

Received: 2014.06.25
Accepted: 2014.12.17
Published: 2015.02.21

Iryzyna – nowy mediator homeostazy energetycznej

Irisin – a new mediator of energy homeostasis

Katarzyna Pukajło, Katarzyna Kolackov, Łukasz Łaczmański, Jacek Daroszewski

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami. Uniwersytet Medyczny, Wrocław

Streszczenie

Mięśnie szkieletowe jako organ endokryny podczas aktywności fizycznej, wydzielają cząsteczki zwane miokinami, których ekspresja wpływa na metabolizm organizmu i komunikację między tkankami. Iryzyna – nowo odkryta adipomiokina jest fragmentem domeny zewnątrzkomórkowej białka FNDC5. Po uwolnieniu wiąże się z jeszcze nieodkrytym receptorem na powierzchni innych tkanek i w niesprecyzowanym mechanizmie indukuje proces konwersji białych adipocytów w beżową tkankę tłuszczową. Dotychczas wyróżniano u ssaków dwa rodzaje tkanki tłuszczowej – białą, pełniącą oprócz funkcji magazynującej także funkcję wydzielniczą oraz tkankę brunatną. Brunatna tkanka tłuszczowa, w związku z obecnością licznych mitochondriów i zdolnością rozpraszania energii w postaci ciepła (termogenezy bezdrzeniowej), przeciwdziała otyłości i chorobom z nią związanym. Odkrycie tkanki tłuszczowej beżowej, która budową i funkcją przypomina tkankę brunatną oraz potencjalna możliwość modyfikacji jej ilości przez czynniki zewnętrzne stało się w ostatnich latach jednym z głównych aspektów badań nad biologią tkanki tłuszczowej.

Słowa kluczowe: iryzyna • metabolizm • brunatna tkanka tłuszczowa • biała tkanka tłuszczowa • beżowa tkanka tłuszczowa • otyłość • termogeneza bezdrzeniowa

Summary

Skeletal muscles as an active hormonal compartment in the response of physical activity secrete substances named myokines capable of modulating metabolic processes. Myokines take part in communication between muscles and other tissues. Irisin (Ir) – a newly discovered adipomyokine – is cleaved and secreted to the circulation from a fibronectin type III domain containing protein 5 (FNDC5). The mechanism of Ir action has not been described precisely, and receptors for the molecule are not defined yet, but it has been proposed to promote browning of white adipose tissue into beige fat cells. To date we have distinguished two types of adipose tissue in mammals – white, which not only functions as a store of energy but also can play a pro-inflammatory role (secreting adipokines), and brown adipose tissue. Brown adipose tissue has a high mitochondrial content and can dissipate chemical energy in the form of heat (nonshivering thermogenesis). It plays a natural antiobesity role and protects against obesity-related diseases. The development of beige adipose tissue, which in its structure and function is similar to brown adipose tissue, and the possibility to modify its amount through some external factors, are nowadays among the most important targets of research on fat cell biology.

Keywords: irisin • metabolism • brown adipose tissue • white adipose tissue • beige adipose tissue • obesity • nonshivering thermogenesis

Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1141097
Word count:	4934
Tables:	–
Figures:	1
References:	80

Adres autorki: lek. Katarzyna Pukajło, Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami. Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Pasteura 4; e-mail: katarzyna.pukajlo@gmail.com

WSTĘP

W związku z narastającym w ostatnich latach problemem otyłości i chorób związanych z insulinoopornością zintensyfikowano badania nad biologią tkanki tłuszczowej oraz nad czynnikami odpowiedzialnymi za utrzymanie homeostazy energetycznej, które w przyszłości mogłyby być rozważane, jako cel interwencji terapeutycznej.

Przez wiele lat wyróżniano dwa rodzaje tkanki tłuszczowej – białą (WAT – white adipose tissue) i brunatną (BAT – brown adipose tissue). Główną rolą WAT jest gromadzenie energii, natomiast BAT jest zaangażowana w procesy jej wydatkowania. Na podstawie ostatnich badań wysunięto hipotezę o istnieniu trzeciego rodzaju tkanki tłuszczowej – beżowej („beige” lub „brite” beige-in-white), która budową i funkcją przypomina BAT wywodząc się jednak z innej komórki prekursorowej [47,77].

BIAŁA TKANKA TŁUSZCZOWA

Ze względu na aktywność hormonalną, biała tkanka tłuszczowa jest ważnym narządem, odgrywającym w organizmie regulacyjne funkcje systemowe i lokalne (podporowe, izolacyjne, auto- i parakryne). Istotne różnice w aktywności metabolicznej tkanki tłuszczowej wynikają z wymogów fizjologicznych związanych z jej umiejscowieniem. Tkanekę tłuszczową białą tworzą komórki tłuszczowe (adipocyty) jednopęcherzykowe zbudowane z pojedynczej, centralnie położonej kropli tłuszczu, otoczonej siecią filamentów pośrednich, niewielką warstwą cytoplazmy i umiejscowionym brzeźnie jądrem komórkowym. Oprócz poznanych wcześniej funkcji magazynowych WAT wydziela cytokiny zwane adipokinami. Zwiększona zawartość WAT i tym samym wzrost wydzielania adipokin, wśród nich leptyny, rezystyny, IL-6, czynnika martwicy nowotworów (TNF- α), wisfastyny, waspiny, białka wiążącego retinol 4 (RBP-4), jest związana z rozwojem przewlekłego stanu zapalnego i rozwinięciem się insulinooporności, w której upatruje się jeden z głównych mechanizmów rozwoju m.in. cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, chorób układu sercowo-naczyniowego oraz chorób nowotworowych [41].

Fizjologia WAT jest przedmiotem licznych kompetentnych opracowań i jej omówienie przekracza ramy tego opracowania.

BRUNATNA TKANKA TŁUSZCZOWA

Przez wiele lat uważano, że brunatna tkanka tłuszczowa występuje jedynie u małych ssaków, a u ludzi zanika po okresie niemowlęcym. Prace ostatnich lat dowodzą jednak, że u osób dorosłych w pewnych warunkach, zwłaszcza w odpowiedzi na obniżenie temperatury otoczenia oraz stymulację beta-adrenergiczną, można stwierdzić obecność BAT głównie w okolicy okołonerkowej, nadobojczykowej, nasierdziejowej, międzyłopatkowej i przykręgosłupowej [37,71].

Brunatną tkanekę tłuszczową tworzą komórki tłuszczowe wielopęcherzykowe zawierające drobne krople tłuszczu, centralnie położone jądro, dobrze rozwiniętą sieć naczyń włosowatych oraz liczne mitochondria. W błonie wewnętrznej mitochondrialnej znajduje się białko rozprzegające (UCP1 – uncoupling protein 1, termogenina), wykorzystujące przezbłonowy gradient protonowy do wytwarzania ciepła – termogenezy (tzw. bezdrzeniowa termogeneza) [27]. Można przyjąć, że termogenina jest markerem BAT. Ciepło jest wytwarzane w procesie spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, a rozbudowana sieć naczyń krwionośnych umożliwia jego efektywne wytwarzanie. Już od wielu lat wiadomo, że istotną rolę w regulacji procesów metabolicznych w organizmie odgrywa układ sympatyczny za pośrednictwem receptorów β_3 rozmieszczonych wokół naczyń krwionośnych, a także na komórkach, głównie w BAT i w mniejszym stopniu WAT. BAT charakteryzuje się większą liczbą zakończeń adrenergicznych w porównaniu do WAT [64,76]. Przez aktywację układu współczulnego za pośrednictwem receptorów β_3 zwiększa się m.in. ekspresja UCP1. W wyniku stymulacji cykazy adenylationowej III (cAMP) dochodzi do aktywacji lipazy lipoproteinowej i lipolizy triglicerydów. Powstałe w tym procesie wolne kwasy tłuszczowe są utleniane w mitochondriach. Termogenina podczas procesu utleniania rozprzega gradient protonowy z wytworzeniem energii. Glukoza, jako źródło węgla do syntezy wolnych kwasów tłuszczowych jest swoistym substratem dla BAT [24,60].

