



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y
NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN**

**DETERMINANTES DEL CAMBIO DE IRISINA CON
EJERCICIO**

TESIS

QUE PRESENTA:

VIRIDIANA ABIGAHY DE LA TORRE SALDAÑA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA

TUTOR DE TESIS:

DR. DANIEL CUEVAS RAMOS

Ciudad Universitaria, CD. MX. Noviembre 2016



INCMNSZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DETERMINANTES DEL CAMBIO DE IRISINA CON EJERCICIO

DETERMINANTES DEL CAMBIO DE IRISINA CON EJERCICIO



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

**JEFE DE LA DIRECCION DE ENSEÑANZA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN**

DR. FRANCISCO JAVIER GOMEZ PEREZ

**JEFE DE DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE ENDOCRINOLOGÍA**

DR. DANIEL CUEVAS RAMOS

**MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y ENDOCRINOLOGÍA
TUTOR DE TESIS**

*Los analfabetos del siglo XXI no serán aquellos que no sepan leer y escribir,
sino aquellos que no puedan aprender, desaprender y reaprender.*

Alvin Toffler

CONTENIDO

INTRODUCCION.....	6
JUSTIFICACION.....	9
HIPOTESIS.....	9
OBJETIVO GENERAL.....	9
METODOLOGÍA.....	10
RESULTADOS.....	15
DISCUSION.....	20
CONCLUSIONES.....	25
REFERENCIAS.....	26

INTRODUCCION

Irisina es una proteína que se compone de 112 aminoácidos y un peso molecular de 12 kDa, derivado de dominio que contiene la proteína 5 de fibronectina tipo III (FNDC5 de sus siglas en inglés Fibronectin type III domain-containing protein 5). Se aisló primero a partir de tejido muscular en 2012 por Boström y sus colegas; posteriormente en 2015 se confirmó su existencia mediante espectrometría de masa (2). Su nombre deriva de Iris, hija de Thamus y Electra, simboliza el arco iris y buenas noticias de los dioses a los seres humanos.

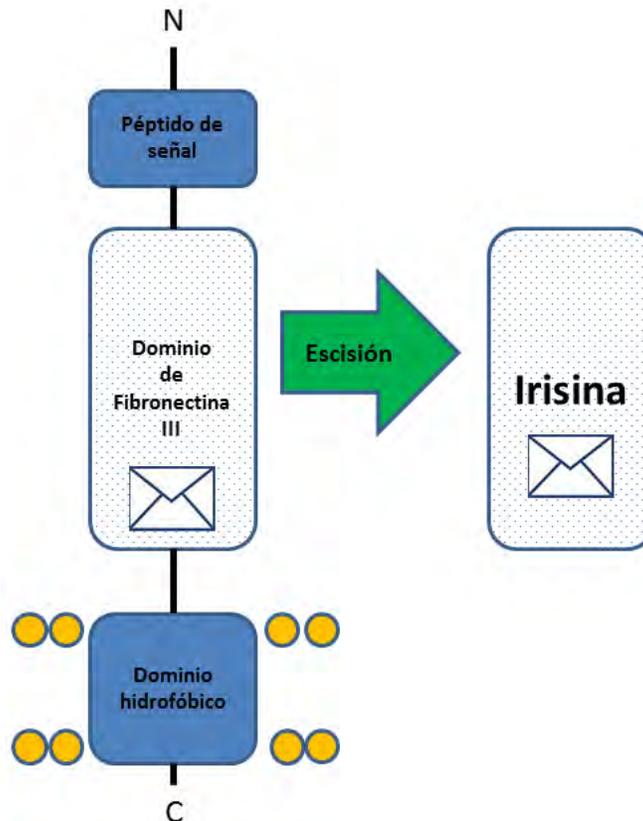


Figura 1. Representación esquemática de FNDC5 a la izquierda con su dominio transmembrana y el resto extracelular; a la derecha posterior a la escisión proteolítica se observa Irisina.

El ejercicio induce la expresión del gen de peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR γ) y su coactivador 1 α (PGC-1 α). El estudio de Bostrom et al. Describe un mecanismo que puede dilucidar el gasto de energía con el ejercicio muscular. La detección de Irisina en el plasma humano se evidenció en el suero de pacientes controles antes y después de las 10 semanas de ejercicio de resistencia (1).

