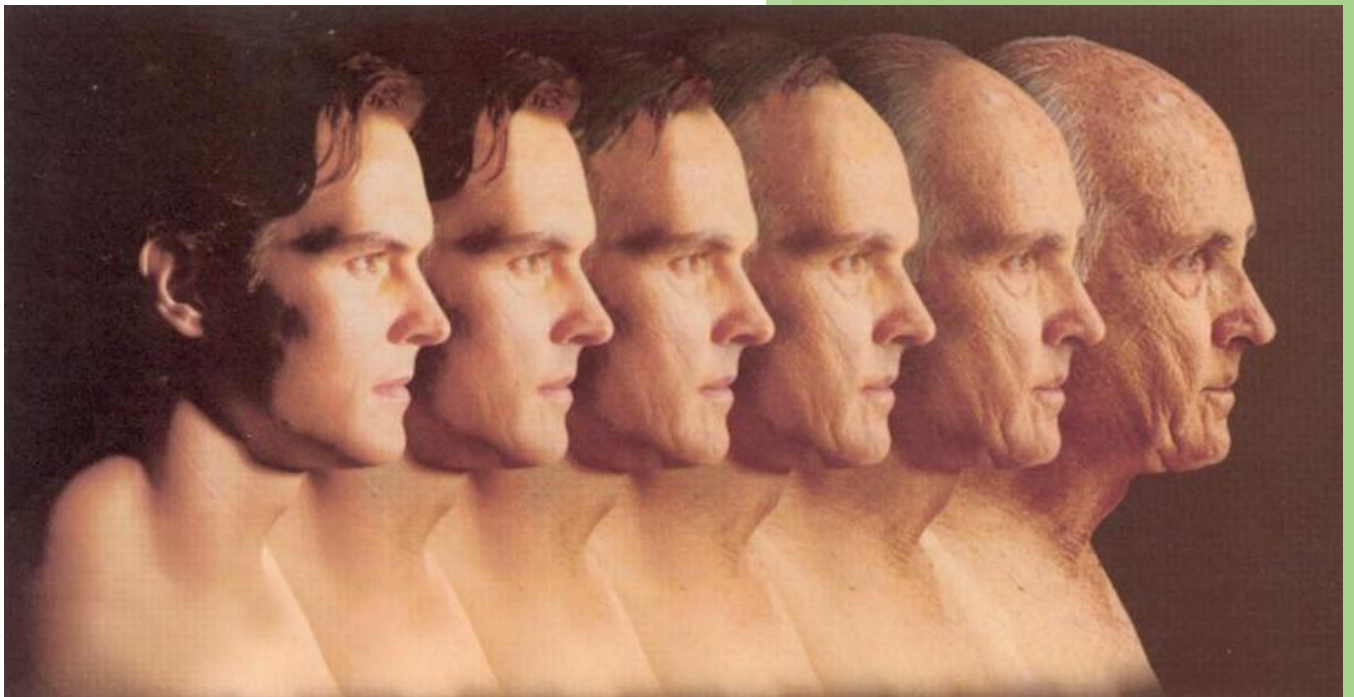




IRISINA Y ENVEJECIMIENTO



Autor: Alberto Carrasco Blanco

Tutora: Mercedes Cano Rodríguez

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla

Título del trabajo: “Irisina y envejecimiento”

Autor: Alberto Carrasco Blanco

Tutora: Mercedes Cano Rodríguez

Departamento de Fisiología

Grado en Farmacia

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla, Sevilla

Trabajo Fin de Grado

Revisión bibliográfica

Julio 2018, Sevilla



AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Dña. Mercedes Cano Rodríguez, por su acompañamiento y apoyo durante la redacción de este trabajo así como el tiempo dedicado.

INDICE

I.	RESUMEN.....	4
II.	INTRODUCCIÓN.....	5
	a. Irisina: definición, estructura, expresión y secreción, mecanismo de acción y tejido diana, eliminación.....	5
	b. Envejecimiento.....	9
III.	OBJETIVOS.....	11
IV.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	11
V.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	12
	V.I.- Relación entre la irisina y ejercicio. Factores que influyen.....	12
	V.II.- Relación entre la irisina y los telómeros. Envejecimiento.....	17
	V.III.- Relación entre la irisina y patologías relacionadas con el envejecimiento.....	18
	A) Irisina y trastornos metabólicos: Obesidad y DMII.....	18
	B) Irisina y enfermedades neurodegenerativas.....	20
	C) Irisina y esteatosis hepática.....	22
	D) Irisina y osteoporosis.....	24
	E) Irisina y cáncer.....	25
	V.IV.- Relación entre la irisina y otras patologías.....	27
	A) Irisina y enfermedad renal crónica.....	27
	B) Irisina y síndrome del ovario poliquístico.....	28
	C) Irisina y enfermedad tiroidea.....	29
VI.	CONCLUSIONES.....	31
VII.	BIBLIOGRAFÍA.....	32

I. RESUMEN.

El envejecimiento es un proceso natural complejo que aborda un amplio espectro de cambios físicos y fisiológicos, y que puede conllevar la aparición de diferentes enfermedades relacionadas. Ello confiere una gran importancia a la investigación sobre dicho proceso, convirtiéndolo en un tema fundamental en la ciencia.

En una sociedad que está experimentando un creciente envejecimiento de la población, es de vital importancia dirigirse a los problemas del envejecimiento con nuevas estrategias. En la búsqueda continua de los investigadores por combatir de manera más efectiva este proceso, se descubre una mioquina-adipoquina denominada irisina. La irisina es una hormona polipeptídica secretada por multitud de órganos en respuesta al ejercicio, actuando principalmente sobre células adiposas subcutáneas transformando así la grasa blanca en grasa parda. La concentración plasmática de irisina se relaciona positivamente con la sensibilidad a la insulina y la pérdida de peso. Así mismo, ejerce una acción protectora frente a algunas enfermedades neurodegenerativas tales como el Alzheimer y la enfermedad de Huntington, o también tiene efectos antitumorales en algunos tipos de cáncer, o produce alargamiento de los telómeros, ...

Es por esta razón nos hemos planteado como objetivo principal actualizar el conocimiento sobre la irisina, evidenciando los efectos que tiene la realización de ejercicio sobre los niveles plasmáticos de esta y su implicación en el proceso de envejecimiento y patologías asociadas a este.

Para ello hemos realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas internacionales Pubmed y Web Of Science. Además, hemos consultado publicaciones de la Organización Mundial de la Salud.

En conclusión, podemos decir que la irisina se presenta como un posible biomarcador para el diagnóstico precoz y tratamiento del envejecimiento. El contar con una mayor información dará paso a nuevas líneas de investigación y permitirá contar con nuevas estrategias terapéuticas no farmacológicas que contribuyan al tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles.

Palabras clave: “Irisin”, “Exercise”, “Aging”, “Neurodegenerative Diseases”, “Major Chronic Diseases”.

II. INTRODUCCIÓN

a. IRISINA

i. Definición de irisina.

La irisina es una hormona polipeptídica pequeña, producida principalmente por el músculo (mioquina) y también en menor medida en otros tejidos como por ejemplo el tejido adiposo (adipoquina). Se libera a la sangre en forma de un polipéptido de aproximadamente 112 aminoácidos. Es secretada como producto de la fibronectina tipo III que contiene dominio 5 (fibronectin type III domain containing 5, FNDC-5), cuyo dominio extracelular es seccionado para dar lugar a la irisina. Concretamente, se trata de la parte N-terminal de FNDC-5, cuya escisión es llevada a cabo por una proteasa hasta ahora desconocida (Gouveia et al., 2016). Este proceso es inducido por el receptor activado por proliferador de peroxisomas gamma (PPAR- γ) y el coactivador transcripcional 1- α (PGC-1 α) en el músculo esquelético (Figura 1) (Kelly, 2012).

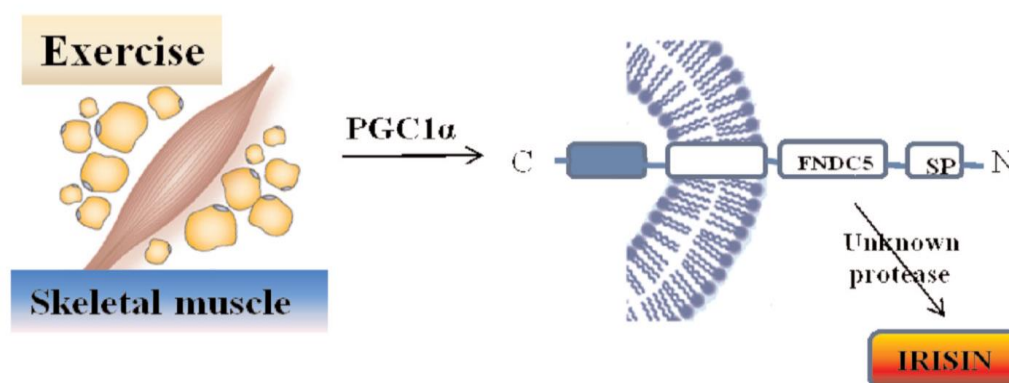


Figura 1.- Representación esquemática sobre la formación de irisina (Panati et al., 2016)

Se trata de una molécula de vida corta con una alta velocidad de degradación (Hecksteden et al., 2013). El fragmento se identificó mediante anticuerpos, y confirmado posteriormente por espectrometría. Los análisis revelaron que la secreción de FNDC-5 tiene una alta semejanza entre ratones y humanos, y se le asignó el nombre de irisina a este péptido (Gouveia et al., 2016).

