες έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ ιρισίνης και ηλικίας, χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, διαστολικής πίεσης και επιπέδων λιπονεκτίνης<sup>25,40,44,58</sup>. Επειδή όμως αυτές οι συσχετίσεις εμφανίζονται σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες (υγιή άτομα, παχύσαρκους, άτομα με μεταβολικό σύνδρομο κ.ά.) πρέπει να διευκρινιστεί ο ρόλος που διαδραματίζει η κάθε μια φυσιολογική/παθολογική κατάσταση στα επίπεδα της ιρισίνης συγκριτικά με αυτές τις παραμέτρους.

## Κληρονομικότητα και ιρισίνη

Μέχρι πριν από λίγο καιρό δεν υπήρχαν δεδομένα σχετικά με τη σχέση της ιρισίνης και της κληρονομικότητας. Ο Al-Daghfi NM και οι συνεργάτες προσπάθησαν να δώσουν μια πρώτη απάντηση. Εξετάστηκαν 120 οικογένειες (121 ενήλικες και 133 παιδιά) και φάνηκε ότι η κυκλοφορούσα ιρισίνη μάλλον κληρονομείται από τις μητέρες στα παιδιά. Ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την ιρισίνη στα παιδιά φάνηκε να είναι η αγγειοστενσίση II, σε αντίθεση με τους ενήλικες που ήταν η HDL χοληστερόλη<sup>67</sup>. Άλλωστε μια ακόμη ένδειξη κληρονομικότητας αποτελεί η διαπίστωση ότι τα επίπεδα ιρισίνης στο μητρικό γάλα διαφοροποιούνται ανάλογα με τη χρονική παρέλευση του θηλασμού και με το αν η μητέρα είχε εμφανίσει διαβήτη κύησης ή όχι<sup>68</sup>. Ωστόσο μεγαλύτερες προοπτικές και γονιδιακές μελέτες απαιτούνται προκειμένου να επιβεβαιωθεί η κληρονομικότητα της ιρισίνης, αλλά και να εξιχνιαστεί ο μεταγραφικός μηχανισμός σε μια τέτοια περίπτωση.

## Συμπεράσματα

Όταν περιγράφηκε για πρώτη φορά η ιρισίνη πριν από δύο χρόνια, φάνηκε ότι μπορεί να αποτελέσει ένα νέο θεραπευτικό όπλο κατά της παχυσαρκίας, του διαβήτη και μιας σειράς νευροεφελιστικών παθήσεων. Ενώ οι έρευνες *in vitro* και σε πειραματόζωα επιβεβαιώνουν τη σχέση της ιρισίνης με τον αυξημένο μεταβολισμό, τη θερμογέ-

νεση και την άσκηση<sup>20</sup>, κάτι ανάλογο δεν προκύπτει από όλες τις έως τώρα μελέτες σε ανθρώπους. Η ρύθμιση της έκκρισης ιρισίνης από την άσκηση έχει επιβεβαιωθεί σε λίγες μόνο από τις τελευταίες<sup>25,27,30,32,55</sup>, ενώ άλλες έρευνες καταρρίπτουν μια τέτοια συσχέτιση<sup>16,18,28,61</sup>. Βέβαια οι προαναφερθείσες μελέτες δεν πραγματοποιήθηκαν κάτω από τις ίδιες φυσιολογικές και πειραματικές συνθήκες. Για παράδειγμα, οι μετρήσεις των επιπέδων ιρισίνης δεν έγιναν στους ίδιους χρόνους πριν και μετά την άσκηση, με αποτέλεσμα το χρονικό φάσμα μετά την άσκηση που η ιρισίνη εμφανίζεται να είναι αυξημένη να μην έχει αποσαφηνιστεί. Επιπλέον υπάρχει σαφής αμφισβήτηση ως προς τη μεθοδολογία μέτρησης των επιπέδων ιρισίνης<sup>16,18</sup>. Παρότι η εγκυρότητα του Aviscera Irisin ELISA kit στις αρχικές μελέτες υποστηρίζεται ότι έχει τεκμηριωθεί<sup>25</sup>, η χρησιμοποίηση πολλών διαφορετικών kit στις επακόλουθες έρευνες δεν μας επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Πέραν όμως όλων αυτών των προφανών διαφοριών, πρωτίστως πρέπει να διερευνηθεί γιατί εμφανίζονται να υπάρχουν διαφορετικές μορφές FNDC5/ιρισίνης και αν αυτές διαθέτουν διαφορετικούς πρωτεολυτικούς μηχανισμούς<sup>25</sup>. Παράλληλα προκειμένου να γνωρίσουμε τον ακριβή ρόλο της ιρισίνης θα πρέπει πρώτα να ανακαλυφθεί ο πιθανολογούμενος υποδοχέας ιρισίνης και ο μηχανισμός ενεργοποίησής του<sup>69</sup>. Μήπως υπάρχει θέμα μηχανισμού «αντίστασης στην ιρισίνη» σε ορισμένες κλινικές καταστάσεις;<sup>22,64</sup> Επιπλέον το ζήτημα των πιθανών γενετικών τροποποιήσεων στο γονίδιο της ιρισίνης και των πιθανών συσχετίσεων αυτών με την παχυσαρκία και τα συνοδά νοσήματα είναι κάτι που σίγουρα θα απασχολήσει μελλοντικές έρευνες. Το ότι η έκκριση ιρισίνης δεν αποτελεί αποκλειστικό προνόμιο των σκελετικών μυών, αλλά φαίνεται να συντίθεται ακόμη και από τους υπογνάθιους, σηματοδότες και εκκριτικούς ιδρωτοποιούς αδένες<sup>30</sup> μήπως πρέπει να μας προβληματίσει;

