DOI: 10.48305/jims.2022.16307

مجله دانشکده پزشکی اصفهان | سال چهلم/شماره‌ی ۶۶۰/هفته‌ی چهارم فروردین ۱۴۰۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۶/۹ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۹/۲۸ | تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۱/۲۸

نقش آیریسین در اندام‌های مختلف بدن انسان با تأکید بر تأثیرات مفید در هموستاز گلوکز

فرزانه یزدانی مقدم[۱]، محمود آقایی[۲]، فوزیه زادهوش[۳]

مقاله مروری

چکیده

حفظ سطح طبیعی گلوکز خون به عملکرد مناسب و هماهنگ چندین سیستم در بدن بستگی دارد. درک مکانیسم‌های متنوعی که به تنظیم سطح گلوکز خون می‌پردازند، پیامدهای بسزایی در حفظ سلامت انسان دارد. مقاومت به انسولین می‌تواند باعث تغییر در میزان ترشح سایتوکاین‌ها یا پپتیدهایی تحت عنوان مایوکاین شود که متعاقب برداشت گلوکز، از بافت ماهیچه‌ی اسکلتی ترشح می‌شوند. آیریسین مایوکاینی ترشح شده از ماهیچه‌ی اسکلتی می‌باشد که اخیراً کشف شده است. آیریسین، فرم ترشح شده‌ی پروتئین FNDC5 (Fibronectin type111 domain containing-protein5) با ۱۱۲ آمینواسید می‌باشد. افزایش آیریسین در گردش خون، باعث بهبود مقاومت به انسولین، کنترل وزن بدن، سلامت قلب و عروق و مغز می‌گردد. میزان ترشح این مایوکاین عمدتاً از ماهیچه‌ی اسکلتی و به میزان کمتری از بافت چربی، به وسیله‌ی عوامل مختلفی تنظیم می‌شود. هدف از این مطالعه‌ی مروری، بررسی مسیرهای مختلف هدایت سیگنالینگ آیریسین که منجر به تنظیم متابولیسم کربوهیدارت‌ها و لیپیدها در بافت‌های مختلف بدن از طریق آزمایش‌های درون‌تنی (in vivo) و برون‌تنی (in vitro)، در وضعیت مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ می‌باشد. یافته‌های حاصل از این مطالعه‌ی مروری نشان‌دهنده‌ی نقش مهم آیریسین در تنظیم مسیرهای متابولیسمی در بدن انسان می‌باشد. آیریسین، می‌تواند به عنوان یک هدف درمانی جدید، در درمان بیماری‌های متابولیک مانند مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ مورد توجه قرار گیرد.

واژگان کلیدی: آیریسین؛ FNDC5؛ دیابت قندی نوع ۲؛ کنترل گلوکز خون؛ مقاومت به انسولین

ارجاع: یزدانی مقدم فرزانه، آقایی محمود، زادهوش فوزیه. **نقش آیریسین در اندام‌های مختلف بدن انسان با تأکید بر تأثیرات مفید در هموستاز گلوکز.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۱؛ ۴۰ (۶۶۰): ۹۴-۸۴

مقدمه

هموستاز گلوکز عبارت است از حفظ دقیق سطح گلوکز خون (در محدوده‌ی ٤-٦ میلی مولار) در پاسخ به تغییرات داخلی یا رویدادهای خارجی مانند تغذیه، روزه‌داری، استرس یا ورزش. عواقب هیپرگلیسمی و هیپوگلیسمی هر دو تهدیدکننده‌ی حیات هستند. شیوع جهانی هیپرگلیسمی مزمن یا دیابت، تقریباً یک در ۱۱ در میان بزرگسالان است. حفظ سطح طبیعی گلوکز خون به عملکرد یکپارچه‌ی چندین سیستم بستگی دارد (۱، ۲). بنابراین، درک بهتر مکانیسم‌های متنوعی که بدن به وسیله‌ی آن‌ها سطح گلوکز خون را تنظیم می‌کند، پیامدهای قابل توجهی برای سلامت انسان دارد.

چندین اندام در تنظیم سطح گلوکز خون نقش دارند. پانکراس، یکی از بافت‌های کلیدی است که هورمون‌های انسولین و گلوکاگون را توسط جزایر لانگرهانس ترشح می‌کند. انسولین با ارسال سیگنال به بافت‌های محیطی مانند کبد، ماهیچه‌های اسکلتی و ذخایر چربی، جذب گلوکز از جریان خون را افزایش می‌دهد. در مقابل، گلوکاگون به کبد و عضله، سیگنال می‌دهد تا سطح گلوکز در گردش را با تجزیه‌ی گلیکوژن (گلیکوژنولیز) بالا ببرد یا سنتز گلوکز جدید را از پیش‌سازهای غیر کربوهیدراتی ساده (گلوکونئوژنز) در کبد و کلیه‌ها تحریک کنند.

سیستم عصبی مرکزی CNS (Central nervous system) نقش کلیدی در هماهنگی فعالیت تنظیم‌کننده‌ی سطح گلوکز در اندام‌های محیطی ایفا می‌کند (۱). افرادی که گلوکز خون نسبتاً بالا دارند (اغلب به عنوان «پیش‌دیابت» شناخته می‌شوند) در معرض افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ هستند. تمام افرادی که خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ را دارند، باید عادات غذایی و سطح فعالیت بدنی خود را تنظیم کنند (۳). مقاومت به انسولین در ماهیچه‌ی اسکلتی، اولین نشانه‌ی دیابت نوع ۲

۱- گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: فوزیه زادهوش: استادیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: f.zadhoush@pharm.mui.ac.ir

می‌باشد. ماهیچه‌ی اسکلتی، یک اندام ترشحی است که انواع زیادی از سایتوکاین‌ها و پپتیدها را ترشح می‌کند که به آن‌ها مایوکاین می‌گویند (٤). مقاومت به انسولین می‌تواند باعث تغییر در میزان ترشح مایوکاین‌هایی شود که از ماهیچه‌ی اسکلتی متعاقب برداشت گلوکز ترشح می‌شوند (٥).

آیریسین، یک مایوکاین جدید می‌باشد که در سال ۲۰۱۲ توسط Boström و همکاران کشف شد (٦). آیریسین می‌تواند بعد از ترشح، اثرات فیزیولوژک خود شامل تنظیم قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید، بهبود مصرف انرژی و استفاده از گلوکز و در نتیجه کاهش مقاومت به انسولین را روی بافت‌های هدف خود اعمال کند. در نتیجه در درمان بیماری‌های متابولیک یا حوزه‌های سلامتی مرتبط با متابولیسم مثل چاقی و دیابت نوع ۲ نقش دارد (۷).

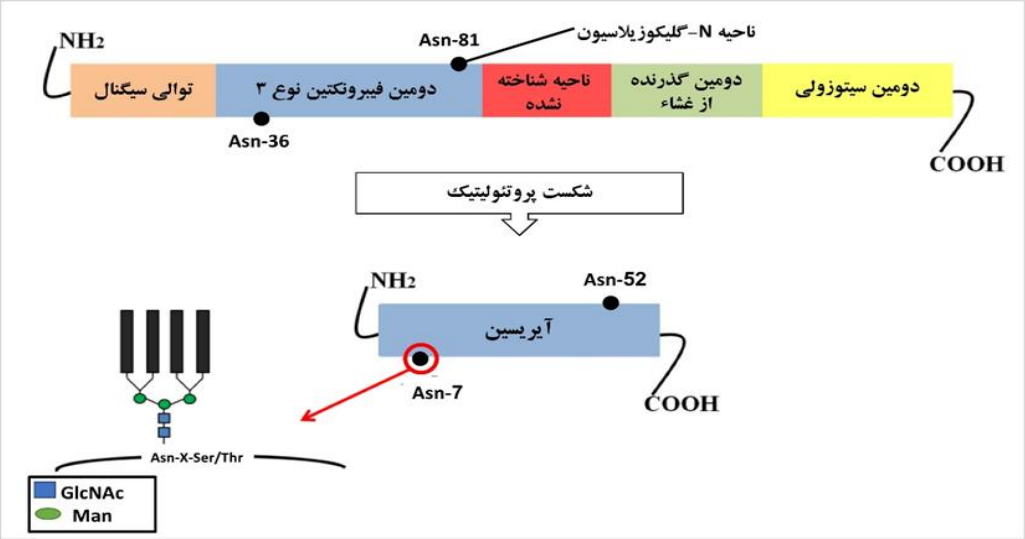
Park و همکاران در سال ۲۰۲۰، سطح آیریسین خون ۱۲٦ نفر را اندازه‌گیری کردند. این افراد به سه گروه نرمال، پیش‌دیابتی و دیابتی تقسیم شدند. نتایج این مطالعه نشان داد، سطح آیریسین گردش خون در افراد مبتلا به دیابت نسبت به افراد پیش‌دیابتی و نرمال، پایین‌تر و در افراد پیش‌دیابتی، بالاتر از دو گروه دیگر بود. این افزایش سطح، نشان‌دهنده‌ی اثر محافظتی آیریسین می‌باشد و کاهش سطح آن در افراد مبتلا به دیابت نشان می‌دهد که این سطح حفاظتی، بالا باقی نمی‌ماند (۸).