Zdolność rozpraszania energii chemicznej w postaci ciepła sprawia, że BAT korzystnie wpływa na metabolizm, zapobiega hipotermii, a także otyłości i chorobom z nią związanym [61]. U gryzoni dieta prowadząca do nadmiernego odżywiania stymuluje aktywację tłuszczu bru-



natnego zapobiegając przyrostowi masy ciała. U transgenicznym myszy o fenotypie z wyłączeniem UCP1 zaobserwowano brak wzmoczonej termogenezy indukowanej dietą i wzrost masy ciała zwierząt [12]. Adipocyty brunatne, podobnie jak komórki WAT pełnią funkcję narządu endokrynnego. W mniejszym stopniu wydzielają adipokiny, m.in. leptynę, resystynę, adiponektynę, angiotensynę, IL-6, TNF- α , czynnik wzrostu fibroblastów 21 (FGF21) [73].

Różnicowanie tkanki tłuszczowej jest złożonym mechanizmem regulowanym na wielu poziomach. Receptory aktywowane przez proliferatory peroksydomów (PPAR α , δ , i γ) są czynnikami transkrypcyjnymi aktywowanymi ligandami, które należą do nadrodziny jądrowych receptorów hormonów [2]. PPARy są głównym regulatorem różnicowania i funkcji adipocytów, wpływającym bezpośrednio na geny biorące udział w gliceroneogenezie, absorpcji, syntezie i magazynowaniu lipidów oraz lipolizie regulują także wydzielanie adipocytokin [51,68]. W rozwoju brunatnych adipocytów niezbędne są cząsteczki dodatkowe: koaktywator receptorów proliferacji peroksydomów gamma-1 α (koaktywator PPARy – PGC-1 α), PGC-1 β i białko PRDM16 [48,57]. Dowodzi to odmiennego pochodzenia komórek tłuszczowych brunatnych i białych. Adipocyty brunatne wywodzą się ze wspólnej linii prekursorowej z komórkami mięśni szkieletowych – powstają z mioblastów. Decydującą rolę odgrywa białko PRDM16. Utrata PRDM16 w hodowlach preadipocytów brązowych uniemożliwia przekształcenia w komórki tłuszczu brązowego [56].

W warunkach eksperymentalnych, po ekspozycji myszy na niską temperaturę otoczenia (4°C) oraz po stymulacji β -adrenergicznej, obserwowano pojawienie się w obrębie WAT depozytów BAT z charakterystyczną dla niej znaczną liczbą mitochondriów i ekspresją termogeniny [31]. Na tej podstawie wysunięto hipotezę o istnieniu trzeciego rodzaju tkanki tłuszczowej – tzw. beżowej (beige, brite), której komórki progenitorowe są rozproszone wśród adipocytów białych, zapewne wchodząc w skład frakcji podporowo-naczyniowej WAT [61]. Charakterystyka molekularna oraz markery powierzchniowe beżowych adipocytów nie są jeszcze dokładnie poznane. Adipocyty beżowe mają minimalną podstawową ekspresję UCP1, a w odpowiednich warunkach otoczenia przyjmują wygląd i właściwości czynnościowe komórek BAT, czemu towarzyszy wzrost ekspresji UCP1 [77]. Mimo podobnych właściwości nie są tożsame z komórkami BAT. Niedawne dane sugerują istnienie klasycznego tłuszczu brunatnego wywodzącego się z linii komórkowej Myf5, a także UCP1-dodatnich komórek beżowych wywodzących się jednak z linii non-Myf5. Gen *Myf5* należący do rodziny białek MRFs (myogenic regulatory factors) jest głównym miogennym czynnikiem transkrypcyjnym, którego ekspresja jest ściśle związana z mioblastycznymi komórkami szkieletowymi. Komórki BAT i mięśni szkieletowych wywodzą się ze wspólnej komórki prekursorowej wykazującej ekspresję genu *Myf5* [56].

AKTYWNOŚĆ HORMONALNA MIĘŚNI SZKIELETOWYCH

Równocześnie do wzrostu zainteresowania endokrynną funkcją tkanki tłuszczowej podjęto badania nad rolą mięśni szkieletowych w utrzymaniu homeostazy metabolicznej organizmu. Korzystny wpływ aktywności fizycznej na poprawę wytrzymałości mięśni, większego zużyczenia kalorii i zmniejszenia się ilości tkanki tłuszczowej udowodniono wielokrotnie [20]. Najistotniejszy jest związek aktywności fizycznej z poprawą insulinooporności tkanek i zmniejszonym ryzykiem zachorowania na choroby przewlekłe związane z insulinoopornością. Uwzględniając systemowy wpływ aktywności fizycznej na tkanki zasugerowano istnienie cząsteczek wydzielanych przez kurczące się mięśnie szkieletowe, nazywając je miokinami [46]. Miokiny wydzielane podczas skurczu mięśni, to m.in. białko związane z angiopoetyną 4 (ANGPTL4) [26], czynnik wzrostu fibroblastów 21 (FGF21) [78], IL-6 [42,43], IL-7, 15 [16,38]. Kurczące się mięśnie wydzielają także mionektynę [58], miostatynę (MSTN) [18], czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) [19], folistatynę, iryzynę (Ir) i wiele innych.

Miostatyna należąca do rodziny transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β) jest głównym regulatorem rozwoju mięśni. Uwalniana z mięśni MSTN może działać miejscowo i systemowo przez receptory aktywiny typu II A. Zasadniczym działaniem biologicznym MSTN jest hamowanie proliferacji mioblastów. Genetycznie zmniejszona ekspresja miostatyny wpływa na powstawanie fenotypów z nadmiernym rozwojem mięśni [36]. Ekspresja MSTN ma związek z nieprawidłową gospodarką węglowodanową, insulinoopornością [18]. Zarówno przewlekłe, jak i krótkotrwałe ćwiczenia fizyczne zmniejszają stężenie miostatyny w mięśniach i w surowicy krwi [18]. Ponadto udowodniono, że zmniejszone stężenie MSTN obniża zawartość tłuszczu i poprawia metabolizm glukozy [30]. Folistatyna przez wiązanie się z miostatyną i aktywiną A hamuje ich działania [30]. W modelach mysich nadekspresja folistatyny powoduje znaczący wzrost masy mięśni szkieletowych [35].

Mimo wciąż rosnącej listy miokin wiedza na temat tej interesującej z klinicznego punktu widzenia, grupy białek regulatorowych związanych z insulinoopornością i chorobami z nią związanych jest wciąż niewystarczająca.

