

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

فرزانه یزدانی مقدم<sup>۱</sup>، محمود آقایی<sup>۲</sup>، فوزیه زادهوش<sup>۳</sup>

## 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 (Fibronectin type 111 domain containing-protein 5) 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 کربوهیدرات‌ها و لیپیدها در بافت‌های مختلف بدن از طریق آزمایش‌های درون تنی (in vivo) و برون تنی (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 متابولسمی 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): ۸۴-۹۴

## مقدمه

هموستاز گلوکز عبارت است از حفظ دقیق سطح گلوکز خون (در محدوده‌ی ۴-۶ 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 (گلوکوژنوز) در کبد و کلیه‌ها تحریک کنند.

سیستم عصبی مرکزی (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 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 مسؤؤل: فوزیه زادهوش: استادیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

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 فیرونکتین نوع III با ۹۴ 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 گلوکز آمین متصل شده‌اند (۹).

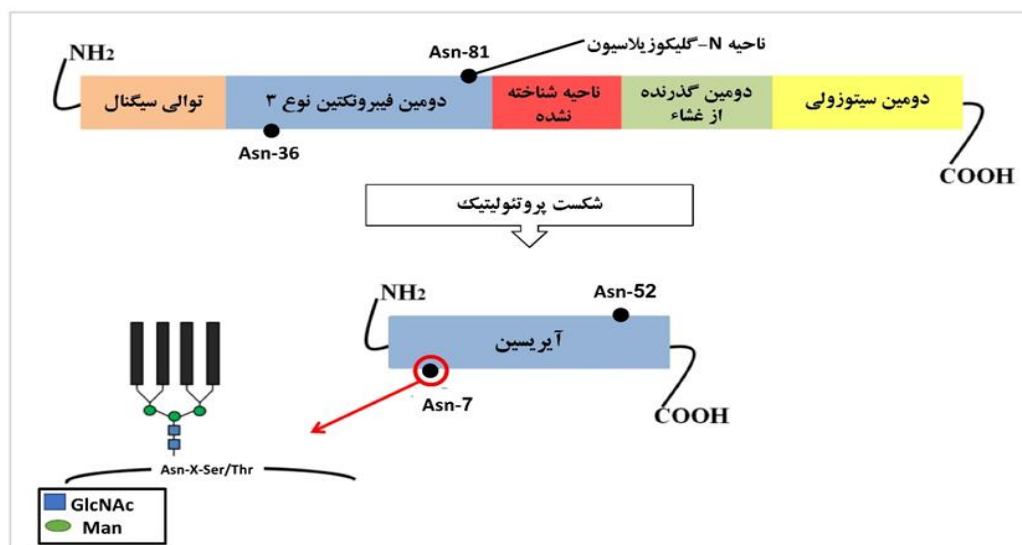
فعالیت فیزیکی منجر به افزایش بیان FNDC5 به وسیله القاء Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PGC-1α) (coactivator 1-alpha) در ماهیچه می‌گردد (۱۰، ۱۱). علاوه بر ماهیچه‌ی اسکلتی، آیریسین، از بافت چربی نیز ترشح می‌شود، بنابراین، نه تنها به عنوان مایوکاین بلکه به عنوان آدیپوکاین نیز عمل می‌کند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

می‌باشد. ماهیچه‌ی اسکلتی، یک اندام ترشحی است که انواع زیادی از سایتوکاین‌ها و پپتیدها را ترشح می‌کند که به آن‌ها مایوکاین می‌گویند (۴). مقاومت به انسولین می‌تواند باعث تغییر در میزان ترشح مایوکاین‌هایی شود که از ماهیچه‌ی اسکلتی متعاقب برداشت گلوکز ترشح می‌شوند (۵).

آیریسین، یک مایوکاین جدید می‌باشد که در سال ۲۰۱۲ توسط Boström و همکاران کشف شد (۶). آیریسین می‌تواند بعد از ترشح، اثرات فیزیولوژیک 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 ۱۲۶ 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



شکل ۱. ساختار FNDC5 و تشکیل آیریسین. مکان‌های بالقوه N-گلیکوزیلاسیون با دایر توپر سیاه رنگ علامت گذاری شده‌اند. Asn، آسپارژین؛ GlcNAc، N-استیل گلیکوزیلاسیون؛ Man، مانوز؛ Ser؛ سرین؛ Thr؛ ترئونین؛ X، آمینو اسید به جز پرولین (۹).