با توجه به شیوع روزافزون بیماری‌های متابولیک و مطالعات زیادی که در رابطه با نقش‌های فیزیولوژیک مهم آیریسین در تنظیم فرایندهای متابولیکی مختل شده، انجام شده است، بر آن شدیم تا در مطالعه‌ی مروری حاضر به بررسی مکانیسم مولکولی و مسیر سیگنالینگ آیریسین در تنظیم هموستاز گلوکز و درمان دیابت نوع ۲ در بافت‌های مختلف بپردازیم.

آیریسین

آیریسین، فرم ترشح شده‌ی Fibronectin type111 domain (containing-protein5) FNDC5 با ۱۱۲ آمینو اسید می‌باشد. همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، FNDC5 یک پروتئین غشاء گذر است که از ۲۰۹ اسید آمینه تشکیل شده که شامل یک توالی سیگنال در انتهای آمینو با ۲۹ اسید آمینه، یک دومین فیبرونکتین نوع III با ۹٤ اسید آمینه، یک ناحیه‌ی شناخته نشده متشکل از ۲۸ اسید آمینه، یک دومین غشاء گذر با ۱۹ اسید آمینه، و یک قسمت در انتهای کربوکسیل با ۳۹ اسید آمینه است. قطعه‌ی انتهای کربوکسیل FNDC5 در سیتوپلاسم قرار دارد، در حالی که بخش حاوی انتهای آمینو در قسمت خارج سلولی توسط واکنش پروتئولیتیک بریده شده و آیریسین تولید شده در نهایت در گردش خون آزاد می‌شود. پروتئین FNDC5، یک پروتئین گلیکوزیله است و شامل الیگوساکاریدهایی می‌باشد که به اسید آمینه‌ی آسپارژین در توالی Asn–X–Ser/Thr از طریق بخش N–استیل گلوکزآمین متصل شده‌اند (۹).

فعالیت فیزیکی منجر به افزایش بیان FNDC5 به وسیله القاء Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (coactivator 1-alpha (PGC-1α)) در ماهیچه می‌گردد (۱۰، ۱۱). علاوه بر ماهیچه‌ی اسکلتی، آیریسین، از بافت چربی نیز ترشح می‌شود، بنابراین، نه تنها به عنوان مایوکاین بلکه به عنوان آدیپوکاین نیز عمل می‌کند (۱۲).



شکل ۱. ساختار FNDC5 و تشکیل آیریسین. مکان‌های بالقوه N–گلیکوزیلاسیون با دوایر توپر سیاه رنگ علامت‌گذاری شده‌اند. Asn، آسپارژین؛ GlcNAc، N–استیل گلیکوزیلاسیون؛ Man، مانوز؛ Ser؛ سرین؛ Thr؛ ترئونین؛ X، آمینواسید به جز پرولین (۹).

Kim و همکاران در سال ۲۰۱۸ نشان دادند که گیرنده‌ی آیریسین در استئوسیت‌ها و آدیپوسیت‌ها، اینتگرین integrin αVβ5 هستند. خانواده‌ی αV اینتگرین‌ها احتمالاً گیرنده‌های اصلی آیریسین در تمام بافت‌ها می‌باشند (۱۳).

عوامل مؤثر بر تنظیم ترشح آیریسین

آیریسین از طریق عوامل مختلفی از جمله ورزش، هورمون‌ها، ویتامین‌ها، عوامل گیاهی و داروها تنظیم می‌گردد.

اثر ورزش: مطالعات مختلف انسانی و حیوانی نشان داده است که ورزش، باعث ترشح فیزیولوژیکی آیریسین می‌شود، اگرچه در نتایج این آزمایشات تفاوت زیادی دیده می‌شود که احتمالاً به دلیل تفاوت در پروتکل‌های ورزش یا زمان مداخله است (۱٤).

برای مثال در مطالعات Raschke و همکاران (۱۰) و Kurdiova و همکاران (۱۵)، عدم تأثیر ورزش بر بیان mRNAی FNDC5 در ماهیچه‌ی اسکلتی نشان داده شده است.

همچنین در مطالعه‌ی Uysal و همکاران، ورزش، باعث افزایش سطح آیریسین در بافت چربی سفید و مغز شده است اما بر سطح آیریسین گردش خون و ماهیچه بی‌تأثیر بوده است (۱٦). این در حالی است که مطالعات دیگر اثر مثبت ورزش بر بیان آیریسین در ماهیچه را نشان داده‌اند (۱۷–۲۰).

Al-Daghri و همکاران نشان دادند که میزان آیریسین گردش خون در افرادی که تحرک زیادی دارند از سایر افراد بیشتر است (۱۸).

اثر ویتامین‌ها: Amengual و همکاران نشان دادند که رتینوئیک اسید از طریق مسیر AMPK (AMP-activated protein kinase) می‌تواند باعث افزایش بیان FNDC5 در میوسیت‌ها (in vitro) شود. همچنین در حالت in vivo این محققین نشان دادند که رتینوئیک اسید، باعث افزایش FNDC5 در ماهیچه و کبد و تجمع آن در بافت چربی سفید و قهوه‌ای می‌گردد (۲۱).

در همین زمینه نتایج یک کارآزمایی بالینی نشان داد که مصرف ۵۰/۰۰۰ IU/week ویتامین D به مدت دو هفته منجر به افزایش میزان آیریسین خون و در نهایت بهبود وضعیت دیابت در افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود (۲۲).

اثر هورمون‌ها: ملاتونین، هورمون اندوکرینی که از تریپتوفان تولید می‌شود، منجر به افزایش آیریسین گردش خون در رت‌های تحت رژیم غذایی پرچرب می‌شود (۲۳).

در یک مطالعه، تزریق زیرجلدی انسولین به مدت یک هفته منجر به افزایش آیریسین گردش خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ شده است (۲٤). در مطالعه‌ی دیگری نشان داده شد که تزریق انسولین به مدت دو هفته به رت‌های نرمال، منجر به کاهش آیریسین گردش خون و FNDC5 در ماهیچه‌ی اسکلتی می‌شود (۲۵).

لپتین، هورمون ترشح شده از بافت چربی، از طریق فعال‌سازی آنزیم نیتریک اکساید سنتاز و تولید نیتریک اکساید (NO)، منجر به افزایش بیان ژن FNDC5 و PGC1-α در ماهیچه می‌گردد. همچنین لپتین، باعث کاهش بیان FNDC5 در آدیپوسیت‌های زیر جلدی در حالت غیروابسته به NO می‌شود (۲٦).

اثر عوامل گیاهی: اورسولیک اسید (Ursolic acid , UA)، یک تری ترپن (Triterpene) طبیعی است که در بسیاری از میوه‌ها و سبزیجات وجود دارد (۲۷). اورسولیک اسید، منجر به افزایش بیان FNDC5 در ماهیچه‌ی اسکلتی و بافت چربی و همچنین افزایش آیریسین سرم در موش‌های نر چاق می‌شود (۲۸).