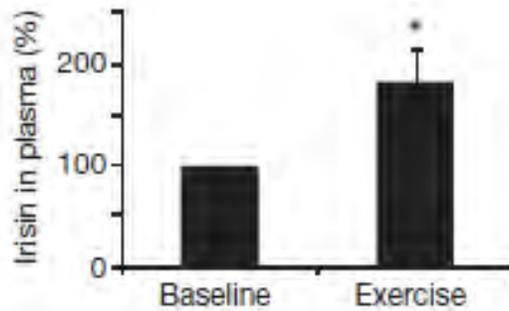


Figura 2. Porcentaje de cambio de concentraciones de Irisina basal y posterior a ejercicio en plasma en humanos (1).

La actividad física regular proporciona enormes beneficios en la prevención de desarrollo de enfermedades como la obesidad y la diabetes tipo 2. Los efectos del ejercicio son sistémicos y aparentemente no puede explicarse únicamente por el gasto de calorías en el músculo. Se ha observado que el ejercicio lleva a cambios estructurales y metabólicos en musculo esquelético como la biogénesis mitocondrial, el tipo de fibra muscular y la angiogénesis (3).

La investigación de depósitos de tejido graso y la sobreexpresión de PGC-1 α - en ratones posterior a someterse a actividad física, revela un interesante hallazgo. Específicamente, las células de tejido adiposo blanco al compáralo con células de tejido graso pardo, se muestra una característica que se hace referencia como "pardificación". Este último, tiene características especiales en la cadena respiratoria mitocondrial, lo que permite la generación de calor. Por lo tanto, el tejido adiposo pardo sirve como una importante función termogénica para roedores y en los seres humanos (4,5).

El ejercicio y el gasto de energía inducen PGC-1 α en el miocito que a su vez conduce a la producción de FNDC5. El factor circulante irisina, se escinde de FNDC5, y ésta activa la pardificación del tejido adiposo blanco, lo cual condiciona biogénesis mitocondrial y la expresión de la proteína desacoplante 1(UCP1- de sus siglas en inglés uncoupling protein 1), dando lugar a la producción de calor y el gasto energético, siendo Irisina el factor mensajero para esto (6).

Se ha observado que Irisina regula la captación de glucosa en las células musculares esqueléticas vía cinasa activada por monofosfato de adenina (AMPK - de sus siglas en inglés Adenin Monophosphate Activated Protein Kinase) (7).

Actualmente se están describiendo las diferentes vías que regulan la secreción de Irisina, siendo descrito que la cinasa de la proteína 38 activada por mitógeno (p38MAPK de sus siglas en inglés Mitogen-activated protein kinase p38) (8).

La expresión y participación de Irisina en diversos órganos y sus enfermedades se está investigando, demostrándose diferentes comportamiento en diferentes tipos

de cáncer (10,11), enfermedades tiroideas (12), diferenciación neuronal (13), aterosclerosis (14), patologías cardiacas (15) y su participación en el tejido óseo (16).

Dentro de las líneas de investigación más exhaustivas que se realizan sobre Irisina, esta su regulación y sus efectos en enfermedades metabólicas, como es diabetes, obesidad, dislipidemias, esteatosis hepática, etc.). Sabemos que las células de tejido adiposo blanco tiene propiedades pro inflamatorias en el contexto de la obesidad (9).

Irisina al inducir pardificación del tejido adiposo blanco *in vivo* puede proteger contra la obesidad inducida por la dieta y la diabetes, ya que se ha observado una mejoría en la tolerancia a la glucosa en los ratones que recibieron mediante vectores de adenovirus para expresar FNDC5 (1).

Diversos estudios publicados en un intento de aportar claridad a la relación entre Irisina y ejercicio físico, sugieren la importancia del tipo de ejercicio practicado aeróbico vs. Anaeróbico, agudo vs crónico. Al analizar las concentraciones circulantes de Irisina en individuos jóvenes, se observa que aumentan tras 30' de ejercicio controlado pero no se mantiene 8 semanas después (17).

Actualmente se busca ampliar el conocimiento acerca de los factores reguladores de la secreción de Irisina *in vitro*. No se ha encontrado ningún efecto sobre la expresión de FNDC5 y/o la secreción de Irisina con ácidos grasos libres o adrenalina (21).