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- $\alpha$  در ماهیچه می‌گردد. همچنین لپتین، باعث کاهش بیان FNDC5 در آدیپوسیت‌های زیر جلدی در حالت غیروابسته به NO می‌شود (۲۶).

**اثر عوامل گیاهی:** اورسولیک اسید (Ursoic 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).  
ایکارین (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- $\alpha$ /FNDC5 می‌شود (۲۹).

ماده‌ی مؤثره‌ی عصاره‌ی انگور، منجر به افزایش بیان FNDC5 از طریق افزایش PGC1- $\alpha$  در ماهیچه‌ی رت‌های با رژیم غذایی پرچرب در حالت *in vivo* و همچنین در میوتوب‌های 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-1 $\alpha$  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. 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

Kim و همکاران در سال ۲۰۱۸ نشان دادند که گیرنده‌ی آیریسین در استئوسیت‌ها و آدیپوسیت‌ها، اینتگرین  $\alpha V \beta 5$  هستند. خانواده‌ی  $\alpha V$  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 (۱۴).

برای مثال در مطالعات Raschke و همکاران (۱۰) و Kurdiova و همکاران (۱۵)، عدم تأثیر ورزش بر بیان FNDC5 mRNA 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 (۱۶). 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 ترپتوفان 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 (۲۴). در مطالعه‌ی دیگری نشان داده شد که تزریق انسولین به مدت دو هفته به رت‌های نرمال، منجر به کاهش آیریسین

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 بزرگ دارای ویژگی‌های مشابهی با بافت چربی قهوه‌ای مانند میزان بالای میتوکندری و بیان UCP1 می‌باشد. تجمع آدیپوسیت‌های بزرگ درون بافت چربی سفید، قهوه‌ای شدن (Browning) نام دارد. ایده‌ی استفاده از آدیپوسیت‌های بزرگ 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 (۴۰، ۴۱).

آیریسین، گرمزایی و قهوه‌ای شدن در بافت چربی سفید را تقویت می‌کند (۴۲، ۴۳). آیریسین، از طریق مسیر سیگنالینگ p38/ERK MAPK منجر به افزایش بیان ژن‌های وابسته به قهوه‌ای شدن، ژن‌های دخیل در گرمزایی (UCP-1, PGC-1a, Cox7a, Ebf3, Elovl3) و ژن TMEM26 (Transmembrane protein 26) (مارکر سلول‌های بزرگ در طول تمایز) می‌شود و UCP1 را در سطح پروتئین افزایش می‌دهد. بدین طریق، منجر به افزایش آدیپوسیت‌های بزرگ بافت چربی می‌گردد. آیریسین، آدیپوژنز را سرکوب و تشکیل آدیپوسیت‌های جدید را کاهش می‌دهد (۴۲، ۴۳). تیمار پره آدیپوسیت‌های موشی با آیریسین منجر به القاء مسیر سیگنالینگ wnt و در نهایت کاهش پروتئین‌های کلیدی دخیل در آدیپوژنز شامل FABP4 (Fatty acid-binding protein 4) و PPAR $\gamma$ . C/EBPs (CCAAT-enhancer-binding proteins) می‌شود و در نهایت از آدیپوژنز یا تبدیل پره آدیپوسیت‌ها به آدیپوسیت‌های جدید جلوگیری می‌کند (۴۴).

در آدیپوسیت‌های 3T3-L1، آیریسین، هیپرلیپیدمیا را کاهش و لیپولیز را از طریق مسیر cAMP-PKA-HSL/perilipin افزایش می‌دهد. آیریسین منجر به افزایش cAMP و فعال شدن PKA (Protein kinase A) و در نهایت فسفریله و فعال شدن HSL (Hormone-sensitive lipase) 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 (۴۵، ۴۶). بنابراین یافته‌ها، آیریسین منجر به القاء فرایند قهوه‌ای شدن، سرکوب فرایند آدیپوژنز و القاء فرایند لیپولیز در آدیپوسیت‌ها می‌گردد.