Se cree que entender cómo funciona la irisina puede ser la llave para descubrir cómo manejar algunas patologías o enfermedades clínicas.

ii. Estructura de la irisina

Ha sido demostrado que la estructura o forma bioquímica de la irisina existe como dímero. Cada monómero consiste en una región N-terminal tipo fibronectina III, que contiene cuatro cadenas hojas- β empaquetadas a otras tres cadenas hojas- β , unida a una cola C-terminal (Figura 2) (Schumacher et al., 2013).

En el dímero las cuatro cadenas de cada monómero se disponen de forma antiparalelas formando ocho cadenas hojas- β continuas. La proximidad entre las hojas- β continuas contribuyen a la formación de hasta diez puentes de hidrógenos. Por otra parte, contiene dos puentes salinos entre los aminoácidos Arg-75 y Glu-79, así como la formación de una cremallera de triptófano resultado de la interacción entre Trp-90 de una subunidad y Trp-90 de otra subunidad, donde Ala-88 juega un papel crucial en la formación de dicha cremallera (Wang et al., 2002). Todo esto hace que la irisina tenga una especial estabilidad y termoestabilidad (Buscemi et al., 2017).

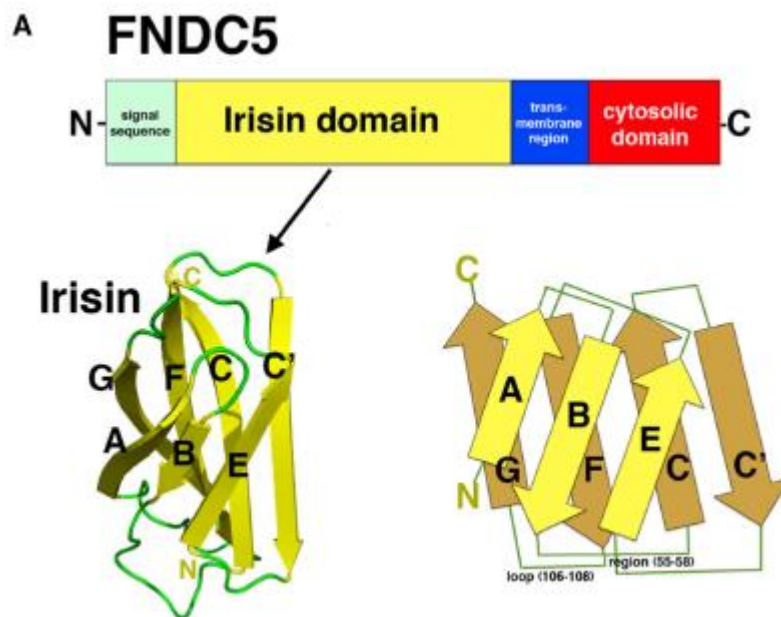


Figura 2.- Estructura de la irisina (Schumacher et al., 2013).

iii. Expresión y secreción

El músculo esquelético es un órgano endocrino que juega un rol importante en la homeostasis metabólica gracias a la producción de proteínas denominadas mioquinas, que actúan como hormonas y cuya liberación está relacionada con la contracción de la fibra muscular.

Muchos artículos afirman que la irisina principalmente se expresa y se secreta en el músculo esquelético, por esta razón se le asigna el nombre de “mioquina”. Por ello, la secreción de irisina es ejercicio dependiente (Boström et al., 2012). Se ha obtenido evidencia científica de que la principal fuente de secreción de irisina sería el sarcoplasma del músculo esquelético, y en menor medida el perimisio y endomisio, el nervio periférico (epineuro) y vainas axónicas y nerviosas que se extienden entre las células de dicho músculo (Aydin et al., 2014).

Sin embargo, estudios más recientes han reconocido otros sitios de secreción de dicha hormona. En los roedores, se han encontrado concentraciones de irisina en los cardiomiocitos así como las células de Purkinje del cerebelo. Incluso en estos, las células musculares del corazón son productoras de niveles de irisina aún más elevados que el propio músculo esquelético (Dun et al., 2013). También se ha identificado niveles de irisina en saliva y piel, sugiriéndose que las glándulas salivares y sebáceas son productoras de dicha hormona (Aydin et al., 2013). Se ha encontrado en estómago, hígado, páncreas y bazo, pero el papel en estos órganos aún está por establecer (Aydin et al., 2014).

Por otra parte, el tejido adiposo es capaz de liberar unas moléculas conocidas como adipoquinas. Ha sido demostrado que la irisina es también una adipoquina. La expresión de irisina como tal se ha detectado en el tejido adiposo de ratones y humanos. (Moreno-Navarrete et al., 2013).

iv. Mecanismo de acción y tejidos diana

El ejercicio estimula un aumento en la concentración de PPRA- γ y de PGC-1 α . Como se ha comentado, este aumento hace que una proteasa desconocida escinda el dominio extracelular de FNDC-5 y, como consecuencia, quede libre la irisina que es secretada a la sangre.

Se ha visto que uno de las principales acciones de la irisina es activar cambios profundos en el tejido adiposo subcutáneo, estimulando la expresión de una proteína llamada termogenina (Uncoupling protein one, UCP-1). La capacidad termogénica de la grasa está mediada por la presencia de la UPC-1, cuyo aumento de expresión genera el pardeamiento del tejido adiposo blanco (White Adipose Tissue, WAT) en tejido adiposo pardo (Brown Adipose Tissue, BAT), el cual es termogénicamente más activo (Figura 3). Por estas razones, la irisina es considerada una proteína termogénica que aumenta el

gasto energético al mediar la transformación del tejido adiposo blanco a pardo (Boström et al., 2012).

Ambos tejidos son muy diferentes en cuanto a su función. WAT se encarga de almacenar triglicéridos, mientras que BAT está especializado en el gasto energético así como la producción de calor debido a su alto contenido en partículas lipídicas y alto número de mitocondrias (Virtanen, 2014). La activación de BAT ayuda a mantener la temperatura normal en el cuerpo de neonatos/infantiles y adultos, ya que, BAT oxida los ácidos grasos y produce calor gracias a la actividad de las mitocondrias (Cannon y Nedergaard, 2004). Se ha demostrado que el pardeamiento viene mediado por la fosforilación inducida por irisina de la proteína quinasa activada por el mitogen p38 (p38MAPK) y algunas quinasas relacionadas con señales extracelulares y UCP-1 (Zhang et al., 2014).

Por tanto, la acción principal de FNDC-5/irisina es activar el oscurecimiento del tejido adiposo, es decir, la conversión de WAT en BAT. Es importante destacar que esto provoca un aumento significativo en el gasto de energía corporal total y una disminución en la resistencia a la insulina vinculada a la obesidad. Así, la acción de la irisina recapitula algunos de los beneficios más importantes del ejercicio y la actividad muscular y entender el funcionamiento al completo de la irisina puede ser la clave para descubrir como dirigir muchas patologías clínicas: obesidad, diabetes, esteatosis alcohólica, cáncer, osteoporosis,... (Gouveia et al., 2016)

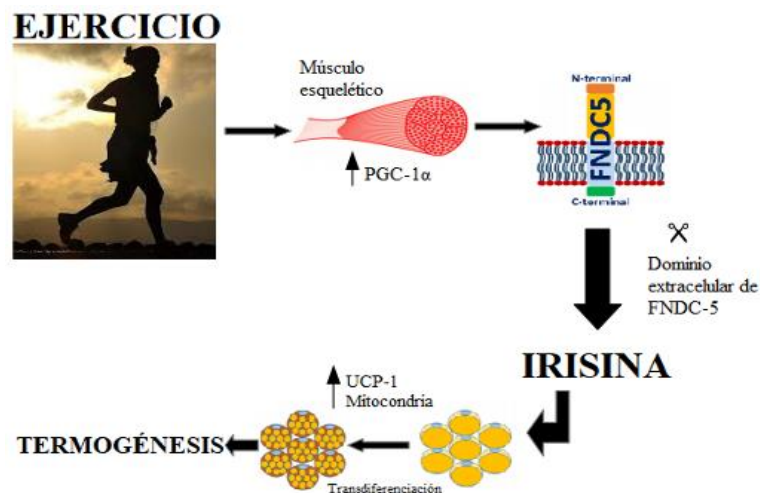


Figura 3. Representación esquemática del mecanismo propuesto de liberación de irisina y su acción.

v. Eliminación

La tasa de eliminación metabólica de proteínas y péptidos depende principalmente del peso molecular y las propiedades físicas y químicas de la molécula. En general, un péptido con un peso molecular inferior a 10KDa puede ser eliminado por degradación hidrolítica en las células del túbulo proximal después de ser filtradas libremente por la membrana de filtración glomerular en los riñones. Sin embargo, el peso molecular de la irisina es aproximadamente de 12KDa, por tanto, la eliminación de la irisina no puede darse al completo en el riñón (Ly et al., 2015).

Para determinar la eliminación de la irisina se usaron imágenes SPECT/CT de pequeños roedores a los cuales se les inyectó previamente L-irisina. Las imágenes revelaron a los 15 minutos después de dicha inyección en vena la presencia de L-irisina en el área de la vesícula biliar, hígado y riñones. La radioactividad de la vesícula biliar, el hígado y los riñones disminuyó gradualmente de 30 a 120 minutos mientras que la pared intestinal era ligeramente visible a los 60 minutos. Por tanto, parece que L-irisina se acumula principalmente en el hígado por la absorción de hepatocitos, y luego, a través de una serie de secreciones metabólicas, aparece en la bilis y finalmente se excreta al intestino a través del sistema biliar. Parte de la L-irisina también es excretada a través del sistema renal ya que en los riñones también fue visible (Ly et al., 2015).