Previamente se ha demostrado que la serie de ejercicio agudo de alta intensidad puede inducir la secreción de Irisina pero no en ejercicio crónico o habitual. Se desconocen todos los determinantes asociados con su liberación y regulación (22).

JUSTIFICACION

Irisina puede regular la homeostasis de la glucosa y la resistencia a la insulina, siendo un objetivo atractivo para el tratamiento de la obesidad y los trastornos metabólicos relacionados. Siendo importante evaluar los determinantes y el comportamiento de su elevación en humanos.

HIPÓTESIS

La concentración de Irisina en suero aumentará después de un programa de ejercicio intensivo supervisado.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la concentración de Irisina después de dos semanas de un programa supervisado de actividad física intensa, en un grupo de jóvenes mujeres sanas sedentarias.

Objetivos Específicos

- Interrogar los datos relevantes de la historia clínica de los individuos reclutados
- Medir los diferentes parámetros antropométricos de los individuos
- Obtener una muestra sanguínea basal de los individuos para análisis
- Supervisar la realización correcta del programa de actividad física
- Obtener una muestra sanguínea al finalizar el programa de actividad física para análisis
- Cuantificar la concentración de Irisina y de otros factores, antes y después del programa de ejercicio
- Analizar mediante estadística las diferentes variables que determinan el comportamiento de las concentraciones de Irisina

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio comparativo, de intervención antes-después, longitudinal y pro lectivo.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Mujeres
- Edad dentro de 18 a 35 años
- Sedentarias: sin actividad física regular con la intención de mejorar su acondicionamiento físico.
- Tener consentimiento informado firmado.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Sujetos con síndrome metabólico, diabetes, dislipidemia, hipertensión, asma y enfermedad de la tiroides.
- Estar bajo tratamiento con medicamentos que alteren el perfil de lípidos, glucosa, función hepática o renal, presión arterial.
- Tener antecedente de haber padecido o tener actualmente arritmias cardíacas, soplos, cardiomegalia, o tratamiento de algún tipo cardiovascular.
- Contraindicaciones para la prueba de esfuerzo

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Confirmación de embarazo a lo largo del estudio.
- Haber perdido cualquier prueba de esfuerzo en la segunda semana.
- Lesiones físicas o arritmias durante el estudio.

DEFINICION DE VARIABLES

Variable dependiente: niveles séricos de Irisina

Variable independiente: actividad física

Intensidad leve: < 5,9 METs (Esta medida derivada de metabolic equivalent)

Intensidad moderada: 6.0 a 7.9 METs

Intensidad vigorosa: 8.0 o más METs

DECLARACION DE ÉTICA

El Comité de Investigación Institucional Biomédica Humana de nuestra Institución aprobó el estudio, y se obtuvo el consentimiento informado.

Toda investigación clínica es llevada a cabo de acuerdo con los principios expresados en la Declaración de Helsinki.

DESCRIPCION DE LA INTERVENCIÓN

Este fue un estudio de intervención antes después, donde las participantes se comparan antes y después de hacer el ejercicio. Fueron sometidos a un examen físico basal. Los análisis bioquímicos de rutina se llevaron a cabo después de un ayuno durante la noche entre 8 a 12 h.

En la visita inicial, los pacientes recibieron instrucciones de no alterar su dieta, estilo de vida y nivel de actividad física. Se evaluó la actividad física diaria basal con un cuestionario desarrollado por Tremblay et al y validado en la población mexicana (23). El nivel de actividad física se cuantificó (kcal / día) a lo largo de las 24 horas de un día. Cada sujeto respondió tres cuestionarios distribuidos en dos días laborales y un día del fin de semana. Estos resultados se suman y se obtuvo la media kcal / día. Los participantes respondieron a los cuestionarios al inicio y al final del estudio.

Una prueba de esfuerzo (siguiendo el protocolo de Bruce) fue llevado a cabo cinco veces a la semana (de lunes a viernes) por dos semanas estrictamente supervisada por personal médico del estudio. El protocolo de Bruce es una prueba de varias etapas, estandarizada y que incluye la monitorización electrocardiográfica durante el ejercicio. El protocolo tiene siete etapas, con una duración de tres minutos cada una, dando como resultado 21 minutos de ejercicio para una prueba completa. En la etapa 1, las pacientes caminan en 1,7 mph (2,7 km) hasta una pendiente del 10%. El gasto de energía se estima en 4.8 equivalentes metabólicos (MET) durante esta etapa. La velocidad y la inclinación se incrementa en cada escenario. A partir de la segunda a la séptima etapa, la velocidad aumenta de 2,5 mph (4,0 km / h) a 6,0 mph (9,6 km / h), y la inclinación del 12 al 22%. Los MET aumentan 7,0 a 22,0, respectivamente. La evaluación de la carga de trabajo se mide por MET que es un reflejo indirecto del consumo de oxígeno y el uso de energía. Un MET es 3,5 ml de oxígeno / kg por minuto, que es el oxígeno consumo de un individuo promedio en reposo. Para llevar a cabo las actividades de la vida diaria una intensidad de ejercicio de por lo menos 5 MET es requerido (24).