IRYZYNA - BIOLOGIA I BADANIA EKSPERYMENTALNE

Iryzyna jest nowo odkrytą adipomiokiną będącą przedmiotem badań, głównie jej roli w procesach związanych z insulinoopornością. Jest fragmentem domeny zewnątrzkomórkowej białka FNDC5 (znanego również jako FRCP2 i PeP). Białko FNDC5 zawiera 29-aminokwasowy (aa) peptyd sygnałowy, 94aa. motyw fibronektynowy typu III- FNIII (aminokwasy 34-124) oraz 28 aminokwasów nieznannej struktury i funkcji (gdzie znajduje się miejsce odcięcia iryzyny), domenę transbłonową (19 aa) i domenę cytoplazmatyczną składającą się z 39aa. Białko FNDC5 jest kodowane u ludzi przez gen *FNDC5*, umiejscow-

wiony na chromosomie 1 w pozycji 35.1 (1p35.1). Gen *FNDC5* składa się z 6 eksonów i 5 intronów, obejmujących długość 8.47 kbp [62]. Masa molekularna białka *FNDC5* jest oszacowana na 20-32 kDa. Różnice masy molekularnej są związane z obróbką potranslacyjną (glikozylacją). Masa molekularna Ir, która powstaje po odcięciu od *FNDC5* szacowana jest na 12 kDa (fragment o długości 112-123 aminokwasów, reprezentowany przez aminokwasy 32-143 białka *FNDC5*) [3,52]. Dotychczasowe obserwacje wskazywały na ścisły konserwatyzm iryzyny między gatunkami ssaków, tj. szczurów, myszy, gibbonów, goryli. Jednak najnowsze badania wykazały obecność mutacji w obrębie kodonu startowego genu ludzkiego *FNDC5*. W miejscu kodonu ATG kodującego metioninę występuje kodon ATA kodujący izoleucynę [50]. Chociaż jest to niestandardowy kodon startowy wciąż może powstawać *FNDC5*, które następnie proteolitycznie uwalnia Ir [50].

Mimo prowadzonych intensywnych badań nad Ir jej receptor komórkowy pozostaje nieznan. Ze względu na szybki czas działania Ir (około 20 min) obserwowany w badaniach eksperymentalnych sugerowane jest istnienie receptora powierzchniowego [3]. Zidentyfikowanie receptora Ir będzie istotne w zrozumieniu jej mechanizmu w fizjologii.

Ir jest uwalniana z *FNDC5* pod wpływem aktywności fizycznej oraz stymulacji PGC-1 α – jednej z najistotniejszych cząsteczek wpływających na metabolizm energetyczny. Wzrostowi ekspresji PGC-1 α towarzyszy biogeneza mitochondriów, wzrasta zależny od insuliny wychwyty glukozy, a także nasila się tworzenie połączeń nerwowo-mięśniowych oraz dochodzi do stymulacji angiogenezy [3,14,32,54]. Ekspresja PGC-1 α odgrywa zatem decydującą rolę w utrzymaniu węglowodanowej, lipidowej i energetycznej homeostazy organizmu [48]. W badaniach na modelach zwierzęcych zwiększona ekspresja PGC-1 α wpływa prewencyjnie na związek z wiekiem ubytek tkanki mięśniowej i kostnej, a także ogólnoustrojowy, przewlekły stan zapalny i insulinooporność [75]. U myszy z transgeniczną zwiększoną ekspresją PGC-1 α stwierdzono większą ekspresję *FNDC5* w porównaniu ze szczepami dzikimi [3]. U otyłych myszy, którym zaaplikowano wektory adenowirusowe z pełną ekspresją *FNDC5*, obserwowano 3-4 razy wyższe stężenie Ir w surowicy w porównaniu z grupą kontrolną. Wykazano, że niewielki wzrost stężenia Ir indukuje brązowienie WAT, z towarzyszącym wzrostem ekspresji UCP1 [3]. Większa ekspresja Ir w sposób istotny wpływa na poprawę tolerancji glukozy i obniżenie stężenia insuliny na czczo u myszy. Zwiększanie stężenia PGC-1 α w komórkach mięśniowych pobudza ekspresję *FNDC5*. Ponadto proces brązowienia adipocytów jest indukowany także *in vitro* przez nadekspresję PGC-1 α [3]. Ir jako produkt powstający po odcięciu od transbłonowego białka *FNDC5* jest obecna w mięśniach szkieletowych i przede wszystkim w przestrzeni zewnątrzkomórkowej [4].

W badaniu na modelach szczurzych nie stwierdzono różnic w stężeniu PGC-1 α w próbkach mięśni szkieletowych

i tkanki tłuszczowej. Po tygodniu ćwiczeń fizycznych zaobserwowano wzrost wydzielania *FNDC5* i iryzyny z tkanki tłuszczowej [52]. Wydzielanie Ir zarówno przez tkankę mięśniową jak i tłuszczową sprawia, że białko to traktowane jest obecnie jako adipomiokina.

IRYZYNA W WARUNKACH AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ

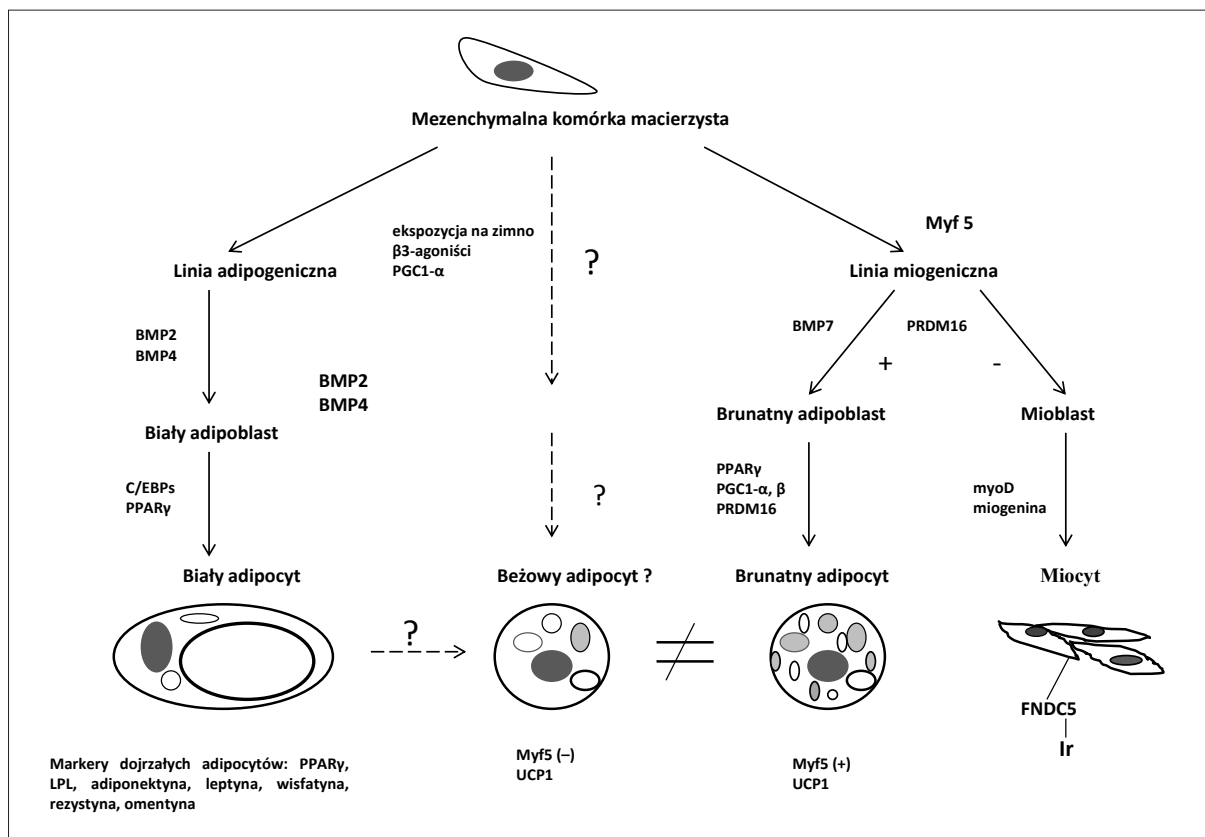
Aktywność fizyczna jest udowodnionym czynnikiem zmniejszającym zagrożenie rozwiniecia się cukrzycy typu 2, a jej utrzymanie jest niezależnym elementem postępowania terapeutycznego [39,66,79]. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że Ir poprawia ogólnoustrojowy metabolizm przez wzrost wydatkowania energii. Duże nadzieje wiąże się z poznawaniem roli Ir w procesach metabolicznych w związku z możliwym wzrostem stężenia krążącej Ir przez ćwiczenia fizyczne oraz z jej wpływem na proces transdiferencjacji WAT [72].