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

(ROS (reactive oxygen species)، باعث فسفریلاسیون و فعال شدن AMPK می‌شود. AMPK نیز باعث افزایش بیان ژن‌های GLUT4 و هگزوکیناز ۲ (Hexokinase-2) HK2 و کاهش بیان پیرووات دهیدروژناز کیناز ۴ (Pyruvate dehydrogenase kinase 4) PDK4، فسفونوئل پیروات کربوکسی کیناز PEPCK (Phosphoenolpyruvate carboxykinase) می‌شود، از این رو 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 عضله اسکلتی افزایش می‌دهد (۱۹، ۳۴). 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- $\alpha$ ، TFAM (mitochondrial transcription factor a) و Nrf1 (Nuclear respiratory factor 1) و پروتئین UCP3 (Uncoupling Protein 3) و GLUT4 در ماهیچه‌ی اسکلتی می‌شود (۳۶).

پالمتات از طریق القاء SMAD family member 3 (Smad3)، 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 گلکوننوژنز، 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 بزرگ 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

آیریسین لیپوژنز ایجاد شده به واسطه‌ی تیمار سلول کبدی با پالیمتات 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 sterol regulatory 269 element-binding protein و LXR $\alpha$ , ACC (SREBP)-1c و همچنین کاهش تولید ROS القاء شده توسط پالیمتات می‌شود.

PRMT3، هدف مهمی برای اثرات آیریسین می‌باشد و در لیپوژنز کبدی نقش مهمی دارد (۵۴، ۵۵). بنابراین آیریسین از طریق کاهش گلوکونوژنز 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 ۲، تخریب تدریجی عملکرد سلول‌های بتا، کاهش ترشح انسولین القاء شده توسط گلوکز، کاهش توده‌ی سلول‌های بتا و افزایش آپوپتوز سلول‌های بتا دیده می‌شود (۵۶). بنابراین، احیاء توده‌ی سلول‌های بتا یک استراتژی درمانی بالقوه برای بازسازی توده‌ی سلول‌های بتا در بیماران مبتلا به دیابت می‌باشد (۵۷).

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 (۵۸).

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 (۵۹). 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 (۶۰). در نتیجه آیریسین از طریق القاء تولید و ترشح انسولین در سلول‌های بتای پانکراس و همچنین کاهش آپوپتوز و القاء

که از فاکتورهای اصلی دیابت می‌باشد (۴۷، ۴۸). القاء آیریسین در هیپاتوسیت‌های تیمار شده با پالیمتات و در نتیجه مقاوم به انسولین، گلوکونوژنز را از طریق کاهش عملکرد فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز و گلوکز ۶-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، گلوکونوژنز کبدی و تولید گلوکز، افزایش سنتز و ذخیره گلیکوژن کبدی و بهبود مقاومت به انسولین می‌شود (۴۹).

در مطالعه‌ای که توسط Mo و همکاران انجام شد، فعال‌سازی گیرنده‌ی CAR (Constitutive androstane receptor) توسط آگونست اختصاصی در موش‌های مورد مطالعه، توانست سطح mRNA 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 گلوکونوژنز (کاهش بیان ژن‌های فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز و گلوکز ۶ فسفاتاز) در کبد می‌گردد (۵۰).

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 (۵۱). 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) (ABC transporters G5 (ABCG5) and G8) (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 (۹).

گیرنده‌ی FXR، یک گیرنده‌ی هسته‌ای هورمونی می‌باشد که فرایندهای بیولوژیکی زیادی مانند متابولیسم کلسترول را تنظیم می‌کند (۵۲).

در مطالعه‌ای نشان داده شد که در بیماران دیابت نوع ۲، نشانگرهای سنتز کلسترول یعنی لانوسترول و دسموسترول افزایش و نشانگرهای جذب کلسترول نسبت به افراد سالم، کاهش می‌یابد (۵۳).