Por convención, la frecuencia cardíaca máxima pronosticada es calculado como 220 (210 para las mujeres) menos la edad del sujeto. La respuesta de la frecuencia cardíaca satisfactoria se logra al llegar a 85% de la máximo previsto del ritmo cardíaco. Por lo tanto, hemos mantenido la frecuencia cardíaca por encima de una intensidad de 85% durante al menos 15 minutos en cada prueba (24).

La primera prueba de ejercicio se llevó a cabo en la mañana entre 7-8: 30 AM.

Opción de citas entre 7:00 a 8:30 AM o entre mediodía y 14 horas dependiendo de la disponibilidad de la cinta.

Se consideraron dos criterios para detener la prueba:

- 1) cuando un participante llegó a su máximo previsto del ritmo cardíaco para reducir la probabilidad de eventos adversos
- 2) debido a la fatiga

La presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) se midió en reposo y cada dos minutos en cada prueba.

El estudio tuvo una duración de 2 semanas con un total de 9 pruebas.

Se prohibió la actividad física adicional.

Los niveles de Irisina en plasma se midieron en las muestras obtenidas antes y después de dos semanas del ejercicio.

Cuantificaciones y antropometría

Las mediciones de laboratorio bioquímicos se utilizaron procedimientos y métodos estandarizados.

El método para medir Irisina fue mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA de sus siglas en inglés enzyme-linked immunosorbent assay) Marca Cusabio.

Peso (kg) y la grasa corporal (%) se cuantificó con UM 026 Composición Tanita Body Analyzer (Tanita, Tokio).

La altura (centímetros) se obtuvo mediante el estadiómetro.

El Índice de masa corporal (IMC) fue calculado como el peso (kilogramos) dividido por la altura (metro²).

La circunferencia abdominal se midió en el nivel de la mayor extensión frontal del abdomen entre el límite inferior de la caja torácica y la parte superior de la cresta ilíaca en centímetros.

CÁLCULO DE TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se utilizó el cálculo para comparar medias esperando un cambio mínimo de 10 ng/ml de Irisina después del ejercicio (22), teniendo en cuenta un alfa de 0,05 (dos colas) y beta de 0,20, con poder de 80%, se obtuvo un tamaño de muestra de 63.

La fórmula y cálculos se describe como sigue:

$$N = 2S^2 (Z\alpha + Z\beta)^2 / \Delta^2$$

$$N = 2 (160)^2 (1,96 + 0,84)^2 / \Delta^2$$

$$N = 96.800 (7,84) / 802$$

$$N = 63 \text{ sujetos (un solo grupo de estudio, antes vs después)}$$

ANALISIS ESTADISTICO

Todos los participantes fueron incluidos en cada análisis estadístico.

Se utilizó estadística descriptiva para cálculo de media y desviación estándar.

Se utilizó la prueba de Wilcoxon de asignación de rangos para la comparación de las mediciones antes y después de actividad física.

Se clasificó en 2 grupos de nivel de intensidad del ejercicio en leve-moderada y vigorosa.

Se utilizó correlación de Pearson o Spearman según corresponda.

Aquellos parámetros significativos, se introdujeron a análisis de regresión lineal para evaluar los determinantes independientes del cambio de Irisina con ejercicio.

Los valores de p reportados se considerará <0,05 como significativo utilizando SPSS 22.0 (Chicago, IL).