ایکاریین (Icariin) عصاره‌ی فارماکولوژیکی گیاه Epimedii Herba منجر به افزایش بیان FNDC5 و آیریسین در سلول‌های C2C12 و عضله‌ی اسکلتی موش‌ها از طریق مسیر AMPK/ PGC1-α /FNDC5 می‌شود (۲۹).

ماده‌ی مؤثره‌ی عصاره‌ی انگور، منجر به افزایش بیان FNDC5 از طریق افزایش PGC1-α در ماهیچه‌ی رت‌های با رژیم غذایی پرچرب در حالت in vivo و همچنین در میوتیوب‌های L6 تیمار شده با پالمیتات می‌شود (۳۰).

اثر داروها: بعضی از داروها با تغییرات در بیان FNDC5 و آیریسین مرتبط هستند. بررسی اثرات متفورمین و گلیبنکلامید بر ترشح آیریسین نشان داده است که در موش‌های دیابتی، متفورمین بیان mRNA و پروتئین FNDC5 را در ماهیچه و گردش خون افزایش می‌دهد. اما گلیبنکلامید، اثرات مشابه را نشان نداده است (۳۱). همچنین مطالعه‌ی in vitro روی رده‌ی سلولی انسولینوما INS-1 (Insulinoma cell line) در محیط غنی از گلوکز نشان داد که تیمار این سلول‌ها با متفورمین منجر به فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ AMPK/SIRT1/PGC-1α و در نهایت افزایش بیان آیریسین می‌گردد (۳۲).

نقش آیریسین در مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ در بافت‌های مختلف

بافت ماهیچه: ماهیچه‌ی اسکلتی، جایگاه اولیه‌ی برداشت گلوکز می‌باشد و حدود ۷۰ تا ۸۰ درصد گلوکز جذب شده را اکسید می‌کند. GLUT4 (Glucose transporter type 4) ایزوفرم اصلی انتقال دهنده‌ی گلوکز در ماهیچه‌ی اسکلتی می‌باشد (۳۳). مطالعات مختلف روی سلول‌های ماهیچه‌ی اسکلتی نشان داده است که آیریسین به طور مستقیم، برداشت گلوکز و اسیدهای چرب را در ماهیچه‌ی اسکلتی القاء می‌کند. آیریسین با کاهش ATP و افزایش

(reactive oxygen species) ROS، باعث فسفریلاسیون و فعال شدن AMPK می‌شود. AMPK نیز باعث افزایش بیان ژن‌های GLUT4 و هگزوکیناز ۲ (Hexokinase-2) HK2 و کاهش بیان پیروات دهیدروژناز کیناز ٤ (Pyruvate dehydrogenase kinase 4) PDK4، فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز (Phosphoenolpyruvate carboxykinase) PEPCK می‌شود، از این‌رو استفاده از گلوکز به عنوان انرژی را تسهیل می‌کند. از طرفی با کاهش بیان گلیکوژن فسفریلاز (Glycogen Phosphorylase) PYGM و افزایش بیان گلیکوژن سنتاز (Glycogen synthase) GYS1 بر متابولیسم گلیکوژن اثر می‌گذارد و از طریق افزایش بیان (Peroxisome proliferator-activated receptor alpha) PPAR-alpha متابولیسم لیپید را تحریک می‌کند.

AMPK، منجر به فعال شدن p38MAPK و افزایش انتقال GLUT4 از سیتوپلاسم به غشای پلاسمایی می‌گردد و از این طریق، برداشت گلوکز را در عضله‌ی اسکلتی افزایش می‌دهد (۱۹، ۳٤). همچنین آیریسین از طریق مسیر AMPK باعث فسفریلاسیون و فعال شدن استیل کوآ کربوکسیلاز ۲ (Acetyl-COA carboxylase 2) ACC و اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌گردد که این اثر، نقش آیریسین در متابولیسم لیپیدها در ماهیچه‌ی اسکلتی را نشان می‌دهد (۳۵).

آیریسین در بیوژنز میتوکندری نقش دارد و باعث بیان ژن‌های PGC1-α، (mitochondrial transcription factor a) TFAM، (Nuclear respiratory factor 1) Nrf1 و همچنین افزایش بیان ژن و پروتئین (Uncoupling Protein 3) UCP3 و GLUT4 در ماهیچه‌ی اسکلتی می‌شود (۳٦).

پالمیتات از طریق القاء (Smad3) SMAD family member 3، منجر به کاهش بیان FNDC5 در سلول‌های C2C12 می‌گردد. Smad3 از طریق کاهش بیان FNDC5 می‌تواند باعث کاهش فسفریلاسیون Akt، کاهش سیگنالینگ انسولین و در نهایت مقاومت به انسولین در سلول‌های ماهیچه‌ای C2C12 شود (۳۷). بنابراین آیریسین از طریق افزایش بیان GLUT4 و جابه‌جایی آن به سطح غشای سلول‌های ماهیچه‌ای و در نهایت افزایش برداشت گلوکز، افزایش متابولیسم گلوکز و کاهش گلوکونئوژنز، افزایش برداشت و متابولیسم لیپید و افزایش بیوژنز میتوکندری، می‌تواند اثرات مفید خود را روی ماهیچه‌ی اسکلتی اعمال کند.

بافت چربی: بافت چربی، یک جزء ضروری برای تنظیم هموستاز انرژی می‌باشد. بافت چربی از نظر مورفولوژی به سه دسته‌ی بافت چربی سفید، قهوه‌ای و بژ تقسیم می‌شود. بافت چربی قهوه‌ای یک بافت ترموژنیک است که گرما را در پاسخ به مواجهه با سرما افزایش می‌دهد و این عمل را از طریق جداسازی فسفریلاسیون از اکسیداسیون در میتوکندری به واسطه‌ی (Uncoupling protein 1) UCP1 انجام می‌دهد. این بافت دارای تعداد زیادی میتوکندری می‌باشد و در مصرف انرژی نقش دارد (۳۸، ۳۹). بافت چربی بژ، دارای ویژگی‌های مشابهی با بافت چربی قهوه‌ای مانند میزان بالای میتوکندری و بیان UCP1 می‌باشد. تجمع آدیپوسیت‌های بژ درون بافت چربی سفید، قهوه‌ای شدن (Browning) نام دارد. ایده‌ی استفاده از آدیپوسیت‌های بژ و Browning بافت چربی سفید توجه زیادی را به خود جلب کرده است، زیرا مقدار اصلی بافت چربی قهوه‌ای که در بزرگسالان دیده می‌شود، کم است و با (Body mass index) BMI و سن رابطه‌ی عکس دارد (٤۰، ٤۱).

آیریسین، گرمازایی و قهوه‌ای شدن در بافت چربی سفید را تقویت می‌کند (٤۲، ٤۳). آیریسین، از طریق مسیر سیگنالینگ p38/ERK MAPK منجر به افزایش بیان ژن‌های وابسته به قهوه‌ای شدن، ژن‌های دخیل در گرمازایی (UCP-1, PGC-1a, Cox7a, Ebf3, Elovl3) و ژن (Transmembrane protein 26) TMEM26 (مارکر سلول‌های بژ در طول تمایز) می‌شود و UCP1 را در سطح پروتئین افزایش می‌دهد. بدین طریق، منجر به افزایش آدیپوسیت‌های بژ در بافت چربی می‌گردد. آیریسین، آدیپوژنز را سرکوب و تشکیل آدیپوسیت‌های جدید را کاهش می‌دهد (٤۲، ٤۳). تیمار پره آدیپوسیت‌های موشی با آیریسین منجر به القاء مسیر سیگنالینگ wnt و در نهایت کاهش پروتئین‌های کلیدی دخیل در آدیپوژنز شامل (Fatty acid-binding protein 4) FABP4، (CCAAT-enhancer- binding proteins) C/EBPs، PPARγ می‌شود و در نهایت از آدیپوژنز یا تبدیل پره آدیپوسیت‌ها به آدیپوسیت‌های جدید جلوگیری می‌کند (٤٤).