می‌شود. آیریسین با کاهش مسیر سیگنالینگ AMPK/mTOR اثرات خود را بر کاردیومیوسیت‌ها اعمال می‌کند (۷۰). آیریسین، از طریق کاهش التهاب، آپوپتوز و استرس اکسیداتیو و بهبود عملکرد میتوکندری از پیشروی بیماری‌های قلبی در وضعیت دیابت نوع ۲ جلوگیری می‌کند.

**بافت مغز:** ورزش، در کاهش عوارض شناختی و فیزیکی مرتبط با اختلالات سیستم عصبی مرکزی نقش دارد. مطالعات گذشته نشان داده است که آیریسین و FNDC5 به وسیله سلول‌های پورکینز در مخچه و مایع مغزی-نخاعی، همچنین در نورون‌های هسته‌ی پارائورتیکولار، جایی که نوروپپتید Y (مرتبط با تنظیم اشتها) وجود دارد، بیان می‌شوند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که یک عملکرد متابولیک مرکزی علاوه بر عملکردهای متابولیکی که تاکنون شناخته شده‌اند، دارد (۷۱). نقص خفیف شناختی (MCI Mild cognitive impairment) با اختلال در عملکرد شناختی یا حافظه مشخص می‌شود. مطالعات گذشته ارتباط تنگاتنگی بین MCI و دیابت نوع ۲ را نشان می‌دهند.

آیریسین، باعث افزایش سطح (Brain-derived neurotrophic factor) BDNF در بافت هیپوکامپ رت‌های دیابتی می‌شود و از این طریق، اثرات مفید خود را به وسیله تنظیم بیان BDNF در مغز اعمال می‌کند (۷۲).

Wrann و همکاران گزارش دادند که مسیر PGC-1 $\alpha$ /FNDC5/BDNF در هیپوکامپ با ورزش کردن القاء می‌شود. فاکتور BDNF نیز منجر به افزایش بقا سلولی و تمایز در نورون‌ها شده و بدین طریق به فرایند یادگیری، حافظه و شناخت کمک می‌کند (۷۳).

آیریسین، مسؤول اثرات نوروپروتکتیو ورزش علیه ایسکمی مغزی می‌باشد. در هنگام ایسکمی مغزی، سطح پلاسمایی و عضلانی آیریسین کاهش می‌یابد و سطح بالای آیریسین خون با کاهش سایتوکاین‌های التهابی IL-6 و TNF- $\alpha$ ، استرس اکسیداتیو و بهبود عملکرد مغز همراه است. آیریسین، منجر به فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ ERK1/2 and Akt شده و از این طریق در محافظت نورونی نقش دارد (۷۴). تیمار رت‌های دیابتی نوع ۲ با آیریسین، منجر به کاهش فعالیت پروتئین‌های p38, STAT3 و NF $\kappa$ B در بافت هیپوکامپ رت‌ها شده و بدین طریق التهاب و اختلال در شناخت و حافظه را در مغز کاهش می‌دهد (۷۵). بنابراین آیریسین با کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو، منجر به حفاظت از نورون‌ها شده و اثرات مفید خود را اعمال می‌کند. علاوه بر این، اینکه آیا فعالیت فیزیولوژیکی آیریسین در سایر بافت‌ها و اندام‌ها نیز از طریق گیرنده‌های اینترگرین محقق می‌شود، باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرد (۷۶) (شکل ۲).