RESULTADOS

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas antes y después del ejercicio estandarizado					
	(n= 82)	Media*	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
EDAD años	82	23.79±3.28	22	23	25
IMCPRE Kg/m ²	82	21.97±5.65	19.60	20.90	23.82
IMC V2 Kg/m ²	81	21.66±6.16	19.63	20.98	23.60
CINTURAPREcm	82	75.43±7.69	70	73.90	80.05
CINTURAV2 cm	81	75.09±7.66	69.65	73.50	80
MGPRE %	81	27.68±5.35	24.10	26.60	31.15
MGV2%	81	28.20±8.23	24.10	27	30.50
MLGPRE %	81	45.21±16.53	34.25	36.50	64
MLGV2%	81	45.19±16.69	34.35	36.90	65.35
ICCPRE	80	0.81±0.05	0.77	0.81	0.84
ICCV2	81	0.81±0.71	0.76	0.81	0.87
ALTPRE U/L	82	15.25±6.80	11	13.50	18.25
ALTV2 U/L	81	14.97±7.80	11	13	17
ASTPRE U/L	82	20.34±4.62	17	20	22
ASTV2 U/L	81	19.67±5.25	17	19	21
GGTPRE U/L	82	14.28±6.96	10	13	16.25
GGTV2 U/L	80	13.41±5.52	10.25	12	15
DELTAALTLOG	81	-0.02±0.26	-0.19	0	0.11
DELTAASTLOG	81	0.03±0.19	-0.05	0.54	0.13
DELTAIRISINALOG	38	0.20±0.45	-0.16	0.13	0.47
DELTAINSULINALOG	80	0.07±0.43	-0.20	0.05	0.33
GLUPRE mg/dL	82	85.96±6.30	81	86	91
GLUV2 mg/dL	81	85.58±6.35	81	86	90
LADPRE mg/dL	82	52.60±12.87	42.75	52	61
LADV2 mg/dL	81	53.96±13.76	43	53	63
INSPRE μUI/mL	82	8.27±4.08	5.55	7.30	10.42
INSV2 μUI/mL	80	7.70±4.04	4.87	6.70	8.80
IRISINAPRE ng/mL	38	223.36±131.16	124.67	211.01	292.96
IRISINAV2 ng/mL	38	189.80±135.96	110.52	158.53	230.70
TADPRE mmHg	81	66.74±6.28	60	70	70
TADV2 mmHg	81	65.88±6	60	70	70
TASPRES mmHg	81	103.73±10.19	100	100	110
TASV2 mmHg	81	102.39±8.95	100	100	110
TGSPRE mg/dL	82	105.76±60.56	64	96	130.75
TGSV2 mg/dL	81	93.19±61.68	59	75	101

Abreviaturas: PRE (pre ejercicio), V2(visita 2 o después de ejercicio) ICC (índice cintura cadera) IMC (índice de masa corporal) ALT (alanino aminotransferasa) AST (aspartato aminotransferasa) GGT(gamma-glutamiltanspeptidasa) GLU (glucosa) LAD (lipoproteína de alta densidad) INS(insulina) TGS (triglicéridos) MG (masa grasa) MLG (masa libre de grasa) TAD (tensión arterial diastólica) TAS (tensión arterial sistólica)

*Los datos son presentados como media ± desviación estándar.

Tabla 2. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon		
	Z	Significación asintótica (bilateral)
ALTV2-ALTPRE	-0.968	0.333
ASTV2-ASTPRE	-2.013	0.044
MGV2-MGPRE	-0.111	0.912
MLGV2-MLGPRE	-0.302	0.762
GGTV2-GGTPRE	-2.405.	0.016
LADV2-LADPRE	-1.240	0.215
IMC2-IMCPRE	-0.948	0.343
INSV2-INSPRE	-1.503	0.133
IRISINAV2-IRISINAPRE	-2.197	0.028
TADV2-TADPRE	-1.338	0.181
TASV2-TASPRE	-1.40	0.150
TGSV2-TGSPRE	-2.813	0.005
ICCV2-ICCPRE	-0.484	0.628
FGF21PRELOG-FGF21V2LOG	-4.390	0
IRISINAV2LOG-IRISINAPRELOG	-2.328	0.020

Abreviaturas: PRE (pre ejercicio), V2 (visita 2 o después de ejercicio) ICC (índice cintura cadera) IMC (índice de masa corporal) ALT (alanino aminotransferasa) AST (aspartato aminotransferasa) GGT(gamma-glutamyltranspeptidasa) LAD (lipoproteína de alta densidad) INS(insulina) TGS (triglicéridos) MG (masa grasa) MLG (masa libre de grasa) TAD (tensión arterial diastólica) TAS (tensión arterial sistólica) FGF21 (factor de crecimiento de fibroblastos 21 de su siglas en inglés fibroblast growth factor 21)

Se separaron los individuos en grupos dependiendo de la intensidad de la actividad física en leve a moderada y vigorosa.