در آدیپوسیت‌های 3T3-L1، آیریسین، هیپرلیپیدمیا را کاهش و لیپولیز را از طریق مسیر cAMP–PKA–HSL/perilipin افزایش می‌دهد. آیرسین منجر به افزایش cAMP و فعال شدن (Protein kinase A) PKA و در نهایت فسفریله و فعال شدن (Hormone-sensitive lipase) HSL می‌شود و همچنین با کاهش پری لیپین، اثرات HSL را افزایش می‌دهد. این مایوکاین، منجر به افزایش بیان تری‌گلیسرید لیپاز بافت چربی و FABP4 شده که در نهایت منجر به افزایش آزاد شدن گلیسرول و کاهش تجمع لیپید در آدیپوسیت‌ها می‌گردد (٤٥، ٤٦). بنابراین یافته‌ها، آیرسین منجر به القاء فرایند قهوه‌ای شدن، سرکوب فرایند آدیپوژنز و القاء فرایند لیپولیز در آدیپوسیت‌ها می‌گردد.

بافت کبد: کبد، اصلی‌ترین ارگان مسؤول گلکونئوژنز و گلیکوژنولیز و در نتیجه متابولیسم گلوکز می‌باشد. عدم تعادل بین آزاد شده گلوکز و برداشت آن در کبد منجر به هیپرگلیسمی پایدار می‌شود

که از فاکتورهای اصلی دیابت می‌باشد (٤٧، ٤٨). القاء آیریسین در هپاتوسیت‌های تیمار شده با پالمیتات و در نتیجه مقاوم به انسولین، گلوکونئوژنز را از طریق کاهش عملکرد فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز و گلوکز ٦-فسفاتاز و از طریق مسیر PI3K/Akt/FOXO1، کاهش و گلیکوژنز را از طریق فعال‌سازی گلیکوژن سنتاز و از طریق مسیر PI3K/Akt/GSK3 افزایش می‌دهد و از این طریق منجر به کاهش سطح گلوکز خون ناشتا، گلوکونئوژنز کبدی و تولید گلوکز، افزایش سنتز و ذخیره گلیکوژن کبدی و بهبود مقاومت به انسولین می‌شود (٤٩).

در مطالعه‌ای که توسط Mo و همکاران انجام شد، فعال‌سازی گیرنده‌ی CAR (Constitutive androstane receptor) توسط آگونیست اختصاصی در موش‌های مورد مطالعه، توانست سطح mRNAی FNDC5 را در کبد و سطح آیریسین را گردش خون افزایش دهد. آیریسین نیز از طریق مسیر AMPK منجر به سرکوب لیپوژنز (کاهش بیان Srebp) -1c)، (Fas) و (Scd-1) (Stearoyl-CoA desaturase-1) و گلوکونئوژنز (کاهش بیان ژن‌های فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز و گلوکز ٦ فسفاتاز) در کبد می‌گردد (٥٠).

گیرنده‌ی CAR عضوی از خانواده‌ی گیرنده‌های هسته‌ای، در تنظیم متابولیسم گلوکز و لیپید نقش مهمی دارد و به همین دلیل تبدیل به یک هدف درمانی بالقوه برای تنظیم بیماری‌های متابولیک شده است (٥١). نسبت FNDC5/irisin در انسان و میمون توسط گیرنده‌ی FXR (Farnesoid X receptor) کنترل می‌شود و FNDC5 هدف مستقیم FXR می‌باشد. آیریسین، سطح کلسترول خون را بدون تأثیر بر مسیر سنتز از نو کلسترول، کاهش می‌دهد. افزایش بیان آیریسین منجر به افزایش (ABCG8) ATP-binding cassette transporters G5 (ABCG5) and G8 (ABC) (انتقال دهنده‌های غشایی کلسترول که به دفع کلسترول از بدن کمک می‌کنند) در سطح پروتئین و mRNA در روده و کبد می‌شود. افزایش ABCG5/ABCG8 در روده منجر به کاهش جذب روده‌ای کلسترول و همچنین افزایش ترشح کلسترول در اسیدهای صفراوی می‌شود. در نتیجه از تجمع کلسترول اضافی در بدن جلوگیری می‌کند (٩).

گیرنده‌ی FXR، یک گیرنده‌ی هسته‌ای هورمونی می‌باشد که فرایندهای بیولوژیکی زیادی مانند متابولیسم کلسترول را تنظیم می‌کند (٥٢).

در مطالعه‌ای نشان داده شد که در بیماران دیابت نوع ٢، نشانگرهای سنتز کلسترول یعنی لاتوسترول و دسموسترول افزایش و نشانگرهای جذب کلسترول نسبت به افراد سالم، کاهش می‌یابد (٥٣).

آیریسین لیپوژنز ایجاد شده به واسطه‌ی تیمار سلول کبدی با پالمیتات را از طریق کاهش بیان (Protein Arginine Methyltransferase 3) PRMT3 سرکوب می‌کند. کاهش بیان PRMT3 منجر به کاهش بیان مارکرهای لیپوژنیک مانند FAS (Fatty acid synthase) و ACC، LXRα و sterol regulatory 269 element-binding protein (SREBP)-1c و همچنین کاهش تولید ROS القاء شده توسط پالمیتات می‌شود.

PRMT3، هدف مهمی برای اثرات آیریسین می‌باشد و در لیپوژنز کبدی نقش مهمی دارد (٥٤، ٥٥). بنابراین آیریسین از طریق کاهش گلوکونئوژنز و کاهش تولید گلوکز در کبد، افزایش گلیکوژنز و کاهش لیپوژنز در کبد منجر به بهبود مقاومت به انسولین می‌شود. همچنین آیریسین از طریق افزایش ترشح کلسترول به اسیدهای صفراوی و کاهش جذب آن از طریق روده، به بهبود پروفایل لیپیدی کمک می‌کند.

بافت پانکراس: در افراد مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ٢، تخریب تدریجی عملکرد سلول‌های بتا، کاهش ترشح انسولین القاء شده توسط گلوکز، کاهش توده‌ی سلول‌های بتا و افزایش آپوپتوز سلول‌های بتا دیده می‌شود (٥٦). بنابراین، احیاء توده‌ی سلول‌های بتا یک استراتژی درمانی بالقوه برای بازسازی توده‌ی سلول‌های بتا در بیماران مبتلا به دیابت می‌باشد (٥٧).

آیریسین از طریق مسیر PKA-CREB منجر به افزایش میزان mRNA انسولین، محتوای انسولین و ترشح انسولین وابسته به گلوکز می‌شود و از طریق فسفریلاسیون و فعال‌سازی Akt منجر به افزایش بیان BCL-2 و کاهش آپوپتوز و افزایش پرولیفراسیون سلول‌های بتا می‌گردد (٥٨).

آیریسین از طریق فسفریلاسیون AMPK، منجر به کاهش فعالیت استیل کوا کربوکسیلاز و سرکوب بیان آنزیم‌های لیپوژنیک مانند استیل کوا کربوکسیلاز و اسید چرب سنتاز می‌شود که به دنبال آن لیپوژنز و اسیدهای چرب استریفیه نشده و تجمع تری‌گلیسرید کاهش می‌یابد. این امر منجر به اثرات حفاظتی روی بیان ژن‌های مرتبط با بقای سلول‌های بتا (pancreatic and duodenal homeobox 1) PDX1، BCL-2 و عملکرد آن (Glucokinas،GLUT2) می‌شود (٥٩). آیریسین، از طریق مسیر سیگنالینگ ERK/p38MAPK منجر به افزایش پرولیفراسیون در سلول‌های بتا گردیده و به دنبال آن سطح پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوزی BCL-2 و BCL-XL را افزایش و پروتئین‌های آپوپتوزی BAD، caspase-9، caspase-3 و BAX را کاهش می‌دهد و بدین طریق از آپوپتوز سلول‌های بتا جلوگیری می‌کند (٦٠). در نتیجه آیریسین از طریق القاء تولید و ترشح انسولین در سلول‌های بتای پانکراس و همچنین کاهش آپوپتوز و القاء

پرولیفراسیون در این سلول‌ها، می‌تواند در بهبود مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲، عملکرد مؤثری نشان دهد.