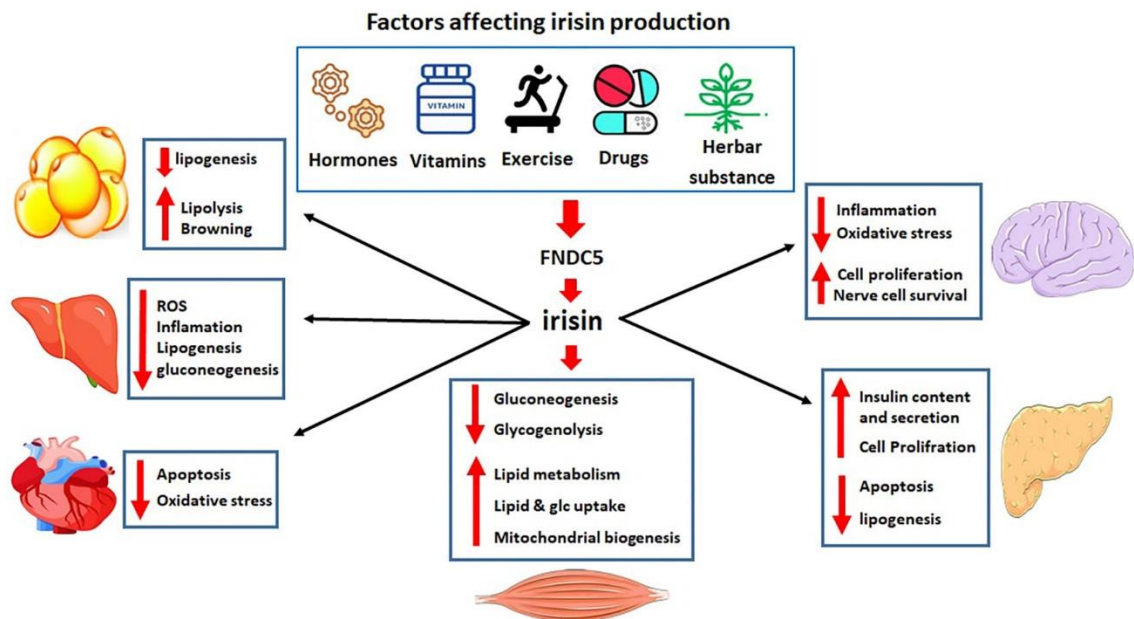
پرولیفراسیون در این سلول‌ها، می‌تواند در بهبود مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲، عملکرد مؤثری نشان دهد.

**بافت قلب:** بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس دو برابر بیشتر از بیماران بدون دیابت، ریسک بیماری‌های قلبی را دارند. اصطلاح کاردیومیوپاتی دیابتی بیش از ۴۰ سال پیش ابداع شد و در ابتدا برای توصیف اختلال عملکرد بطن در غیاب بیماری عروق کرونر و فشارخون بالا در بیماران مبتلا به دیابت مورد استفاده قرار گرفت (۶۱). یافته‌های گروه ما در گذشته نشان داده است که افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و سندرم متابولیک، دارای ریسک بالای ابتلا به بیماری‌های قلبی هستند (۶۲-۶۴). آیریسین، از آسیب ناشی از ایسکمی-خون‌رسانی مجدد (Ischemia-reperfusion) به قلب از طریق افزایش سوپر اکسید دیسموتاز ۲ میتوکندریایی در میوکارد، جلوگیری می‌کند. این مایوکاین از طریق کاهش آپوپتوز و استرس اکسیداتیو در میتوکندری بافت قلب از عملکرد میتوکندری حفاظت می‌کند (۶۵).

تیمار کاردیومیوسیت‌های H9c2 که در محیط غنی از گلوکز، منجر به مرگ سلول‌ها به وسیله آسیب HR (Hypoxia-reoxygenation) می‌شود. تیمار این سلول‌ها با آیریسین منجر به مهار آپوپتوز به واسطه HR، حفظ عملکرد پایدار میتوکندری و سرکوب آپوپتوز میتوکندریایی از طریق مسیر سیگنالینگ AMPK می‌شود که در نهایت منجر به کاهش بیان ژن‌های آپوپتوزی Cytochrom c و Caspase9، و افزایش بیان ژن‌های آنتی آپوپتوزی Survivin و bcl2 در کاردیومیوسیت‌های تحت آسیب HR می‌شود (۶۶).

همچنین مطالعه‌ی دیگری نشان داد که تیمار موش‌های دیابتی با آیریسین، منجر به کاهش آسیب ایسکمی-خون‌رسانی مجدد در کاردیومیوسیت‌ها و بهبود عملکرد میتوکندری از طریق مسیر AMPK می‌گردد (۶۷). در موش‌های هموزیگوس db/db، تیمار با آیریسین منجر به بهبود عملکرد قلب می‌شود. همچنین تیمار با آیریسین منجر به کاهش هیپرتروفی قلب از طریق کاهش اندازه‌ی کاردیومیوسیت‌ها و جلوگیری از فیبروز میوکارد می‌شود. اثر محافظتی آیریسین در کاردیومیوسیت‌ها از طریق فعال شدن P38 و کاهش فعالیت HDAC4 (Histone deacetylase 4) اعمال می‌گردد (۶۸).