Por tanto, la vesícula biliar, el hígado y los riñones son los principales órganos implicados en la eliminación metabólica de la irisina.

b. ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento es la pérdida gradual de las funciones biológicas con el paso del tiempo, lo cual aumenta el riesgo de sufrir enfermedades y, como consecuencia, morir. Se trata de un proceso deletéreo, progresivo, endógeno, irreversible y natural. Sin embargo, la población envejece de forma masiva debido al incremento de la esperanza de vida y las enfermedades asociadas a la vejez se ven aumentadas, entre las que cabe destacar las enfermedades neurodegenerativas, la osteoporosis,...

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) existen 900 millones de personas mayores (>60 años), y se estima que para el año 2050 esta cifra aumenta a más de 2000 millones, lo que representa un aumento del 12% al 22% (OMS, 2016). Pese al carácter irreversible del envejecimiento, el ser humano siempre ha buscado la manera de evitarlo

o, al menos, retrasarlo lo máximo posible, convirtiéndose así en uno de los temas centrales de investigación.

A lo largo de la historia se han propuesto varias teorías que intentan explicar el origen biológico y evolutivo del proceso de envejecimiento, pero es necesaria una mayor integración de todas ellas para generar un paradigma único. De todas ellas, la más aceptada por la comunidad científica hasta la fecha ha sido la “Teoría de los radicales libres” desarrollada por Harman en 1956. En ella se postula que el daño macromolecular inducido por las especies reactivas de oxígeno (ERO) es el factor principal causante del proceso del envejecimiento. Las ERO se originan durante el metabolismo normal y, al afectar las biomoléculas, terminan dañando a los tejidos y su funcionalidad. En resumen, el proceso de envejecimiento está caracterizado por un declive funcional debido a cambios histológicos y bioquímicos en tejidos y órganos con el paso del tiempo (Harman, 1956).

Se han empleado varias estrategias para contrarrestar el efecto de las oxidaciones producida por las ERO tales como el uso de antioxidantes, dieta mediterránea y el ejercicio físico. Sin embargo, aunque ninguna de estas estrategias evita el envejecimiento biológico, sí parecen favorecer su retraso. Por ello, para controlar los efectos del envejecimiento, se está enfatizando la necesidad de explorar los mecanismos moleculares que intervengan en dicho proceso.

El envejecimiento viene caracterizado por la aparición de multitud de patologías acompañantes tales como alteraciones metabólicas (obesidad, diabetes,...), enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Huntington,...), esteatosis hepática, síndrome de ovario poliquístico, enfermedades renales, enfermedades tiroideas, osteoporosis e incluso cáncer. Existe una gran relación entre la irisina y todas estas patologías ya mencionadas. La irisina es capaz de tener diferentes efectos beneficios y servirnos como biomarcador frente a estas enfermedades, de ahí la importancia como molécula beneficiosa en el control y prevención de envejecimiento.

III. OBJETIVOS

Esta revisión tuvo por objetivo principal actualizar el conocimiento referente a la irisina, es decir, hacer una descripción actualizada de la irisina así como su implicación y relación en el proceso de envejecimiento y en la serie de enfermedades que están relacionadas con este. Para ello, se abordan los siguientes objetivos específicos:

- Definir la irisina así como su función, estructura, mecanismo de acción y eliminación.
- Analizar la relación existente entre el ejercicio y la irisina
- Analizar los cambios séricos de irisina que se producen en aquellas enfermedades relacionadas con el envejecimiento descritas en este artículo.

IV. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica recopilando documentación relevante que diese respuesta a los objetivos propuestos en este trabajo. Para ello hemos analizado las bases de datos electrónicas internacionales Pubmed y Web Of Science. Además, se ha consultado fuentes científicas y documentación de interés de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Para la búsqueda de la información en las bases de datos, se han utilizado las siguientes palabras claves: “Irisin”, “Exercise”, “Aging”, “Neurodegenerative Diseases”, “Major Chronic Diseases”. Las búsquedas se realizaron de noviembre de 2017 a mayo de 2018.

Los criterios de inclusión en esta revisión bibliográfica son los siguientes:

- Documentos que estudie la irisina en cuestión
- Documentos que informen del papel de la irisina y el ejercicio.
- Documentos que aporten datos sobre la relación de la irisina y el envejecimiento.

Los criterios de exclusión son aquellos criterios que refuten los de inclusión.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

V.I.- Relación entre la irisina y el ejercicio. Factores condicionantes.

La realización de ejercicio físico ayuda a mejorar la salud y también a prevenir algunas enfermedades crónicas severas tales como obesidad, diabetes, osteoporosis,...

El estrés celular así como la realización de ejercicio inducen la liberación de mioquinas. Sin embargo, hay ciertas diferencias entre las mioquinas que se liberan en cada situación. Referente a una situación de ejercicio, entre muchas otras mioquinas, se encuentra la irisina, mediada por el ejercicio que, como se ha comentado, regula el metabolismo energético al inducir el oscurecimiento del tejido adiposo (Figura 4).

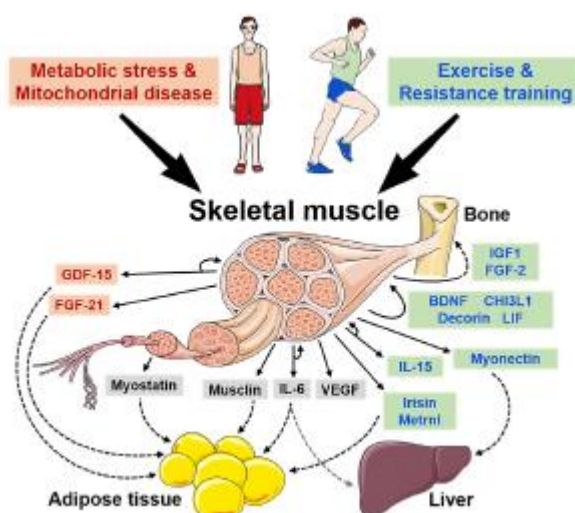


Figura 4.- Liberación de mioquinas en diferentes situaciones (Ost et al., 2016).

Por ello, podemos decir que la irisina es un potente mediador de algunos de los beneficios metabólicos que genera el ejercicio físico, ya que es este quien induce la liberación de la hormona al torrente sanguíneo (Cunha, 2012).

Existen estudios en los que se han analizado factores que condicionan la liberación de irisina con el ejercicio:

A) EDAD

La masa del músculo esquelético es un fuerte predictor de irisina. La evidencia científica demuestra que a medida que los individuos envejecen hay un cambio significativo en la masa muscular, viéndose disminuida la irisina conforme

envejecemos. Por esta razón, una disminución en la masa muscular puede afectar negativamente a la concentración de irisina inducida tras el ejercicio (Timmons et al., 2012).

De hecho, se ha descrito una correlación negativa entre las concentraciones de irisina y la edad, es decir, a medida que pasan los años existe una menor liberación de irisina. Concretamente, tener más de 25 años disminuye la concentración de irisina en un 1,5% en comparación con ser menor de 25 años (Figura 5) (Fox et al., 2017).

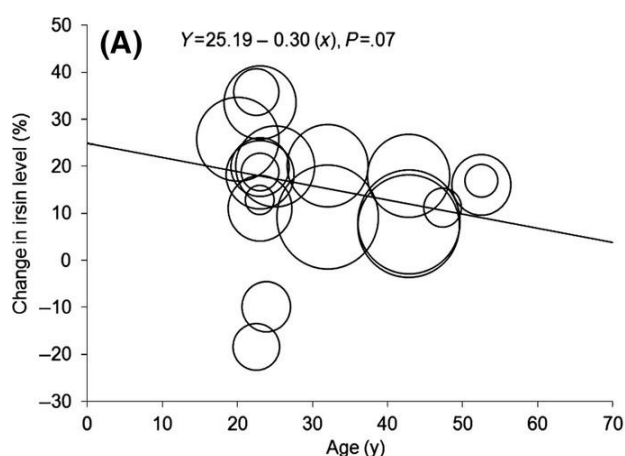


Figura 5.- Relación entre % irisina con la edad. Se observa una pendiente negativa, lo que significa que existe una correlación negativa entre [irisina]-Edad (Fox et al., 2017).

B) INDICE DE MASA CORPORAL

En cuanto al índice de masa corporal (IMC), una medida sobre el porcentaje de grasa del cuerpo, y los niveles de irisina basal existen datos contradictorios ya que algunos estudios lo asocian positivamente (Park et al., 2013) y otros de forma negativa (Moreno-Navarrete et al., 2013).

Un estudio reveló que la leptina, una adipoquina, aumenta la expresión de FNDC-5 en el músculo pero regula negativamente la expresión de FNCD-5 en el tejido adiposo. Como la leptina se sintetiza y se secreta en proporción al tamaño de los depósitos de grasa, esta adipoquina constituye una de las hormonas que regula los niveles basales de irisina con respecto a la adiposidad (Huh et al., 2014).

En cambio, en situaciones de actividad física se ha descrito que los niveles de irisina tras un ejercicio agudo dependen de IMC, observándose una disminución en la concentración de irisina conforme es mayor el IMC (Figura 6) (Fox et al., 2017).