Dotąd przeprowadzono badania w kilku dużych, niezależnych grupach [28,40,45]. Korzystny wpływ aktywności fizycznej oraz PGC-1 α na wzrost stężenia mRNA *FNDC5* w badanych biopsjach mięśni zaobserwowano u mężczyzn w średnim wieku po 10 tygodniach ciągłych ćwiczeń fizycznych. Wydaje się, że na wydzielanie Ir ma wpływ stopień wytrenowania i wiek pacjentów [3].

Wzrost ekspresji genu *FNDC5* zaobserwowano w dobrze wytrenowanej, mieszanej grupie kobiet i mężczyzn w starszym wieku po 26 tygodniach wzmożonej aktywności fizycznej (2 razy w tygodniu) w porównaniu do grupy osób młodszych, podczas gdy nie stwierdzono takiej zależności u młodych mężczyzn po 6 tygodniach intensywnych ćwiczeń (brak wzrostu stężenia mRNA *FNDC5* w mięśniach). W zróżnicowanej grupie badanych (wiek 20-80 lat, mężczyźni i kobiety) po 20 tygodniach stałych ćwiczeń nie stwierdzono zmian w ekspresji genu *FNDC5* w biopsjach mięśni [67]. Nie tylko intensywność, ale także rodzaj treningu ma wpływ na stężenie Ir w surowicy krwi i miocytach [23]. Opisano związek między stężeniem Ir a zawartością metabolitów mięśniowych (m. in. ATP) u młodych mężczyzn (w wieku około 20 lat), uprawiających sprint przed i po intensywnym treningu fizycznym. Po intensywnych ćwiczeniach, kiedy znacząco spada poziom ATP w mięśniach, wzrasta stężenie Ir w surowicy krwi. W tej samej grupie pacjentów po trwających 8 tygodni umiarkowanych ćwiczeniach stężenia Ir i ATP pozostają niezmiennie [23]. Na tej podstawie wysunięto hipotezę stymulującego działania obniżonego stężenia ATP w mięśniach na wydzielanie Ir [23]. Może to sugerować udział tej cząsteczki w regulacji aktywności kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK), będącej wewnątrzkomórkowym czujnikiem bilansu energetycznego reagującym na niewielkie nawet zmniejszenie proporcji ATP/AMP. Jak dotąd jednak brak jest badań potwierdzających tę hipotezę.

Z powyższymi obserwacjami wiąże się doniesienie o wzroście stężenia Ir w mieszanej grupie osób, w wieku 18-35 r.ż., podczas (w 54 min) trwającego 90 min treningu aerobowego, czego nie obserwowano tuż po zakończo-





Ryc. 1. Schemat pochodzenia i rozwoju adipocytów białych, brązowych i beżowych; C/EBP – białko wiążące się z sekwencją CCAAT; LPL – lipaza lipoproteinowa; Myf 5, myoD, miogenina - miogenne czynniki transkrypcyjne. Adipoblasty pod wpływem białek morfogenetycznych kości (BMP2, BMP4) różnicują się do białych pre-adipocytów, a następnie białych adipocytów. Podczas różnicowania białych adipocytów na ich powierzchni zwiększa się ekspresja PPARy. Prekursory miogeniczne pod wpływem białka morfogenetycznego kości (BMP7) różnicują się do brązowych preadipocytów. Podczas powstawania brązowych adipocytów zwiększa się ekspresja PPARy, UCP-1 oraz PGC1α. W procesach tych istotną rolę odgrywa PRDM16, które blokuje różnicowanie się komórek prekursorowych do miocytów. Znakami „?” zaznaczono hipotetyczne miejsca działania iryzyny

nych ćwiczeniach i w 20 min później [28]. U mężczyzn w średnim wieku (około 40 lat) stwierdzono wzrost stężenia Ir w ślinie po 45 min biegu, nie obserwując jednocześnie jej wzrostu w surowicy krwi [1]. Badania nad wpływem intensywnych i stałych ćwiczeń u osób początkowo niewytrenowanych i następnie po 12 tygodniach umiarkowanych ćwiczeń fizycznych w grupie osób ze stanem przedcukrzycowym i otyłych oraz w grupie kontrolnej [40] wykazały wzrost stężenia mRNA PGC-1α po ćwiczeniach fizycznych krótkich i intensywnych zarówno u niewytrenowanych, jak i po 12-tygodniowym treningu. U osób otyłych i ze stanem przedcukrzycowym oznaczane poziomy mRNA PGC-1α po ćwiczeniach przewlekłych były wyższe niż w grupie kontrolnej. Jednocześnie przewlekły trening powodował wzrost ekspresji mięśniowej FNDC5, szczególnie wyrażony u osób w stanie przedcukrzycowym. Nie stwierdzono natomiast wpływu intensywnych ćwiczeń fizycznych na wzrost FNDC5. Ilość mRNA PGC-1α była związana z ekspresją FNDC5 przed i po wysiłku fizycznym przewlekłym. Stężenie Ir w tej grupie badanych wzrastało tuż po intensywnych ćwiczeniach fizycznych (niezależnie od czasu trwania badania), istotność statystyczną wykazano jedynie w grupie osób

ze stanem przedcukrzycowym po 12 tygodniach treningu. W badaniu tym nie stwierdzono wpływu długotrwałych ćwiczeń fizycznych na stężenie krążącej Ir, a także podkreślono brak wyniku treningu na proces brązowienia tkanki tłuszczowej podskórnej [40]. Wpływ aktywności fizycznej na stężenie Ir nie jest więc jednoznaczny. Nie zaobserwowano wzrostu stężenia Ir podczas aktywności aerobowej i po intensywnych wytrzymałościowych ćwiczeniach po 6 miesiącach stałego treningu [17]. Brak znaczącej różnicy we wzroście stężenia Ir w surowicy krwi i mięśniowej mRNA FNDC5 oraz PGC-1α podczas różnych form aktywności fizycznej wysuwa podejrzenie o istnieniu bardziej złożonych mechanizmów regulacyjnych [45]. Na podstawie dotychczasowych badań okazuje się, że różnice w stężeniach Ir w odpowiedzi na ćwiczenia fizyczne mogą odzwierciedlać status energetyczny mięśni po wysiłku. Udowodniono, że w sytuacji kiedy występuje większe zapotrzebowanie energetyczne (np. u osób mniej wysportowanych) stężenia Ir znacząco wzrastają podczas ćwiczeń, a u osób trenujących regularnie wzrost ten jest mniej zauważalny [23]. Zwiększone stężenie Ir w odpowiedzi na intensywny trening zaobserwowano także w badaniach na modelach mysich [3,4].

W związku z udowodnionym korzystnym wpływem aktywności fizycznej na wydzielane folistatyny [15,69], a także danymi na temat wzrostu stężenia Ir po intensywnych ćwiczeniach fizycznych [23,59] szukano związku między tymi dwoma miokininami. Opisano dodatnią korelację FST i Ir w tkankach oraz we krwi u młodych, zdrowych mężczyzn oraz u mężczyzn otyłych i kobiet [69]. Udowodniono istnienie ścisłego związku Ir z miostatyną [59]. Oprócz regulowania masy mięśni szkieletowych miostatyna może także wpływać na metabolizm i insulinowrażliwość [21]. U transgenicznych myszy z wyłączeniem genu miostatyny (*MSTN*^{-/-}) zaobserwowano zwiększenie masy mięśniowej i redukcję masy tłuszczowej, co było związane ze wzrostem aktywacji sygnalizacji kaskady AMPK, PGC1 α i FNDC5 [59]". Mimo niedostatecznie zbadanego wpływu Ir na rozwój mięśni i metabolizm adipocytów stwierdzono zwiększone stężenie Ir i mRNA FNDC5 podczas różnicowania mięśni. Podaż Ir znacząco zwiększyła stężenie IGF-1, a zmniejszyła ekspresję genu *MSTN* [22].