آیریسین، مقاومت به انسولین ایجاد شده توسط پالمیتات در کاردیومیوسیت‌های H9c2 را بهبود می‌بخشد. مقاومت به انسولین اتوفاژی را در این سلول‌ها افزایش می‌دهد. آیریسین از طریق فعال کردن مسیر سیگنالینگ PI3k/Akt و در نتیجه سرکوب فرایند اتوفاژی منجر به بهبود مقاومت به انسولین در کاردیومیوسیت‌ها می‌شود (۶۹). تیمار کاردیومیوسیت‌های تحت شرایط گلوکز بالا، منجر به کاهش آپوپتوز، استرس اکسیداتیو و التهاب ناشی از محیط



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، گلوکونوژنز و تولید ROS را کاهش می‌دهد. در بافت قلب، منجر به کاهش آپوپتوز و استرس اکسیداتیو می‌شود. در بافت ماهیچه منجر به کاهش گلوکونوژنز، 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 اکسیداتیو، پرولیفراسیون سلولی و بقا سلول عصبی را افزایش می‌دهد.

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 گلوکونوژنز 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 کاردیومیوست‌ها 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.

### 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 اتوکراین، پاراکراین و اندوکراین بر بافت‌های هدف اعمال می‌کند. مطالعه‌ی اخیر توسط Kim و همکاران نشان داد که آیریسین از طریق گیرنده‌ی  $\text{integrin } \alpha\text{V}\beta\text{5}$  اثرات خود را بر استتوسیت‌ها 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 اینترگرین 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

## References

- Lin EE, Scott-Solomon E, Kuruvilla R. Peripheral innervation in the regulation of glucose homeostasis. *Trends Neurosci* 2021; 44(3): 189-202.
- Suh SH, Paik IY, Jacobs K. Regulation of blood glucose homeostasis during prolonged. *Mol cells* 2007; 23(3): 272-9.
- 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.
- Di Felice V, Coletti D, Seelaender M. Editorial: Myokines, adipokines, cytokines in muscle pathophysiology. *Front Physiol* 2020; 11: 592856.
- 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.
- Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481(7382): 463-8.
- 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.
- 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.
- Korta P, Pocheć E, Mazur-Biały A. Irisin as a multifunctional protein: implications for health and certain diseases. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55(8): 485.
- 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.
- 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.
- Provatopoulou X, Georgiou GP, Kalogera E, Kalles V, Matiatou MA, Papapanagioutou 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.
- Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, Vidoni S, Kitase Y, Nagano K, et al. Irisin mediates effects on bone and fat via  $\alpha V$  integrin receptors. *Cell* 2018; 175(7): 1756-68.
- 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.
- 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.
- Uysal N, Yuksel O, Kizildag S, Yuze Z, Gumus H, Karakilic A, et al. Regular aerobic exercise correlates with reduced anxiety and increased levels of irisin in brain and white adipose tissue. *Neurosci Lett* 2018; 676: 92-7.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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).
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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-1 $\alpha$  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  $\beta$ -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 LXR $\alpha$ . *Diabetes* 2015; 64(1): 60-71.
56. Remedi MS, Emfinger C. Pancreatic  $\beta$ -cell identity in diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(Suppl 1): 110-6.
57. Zhong F, Jiang Y. Endogenous pancreatic  $\beta$  cell regeneration: a potential strategy for the recovery of  $\beta$  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  $\beta$ -cell survival and insulin secretion. *Diabetes* 2017; 66(11): 2849-56.
59. Zhang D, Xie T, Leung PS. Irisin ameliorates glucolipotoxicity-Associated  $\beta$ -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  $\beta$  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 (Lepr<sup>db</sup>) 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, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ /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.

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

Farzaneh Yazdanimoghaddam<sup>1</sup>, Mahmud Aghaei<sup>2</sup>, Fozzieh Zadhoush<sup>3</sup>

### 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:** Fozzieh 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