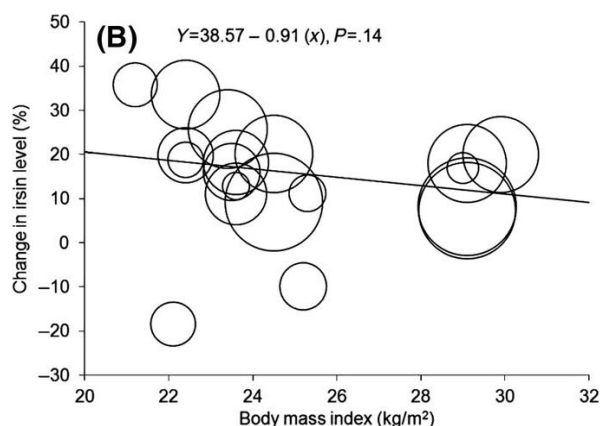


Figura 6.- Relación entre % irisina y el IMC. Pendiente negativa, es decir, correlación negativa entre [irisina]-IMC. Un IMC > 25 muestra un decrecimiento de [irisina] del 7,7% en comparación con individuos cuyo IMC < 25 (Fox et al., 2017).

Desde un punto de vista fisiológico, no hay consenso que explique la contribución de la adiposidad a la abundancia de irisina circulante durante una sesión aguda de ejercicio (Roca-Rivada et al., 2013). Sin embargo, lógicamente parece que los niveles de adiposidad podrían alterar los niveles de irisina, lo que podría afectar la respuesta al ejercicio y la concentración de esta durante/después del mismo (Rodríguez et al., 2015).

C) *FIT/UNFIT. EJERCICIO AERÓBICO O EJERCICIO DE RESISTENCIA/FUERZA.*

PGC-1 α se regula positivamente en los deportistas (“fit”) y disminuye en individuos sedentarios (“unfit”). Por tanto, como la irisina es una mioquina PGC-1 α dependiente, es lógico creer que las personas “fit” generan una mayor regulación de PGC-1 α , lo que se traduce en una mayor concentración de irisina (Handschin y Spiegelman, 2008)

Un estudio afirmó que estar en forma o “fit” supone un aumento del 9,3% en los niveles de irisina circulantes (Figura 7) (Fox et al., 2017). En condiciones extremas de “fit”, incluso se alcanza un aumento del 33% en los niveles de irisina en sangre. Un

ejemplo sería aquellas personas con capacidad de correr la famosa carrera de iron-man (Kurdiova et al., 2014)

Además, demostraron que cuando se controlaba el efecto del nivel de condición física, la influencia del IMC así como de la edad no mostraba cambios en la concentración de irisina significantes (Fox et al., 2017).

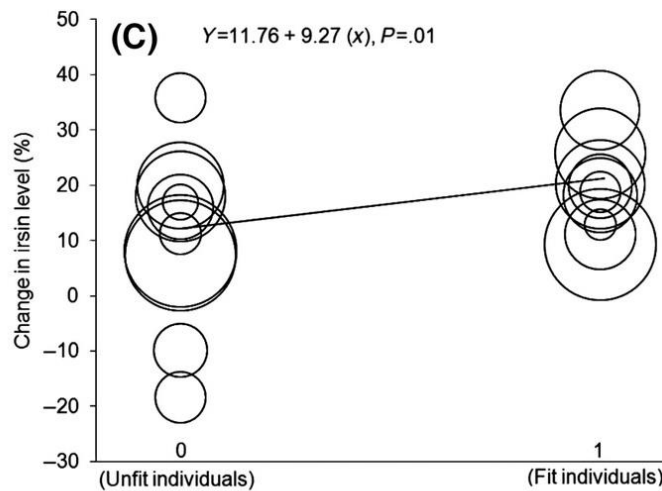


Figura 7.- Relación entre pacientes en forma “fit” y pacientes no en forma “unfit”. Se observa una pendiente positiva, es decir, correlación positiva entre [irisina]-FIT. Estar en forma supone un aumento en la [irisina] del 9,3% en comparación con individuos no aptos en forma física (Fox et al., 2017).

La modalidad de ejercicio es otro factor a determinar, ya que los diferentes tipos de ejercicio y/o intensidades estimulan diferentes rutas metabólicas, las cuales son las responsables de las respuestas agudas al ejercicio. Por ejemplo, la biogénesis de las mitocondrias se mejora con ejercicios aeróbicos, regulando de forma positiva la PGC-1 α (Boström et al., 2012). Sin embargo, el ejercicio de resistencia/fuerza (aquel dirigido a aumentar la masa muscular) no activa esta ruta metabólica de la misma manera que el ejercicio aeróbico, por lo tanto, influye en la concentración de irisina durante el ejercicio. Es más, la irisina guarda una relación dosis-dependiente con la intensidad del ejercicio aeróbico (Daskalopoulou et al., 2014). Por tanto, tanto el ejercicio de resistencia como el ejercicio aeróbico aumentan los niveles de irisina circulante, pero el ejercicio aeróbico lo hace en mayor medida.

En general, los resultados de regresión mostraron que la concentración de irisina después del ejercicio agudo dependía más de la forma física que de la edad o el IMC (Fox et al., 2017).

D) ENTRENAMIENTO AGUDO-ENTRENAMIENTO CRÓNICO.

La irisina parece responder solo agudamente al impacto del ejercicio, ya que las adaptaciones fisiológicas que se producen por el ejercicio crónico no son suficientes como para mantener los niveles de irisina tan elevados como el efecto agudo del ejercicio. Por tanto, el entrenamiento crónico, en el que IMC suele ser bajo, disminuye significativamente los niveles de irisina circulantes. Esto remarca una vez más que la irisina no solo es una mioquina, sino que también es una adipoquina y, por tanto, al entrenar de manera crónica cambia la composición corporal, concretamente disminuyendo el porcentaje de grasa, haciendo posible que la irisina disminuya (Pimenta et al., 2013)

V.II.- Relación entre la irisina y los telómeros.

Los telómeros son elementos estructurales de los cromosomas que determinan la duración de la vida. La telomerasa es una enzima que estabiliza la longitud de los extremos teloméricos. La telomerasa humana inversa transcripcional (hTERT) es la subunidad catalítica de la telomerasa que regula la telomerasa activa (Figura 8) (Weinrich et al., 1997).



Figura 8.- Acortamiento de los telómeros en el envejecimiento

Se ha demostrado que el ejercicio, a partir del cual se libera irisina, puede aumentar la longitud telomérica en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC). La irisina activa las vías de señalización asociadas con la regulación de la proliferación celular, incluida la p38 MAPK, que son las que estimulan el oscurecimiento del tejido graso blanco (Zhang et al., 2014). Esta vía también regula positivamente la expresión de la telomerasa transcriptasa humana inversa (Matsuo et al., 2012). Se ha mostrado que la irisina desacelera el proceso de envejecimiento en dichas células mediante elongación de los telómeros. Lo que sugiere que los niveles plasmáticos de irisina pueden predecir la longitud relativa de los telómeros en individuos sanos. Sin embargo, aún no se ha establecido en su totalidad el mecanismo por el que la irisina ejerce su efecto antienvjecimiento lo que justifica una mayor investigación en este campo (Rana et al., 2014).

V.III.- Relación entre irisina y las patologías relacionadas con el envejecimiento.

A) Irisina-Trastornos metabólicos: Obesidad, DMII.

El metabolismo es el proceso que usa el organismo para obtener o producir energía por medio de los alimentos que ingiere, ya sean hidratos de carbonos, lípidos o proteínas. Un trastorno metabólico ocurre cuando hay reacciones químicas anormales en el cuerpo que interrumpen dicho proceso, es decir, reacciones químicas que afectan a la descomposición de los aminoácidos, hidratos de carbono o lípido. Normalmente el trastorno metabólico se origina cuando algún tejido u órgano, como el hígado o páncreas, enferma o funciona de forma anormal. Algunos ejemplos de trastornos metabólicos pueden ser: obesidad y la diabetes mellitus tipo II (DMII)

La obesidad se define como un exceso de peso debido al incremento de masa grasa de un individuo que normalmente viene provocado principalmente por un desequilibrio entre las calorías que se consumen y las que gasta nuestro cuerpo. Existe mucha controversia sobre los efectos de la irisina en relación a la obesidad, ya que se ha descrito que ratas obesas tienen niveles de irisina más altos que ratas delgadas, sugiriendo que el tejido adiposo es una fuente importante de irisina (Roca-Rivada et al., 2013). Una posible explicación que podría conciliar estos datos sería que la irisina actúa como un factor de protección fisiológico contra la obesidad por el oscurecimiento del WAT en compensación por el aumento de este. En situaciones de obesidad mórbida, la irisina no puede mantener el equilibrio entre el almacenamiento y gasto energético, es por ello por lo que es incluso secretada además por el músculo para compensar el aumento dramático del almacenamiento de grasa (Chen J et al., 2015).

La obesidad es uno de los factores más importantes en el desarrollo de la DMII por diferentes mecanismos tales como aumento de la circulación de ácidos grasos, decrecimiento en los niveles de adiponectinas y/o citoquinas,... Todo esto, junto a un aumento de la grasa en el hígado, reduce la capacidad de metabolizar la glucosa en el organismo, potenciándose así la resistencia a la insulina y aparición de DMII.

La irisina juega un papel protector en la fisiopatología de la resistencia a la insulina y sus afecciones relacionadas, ya que actúa estimulando los transportadores de glucosa así como potenciando la homeostasis de esta, reduciendo la gluconeogénesis vía señalización intracelular PI3K/Akt/FOXO1 mediada por PEPCCK y G6Pase y aumenta a su vez la glucogénesis a través de la vía de PI3K/Akt/GSK3 (Figura 9) (Gizaw et al., 2017).