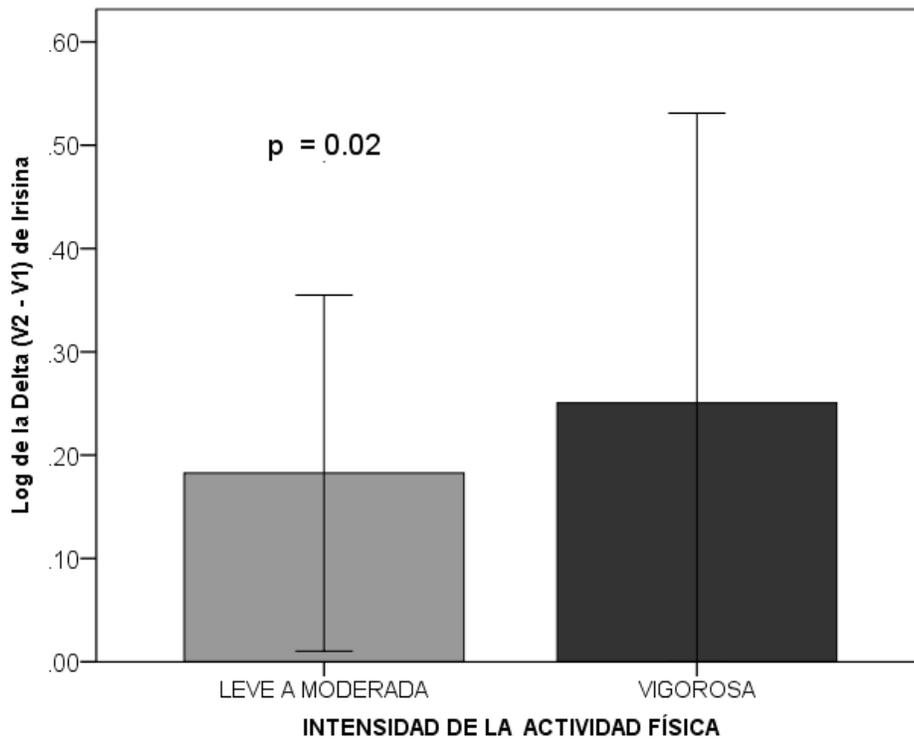


Figura 3. Cambio de Irisina con ejercicio

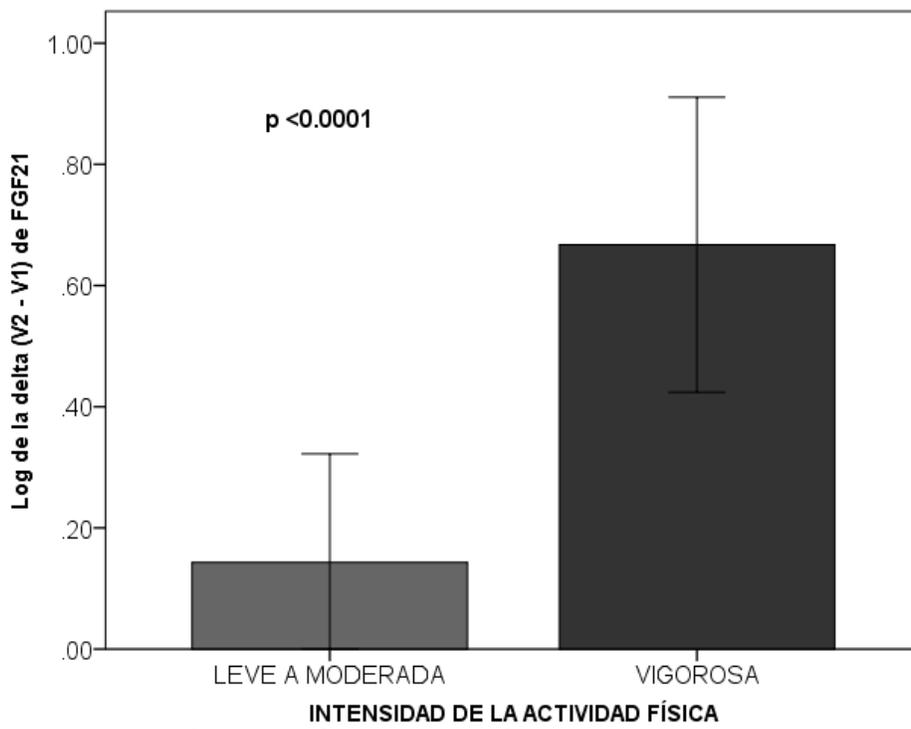


Figura 4. Cambio de FGF21 con ejercicio