Αν και σε τόσο σύντομο χρονικό διάστημα η πολλά υποσχόμενη ιρισίνη έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας, ακόμη παραμένουν άλυτα αρκετά θέματα όσον αφορά τους μηχανισμούς και τις συνθήκες έκκρισης και δράσης της.

## Abstract

**Droggitis P., Kotanidou E.P., Galli-Tsinopoulou A. 'Irisin', only a myokine? Hellenic Diabetol Chron 2014; 1: 35-43.**

In 2012 a myokine named "irisin" was described for the very first time. Irisin is believed to be secreted

from the muscle tissue in response to exercise, converting white adipose tissue into "brite". While irisin was detected in the plasma and serum of all the studied subjects till now, irisin's precursor FNDC5 was observed in only few of them. Patients with type 2 diabetes mellitus seem to have decreased irisin levels. Perhaps irisin is secreted in response to glucose homeostasis deregulation after body fat accumulation. There is still a number of unresolved issues concerning irisin's secretion and the underlying mechanism of action. In this review an attempt is made in order to collect data from the current literature concerning the properties as well as the role of irisin in various diseases.

## Βιβλιογραφία

1. *Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al.* Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 1509-17.
2. *Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B.* Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: 444-52.
3. *van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, et al.* Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009; 360: 1500-8.
4. *Virtanen KA, Lidell ME, Obara J, et al.* Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009; 360: 1518-25.
5. *Cannon B, Nedergaard J.* Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84: 277-59.
6. *Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM.* A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell* 1998; 92: 829-39.
7. *Uldry M, Yang W, St-Pierre J, Lin J, Seale P, Spiegelman BM.* Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation. *Cell Metab* 2006: 333-41.
8. *Villena JA, Carmona MC, Rodriguez M, et al.* Mitochondrial biogenesis in brown adipose tissue is associated with differential expression of transcription regulatory factors. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 1934-44.
9. *Wu Z, Puigserver P, Andersson U, et al.* Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell* 1999; 98: 115-24.
10. *Russell AP, Feilchenfeldt J, Schreiber S, et al.* Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in skeletal muscle. *Diabetes* 2003; 52: 2874-81.
11. *Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al.* A PGC1-a-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463-68.
12. *Spiegelman BM.* Banting Lecture 2012: Regulation of adipogenesis: toward new therapeutics for metabolic disease. *Diabetes* 2013; 62: 1774-82.

13. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. PLoS One 2013; 8: e60563.
14. Ferrer-Martinez A, Ruiz-Lozano P, Chien KR. Mouse PeP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development. Dev Dyn 2002; 224: 154-67.
15. Teufel A, Malik N, Mukhopadhyay M, Westphal H. Frp1 and Frp2, two novel fibronectin type III repeat containing genes. Gene 2002; 297: 79-83.
16. Erickson HP. Irisin and FNDC5 in retrospect: An exercise hormone or a transmembrane receptor? Adipocyte 2013; 2: 289-93.
17. Pedersen BK. IL-6 signalling in exercise and disease. Biochem Soc Trans 2007; 35: 1295-97.
18. Raschke S, Eckel J. Adipo-myokines: two sides of the same coin-mediators of inflammation and mediators of exercise. Mediators Inflamm 2013; 2013: 320724.
19. Sanchez J, Nozhenko Y, Palou A, Rodriguez AM. Free fatty acid effects on myokine production in combination with exercise memetics. Mol Nutr Food Res 2013; 57: 1456-67.
20. Vaughan RA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, Conn CA, Trujillo KA. Conjugated linoleic acid or omega 3 fatty acids increase mitochondrial biosynthesis and metabolism in skeletal muscle cells. Lipids Health Dis 2012; 11: 142.
21. Vamvini MT, Aronis KN, Panagiotou G, et al. Irisin mRNA and circulating levels in relation to other myokine in healthy and morbidly obese humans. Eur J Endocrinol 2013; 169: 829-34.
22. Roca-Rivada A, Al-Massadi O, Caselao C, et al. Muscle tissue as an endocrine organ: comparative secretome profiling of slow-oxidative and fast-glycolytic rat muscle explants and its variation with exercise. J Proteomics 2012; 75: 5414-25.
23. Roberts MD, Bayless DS, Company JM, et al. Elevated skeletal muscle irisin precursor FNDC5 mRNA in obese OLETF rats. Metabolism 2013; 62: 1052-56.
24. Moon HS, Dalamaga M, Kim SY, et al. Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. Endocr Rev 2013; 34: 377-412.
25. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. Metabolism 2012; 61: 1725-38.
26. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? Nature 2012; 488: 9-10.
27. Kraemer RR, Shockett P, Webb ND, Shah U, Castracane VD. A Transient Elevated Irisin Blood Concentration in Response to Prolonged, Moderate Aerobic Exercise in Young Men and Women. Horm Metab Res 2013; Epub ahead of print.
28. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? J Physiol. 2013; 591: 5393-400.
29. Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Kobelt P, Rose M, Stengel A. Irisin Levels are not Affected by Physical Activity in Patients with Anorexia Nervosa. Front Endocrinol (Lausanne) 2014; 4: 202.
30. Aydin S, Aydin S, Kuloglu T, et al. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of Turkish bath or running. Peptides 2013; 50: 13-8.
31. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, et al. Irisin and exercise training in humans – Results from a randomized controlled training trial. BMC Med. 2013; 11: 235.
32. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 pathway. Cell Metab 2013; 18: 649-59.
33. Moon HS, Dincer F, Mantzoros CS. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H1907 hippocampal cell lines. Metabolism 2013; 62: 1131-6.
34. Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. Int J Obes (Lond) 2013; Epub ahead of print.
35. Uldry M, Yang W, St-Pierre J, Lin J, Seale P, Spiegelman BM. Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation. Cell Metab 2006; 3: 333-41.
36. Castillo-Quan JL. Parkin control: regulation of PGC-1 $\alpha$  through PARIS in Parkinson's disease. Dis Model Mech 2011; 4: 427-9.
37. Cui L, Jeong H, Borovecki F, Parkhurst CN, Tanese N, Krainc D. Transcriptional repression of PGC-1 $\alpha$  by mutant huntingtin leads to mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. Cell 2006; 127: 59-69.
38. Lin J, Wu PH, Tarr PT, et al. Defects in adaptive energy metabolism with CNS-linked hyperactivity in PGC-1 $\alpha$  null mice. Cell 2004; 119: 121-35.
39. Dun SJ, Lyu RM, Chen YH, Chang JK, Luo JJ, Dun NJ. Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. Neuroscience 2013; 240: 155-62.
40. Park HK, Zaichenko L, Brinkoetter M, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 4899-907.
41. Stengel A, Hofman T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity-correlation with body mass index. Peptides 2013; 39: 125-30.
42. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E769-78.
43. Polyzos SA, Kountouras J, Shieds K, Mantzoros CS. Irisin: a renaissance in metabolism? Metabolism 2013; 62: 1037-44.
44. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications 2013; 27: 365-69.
45. Choi YK, Kim MK, Bae KH, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2013; 100: 96-101.
46. Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, et al. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. Am J Hum Biol. 2013; Epub ahead of print.