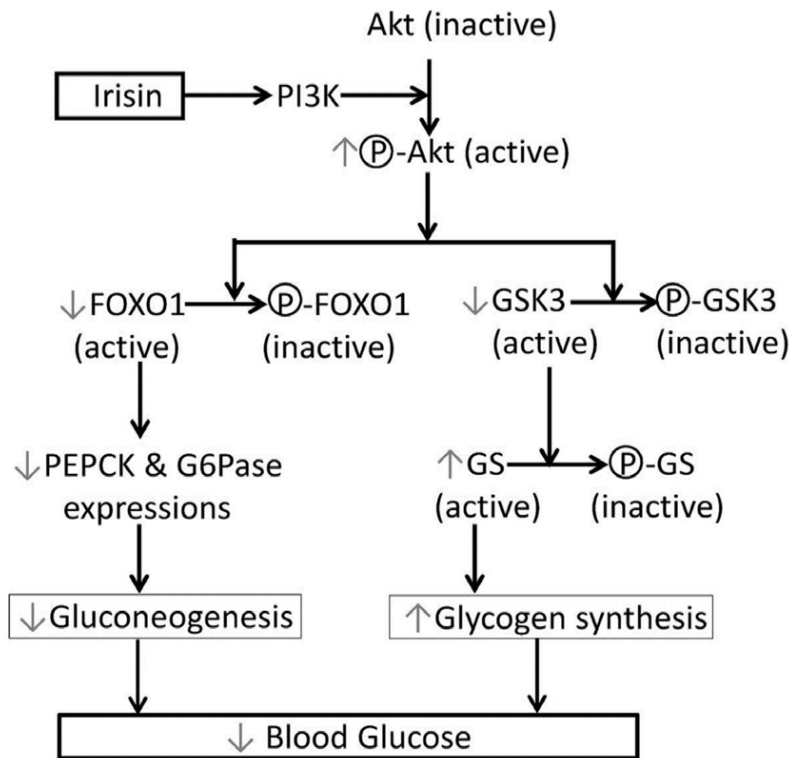


Figura 9.- Mejora de la glucogénesis y disminución de la gluconeogénesis en hepatocitos (Gizaw et al., 2017)

Por otra parte, se ha demostrado que la irisina es una hormona que puede acelerar específicamente la generación de las células beta del páncreas lo cual supondría una nueva vía para el tratamiento de la diabetes (Gizaw et al., 2017). Muchos estudios han demostrado que la irisina tiene acciones anti-apoptóticas en las células beta del páncreas y estimula la proliferación de estas, por lo que se puede producir una mejora en la biosíntesis y secreción de insulina (Figura 10) (Lu et al., 2015).

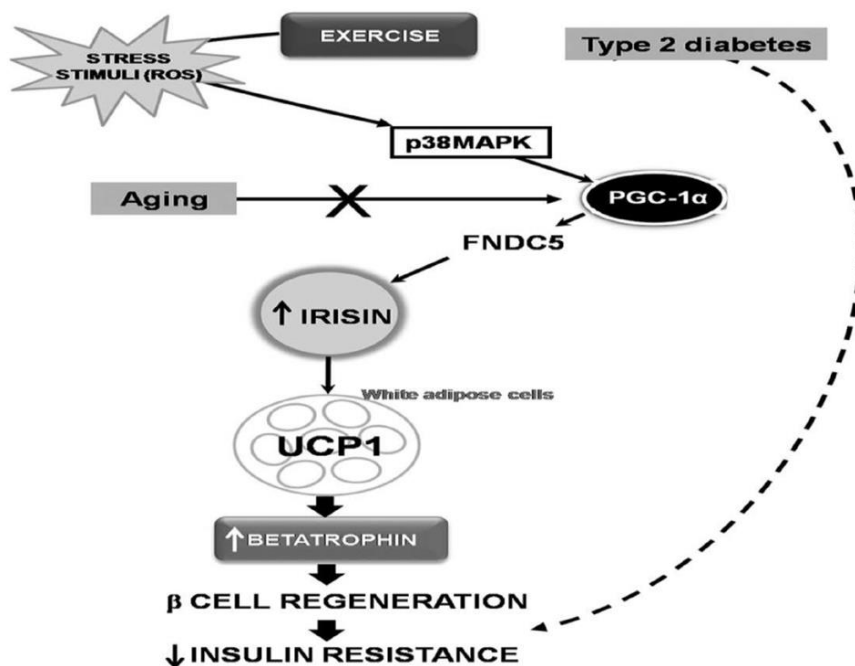


Figura 10.- Vía betatropina-irisina y sus posibles implicaciones en la resistencia a la insulina (Gizaw et al., 2017)

Además, se ha demostrado que existe una disminución significativa de los niveles de irisina en pacientes con DMII. Dicha disminución puede deberse a una menor expresión y actividad de PGC-1 α (Chen J et al., 2015).

B) Irisina y enfermedades neurodegenerativas.

Los trastornos neurodegenerativos como la Enfermedad de Alzheimer (EA) y la Enfermedad de Huntington (EH) tienen una alta prevalencia entre los ancianos aumentando considerablemente con la edad. Debido a que la esperanza de vida se está alargando constantemente, se necesitan estrategias para aliviar las manifestaciones asociadas, existiendo una necesidad crítica en investigación dirigida a mejorar o retrasar el proceso de envejecimiento. Estos trastornos provocan la pérdida progresiva en la estructura y/o función neuronal por el mal plegamiento y agregación de proteínas o por estrés oxidativo y muerte neuronal programada. Se ha demostrado que el ejercicio físico tiene un papel neuroprotector en el contexto de varias enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, los mecanismos mediante el cual el ejercicio físico previene la neurodegeneración o incluso la mejora de sus síntomas aún no están claros.

La enfermedad del Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por ovillos neurofibrilares (NFT) y placas amiloides, generados por la hiperfosforilación de tau y la deposición de amiloides- β ($A\beta$) en el cerebro. Se trata de una enfermedad que comienza lentamente, afectando en primer lugar a las partes del cerebro que controlan el pensamiento, la memoria y el lenguaje. Por ello, las personas que padecen dicha patología tienen dificultades para recordar las cosas que ocurrieron en forma reciente o incluso el propio nombre de las personas. Con el tiempo, los síntomas del Alzheimer empeoran, llegando incluso a no reconocer a sus propios familiares, dificultades para hablar, leer o escribir. Finalmente, necesitan cuidados totales. El riesgo de padecer Alzheimer aumenta a medida que la persona envejece, siendo el factor genético de alta relevancia (Jodeiri et al., 2016) Los péptidos amiloides se generan por escisión proteolítica secuencial de la proteína precursora de amiloide (APP) a través de la enzima β -secretasa (BACE1). Los pacientes con EA presentan unos niveles altos de BACE1, concluyendo que la deficiencia de BACE1 presenta una mejora en la patología amiloidea. La expresión de BACE1 está estrechamente regulada por múltiples factores transcripcionales que pueden llegar a regular positivamente o negativamente la expresión de dicho gen, dentro de los cuales se encuentra PGC-1 α que disminuye su expresión. Así, la expresión de PGC-1 α a través de una transferencia génica mediada por AAV2 suprime la transcripción basal del ARN mensajero de BACE1 en el hipocampo, mientras que una deficiencia de PGC-1 α supuso un aumento de BACE1. Por tanto, una baja expresión de PGC-1 α en el cerebro de pacientes con EA causa la formación de $A\beta$ porque la actividad del enzima β -secretasa (BACE1) se ve aumentada (Figura 11) (Wang et al., 2013).

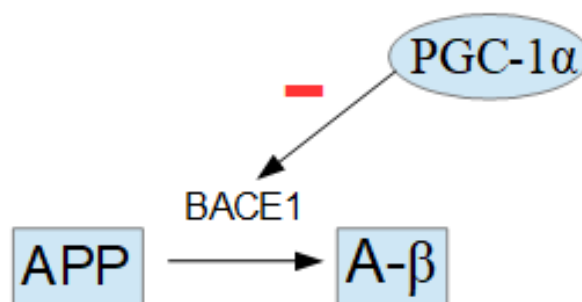


Figura 11.- Regulación negativa de PGC-1 α sobre BACE1.

La Enfermedad de Huntington es un trastorno autosómico dominante caracterizado por lesiones en el cuerpo estriado del cerebro que causan alteraciones conductuales y cognitivas progresivas y movimientos involuntarios. Las personas nacen con el gen defectuoso pero los síntomas no aparecen hasta después de los 40 años. Los síntomas iniciales de esta enfermedad pueden incluir movimientos descontrolados, torpeza y problemas de equilibrio y más adelante aparecen otros como la imposibilidad de andar, hablar o tragar, incluso algunas personas dejan de reconocer a sus familiares. No existe cura para dicha patología, tan solo la farmacología es capaz de ayudar a controlar algunos síntomas, pero no pueden retrasar ni detener la enfermedad. Estudios *in vitro* sobre esta patología han demostrado que la huntingtina mutante reprime la transcripción del gen que codifica PGC-1 α lo que lleva a disfunción mitocondrial y por consiguiente neurodegeneración (Cui et al., 2006). Por otro lado, se ha descrito que la sobreexpresión de PGC-1 α da como resultado una mejora en la supervivencia frente a EH y que la regulación a la baja de PGC-1 α empeora las anomalías conductuales y neuropatológicas, pero se necesitan más investigaciones para un hallazgo firme y correcto. El descubrimiento de que la expresión de PGC-1 α está alterada en el cuerpo estriado de pacientes con EH plantea la posibilidad de que las moléculas que activan PGC-1 α como la irisina pueden ser terapéuticamente útiles (McGill y Beal, 2006).