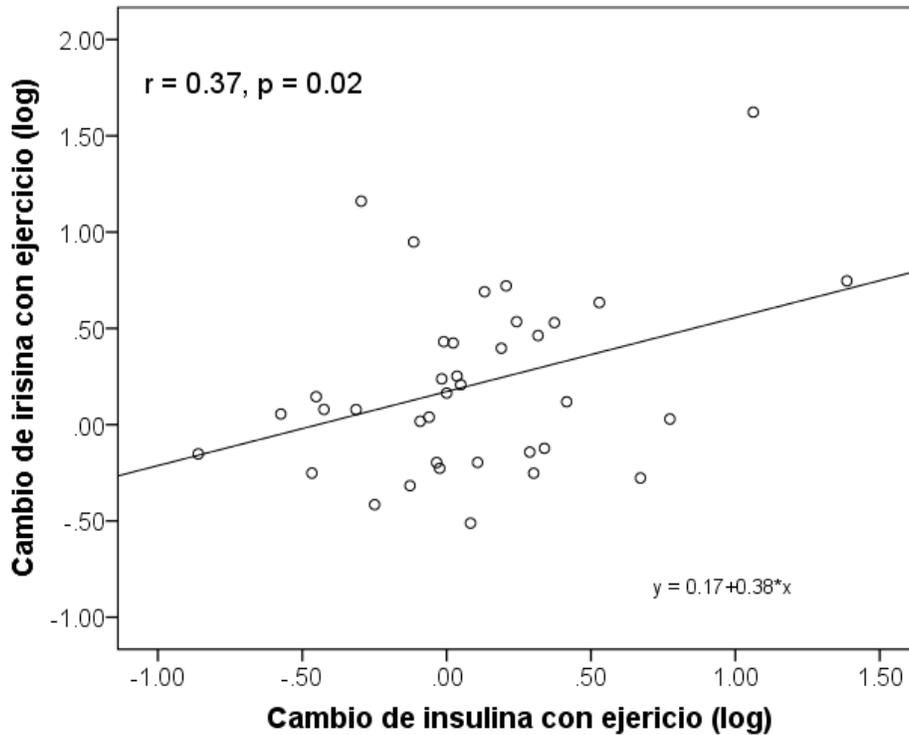


Figura 5. Coeficiente de Correlación de Pearson para Irisina e insulina con ejercicio