47. *de la Iglesia R, Lopez-Legarrea P, Crujeiras AB, et al.* Plasma irisin depletion under energy restriction is associated with improvement in lipid profile in metabolic syndrome patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; Epub ahead of print.
48. *Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Rahman S, et al.* Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects. *Eur J Clin Invest* 2013; Epub ahead of print.
49. *Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZN, et al.* Irisin inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *J Hepatol* 2013; 59: 557-62.
50. *Staiger H, Bohm A, Scheler M, et al.* Common genetic variation in the human FNDC5 locus, encoding the novel muscle-derived 'browning' factor irisin, determines insulin sensitivity. *PLoS One* 2013; 8: e61903.
51. *Crujeiras AB, Zulet MA, Lopez-Legarrea P, et al.* Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. *Metabolism* 2013; pii: S0026-0495(13)00420-4.
52. *Ebert T, Stepan H, Schrey S, et al.* Serum levels of irisin in gestational diabetes mellitus during pregnancy and after delivery. *Cytokine* 2014; 65: 153-58.
53. *Yuksel MA, Oncul M, Tuten A, et al.* Maternal serum and fetal cord blood irisin levels in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; pii: S0168-8227(13)00459-2.
54. *Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, et al.* The identification of Irisin in Human Cerebrospinal Fluid: Influence of Adiposity, Metabolic Markers and Gestational Diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; Epub ahead of print.
55. *Lecker SH, Zavin A, Cao P, et al.* Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 812-18.
56. *Park KH, Zaichenko L, Peter P, Davis CR, Crowell JA, Mantzoros CS.* Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism* 2014; 63: 233-41.
57. *Gouni-Berthold I, Berthold HK, Huh JY, et al.* Effects of lipid-lowering drugs on irisin in human subjects in vivo and in human skeletal muscle cells ex vivo. *PLoS One* 2013; 8: e72858.
58. *Wen MS, Wang CY, Lin SL, Hung KC.* Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PLoS One* 2013; 8: e64025.
59. *Ebert T, Focke D, Petroff D, et al.* Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur J Endocrinol* 2014; Epub ahead of print.
60. *Liu JJ, Liu S, Wong MD, et al.* Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2013; pii: S1056-8727(13)00214-6.
61. *Moreas C, Leal VO, Marinho SM, et al.* Resistance exercise training does not affect plasma irisin levels of hemodialysis patients. *Horm Metab Res* 2013; 45: 900-04.
62. *Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, Geladari EV, Mantzoros CS.* Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2014; 63: 207-17.
63. *Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZM, et al.* Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *J Hepatol* 2013; 59: 557-62.
64. *Swick AG, Orena S, O'Connor A.* Irisin levels correlate with energy expenditure in a subgroup of humans with energy expenditure greater than predicted by fat free mass. *Metabolism* 2013; 62: 1070-73.
65. *Moon HS, Mantzoros CS.* Regulation of cell proliferation and malignant potential by irisin in endometrial, colon, thyroid and esophageal cancer cell lines. *Metabolism* 2014; 63: 188-93.
66. *Rana KS, Arif M, Hill EJ, et al.* Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults. *Age (Dordr)* 2014; Epub ahead of print.
67. *Al-Gaghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, et al.* Maternal inheritance of circulating irisin in humans. *Clin Sci (Lond)* 2014; Epub ahead of print.
68. *Aydis S, Kuloglu T, Aydin S.* Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2013; 47: 66-70.
69. *Schumacher MA, Chinnam N, Ohashi T, Shah RS, Erickson HP.* The structure of irisin reveals a novel intersubunit  $\beta$ -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptor activation. *J Biol Chem* 2913; 288: 33738-44.

**Λέξεις-κλειδιά:**

Ιρισίνη  
 Άσκηση  
 FNDC5  
 Μυοκίνη  
 Λιποκίνη  
 Διαβήτης  
 Παχυσαρκία  
 Μεταβολικό Σύνδρομο

**Key-words:**

Irisin  
 Exercise  
 FNDC5  
 Myokine  
 Adipokine  
 Diabetes  
 Obesity  
 Metabolic Syndrome