بافت قلب: بیماران مبتلا بـه دیابـت ملیتـوس دو برابـر بیشـتر از بیماران بدون دیابت، ریسـک بیمـاری‌هـای قلبـی را دارنـد. اصـطلاح کاردیومیوپاتی دیابتی بیش از ٤٠ سال پیش ابداع شد و در ابتدا بـرای توصـیف اخـتلال عملکـرد بطـن در غیـاب بیمـاری عـروق کرونـر و فشارخون بالا در بیماران مبتلا به دیابت مورد استفاده قرار گرفـت (٦١). یافته‌های گروه ما در گذشته نشان داده است که افراد مبتلا بـه دیابـت نوع ۲ و سندرم متابولیک، دارای ریسک بالای ابـتلا بـه بیمـاری‌هـای قلبـی هسـتند (٦٢-٦٤). آیریسـین، از آسـیب ناشـی از ایسـکمی- خـون‌رسـانی مجـدد (Ischemia-reperfusion) بـه قلـب از طریـق افزایش سوپر اکسید دیسموتاز ۲ میتوکندریایی در میوکارد، جلـوگیری می‌کند. این مایوکاین از طریق کاهش آپوپتوز و استرس اکسـیداتیو در میتوکندری بافت قلب از عملکرد میتوکندری حفاظت می‌کند (٦٥).

تیمار کاردیومیوسیت‌های H9C2 که در محـیط غنـی از گلـوکز، منجـر بـه مـرگ سـلول‌هـا بـه وسـیله‌ی آسـیب HR (Hypoxia- reoxygenation) می‌شود. تیمار این سـلول‌هـا بـا آیریسین منجر به مهار آپوپتوز به واسطه‌ی HR، حفظ عملکرد پایـدار میتوکندری و سرکوب آپوپتوز میتوکندریایی از طریق مسیر سیگنالینگ AMPK می‌شود که در نهایت منجر به کاهش بیان ژن‌های آپوپتـوزی BAD، Caspase9 و Cytochorom c و افـزایش بیـان ژن‌هـای آنتی‌آپوپتوزی Survivin و bcl2 در کاردیومیوسیت‌های تحت آسـیب HR می‌شود (٦٦).

همچنین مطالعه‌ی دیگری نشان داد که تیمار موش‌های دیابتی بـا آیریسین، منجر به کاهش آسـیب ایسـکمی- خـون‌رسـانی مجـدد در کاردیومیوسیت‌ها و بهبود عملکرد میتوکندری از طریق مسیر AMPK می‌گردد (٦٧). در موش‌های هموزیگوس db/db، تیمار بـا آیریسـین منجر به بهبود عملکرد قلب می‌شود. همچنین تیمار با آیریسین منجـر به کاهش هیپرتروفی قلب از طریق کاهش اندازه‌ی کاردیومیوسـیت‌هـا و جلوگیری از فیبروز میوکـارد مـی‌شـود. اثـر محـافظتی آیرسـین در کاردیومیوسـیت‌هـا از طریـق فعـال شـدن P38 و کـاهش فعالیـت HDAC4 (Histone deacetylase 4) اعمال می‌گردد (٦٨).

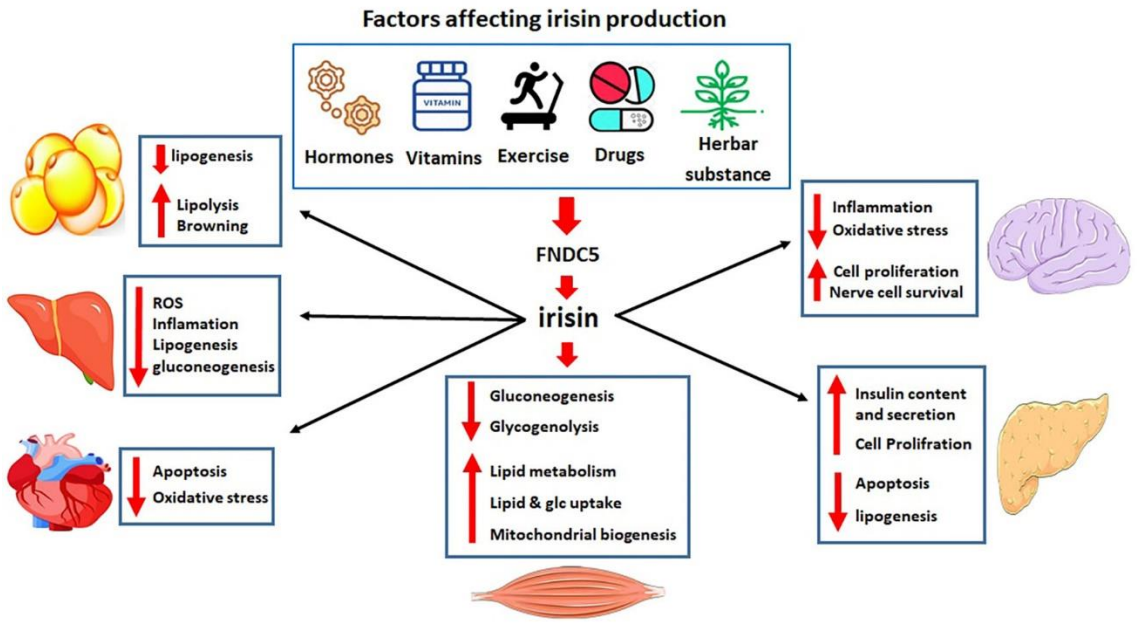
آیریسین، مقاومت به انسـولین ایجـاد شـده توسـط پالمیتـات در کاردیومیوسیت‌های H9c2 را بهبود می‌بخشـد. مقاومـت بـه انسـولین اتوفاژی را در این سلول‌ها افزایش می‌دهد. آیریسـین از طریـق فعـال کـردن مسـیر سـیگنالینگ PI3k/Akt و در نتیجـه سـرکوب فراینـد اتوفاژی منجر به بهبـود مقاومـت بـه انسـولین در کاردیومیوسـیت‌هـا می‌شود (٦٩). تیمار کاردیومیوسیت‌هـای تحـت شـرایط گلـوکز بـالا، منجر به کاهش آپوپتوز، استرس اکسیداتیو و التهـاب ناشـی از محـیط می‌شود. آیریسین با کاهش مسیر سیگنالینگ AMPK/mTOR اثـرات خود را بر کاردیومیوسیت‌ها اعمال می‌کنـد (٧٠). آیریسـین، از طریـق کـاهش التهـاب، آپوپتـوز و اسـترس اکسـیداتیو و بهبـود عملکـرد میتوکندری از پیشروی بیماری‌های قلبـی در وضـعیت دیابـت نـوع ۲ جلوگیری می‌کند.

بافت مغز: ورزش، در کاهش عوارض شناختی و فیزیکی مـرتبط با اختلالات سیستم عصبی مرکزی نقش دارد. مطالعات گذشـته نشـان داده است که آیریسین و FNDC5 به وسیله‌ی سلول‌های پـورکینژ در مخچـه و مـایع مغـزی- نخـاعی، همچنـین در نـورون‌هـای هسـته‌ی پاراونتریکولار، جایی که نوروپپتید Y (مرتبط با تنظیم اشـتها) وجـود دارد، بیان می‌شوند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که یک عملکرد متابولیـک مرکـزی علاوه بر عملکردهای متابولیکی کـه تـاکنون شـناخته شـده‌انـد، دارد (٧١). نقـص خفیـف شـناختی (Mild cognitive impairment) MCI بـا اختلال در عملکرد شناختی یا حافظـه مشـخص مـی‌شـود. مطالعـات گذشـته ارتبـاط تنگـاتنگی بـین MCI و دیابـت نـوع ۲ را نشان می‌دهند.

آیریسین، باعث افزایش سطح (Brain-derived neurotrophic factor) BDNF در بافت هیپوکامپ رت‌های دیابتی می‌شود و از ایـن طریـق، اثرات مفید خود را بـه وسـیله‌ی تنظـیم بیـانBDNF در مغـز اعمـال می‌کند (٧٢).