IRYZYNA A SKŁADNIKI ZESPOŁU METABOLICZNEGO

W związku z przypuszczalnym pozytywnym wpływem Ir na profil metaboliczny organizmu istotnym aspektem badań nad Ir jest jej udział w składnikach zespołu metabolicznego (MS - metabolic syndrome), w tym związek z masą ciała oraz zawartością i dystrybucją tkanki tłuszczowej. Opisano zmniejszone jej stężenie u osób z nadwagą i otyłych w stosunku do osób z prawidłową masą ciała [23]. Przedstawiono negatywną korelację stężenia mRNA FNDC5 w tkance tłuszczowej z BMI (body mass index), a także zmniejszoną ekspresję genu *FNDC5* w mięśniach szkieletowych u osób otyłych i z cukrzycą typu 2 [34]. Obserwowano ponadto obniżone stężenie Ir u pacjentów z cukrzycą typu 2 [7,33]. Niższe stężenie tej adipomiokiny, a także zmniejszona ekspresja genu *FNDC5* w tkance tłuszczowej i mięśniach osób otyłych oraz z cukrzycą typu 2, sugeruje utratę przez osoby z zaburzeniami metabolicznymi możliwości kompensacyjnych związanych z brunatną tkanką tłuszczową [34]. Ponadto niższe stężenie Ir u pacjentów z cukrzycą typu 2 i negatywny związek z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 wskazuje na istotne jej powiązanie z nietolerancją glukozy i cukrzycą typu 2 [7]. W związku z mniejszym stężeniem Ir i niższą ekspresją genu *FNDC5* w tkance tłuszczowej i mięśniowej u osób otyłych oraz z cukrzycą typu 2, czyli hipotetyczną utratą przez nich możliwości związanych z transdycferencją tkanki tłuszczowej, pacjenci ci wydają się grupą, która potencjalnie czerpałaby największe korzyści z terapii opartej na działaniu Ir.

Interesujące jest stwierdzenie dodatniego związku Ir z parametrami zespołu metabolicznego, m.in. BMI. U zdrowych osób ze zróżnicowaną masą ciała, opisano pozytywny związek mięśniowej ekspresji genu *FNDC5* z BMI. Ponadto stwierdzono zmniejszenie się stężenia Ir 6 miesięcy po operacji bariatrycznej u chorych ze skrajną otyłością, kiedy to BMI, stężenie insuliny, a także beztłuszczowa masa ciała uległy redukcji. Wykazano rów-

nież, że związany z wiekiem ubytek masy mięśniowej koreluje z obniżeniem stężenia badanej adipomiokiny we krwi. Jednocześnie stwierdzono pozytywny związek Ir z obwodem bicepsa będącego markerem ogólnej masy mięśniowej [23]. Stężenie Ir wykazało dodatni związek także z innymi parametrami zespołu metabolicznego: z ciśnieniem skurczowym, a także ze stężeniem glukozy na czczo i stężeniem triglicerydów [44]. W grupie osób chorujących na anoreksję stwierdzono niższe stężenie Ir w stosunku do osób z prawidłowym BMI i skrajnie otyłych (BMI>40 kg/m²) nie obserwując natomiast różnicy między grupą osób z prawidłową masą ciała i grupą skrajnie otyłych [63]. Wykazano także pozytywną korelację stężenia Ir ze stężeniem insuliny, masą tkanki tłuszczowej i beztłuszczową masą ciała [63]. Zwiększone jej stężenie było związane z markerami otyłości (BMI, masą ciała, obwodem talii, masą tłuszczową). Zaobserwowano zmniejszenie się stężenia Ir po 8 tygodniach stosowania diety i redukcji masy ciała i powrót do stężenia wyjściowego po odzyskaniu należytnej masy ciała. Ponadto stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie Ir u mężczyzn w porównaniu z kobietami [8]. W badanej przez nasz zespół grupie kobiet z PCOS wykazano istotną statystycznie korelację Ir z parametrami zespołu metabolicznego – obwodem talii oraz wskaźnikiem talia-biodro. Stężenie Ir było także dodatnio związane z parametrami insulinoporności. Mimo braku związku nowo odkrytej miokiny ze stężeniem triglicerydów odnotowano dodatnią korelację jej stężenia z cholesterolem LDL [49]. Na podstawie wyników powyższych badań, podwyższonego stężenia iryzyny u osób spełniających kryteria MS wysunięto hipotezę o odpowiedzi adaptacyjnej i zjawiska oporności na Ir, podobnie jak w dobrze poznanej oporności na leptynę [44].

PATOFIZJOLOGIA IRYZYNY U LUDZI

W badaniu przeprowadzonym wśród zdrowych kobiet wykazano pozytywny związek stężenia Ir m.in. z greliną i insulinopodobnym czynnikiem wzrostu (IGF-1), co może sugerować wpływ hormonu wzrostu (GH) na wydzielanie Ir przez zwiększanie masy mięśniowej [23]. Grelina i IGF-1 wydają się dodatkowymi czynnikami predykcijnymi stężenia krążącej Ir. Grelina stymulując uwalnianie GH wpływa na wzrost i masę mięśniową [70]. Stężenie testosteronu i estradiolu – czynników, które także wpływają korzystnie na profil mięśniowy [5], było również oznaczane w związku z badaniami nad Ir. W grupie kobiet w średnim wieku wykazano dodatnią korelację estradiolu ze stężeniem krążącej Ir, co wiązano ze zwiększoną masą mięśniową [23]. Ponadto, zmieniające się z wiekiem stężenie Ir może być związane z obniżaniem się stężenia estradiolu i tym samym masy mięśniowej [5]. Pozytywna korelacja poziomu Ir ze stężeniem glukozy, cholesterolu całkowitego i GH, czyli parametrami wykazującymi zaburzenia homeostazy energetycznej, może potwierdzać kompensującą rolę Ir w odpowiedzi na pogarszający się metabolizm lipidów i węglowodanów lub istnienia zjawiska oporności na iryzynę [23,44].



Próbując zgłębić funkcję Ir i potencjalne korzyści, jakie może wywołać egzogenne jej podawanie, oznaczana była w różnych patologicznych stanach organizmu. W grupie osób z przewlekłą chorobą nerek (PChN), gdzie brak równowagi metabolicznej jest istotny, zaobserwowano niższe stężenia Ir [74]. Niższe średnie stężenie Ir skorygowane z płcią, wiekiem i BMI stwierdzono także w innym badaniu u pacjentów z PChN. Najniższe stężenie Ir obserwowano u pacjentów z PChN w jej krańcowym stadium. W tej grupie chorych stężenie Ir było związane z parametrami zespołu metabolicznego – ciśnieniem tętniczym, nieprawidłową tolerancją glukozy i dyslipidemią [10]. W związku z danymi na temat wpływu adipokin i insulinooporności na rozwój niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD) spróbowano również oszacować korelację iryzyny z NAFLD [80]. W badaniu przeprowadzonym w Chinach w dużej populacji otyłych osób stwierdzono istotne statystycznie obniżone stężenie Ir u osób otyłych z NAFLD. Wraz ze wzrostem stężenia triglicerydów stopniowo zmniejszało się stężenie Ir [80]. Wśród pacjentów z potwierdzoną w biopsji wątroby NAFLD stężenie Ir było istotnie niższe niż w grupie kontrolnej. Stężenie krążącej Ir wykazywało pozytywną korelację z zapaleniem żyły wrotnej [80]. Badania przeprowadzone przez nasz zespół w grupie PCOS wykazały istotny statystycznie związek między stężeniem Ir i NAFLD u pacjentek z PCOS i w grupie kontrolnej [49]. U mężczyzn w wieku 50-80 lat cierpiących na niewydolność serca wykazano większą ekspresję FNDC5 w biopsjach mięśni u osób z dużą wydolnością aerobową w porównaniu do osób z niską wydolnością [29].