C) Irisina y esteatosis hepática (NAFLD)

La esteatosis hepática no alcohólica o NAFLD (“Nonalcoholic Fatty Liver Disease”) es una patología que consiste en la acumulación de vacuolas de grasa en el citoplasma de los hepatocitos que acaban originando graves lesiones hepáticas. Su etiología viene marcada fundamentalmente por numerosos factores etiológicos tales como: obesidad, dislipemias, diabetes,.. e incluso factores congénitos y farmacológicos.

Muchas investigaciones optan por un papel protector de la irisina frente a la esteatosis hepática (Zhang et al., 2013) ya que esta reduce la expresión de los principales reguladores de lipogénesis e impide la acumulación de los lípidos en el hepatocito (Park et al., 2015).

También se ha observado que los niveles de irisina son significativamente más altos en pacientes que padecen NAFLD que en aquellos que no lo padecen o grupos controles. De acuerdo con la severidad de la esteatosis, la concentración de irisina en sangre aumenta como mecanismo de defensa en etapas iniciales o leves de la patología,

pero disminuye a medida que progresa la enfermedad, es decir, en etapas severas (Figura 12) (Choi et al., 2014).

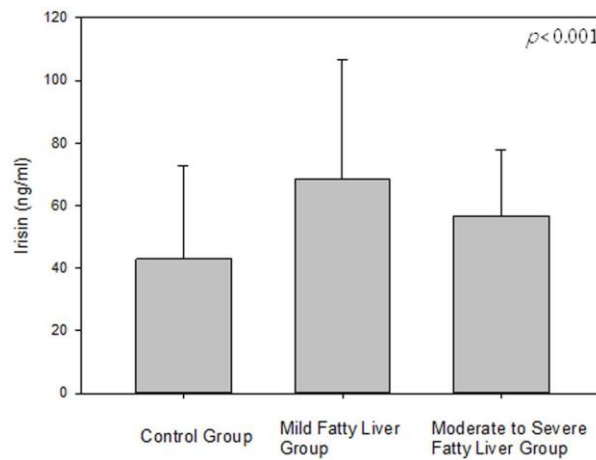


Figura 12.- Niveles de irisina en grupos controles y grupos portadores de NAFLD_ (Choi et al., 2014)

Referente a la relación NAFLD-obesidad, los pacientes no obesos u obesos que no padecían esteatosis presentaron unos niveles más bajo de irisina que aquellos pacientes que si la padecían. Dentro de estos últimos, aquellos pacientes en edades tempranas de la enfermedad seguían manteniendo los niveles de irisina por encima de aquellos pacientes cuya enfermedad estaba en etapas tardías (Choi et al., 2014).

Referente a la relación NAFLD-sexo, los niveles de irisina tendían a ser superiores en los hombres que en las mujeres, aunque la diferencias estadísticamente entre ambos sexos no eran significativas. Tanto en el sexo masculino como el femenino, los niveles de irisina fueron superiores en aquellos que tenían esteatosis en etapas tempranas que en los que la padecían en etapas tardías (Figura 13) (Choi et al., 2014).

Pese a todos estos resultados, se necesitan más estudios científicos acerca de la relación que guarda la irisina frente a la esteatosis hepática.

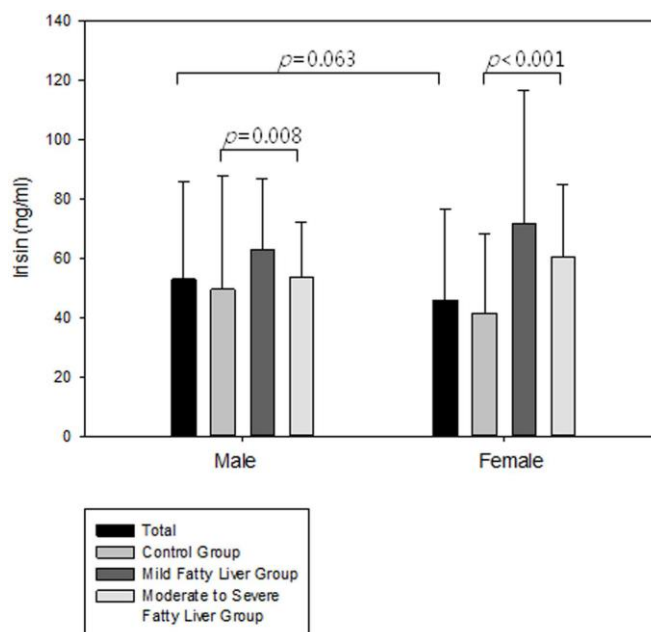


Figura 13.- Relación [irisina]-NAFLD-Sexo (Choi et al., 2014).

D) Irisina y osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad que adelgaza y debilita los huesos volviéndose frágiles y quebrándose con facilidad, especialmente los de la cadera, espina vertebral y muñeca. Dentro de los factores de riesgo de dicha patología, el principal suele ser el envejecimiento aunque también se encuentran los medicamentos, tener baja densidad ósea e incluso antecedentes familiares que hayan sufrido previamente la enfermedad.

El precursor de la irisina (FNDC-5) se expresa abundantemente en el músculo esquelético, pero también se expresa en otros sitios tales como el hueso y el cerebro, aunque a niveles más bajos. De hecho, se sugiere que la irisina puede ser la entidad molecular responsable de la conectividad entre músculo-hueso. La irisina es capaz de estimular profundamente la masa y resistencia ósea cortical, acción que surge de un efecto directo de la irisina sobre la formación ósea osteoblástica debido principalmente a la supresión de la esclerostina (proteína secretada por los osteocitos que limita la formación del hueso). Además, viene acompañado de un gran aumento en la formación de hueso osteoblástico, genes pro-osteoblásticos así como la disminución de los inhibidores de osteoblastos. Podemos decir que la irisina estimula directamente la síntesis de nuevo hueso por los osteoblastos. Además, la irisina no solamente altera la

densidad ósea cortical, sino que es capaz de aumentar la geometría ósea por un aumento en el perímetro perióstico, efecto que surge de una mayor formación de hueso en la superficie del periostio (Figura 14) (Colaiani et al., 2015).

Consecuentemente, la irisina hace posible que el hueso se vuelva estructuralmente más eficiente para la torsión y la flexión y por ello, pueda servir como una molécula líder para el desarrollo futuro de nuevas terapias que podrían resolver directamente los trastornos de los huesos y músculos (Colaiani et al., 2015).

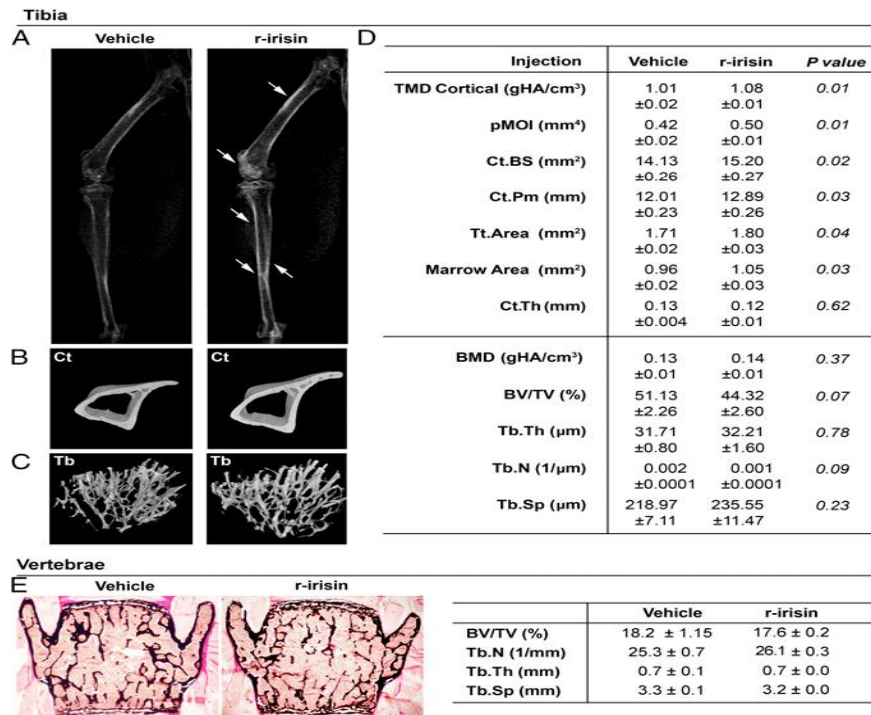


Figura 14.- Radiografías de contacto de huesos largos tratadas con vehículo e irisina respectivamente. Las flechas indican áreas de mayor radio-densidad (Colaiani et al., 2015).

E) Irisina y cáncer

El cáncer comienza cuando las células crecen descontroladamente sobrepasando a las células normales dificultando que el cuerpo funcione de la manera que debería. Normalmente, el cuerpo forma células nuevas a medida que se necesitan para reemplazar a las células envejecidas que mueren, pero algunas veces este proceso falla y es cuando aparece el cáncer. El cáncer no es solo una enfermedad, sino varias, y existen más de 100 tipos de cáncer, la mayoría nombrados en función de su lugar de origen.