Wrann و همکـاران گـزارش دادنـد کـه مسـیر PGC-1α/FNDC5/BDNF در هیپوکامـپ بـا ورزش کـردن القـاء می‌شود. فاکتور BDNF نیز منجر به افزایش بقـاء سـلولی و تمـایز در نورون‌ها شده و بدین طریق بـه فراینـد یـادگیری، حافظـه و شـناخت کمک می‌کند (٧٣).

آیریسین، مسؤول اثرات نوروپروتکتیو ورزش علیه ایسکمی مغـزی می‌باشد. در هنگام ایسکمی مغزی، سطح پلاسمایی و عضلانی آیریسـین کاهش می‌یابد و سطح بالای آیریسین خون بـا کـاهش سـایتوکاین‌هـای التهابی IL-6 و TNF-α، استرس اکسیداتیو و بهبود عملکرد مغـز همـراه است. آیریسین، منجر به فعـال‌سـازی مسـیرهای سـیگنالینگ ERK1/2 and Akt شده و از این طریـق در محافظـت نـورونی نقـش دارد (٧٤). تیمار رت‌های دیـابتی نـوع ۲ بـا آیریسـین، منجـر بـه کـاهش فعالیـت پـروتئین‌هـای p38، STAT3 و NFκB در بافـت هیپوکامـپ رت زهـا شده و بدین طریق التهـاب و اخـتلال در شـناخت و حافظـه را در مغـز کاهش می‌دهـد (٧٥). بنـابراین آیریسـین بـا کـاهش التهـاب و اسـترس اکسیداتیو، منجر به حفاظت از نـورون‌هـا شـده و اثـرات مفیـد خـود را اعمال می‌کند. علاوه بر این، اینکه آیا فعالیت فیزیولـوژیکی آیریسـین در سایر بافت‌ها و اندام‌ها نیز از طریق گیرنده‌های اینتگرین محقق می‌شـود، باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرد (٧٦) (شکل ۲).



شکل ۲. خلاصه‌ای از عملکرد آیریسین در بافت‌های مختلف را نشان می‌دهد. آیریسین در بافت چربی لیپوژنز را کاهش، لیپولیز و تبدیل چربی سفید به چربی قهوه‌ای را افزایش می‌دهد. در بافت کبد، التهاب، لیپوژنز، گلوکونئوژنز و تولید ROS را کاهش می‌دهد. در بافت قلب، منجر به کاهش آپوپتوز و استرس اکسیداتیو می‌شود. در بافت ماهیچه منجر به کاهش گلوکونئوژنز، گلیکوژنولیز و افزایش متابولیسم لیپید، برداشت گلوکز و لیپید و بیوژنز میتوکندری می‌شود. در بافت پانکراس، تولید و ترشح انسولین و پرلیفراسیون سلولی را افزایش می‌دهد و آپوپتوز و لیپوژنز را کاهش می‌دهد. در بافت مغزی التهاب، استرس اکیداتیو، پرولیفراسیون سلولی و بقاء سلول عصبی را افزایش می‌دهد.

نتیجه‌گیری

با توجه به شیوع بیماری‌های متابولیکی به ویژه دیابت نوع ۲، شناسایی عوامل مؤثر بر بهبود هموستاز گلوکز و درک مکانیسم‌های مولکولی اثرگذار آن‌ها برای تشخیص زودهنگام و درمان این بیماری از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. مطالعات مختلف نشان دادند که بخشی از اثرات عوامل مؤثر در درمان دیابت نوع ۲ شامل ورزش، ویتامین‌ها، عصاره‌های گیاهی و داروهای مختلف از طریق افزایش بیان ژن FNDC5 و پروتئین آیریسین اعمال می‌شود.

آیریسین، یک آدیپو-مایوکاین ترشح شونده از بافت ماهیچه و چربی می‌باشد و اثرات مفید خود را به صورت اتوکرین، پاراکرین و اندوکرین بر بافت‌های هدف اعمال می‌کند. مطالعه‌ی اخیر توسط Kim و همکاران نشان داد که آیریسین از طریق گیرنده‌ی integrin αVβ5 اثرات خود را بر استئوسیت‌ها و آدیپوسیت‌ها اعمال می‌کند. شناخت گیرنده‌ی آیریسین اهمیت زیادی در درک مکانیسم‌های مولکولی اثرات مفید آیریسین در شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی دارد. با این حال، از آن‌جایی که گیرنده‌های اینتگرین به طور گسترده در سطوح مختلف سلولی در داخل بدن بیان می‌شوند، امکان وجود گیرنده‌های اختصاصی برای آیریسین برای تنظیم فعالیت آن وجود دارد (۵۵).

بررسی مکانیسم‌های مولکولی و مسیرهای سیگنالینگ آیریسین نشان‌دهنده‌ی نقش مؤثر آیریسین در افزایش مصرف انرژی و تنظیم هموستاز گلوکز، بهبود سیگنالینگ انسولین و در نهایت بهبود مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ می‌باشد. به همین دلیل امروزه تحقیقات زیادی در راستای درک مسیرها و مکانیسم‌های مولکولی این مایوکاین انجام شده است. آیریسین، در بافت ماهیچه از طریق افزایش برداشت و متابولیسم گلوکز و لیپید، در بافت چربی از طریق سرکوب آدیپوژنز و القاء لیپولیز، در بافت کبد از طریق کاهش گلوکونئوژنز و افزایش گلیکوژنز و در بافت پانکراس از طریق افزایش تولید انسولین، اثرات مفید و درمانی خود را اعمال می‌کند. در بافت قلب نیز از طریق کاهش استرس اکسیداتیو، حفظ عملکرد میتوکندری و کاهش آپوپتوز در کاردیومیوسیت‌ها و در بافت مغز از طریق کاهش التهاب در نورون‌ها و حفاظت از آن‌ها، منجر به جلوگیری از عوارض مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ می‌شود. بنابراین سنجش سطح آیریسین گردش خون برای تشخیص زود هنگام و استفاده از آن برای درمان مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ می‌تواند در آینده در نظر گرفته شود. استفاده از آیریسین به عنوان یک مکمل در کنار داروهای اصلی درمان دیابت نوع ۲ مانند متفورمین، می‌تواند در بهبودی و احتمالاً در کاهش عوارض ناشی از دیابت مؤثر باشد که در این خصوص نیاز به تحقیقات بیشتری در آینده می‌باشد.