ROLA IRYZYNY W UKŁADZIE NERWOWYM

W związku z wykryciem iryzyny i FNDC5 w komórkach Purkiniego mózdzku gryzoni wzrosło zainteresowanie potencjalną rolą FNDC5 i Ir w ośrodkowym układzie nerwowym. W eksperymentalnych modelach mysich leczenie Ir zwiększa o około 70% liczbę komórek nerwowych hipokampa [25]. Ze względu na ścisły związek rejonu hipokampa z chorobą Alzheimera oraz z udowodnionym korzystnym wpływem ćwiczeń fizycznych na przebieg choroby Ir jako element łączący aktywność fizyczną i chorobą Alzheimera jest brana pod uwagę jako cel terapeutyczny [6]. Obecność immunoreaktywnej Ir stwierdzono również w obszarach jąder przedsińkowych i w rdzeniu przedłużonym u zwierząt. Komórki Purkiniego w mózdzku zawierają enzym konwertujący kwas glutaminianowy do kwasu γ -aminomasłowego (GABA) – dekarboksylazę kwasu glutaminianowego (GAD). GAD można traktować jako biomarker komórek zawierających GABA. W mózdkach mysich i szczurzych wszystkie komórki irIRN (immunoreaktywne) są GAD-dodatnie. Około 94% komórek GAD wydzielają irIRN [9]. Ir wydzielana przez mięśnie szkieletowe mogłaby wpływać na ośrodkowy układ nerwowy przez struktury niechronione przez barierę krew-mózg oraz przez dostęp do mózgu w związku z uszkodzeniami bariery krew-mózg związane z wytwarzaniem przez mięśnie szkieletowe cytokin (np. TNF- α). TNF- α jest głównym

czynnikiem wyzwalającym wytwarzanie IL-6 przez różne tkanki. TNF- α oraz IL-6 mają istotne znaczenie w regulacji wytwarzania białek ostrej fazy, które są związane z czynnikami ryzyka rozwoju miażdżycy (fibrynogen, czynnik VIII). Cytokiny te wpływają na metabolizm tłuszczów bezpośrednio w miejscach uszkodzeń oraz w miejscach odległych, przyczyniając się do uszkodzeń bariery krew-mózg i chorób serca oraz neurodegeneracyjnych [9]. W związku z wpływem cytokin na barierę mózgową jest możliwe, w pewnych warunkach (np. podczas ćwiczeń fizycznych), wywoływanie modulującego wpływu miokin, np. iryzyny na tkankę mózgową, jednak aby dokładnie wyjaśnić te zjawiska, niezbędne są dalsze badania.

WĄTPLIWOŚCI DO ROZWIĄZANIA

Publikacja Boströma w *Nature* w 2012 r. o odkryciu iryzyny i jej przepuszczalnej roli metabolicznej zapoczątkowała lawinę publikacji o badaniach przeprowadzanych w różnych grupach pacjentów. O ile jednak wyniki prac na gryzoniach wydają się spójne, doniesienia kliniczne różnią się zarówno z zakresie wyników, jak i wniosków dotyczących fizjologicznego działania Ir. Wydaje się, że rozbieżności te mogą wynikać z co najmniej kilku źródeł. Obecnie dostępnych jest kilka komercyjnych zestawów ELISA wykorzystujących różne przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw odmiennym epitopom FNDC5/iryzyny. Wykazano różnice między tymi zestawami dotyczące zarówno pojedynczych wartości oznaczeń, jak i ich zakresu [52]. Użycie różnych przeciwciał może być przyczyną odmiennych obserwacji w różnych badaniach i trudności w interpretacji wyników.

Znaczne różnice między wynikami badań eksperymentalnych na myszach i obserwacjami u ludzi mogą wynikać z opisywanej wcześniej odmienności ludzkiej i mysiej budowy kodonu startowego genu FNDC5. Przyszłe badania powinny wyjaśnić czy niezgodność ta wpływa na proces transkrypcji i na odmienności antygenowe i czynnościowe iryzyny mysiej i ludzkiej.

Uznanie Ir za hormon pozostaje nadal sprawą otwartą i będzie ściśle związane z odkryciem jej receptora, którego umiejscowienie błonowe sugerował Boström [3]. Wykazana niedawno zdolność Ir do tworzenia dimerów, mogącej być istotną w interakcji receptor-ligand, potwierdza słuszność tej hipotezy [55]. Wysuwane są jednak sugestie, że Ir nie jest krążącym hormonem peptydowym, lecz białkiem związanym z błoną komórkową [11]. Poznanie receptora Ir będzie miało przełomowe znaczenie dla poznania fizjologicznej roli tego peptydu.

Nazwa iryzyny pochodzi od imienia bogini Iris, która w mitologii greckiej pełniła funkcję posłanki bogów olimpijskich. Nie wykonywała poleceń bogów, a jedynie je oznajmiała. Miała także zdolność rozpinania tęczy łączącej Niebo i Ziemię, symbolizującej więź między nimi. Zapewne badania najbliższych lat wyjaśnią, czy ta alegoria właściwie oddaje fizjologiczną rolę iryzyny.