Además, el cáncer tiene la capacidad de diseminarse de un lugar a otro del cuerpo, es decir, es capaz de producir metástasis. Los síntomas y tratamiento del tipo de cáncer dependen del tipo de cáncer y de lo avanzada que esté la enfermedad, incluyéndose aquí terapia hormonal así como inmunoterapia u otro tipo de terapia biológica, e incluso trasplante de las propias células madres.

Existen estudios en los que se ha observado que la irisina tiene un efecto supresor sobre el número de células y las características migratorias en células malignas de cáncer, sin afectar a las células no malignas. Se ha demostrado que la irisina es capaz de inducir la muerte celular apoptótica en las células malignas, así como un efecto supresor sobre la actividad de NFkB, factor regulador de la proliferación celular, por tanto, es capaz de disminuir significativamente la proliferación, viabilidad y migración celular. Además, la irisina potencia el efecto citotóxico de la doxorrubicina (“dox”) y estimula la actividad caspasa que conduce a la muerte apoptótica, es decir, sensibiliza las células malignas MDA-MB-231 y MCF-7 al tratamiento con doxorrubicina (“dox”) sin alterar la sensibilidad de las células no malignas a doxorrubicina. Estos datos sugieren que la irisina puede permitir reducir las dosis de agentes antineoplásicos comunes, mejorando así la tolerancia y el pronóstico del paciente (Gannon et al., 2015). Recientemente se ha demostrado que altas concentraciones de irisina produce una mayor expresión de genes asociados con la inhibición del crecimiento (CHEK2, ATM, BRCA2, E2F4,...) así como una reducción en la expresión de algunos protooncogenes tales como PLK1, E2F1, GADD45B,...(Mazur-Bialy et al., 2015).

Por tanto, la irisina puede ofrecer beneficios terapéuticos para la prevención y el tratamiento de algunos tipos de cáncer como el cáncer de mama, posiblemente a través de una respuesta antiinflamatoria, inducción de muerte celular por apoptosis así como una mejora de la sensibilidad a agentes neoplásicos comunes.

V.IV.- Relación entre irisina y otras patologías.

A) Irisina y enfermedad renal crónica (ERC)

La enfermedad renal crónica o ERC es una patología caracterizada por la pérdida lenta de la función de los riñones conforme pasa el tiempo, por ello, su principal función de eliminar los desechos y el exceso de agua del cuerpo se va a ver alterada. Se trata de una enfermedad casi asintomática en las primeras fases, donde los síntomas se presentan cuando los riñones casi dejan de funcionar al completo. Es a partir de este momento cuando se necesitará utilizar procesos de diálisis o trasplante de riñones para poder depurar todas aquellas toxinas y exceso de líquido presente en el organismo. Las causas más comunes de dicha enfermedad suelen ser la diabetes y la hipertensión arterial, aunque existen otras tales como cálculos renales, infecciones renales, lesiones,...

Los pacientes con ERC tienen un alto riesgo cardiovascular, así como predisposición a las miocardiopatías debido a la sobrecarga de volumen, interferencias en el metabolismo mineral óseo, inflamación, estrés oxidativo y uremia. Todos estos factores están relacionados con la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. Por ello, el hecho de que la irisina mejore la homeostasis de la glucosa así como la resistencia a la insulina indica un posible potencial terapéutico (Gouveia et al., 2016).

Los niveles séricos de irisina ajustados por edad, sexo e IMC disminuyen significativamente en las etapas avanzadas de ERC, siendo en el estadio 5 de la patología donde los niveles de irisina eran más bajos. Los pacientes con tratamiento antihipertensivo adicional tenían también los niveles de irisina más bajos en comparación con pacientes no tratados. Por el contrario, la irisina circulante no se veía diferenciada en pacientes con ERC que presentaban o no DMII, tabaquismo o tratamiento hipolipemiante. Como la sarcopenia es un hallazgo frecuente en la ERC y la irisina es una proteína secretada por miocitos, se puede formular la hipótesis de que la sarcopenia contribuye directamente a niveles más bajos de irisina en la etapa terminal de dicha patología (Ebert et al., 2014). Sin embargo, también se ha demostrado de manera convincente que la administración de toxinas urémicas en células del músculo esquelético disminuye significativamente los niveles del precursor FNDC-5. Por ello, se puede especular que las toxinas urémicas también contribuyen a la disminución de las concentraciones séricas de irisina en las etapas más altas de ERC (Wen et al., 2013).

B) Irisina y síndrome del ovario poliquístico (PCOS)

El Síndrome de Ovario Poliquístico (PCOS) es una enfermedad en la cual la mujer tiene un desequilibrio de las hormonas sexuales femeninas, que puede provocar grandes cambios en el ciclo menstrual, quistes en el ovario, dificultad para quedar embarazada así como otros problemas de salud. Dicho síndrome se encuentra ligado a cambios en los niveles hormonales que le dificultan a los ovarios la liberación de óvulos completamente desarrollados o maduros. Se trata de la anomalía endocrina más frecuente en las mujeres en edad reproductiva. Dado que la mayoría de las pacientes con PCOS tienen una tendencia a tener sobrepeso/obesidad y resistencia a la insulina, se ha especulado que la regulación de ciertas hormonas reguladoras de la adipogénesis puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de PCOS, como podría ser el caso de la irisina. Los estudios a este respecto revelan que pacientes con PCOS presentaron unos niveles significativamente más altos de irisina en ayuna en comparación con aquellas pacientes que carecen de dicha patología (Figura 15) (Chang et al., 2014).

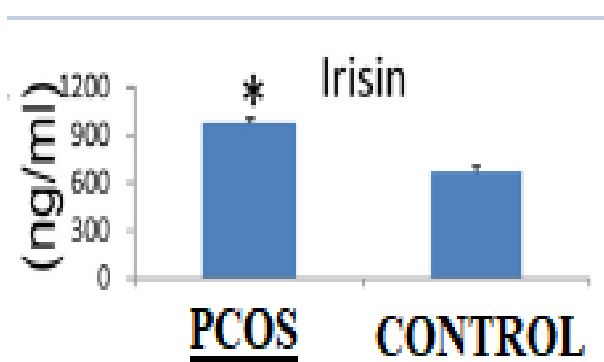


Figura 15.- Relación entre [irisina]-PCOS (Chang et al., 2014).

Además, debido a la gran importancia que presenta el síndrome metabólico en dicha patología y la influencia de la irisina en este, se hicieron estudios para determinar los niveles séricos de esta en función de la presencia o no de dicho factor de riesgo y se encontró que las pacientes con PCOS asociado a algún síndrome metabólico presentaban niveles significativamente mayores de irisina que las pacientes con PCOS sin síndrome metabólico (Chang et al., 2014).

Pese a que el mecanismo por el cual la irisina es elevada en pacientes con PCOS aún se desconoce, una regulación anormal en los niveles séricos de irisina podría ser indicativo de posible PCOS (Chang et al., 2014).

C) Irisina y enfermedad tiroidea

El tiroides es una glándula en forma de mariposa ubicada en el cuello, justo arriba de la clavícula. Se trata de una de las glándulas endocrinas que producen hormonas en el organismo, denominadas hormonas tiroideas. Estas hormonas controlan el ritmo de muchas actividades del cuerpo, tales como la quema de calorías e incluso el propio metabolismo del cuerpo. Los problemas tiroideos incluyen hipertiroidismo, hipotiroidismo, bocio, cáncer de tiroides,... Para el diagnóstico de las enfermedades relacionadas con el tiroides se realizan análisis de sangre y pruebas de imagen. El tratamiento depende del tipo de estado tiroideo, pero puede incluir medicamentos, terapia con yodo radioactivo o cirugía de tiroides.

La expresión del gen FNDC-5 se ha detectado en el tiroides pero a un nivel mucho más bajo que en el tejido adiposo y músculo. A pesar de ello, los niveles de irisina son significativamente más bajos en pacientes con hipotiroidismo en comparación con los pacientes con hipertiroidismo, lo cual parece ser debido a la destrucción muscular manifestada típico para el hipotiroidismo (Figura 16) (Marek et al., 2014).

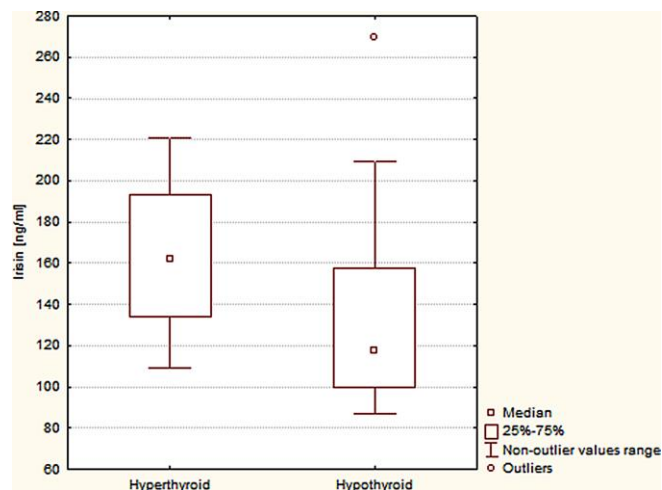


Figura 16.- Niveles séricos de la irisina en pacientes hipertiroideos (161.95 ng/mL) y pacientes hipotiroideos (117.30 ng/mL) (Marek et al., 2014).

Sin embargo, existe una gran controversia en relación a los cambios de los niveles de irisina en las distintas disfunciones tiroideas, ya que en algunos estudios se ha descrito que en situaciones de hipotiroidismo los niveles de irisina está elevados en esos pacientes (Halpern, 2016).