References

1. Lin EE, Scott-Solomon E, Kuruvilla R. Peripheral innervation in the regulation of glucose homeostasis. Trends Neurosci 2021; 44(3): 189-202.
2. Suh SH, Paik IY, Jacobs K. Regulation of blood glucose homeostasis during prolonged. Mol cells 2007; 23(3): 272-9.
3. Hemmingsen B, Gimenez-Perez G, Mauricio D, I Figuls MR, Metzendorf MI, Richter B. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2017; 12(12): CD003054.
4. Di Felice V, Coletti D, Seelaender M. Editorial**:** Myokines, adipokines, cytokines in muscle pathophysiology. Front Physiol 2020; 11: 592856.
5. Gamas L, Matafome P, Seiça R. Irisin and myonectin regulation in the insulin resistant muscle: implications to adipose tissue: muscle crosstalk. J Diabetes Res 2015; 2015: 359159.
6. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature 2012; 481(7382): 463-8.
7. Gizaw M, Anandakumar P, Debela T. A review on the role of irisin in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. J Pharmacopuncture 2017; 20(4): 235-42.
8. Park K, Ahn CW, Park JS, Kim Y, Nam JS. Circulating myokine levels in different stages of glucose intolerance. Medicine (Baltimore) 2020; 99(8): e19235.
9. Korta P, Pocheć E, Mazur-Biały A. Irisin as a multifunctional protein: implications for health and certain diseases. Medicina (Kaunas) 2019; 55(8): 485.
10. Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, Sommerfeld M, Schwahn U, Brockmann B, et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. PloS One 2013; 8(9): e73680.
11. Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, Aguera Z, Jimenez-Murcia S, Baños R, et al. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. Int J Endocrinol 2014; 2014: 857270.
12. Provatopoulou X, Georgiou GP, Kalogera E, Kalles V, Matiatou MA, Papapanagiotou I, et al. Serum irisin levels are lower in patients with breast cancer: association with disease diagnosis and tumor characteristics. BMC Cancer 2015; 15(1): 898.
13. Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, Vidoni S, Kitase Y, Nagano K, et al. Irisin mediates effects on bone and fat via αV integrin receptors. Cell 2018; 175(7): 1756-68.
14. Askari H, Rajani SF, Poorebrahim M, Haghi-Aminjan H, Raeis-Abdollahi E, Abdollahi M. A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis: an introductory review. Pharmacol Res 2018; 129: 44-55.
15. Kurdiova T, Balaz M, Mayer A, Maderova D, Belan V, Wolfrum C, et al. Exercise-mimicking treatment fails to increase Fndc5 mRNA & irisin secretion in primary human myotubes. Peptides 2014; 56: 1-7.
16. Uysal N, Yuksel O, Kizildag S, Yuce Z, Gumus H, Karakilic A, et al. Regular aerobic exercise correlates with reduced anxiety and incresed levels of irisin in brain and white adipose tissue. Neurosci Lett 2018; 676: 92-7.
17. Huh JY, Siopi A, Mougios V, Park KH, Mantzoros CS. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100(3): E453-E7.
18. Al-Daghri NM, Alokail MS, Rahman S, Amer OE, Al-Attas OS, Alfawaz H, et al. Habitual physical activity is associated with circulating irisin in healthy controls but not in subjects with diabetes mellitus type 2. Eur J Clin Invest 2015; 45(8): 775-81.
19. Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos II, et al. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(11): E2154-61.
20. Belviranlı M, Okudan N. Exercise training increases cardiac, hepatic and circulating levels of brain-derived neurotrophic factor and irisin in young and aged rats. Horm Mol Biol Clin Investig 2018; 36(3).
21. Amengual J, García-Carrizo FJ, Arreguín A, Mušinović H, Granados N, Palou A, et al. Retinoic acid increases fatty acid oxidation and irisin expression in skeletal muscle cells and impacts irisin in vivo. Cell Physiol Biochem 2018; 46(1): 187-202.
22. Safarpour P, Daneshi-Maskooni M, Vafa M, Nourbakhsh M, Janani L, Maddah M, et al. Vitamin D supplementation improves SIRT1, Irisin, and glucose indices in overweight or obese type 2 diabetic patients: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. BMC Fam Pract 2020; 21(1): 26.
23. Tung YT, Chiang PC, Chen YL, Chien YW. Effects of melatonin on lipid metabolism and circulating irisin in sprague-dawley rats with diet-induced obesity. Molecules 2020; 25(15): 3329.
24. Li L, Rampersad S, Wang X, Cheng X, Qu S. Serum irisin concentrations were increased after transient continuous subcutaneous insulin infusion in type 2 diabetes mellitus patients. Diabetes Res Clin Pract 2016; 113: 44-7.
25. Varela-Rodríguez BM, Pena-Bello L, Juiz-Valiña P, Vidal-Bretal B, Cordido F, Sangiao-Alvarellos S. FNDC5 expression and circulating irisin levels are modified by diet and hormonal conditions in hypothalamus, adipose tissue and muscle. Sci Rep 2016; 6(1): 29898.
26. Rodríguez A, Becerril S, Méndez-Giménez L, Ramírez B, Sáinz N, Catalán V, et al. Leptin administration activates irisin-induced myogenesis via nitric oxide-dependent mechanisms, but reduces its effect on subcutaneous fat browning in mice. Int J Obes (Lond) 2015; 39(3): 397-407.
27. Seo DY, Lee SR, Heo JW, No MH, Rhee BD, Ko KS, et al. Ursolic acid in health and disease. Korean J Physiol Pharmacol 2018; 22(3): 235-48.

28. Sun A, Hu X, Chen H, Ma Y, Yan X, Peng D, et al. Ursolic acid induces white adipose tissue beiging in high-fat-diet obese male mice. Food Funct 2021; 12(14): 6490-501.
29. Chen SQ, Ding LN, Zeng NX, Liu HM, Zheng SH, Xu JW, et al. Icariin induces irisin/FNDC5 expression in C2C12 cells via the AMPK pathway. Biomed Pharmacother 2019; 115: 108930.
30. Lanzi CR, Perdicaro DJ, Tudela JG, Muscia V, Fontana AR, Oteiza PI, et al. Grape pomace extract supplementation activates FNDC5/irisin in muscle and promotes white adipose browning in rats fed a high-fat diet. Food Funct 2020; 11(2): 1537-46.
31. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. Nat Rev Endocrinol 2017; 13(6): 324-37.
32. Li Q, Jia S, Xu L, Li B, Chen N. Metformin-induced autophagy and irisin improves INS-1 cell function and survival in high-glucose environment via AMPK/SIRT1/PGC-1α signal pathway. Food Sci Nutr 2019; 7(5): 1695-703.
33. Deshmukh AS. Insulin-stimulated glucose uptake in healthy and insulin-resistant skeletal muscle. Horm Mol Biol Clin Investig 2016; 26(1): 13-24.
34. Lee HJ, Lee JO, Kim N, Kim JK, Kim HI, Lee YW, et al. Irisin, a novel myokine, regulates glucose uptake in skeletal muscle cells via AMPK. Mol Endocrinol 2015; 29(6): 873-81.
35. Xin C, Liu J, Zhang J, Zhu D, Wang H, Xiong L, et al. Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway. Int J Obes (Lond) 2016; 40(3): 443-51.
36. Vaughan RA, Gannon NP, Barberena MA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, Mermier CM, et al. Characterization of the metabolic effects of irisin on skeletal muscle in vitro. Diabetes Obes Metab 2014; 16(8): 711-8.
37. Guo Q, Wei X, Hu H, Yang D, Zhang B, Fan X, et al. The saturated fatty acid palmitate induces insulin resistance through Smad3-mediated down-regulation of FNDC5 in myotubes. Biochem Biophys Res Commun 2019; 520(3): 619-26.
38. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. Front Cardiovasc Med 2020; 7: 22.
39. White JD, Dewal RS, Stanford KI. The beneficial effects of brown adipose tissue transplantation. Mol Aspects Med 2019; 68: 74-81.
40. Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. Nat Rev Endocrinol 2014; 10(1): 24-36.
41. Cui XB, Chen SY. White adipose tissue browning and obesity. J Biomed Res 2017; 31(1): 1-2.
42. Zhang Y, Xie C, Wang H, Foss RM, Clare M, George EV, et al. Irisin exerts dual effects on browning and adipogenesis of human white adipocytes. Am J Physiol Endocrinol Metab 2016; 311(2): E530-E41.
43. Purwana I, Zheng J, Li X, Deurloo M, Son DO, Zhang Z, et al. GABA promotes human β-cell proliferation and modulates glucose homeostasis. Diabetes 2014; 63(12): 4197-205.
44. Ma EB, Sahar NE, Jeong M, Huh JY. Irisin exerts inhibitory effect on adipogenesis through regulation of Wnt signaling. Front Physiol 2019; 10: 1085.
45. Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, Ding L, Wang JJ, Chen Q, et al. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. Biochim Biophys Acta 2015; 1852(9): 1867-75.
46. Gao S, Li F, Li H, Huang Y, Liu Y, Chen Y. Effects and molecular mechanism of GST-irisin on lipolysis and autocrine function in 3T3-L1 adipocytes. PloS One 2016; 11(1): e0147480.
47. Hashimoto S. Glucose metabolism and liver. In: Ohira H, editor. The liver in systemic diseases. New York, NY: Springer; 2016. p. 77-103.
48. Rines AK, Sharabi K, Tavares CD, Puigserver P. Targeting hepatic glucose metabolism in the treatment of type 2 diabetes. Nat Rev Drug Discov 2016; 15(11): 786-804.
49. Liu TY, Shi CX, Gao R, Sun HJ, Xiong XQ, Ding L, et al. Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes. Clin Sci (Lond) 2015; 129(10): 839-50.
50. Mo L, Shen J, Liu Q, Zhang Y, Kuang J, Pu S, et al. Irisin is regulated by CAR in liver and is a mediator of hepatic glucose and lipid metabolism. Mol Endocrinol 2016; 30(5): 533-42.
51. Yu L, Wang Z, Huang M, Li Y, Zeng K, Lei J, et al. Evodia alkaloids suppress gluconeogenesis and lipogenesis by activating the constitutive androstane receptor. Biochim Biophys Acta 2016; 1859(9): 1100-11.
52. Jiao Y, Lu Y, Li XY. Farnesoid X receptor: a master regulator of hepatic triglyceride and glucose homeostasis. Acta Pharmacol Sin 2015; 36(1): 44-50.
53. Hayatmoghadam B, Zadhoush F, Amirkhani F, Pourfarzam M. Cholesterol synthesis and absorption markers in type 2 diabetes mellitus. J Isfahan Med Sch 2019; 37(519): 214-21. [In Persian].
54. Park MJ, Kim DI, Choi JH, Heo YR, Park SH. New role of irisin in hepatocytes: The protective effect of hepatic steatosis in vitro. Cell Signal 2015; 27(9): 1831-9.
55. Kim DI, Park MJ, Lim SK, Park JI, Yoon KC, Han HJ, et al. PRMT3 regulates hepatic lipogenesis through direct interaction with LXRα. Diabetes 2015; 64(1): 60-71.
56. Remedi MS, Emfinger C. Pancreatic β-cell identity in diabetes. Diabetes Obes Metab 2016; 18(Suppl 1): 110-6.
57. Zhong F, Jiang Y. Endogenous pancreatic β cell regeneration: a potential strategy for the recovery of β cell deficiency in diabetes. Front Endocrinol (Lausanne) 2019; 10: 101.
58. Natalicchio A, Marrano N, Biondi G, Spagnuolo R, Labarbuta R, Porreca I, et al. The myokine irisin is released in response to saturated fatty acids and promotes pancreatic β-cell survival and insulin secretion. Diabetes 2017; 66(11): 2849-56.
59. Zhang D, Xie T, Leung PS. Irisin ameliorates glucolipotoxicity-Associated β-Cell dysfunction and