PIŚMIENICTWO

- [1] Aydin S., Aydin S., Kuloglu T., Yilmaz M., Kalayci M., Sahin I., Cicek D.: 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
- [2] Boitier E., Gautier J.C., Roberts R.: Advances in understanding the regulation of apoptosis and mitosis by peroxisome-proliferator activated receptors in pre-clinical models: relevance for human health and disease. *Comp. Hepatol.*, 2003; 2: 3
- [3] Boström P., Wu J., Jedrychowski M.P., Korde A., Ye L., Lo J.C., Rasbach K.A., Boström E.A., Choi J.H., Long J.Z., Kajimura S., Zingaretti M.C., Vind B.F., Tu H., Cinti S., Højlund K., Gygi S.P., Spiegelman B.M.: A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 2012; 481: 463-468
- [4] Brenmoehl J., Albrecht E., Komolka K., Schering L., Langhammer M., Hoeflich A., Maak S.: Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise. *Int. J. Biol. Sci.*, 2014; 10: 338-349
- [5] Brown M.: Skeletal muscle and bone: effect of sex steroids and aging. *Adv. Physiol. Educ.*, 2008; 32: 120-126
- [6] Buchman A.S., Boyle P.A., Yu L., Shah R.C., Wilson R.S., Bennett D.A.: Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*, 2012; 78: 1323-1329
- [7] Choi Y.K., Kim M.K., Bae K.H., Seo H.A., Jeong J.Y., Lee W.K., Kim J.G., Lee I.K., Park K.G.: Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2013; 100: 96-101
- [8] Crujeiras A.B., Pardo M., Arturo R.R., Navas-Carretero S., Zulet M.A., Martínez J.A., Casanueva F.F.: Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *Am. J. Hum. Biol.*, 2014; 26: 198-207
- [9] Dun S.L., Lyu R.M., Chen Y.H., Chang J.K., Luo J.J., Dun N.J.: Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience*, 2013; 240: 155-162
- [10] Ebert T., Focke D., Petroff D., Wurst U., Richter J., Bachmann A., Lössner U., Kralisch S., Kratzsch J., Beige J., Bast I., Anders M., Blüher M., Stumvoll M., Fasshauer M.: Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur. J. Endocrinol.*, 2014; 170: 501-506
- [11] Erickson H.P.: Irisin and FNDC5 in retrospect: An exercise hormone or a transmembrane receptor? *Adipocyte*, 2013; 2: 289-293
- [12] Feldmann H.M., Golozoubova V., Cannon B., Nedergaard J.: UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. *Cell Metab.*, 2009; 9: 203-209
- [13] Ferrer-Martínez A., Ruiz-Lozano P., Chien K.R.: Mouse PeP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development. *Dev. Dyn.*, 2002; 224: 154-167
- [14] Handschin C., Spiegelman B.M.: Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 coactivators, energy homeostasis, and metabolism. *Endocr. Rev.*, 2006; 27: 728-735
- [15] Hansen J., Brandt C., Nielsen A.R., Hojman P., Whitham M., Febrario M.A., Pedersen B.K., Plomgaard P.: Exercise induces a marked increase in plasma follistatin: evidence that follistatin is a contraction-induced hepatokine. *Endocrinology*, 2011; 152: 164-171
- [16] Haugen F., Norheim F., Lian H., Wensaas A.J., Dueland S., Berg O., Funderud A., Skålhegg B.S., Raastad T., Drevon C.A.: IL-7 is expressed and secreted by human skeletal muscle cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2010; 298: C807-C816
- [17] Hecksteden A., Wegmann M., Steffen A., Kraushaar J., Morsch A., Ruppenthal S., Kaestner L., Meyer T.: Irisin and exercise training in humans - results from a randomized controlled training trial. *BMC Med.*, 2013; 11: 235
- [18] Hittel D.S., Axelson M., Sarna N., Shearer J., Huffman K.M., Kraus W.E.: Myostatin decreases with aerobic exercise and associates with insulin resistance. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2010; 42: 2023-2029
- [19] Høier B., Olsen K., Nyberg M., Bangsbo J., Hellsten Y.: Contraction-induced secretion of VEGF from skeletal muscle cells is mediated by adenosine. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2010; 299: H857-H862
- [20] Holloszy J.O., Coyle E.F.: Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J. Appl. Physiol.*, 1984; 56: 831-838
- [21] Huang Z., Chen X., Chen D.: Myostatin: a novel insight into its role in metabolism, signal pathways, and expression regulation. *Cell. Signal.*, 2011; 23: 1441-1446
- [22] Huh J.Y., Dincer F., Mesfum E., Mantzoros C.S.: Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int. J. Obes.*, 2014; 38: 1538-1544
- [23] Huh J.Y., Panagiotou G., Mougios V., Brinkoetter M., Vamvini M.T., Schneider B.E., Mantzoros C.S.: FNDC5 and irisin in humans. I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*, 2012; 61: 1725-1738
- [24] Isler D., Hill H.P., Meier M.K.: Glucose metabolism in isolated brown adipocytes under β -adrenergic stimulation. Quantitative contribution of glucose to total thermogenesis. *Biochem. J.*, 1987; 245: 789-793
- [25] Jung K.H., Chu K., Lee S.T., Kim S.J., Sinn D.I., Kim S.U., Kim M., Roh J.K.: Granulocyte colony-stimulating factor stimulates neurogenesis via vascular endothelial growth factor with STAT activation. *Brain Res.*, 2006; 1073-1074: 190-201
- [26] Kersten S., Lichtenstein L., Steenbergen E., Mudde K., Hendriks H.F., Hesselink M.K., Schrauwen P., Müller M.: Caloric restriction and exercise increase plasma ANGPTL4 levels in humans via elevated free fatty acids. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2009; 29: 969-974
- [27] Klingenberg M.: Uncoupling protein - a useful energy dissipator. *J. Bioenerg. Biomembr.*, 1999; 31: 419-430
- [28] Kraemer R.R., Shockett P., Webb N.D., Shah U., Castracane V.D.: A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women. *Horm. Metab. Res.*, 2014; 46: 150-154
- [29] Lecker S.H., Zavin A., Cao P., Arena R., Allsup K., Daniels K.M., Joseph J., Schulze P.C., Forman D.E.: Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circ. Heart Fail*, 2012; 5: 812-818
- [30] Lee S.J., Lee Y.S., Zimmers T.A., Soleimani A., Matzuk M.M., Tsuchida K., Cohn R.D., Barton E.R.: Regulation of muscle mass by follistatin and activins. *Mol. Endocrinol.*, 2010; 24: 1998-2008
- [31] Lim S., Honek J., Xue Y., Seki T., Cao Z., Andersson P., Yang X., Hosaka K., Cao Y.: Cold-induced activation of brown adipose tissue and adipose angiogenesis in mice. *Nat. Protoc.*, 2012; 7: 606-615
- [32] Lin J., Wu H., Tarr P.T., Zhang C.Y., Wu Z., Boss O., Michael L.F., Puigserver P., Isotani E., Olson E.N., Lowell B.B., Bassel-Duby R., Spiegelman B.M.: Transcriptional co-activator PGC-1 α drives the formation of slow-twitch muscle fibres. *Nature*, 2002; 418: 797-801