VI. CONCLUSIONES

De este trabajo podemos concluir que la irisina es secretada principalmente por el músculo, pero también por otros tejidos sobre todo el tejido adiposo, de ahí que sea una mioquina y una adipoquina. Así, los niveles de irisina no dependen solo de la secreción por parte del músculo sino que el tejido adiposo contribuye de manera importante, ya que personas con sobrepeso u obesidad presentan una mayor concentración de irisina, probablemente debido al aumento de la masa muscular y grasa que tienen, que, por el contrario, las personas con un bajo IMC con concentraciones de irisina inferiores.

Por otro lado, la liberación de irisina se estimula por el ejercicio pero esta secreción depende del tipo de ejercicio, siendo superior cuando los ejercicios son agudos, de alta intensidad y de tipo aeróbico. Además, la concentración de irisina medida después del ejercicio agudo dependen más de la forma física que de la edad o el IMC.

Respecto a patologías asociadas al envejecimiento, como la obesidad y DMII, la irisina tiene un papel protector gracias a su efecto regulador sobre el metabolismo de la glucosa y disminución de la resistencia a la insulina. Por otro lado, en algunas enfermedades neurodegenerativas asociadas al envejecimiento, como Alzheimer y Huntington, se ha observado que PGC-1 α , principal factor estimulante de la irisina, parece tener cierto efecto beneficioso sobre estas patologías. En el caso del cáncer, la irisina parece inducir la muerte celular por apoptosis ofreciendo así beneficios terapéuticos para la prevención y tratamiento de algunos tipos de cáncer.

En conclusión, la irisina ha adquirido importancia científica gracias a su potencial terapéutico, sobre todo relacionado con enfermedades metabólicas que es donde más se conoce su efecto. Pero se hace necesario realizar más estudios, en poblaciones más numerosas, que nos permita generar estrategias para el potencial uso de la irisina en el control del envejecimiento y la prevención de las enfermedades asociadas a él.

VII.BIBLIOGRAFÍA.

Aydin S, Aydin S, Kuloglu T, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin I, et al. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides*. 2013; 50: 13-18.

Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Kalayci M, Yilmaz M, Cakmak T, et al. A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues. *Peptides*. 2014; 61: 130-136.

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): 463-468.

Buscemi S, Corleo D, Buscemi D, Giordano C. Does irisin bring bad news or good news?. *Eat Weight Disord*. 2017; 1: 1-12.

Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*. 2004; 84(1): 277-359

Chang CL, Shang Y, Yung S, Po J, Chin J, Ting L. Circulating Irisin and Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide are associated with the development of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(12): E2539-E2548

Chen J, Huang Y, Gusdon A, Qu S. Irisin: a new molecular marker and target in metabolic disorder. *Lipids Health Dis*. 2015; 14: 14.

Choi ES, Kim MK, Song MK, Kim JM, Kim ES, Chung WJ, et al. Association between Serum Irisin Levels and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Health Screen Examinees. *PLoS One*. 2014; 9(10): E110680.

Colaïanni G, Cuscito C, Mongelli T, Pignataro P, Buccoliero C, Liu P, et al. The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112(39): 12157-12162.

Cui L, Jeong H, Borovecki F, Parkhurst CN, Tanese N, Krainc D. Transcriptional repression of PGC-1 α by mutant huntingtin leads to mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *Cell*. 2006; 127(1): 59-69.

Cunha A. Irisin behind the benefits of exercise. *Nar Rev Endocrinol*. 2012; 8(4): 195.

Daskalopoulou SS, Cooke AB, Gomez YH, Mutter AF, Filippaios A, Mesfum ET, et al. Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171(3): 343-352.

Dun SL, Lyu RM, Chen YH, Chang JK, Luo JJ, Dun NJ. Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience*. 2013; 240: 155-162.

Ebert T, Focke D, Petroff D, Wurst U, Richter J, Bachmann A, et al. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur J Endocrinol*. 2014; 170(4): 501-506

Fox J, Rioux BV, Goulet EDB, Johanssen NM, Swift DL, Bouchard DR, et al. Effect of an acute exercise bout on immediate post-exercise irisin concentration in adults: a meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*. 2017; 28(1): 16-28.

Gannon NP, Vaughan RA, García-Smith R, Bisoffi M, Trujillo KA. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. *Int J Cancer*. 2015; 136(4)-E197-E202.

Gizaw M, Anandakumar P, Debela T. A review on the role of irisin in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Journal of pharmacopuncture*. 2017; 20(4): 235-242.

Gouveia MC, Vella JP, Cafeo FR, Affonso Fonseca FL, Bacci MR. Association between irisin and major chronic diseases: a review. *Eur Rev med Pharmacol Sci*. 2016; 20(19):4072-4077

Halpern B. Elevated irisin and alanine aminotransferase levels in hypothyroidism: role of oxidative stress?. *Arch Endocrinol Metab*. 2016; 60(2): 89-91.

Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1- α in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008; 454(7203): 463-469.

Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. 1956; 11(3): 298-300.

Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A. Irisin and exercise training in humans: results from a randomized controlled training trial. *BMC Med.* 2013; 11: 235

Huh JY, Mougios V, Skraparlis A, Kabsakalis A. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increase irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(11): E2154-E2161.

Jodeiri M, Ghaedi K, Megraw T, Curtiss J, Shirani M, Vaziri P, et al. Does PGC1a/FNDC5/BDNF Elicit the Beneficial Effects of Exercise on Neurodegenerative Disorders?. *Neuromolecular Med.* 2016; 18(1): 1-15.

Kelly DP. Irisin, Ligth my fire. *Science.* 2012; 336(6077): 42-43.

Kurdiova T, Balaz M, Vician M, Maderova B, Vicek M, Valkovic L, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Physiol.* 2014; 592(5): 1091-1107.

Lu J, Xiang G, Liu M, Mei W, Xiang L, Dong J. Irisin protects against endothelial injury and ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E-Null diabetic mice. *Atherosclerosis.* 2015; 243(2): 438-448.

Ly J, Pan Y, Li X, Cheng D, Ju H, Tian J, et al. Study on the distribution and elimination of the new hormone irisin in vivo: new discoveries regarding irisin. *Horm Metab Res.* 2015; 47(8): 591-595.

Marek R, Ariadna Z, Ewelina SP. Serum irisin levels and thyroid function-Newly discovered association. *Peptides.* 2014; 60: 51-55.

Matsuo T, Shimose S, Kubo T, Fujimori J, Yasunaga Y, Sugita T, et al. Correlation between p38 mitogen-activated protein kinase and human telomerase reverse transcriptase in sarcomas. *J Exp Clin Cancer Res.* 2012; 31: 5.

Mazur-Bialy AI, Oplawski M, Wypasek E, Zarawski M. Irisin-A newly discovered adipomiokine- Impairs growth and progression of breast cancer MDA-MB-231 cell line. *Cytokine.* 2015; 76: 107

McGill JK, Beal MF. PGC-1alpha, a new therapeutic target in Huntington's disease?. *Cell*. 2006; 127(3): 465-468.

Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insuline resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(4): 769-778.

OMS. 10 datos sobre el envejecimiento y salud. Mayo de 2017. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/ageing/es/>

Ost M, Coleman V, Kash J, Klaus S. Regulation of myokine expression: Role of exercise and celullar stress. *Free Radic Biol Med*. 2016; 98: 78-89.

Panati K, Suneetha Y, Narala VR. Irisin/FNDC5-An updated review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20(4): 689-697.

Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(12): 4899-4907

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): 1831-1839.

Pimenta NM, Santa-Clara H, Sardinha LB, Fernhall B. Body fat responses to a 1-year combined exercise training program in male coronary artery disease patients. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21(4): 723-730.

Rana KS, Arif M, Hill EJ, Alfred S, Nagel DA, Nevill A, et al. Plasma Irisin levels predict telomere length in healthy adults. *Age (Dordr)*. 2014; 36(2): 995-1001.

Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL. FNDC5/Irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PloS One*. 2013; 8(4): E60563

Rodríguez A, Becerril S, Mendez-Gimenez L. 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.

Schumacher MA, Chinnam N, Ohashi T, Shah RS, Erickson HP. The structure of irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptor activation. *J Biol Chem.* 2013; 288: 33738-33744.

Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene?. *Nature.* 2012; 488(7413): E9-E10.

Virtanen KA. BAT thermogenesis: Linking shivering to exercise. *Cell Metab.* 2014; 19(3): 352-354.

Wang R, Li J, Diao S, Kwak Y, Liu L, Zhi L, et al. Metabolic stress modulates Alzheimer's secretase gene transcription via SIRT1-PPAR-PGC1 in neurons. *Cell Metab.* 2013; 17(5): 685-694.

Wang S, Mura C, Sawaya MR, Cascio D, Eisenberg D. Structure of a Nudix protein from *Pyrobaculum aerophilum* reveals a dimer with two intersubunit beta-sheets. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 2002; 58(4): 571-578

Weinrich SL, Pruzan R, Ma L, Ouellette M, Tesmer VM, Holt SE, et al. Reconstitution of human telomerase with the template RNA component hTR and the catalytic protein subunit hTERT. *Nat Genet.* 1997; 17(4): 498-502.

Wen MS, Wang CY, Lin SL, Hung KC. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PloS One.* 2013; 8(5): e64025.

Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZM, Pan LL, Chen Z, Han HW, et al. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *J Hepatol.* 2013; 59(3): 557-562.

Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes.* 2014; 63(2): 514-525.