apoptosis via AMPK signaling and anti-inflammatory actions. Cell Physiol Biochem 2018; 51(2): 924-37.
60. Liu S, Du F, Li X, Wang M, Duan R, Zhang J, et al. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic β cells. PloS One 2017; 12(4): e0175498.
61. Kenny HC, Abel ED. Heart failure in type 2 diabetes mellitus: impact of glucose-lowering agents, heart failure therapies, and novel therapeutic strategies. Circ Res 2019; 124(1): 121-41.
62. Pourfarzam M, Zadhoush F, Sadeghi M. The difference in correlation between insulin resistance index and chronic inflammation in type 2 diabetes with and without metabolic syndrome. Adv Biomed Res 2016; 5: 153.
63. Zadhoush F, Sadeghi M, Pourfarzam M. Biochemical changes in blood of type 2 diabetes with and without metabolic syndrome and their association with metabolic syndrome components. J Res Med Sci 2015; 20(8): 763-70.
64. Najafi A, Pourfarzam M, Zadhoush F. Oxidant/antioxidant status in Type-2 diabetes mellitus patients with metabolic syndrome. J Res Med Sci 2021; 26: 6.
65. Wang Z, Chen K, Han Y, Zhu H, Zhou X, Tan T, et al. Irisin protects heart against ischemia-reperfusion injury through a SOD2-dependent mitochondria mechanism. J Cardiovasc Pharmacol 2018; 72(6): 259-69.
66. Zhang Y, Mu Q, Zhou Z, Song H, Zhang Y, Wu F, et al. Protective effect of irisin on atherosclerosis via suppressing oxidized low density lipoprotein induced vascular inflammation and endothelial dysfunction. PloS One 2016; 11(6): e0158038.
67. Xin C, Zhang Z, Gao G, Ding L, Yang C, Wang C, et al. Irisin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury and improves mitochondrial function through AMPK pathway in diabetic mice. Front Pharmacol 2020; 11: 565160.
68. Wang J, Zhao YT, Zhang L, Dubielecka PM, Zhuang S, Qin G, et al. Irisin improves myocardial performance and attenuates insulin resistance in spontaneous mutation (Leprdb) mice. Front Pharmacol 2020; 11: 769.
69. Song R, Zhao X, Cao R, Liang Y, Zhang DQ, Wang R. Irisin improves insulin resistance by inhibiting autophagy through the PI3K/Akt pathway in H9c2 cells. Gene 2021; 769: 145209.
70. Deng J, Zhang N, Chen F, Yang C, Ning H, Xiao C, et al. Irisin ameliorates high glucose-induced cardiomyocytes injury via AMPK/mTOR signal pathway. Cell Biol Int 2020; 44(11): 2315-25.
71. Munoz IYM, Romero EdS, de Jesus Garduno Garcia J. Irisin a novel metabolic biomarker: present knowledge and future directions. Int J Endocrinol 2018; 2018: 7816806.
72. Huang L, Yan S, Luo L, Yang L. Irisin regulates the expression of BDNF and glycometabolism in diabetic rats. Mol Med Rep 2019; 19(2): 1074-82.
73. Wrann CD, White JP, Salogiannnis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1α/FNDC5 pathway. Cell Metab 2013; 18(5): 649-59.
74. Li DJ, Li YH, Yuan HB, Qu LF, Wang P. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. Metabolism 2017; 68: 31-42.
75. Wang K, Song F, Xu K, Liu Z, Han S, Li F, et al. Irisin attenuates neuroinflammation and prevents the memory and cognitive deterioration in streptozotocin-induced diabetic mice. Mediators Inflamm 2019; 2019: 1567179.
76. Li H, Wang F, Yang M, Sun J, Zhao Y, Tang D. The effect of irisin as a metabolic regulator and its therapeutic potential for obesity. Int J Endocrinol 2021; 2021: 6572342.

DOI: *10.48305/jims.2022.16307*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 40, No. 660, 4th Week, April 2022**

Received: 31.08.2021 Accepted: 19.12.2021 Published: 17.04.2022

The Role of Irisin in Various Organs of the Human Body with Emphasis on the Beneficial Effects on Glucose Homeostasis

Farzaneh Yazdanimoghaddam[1], Mahmud Aghaei[2], Fouzieh Zadhoush[3]

Review Article

Abstract

Maintaining a normal blood glucose level depends on the proper and coordinated functioning of several systems in the body. Understanding the various molecular mechanisms that regulate blood glucose levels has significant implications for maintaining human health. Insulin resistance can alter the secretion of cytokines or peptides called myokines, which are secreted from skeletal muscle tissue after glucose uptake. Irisin is a recently identified myokine secreted by skeletal muscle. Irisin is a secreted form of fibronectin type 111 domain containing-protein5 (FNDC5) with 112 amino acids and 12 kDa molecular weight. Increasing circulating irisin improves insulin resistance, weight control, cardiovascular and brain health. The secretion of this myokine is regulated by skeletal muscle and to a lesser extent by adipose tissue by various factors. The aim of this review study was to investigate the different pathways of irisin signal transduction pathways that lead to the regulation of carbohydrate and lipid metabolism in different tissues of the body in insulin resistance and type 2 diabetes through in vivo and in vitro experiments. The findings of this review study indicate the important role of irisin in regulating metabolic pathways in the human body. Irisin could be considered as a new therapeutic target in the treatment of metabolic diseases such as insulin resistance and type 2 diabetes.

Keywords: Irisin; FNDC5; Diabetes Mellitus Type 2; Glycemic control; Insulin resistance

Citation: Yazdanimoghaddam F, Aghaei M, Zadhoush F. **The Role of Irisin in Various Organs of the Human Body with Emphasis on the Beneficial Effects on Glucose Homeostasis.** J Isfahan Med Sch 2022; 40(660): 84-94.

1- Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Fouzieh Zadhoush, Assistant Professor, Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: f.zadhoush@pharm.mui.ac.ir