- [33] Liu J.J., Wong M.D.S., Toy W.C., Tan C.S., Liu S., Ng X.W., Tavintharan S., Sum C.F., Lim S.C.: Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications*, 2013; 27: 365-369
- [34] Moreno-Navarrete J.M., Ortega F., Serrano M., Guerra E., Pardo G., Tinahones F., Ricart W., Fernández-Real J.M.: Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013; 98: E769-E778
- [35] Moustakas A., Heldin C.H.: The regulation of TGF β signal transduction. *Development*, 2009; 136: 3699-3714
- [36] Mukherjee A., Sidis Y., Mahan A., Raheer M.J., Xia Y., Rosen E.D., Bloch K.D., Thomas M.K., Schneyer A.L.: FSTL3 deletion reveals roles for TGF- β family ligands in glucose and fat homeostasis in adults. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 1348-1353
- [37] Nedergaard J., Bengtsson T., Cannon B.: Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007; 293: E444-E452
- [38] Nielsen A.R., Mounier R., Plomgaard P., Mortensen O.H., Penkova M., Speerschnieder T., Pilegaard H., Pedersen B.K.: Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle effect of exercise and muscle fibre type composition. *J. Physiol.*, 2007; 584: 305-312
- [39] Nocon M., Hiemann T., Müller-Riemenschneider F., Thalau F., Roll S., Willich S.N.: Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 2008; 15: 239-246
- [40] Norheim F., Langleite T.M., Hjorth M., Holen T., Kielland A., Stadheim H.K., Gulseth H.L., Birkeland K.I., Jensen J., Drevon C.A.: The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J.*, 2014; 281: 739-749
- [41] Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B.: Otyłość jako choroba zapalna. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 249-257
- [42] Ostrowski K., Rohde T., Asp S., Schjerling P., Pedersen B.K.: Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J. Physiol.*, 1999; 515: 287-291
- [43] Papanicolaou D.A., Petrides J.S., Tsigos C., Bina S., Kalogeris K.T., Wilder R., Gold P.W., Deuster P.A., Chrousos G.P.: Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *Am. J. Physiol.*, 1996; 271: E601-E605
- [44] Park K.H., Zaichenko L., Brinkoetter M., Thakkar B., Sahin-Efe A., Joung K.E., Tsoukas M.A., Geladari E.V., Huh J.Y., Dincer F., Davis C.R., Crowell J.A., Mantzoros C.S.: Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013; 98: 4899-4907
- [45] Pekkala S., Wiklund P.K., Hulmi J.J., Ahtiainen J.P., Horttanainen M., Pöllänen E., Mäkelä K.A., Kainulainen H., Häkkinen K., Nyman K., Alén M., Herzig K.H., Cheng S.: Are skeletal muscle *FNDC5* gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J. Physiol.*, 2013; 591: 5393-5400
- [46] Petersen A.M., Pedersen B.K.: The anti-inflammatory effect of exercise. *J. Appl. Physiol.*, 2005; 98: 1154-1162
- [47] Petrovic N., Walden T.B., Shabalina I.G., Timmons J.A., Cannon B., Nedergaard J.: Chronic peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 2010; 285: 7153-7164
- [48] Puigserver P., Wu Z., Park C.W., Graves R., Wright M., Spiegelman B.M.: A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*, 1998; 92: 829-839
- [49] Pukajło K., Kolackov K., Laczmanski L., Kuliczowska-Plaksej J., Lenarcik-Kabza A., Milewicz A., Daroszewski J.: Irisin plasma concentration in PCOS and healthy subjects is connected with NFLD - preliminary report. *G. Ital. Ostet. E. Ginecol.*, 2014; 36: 246-249
- [50] Raschke S., Elsen M., Gassenhuber H., Sommerfeld M., Schwahn U., Brockmann B., Jung R., Wisløff U., Tjønnå A.E., Raastad T., Hallén J., Norheim F., Drevon C.A., Romacho T., Eckardt K., Eckel J.: Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PLoS One*, 2013; 8: e73680
- [51] Ren D., Collingwood T.N., Rebar E.J., Wolffe A.P., Camp H.S.: PPAR γ knockdown by engineered transcription factors: exogenous PPAR γ 2 but not PPAR γ 1 reactivates adipogenesis. *Genes Dev.*, 2002; 16: 27-32
- [52] Roca-Rivada A., Castelao C., Senin L.L., Landrove M.O., Baltar J., Belén Crujeiras A., Seoane L.M., Casanueva F.F., Pardo M.: *FNDC5*/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One*, 2013; 8: e60563
- [53] Ross A., Leveritt M.: Long-term metabolic and skeletal muscle adaptations to short-sprint training: implications for sprint training and tapering. *Sports Med.*, 2001; 31: 1063-1082
- [54] Scarpulla R.C., Vega R.B., Kelly D.P.: Transcriptional integration of mitochondrial biogenesis. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2012; 23: 459-466
- [55] Schumacher M.A., Chinnam N., Ohashi T., Shah R.S., Erickson H.P.: 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
- [56] Seale P., Bjork B., Yang W., Kajimura S., Chin S., Kuang S., Scimè A., Devarakonda S., Conroe H.M., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Rudnicki M.A., Beier D.R., Spiegelman B.M.: PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*, 2008; 454: 961-967
- [57] Seale P., Kajimura S., Yang W., Chin S., Rohas L.M., Uldry M., Tavernier G., Langin D., Spiegelman B.M.: Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16. *Cell Metab.*, 2007; 6: 38-54
- [58] Seldin M.M., Peterson J.M., Byerly M.S., Wei Z., Wong G.W.: Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. *J. Biol. Chem.*, 2012; 287: 11968-11980
- [59] Shan T., Liang X., Bi P., Kuang S.: Myostatin knockout drives browning of white adipose tissue through activating the AMPK-PGC1 α -Fndc5 pathway in muscle. *FASEB J.*, 2013; 27: 1981-1989
- [60] Sieminska L.: Adipose tissue. Pathophysiology, distribution, sex differences and the role in inflammation and cancerogenesis. *Endokrynol. Pol.*, 2007; 58: 330-342
- [61] Spiegelman B.M.: Banting lecture 2012: Regulation of adipogenesis: toward new therapeutics for metabolic disease. *Diabetes*, 2013; 62: 1774-1782
- [62] Staiger H., Böhm A., Scheler M., Berti L., Machann J., Schick F., Machicao F., Fritsche A., Stefan N., Weigert C., Krook A., Häring H.U., de Angelis M.H.: Common genetic variation in the human *FNDC5* locus, encoding the novel muscle-derived 'browning' factor irisin, determines insulin sensitivity. *PLoS One*, 2013; 8: e61903
- [63] Stengel A., Hofmann T., Goebel-Stengel M., Elbelt U., Kobelt P., Klapp B.F.: Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity-correlation with body mass index. *Peptides*, 2013; 39: 125-130
- [64] Strosberg A.D.: Structure and function of the β 3-adrenergic receptor. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1997; 37: 421-450
- [65] Teufel A., Malik N., Mukhopadhyay M., Westphal H.: *Frcp1* and *Frcp2*, two novel fibronectin type III repeat containing genes. *Gene*, 2002; 297: 79-83
- [66] Thompson D., Karpe F., Lafontan M., Frayn K.: Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. *Physiol. Rev.*, 2012; 92: 157-191
- [67] Timmons J.A., Baar K., Davidsen P.K., Atherton P.J.: Is irisin a human exercise gene? *Nature*, 2012; 488: E9-E11

- [68] Tontonoz P., Hu E., Spiegelman B.M.: Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR γ 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell*, 1994; 79: 1147-1156
- [69] Vamvini M.T., Aronis K.N., Panagiotou G., Huh J.Y., Chamberland J.P., Brinkoetter M.T., Petrou M., Christophi C.A., Kales S.N., Christiani D.C., Mantzoros C.S.: Irisin mRNA and circulating levels in relation to other myokines in healthy and morbidly obese humans. *Eur. J. Endocrinol.*, 2013; 169: 829-834
- [70] van der Lely A.J., Tschöp M., Heiman M.L., Ghigo E.: Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr. Rev.*, 2004; 25: 426-457
- [71] van Marken Lichtenbelt W.D., Vanhommerig J.W., Smulders N.M., Drossaerts J.M., Kemerink G.J., Bouvy N.D., Schrauwen P., Teule G.J.: Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 360: 1500-1508
- [72] Villarroya F.: Irisin, turning up the heat. *Cell Metab.*, 2012; 15: 277-278
- [73] Villarroya J., Cereijo R., Villarroya F.: An endocrine role for brown adipose tissue? *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2013; 305: E567-E572
- [74] Wen M.S., Wang C.Y., Lin S.L., Hung K.C.: Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PLoS One*, 2013; 8: e64025
- [75] Wenz T., Rossi S.G., Rotundo R.L., Spiegelman B.M., Moraes C.T.: Increased muscle PGC-1 α expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 20405-20410
- [76] Wojcik B., Gorski J.: Brown adipose tissue in adult human: distribution and function. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 2011; 7: 34-40
- [77] Wu J., Boström P., Sparks L.M., Ye L., Choi J.H., Giang A.H., Khandekar M., Virtanen K.A., Nuutila P., Schaart G., Huang K., Tu H., van Marken Lichtenbelt W.D., Hoeks J., Enerbäck S., Schrauwen P., Spiegelman B.M.: Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*, 2012; 150: 366-376
- [78] Yang S.J., Hong H.C., Choi H.Y., Yoo H.J., Cho G.J., Hwang T.G., Baik S.H., Choi D.S., Kim S.M., Choi K.M.: Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women. *Clin. Endocrinol.*, 2011; 75: 464-469
- [79] Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol. Klin.*, 2014; 3 (supl. A): 1-70
- [80] Zhang H.J., Zhang X.F., Ma Z.M., Pan L.L., Chen Z., Han H.W., Han C.K., Zhuang X.J., Lu Y., Li X.J., Yang S.Y., Li X.Y.: Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *J. Hepatol.*, 2013; 59: 557-562

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.