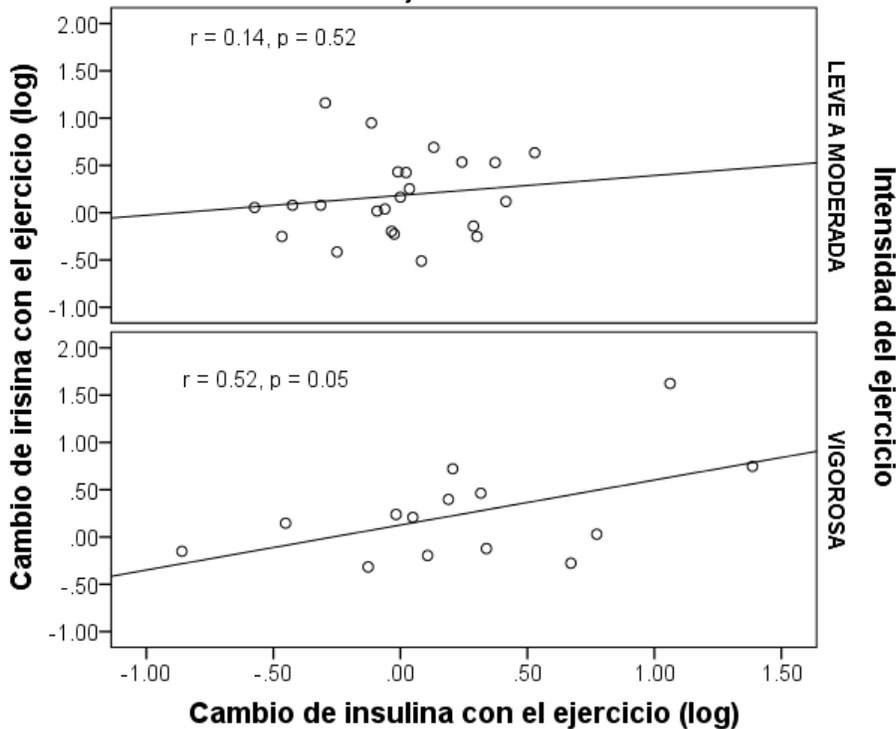


Figura 6. Coeficiente de correlación de Pearson para Irisina e insulina dependiendo de la intensidad del ejercicio

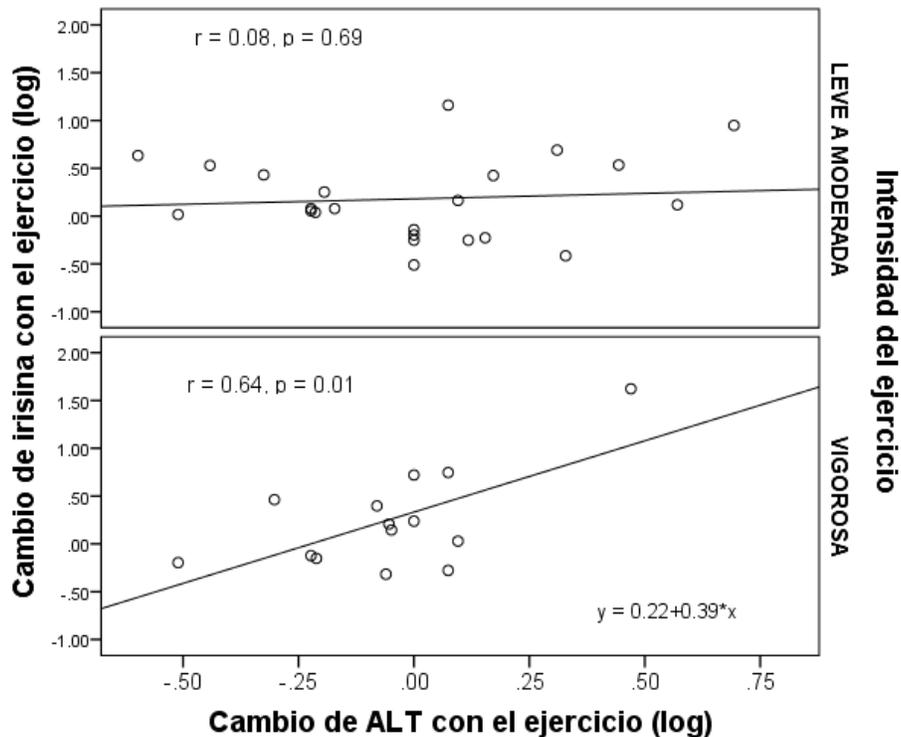


Figura 7. Coeficiente de correlación de Pearson para de Irisina y ALT dependiendo de la intensidad del ejercicio

Análisis de Regresión

En el análisis de regresión para ALT e INSULINA se reportó un R2 ajustados de 0.121, ANOVA significancia $p=0.43$.

Cuando se dividen los individuos en los grupos de ejercicio leve a moderado y vigoroso, en el primero se obtuvo R2 ajustado de -0.70, ANOVA significancia $p=0.756$. En el segundo grupo se obtuvo un R2 ajustado de 0.363, ANOVA significancia $p=0.033$.

DISCUSION

Irisina y ejercicio

Como se puede observar en la figura 3, a la mayor intensidad del ejercicio (vigoroso) se demostró mayor incremento en los niveles de Irisina.

Los niveles de Irisina están influidos por la edad, el sexo, la obesidad, y condiciones de patología. Sesiones cortas de ejercicio intensivo de forma aguda y de forma transitoria aumentan la concentración de Irisina en niños y adultos (18).

Irisina se ha observado que aumentó inmediatamente después diferentes tipos de ejercicio y declina 1 hora más tarde. El ejercicio es capaz de aumentar la concentración circulante de Irisina en individuos con síndrome metabólico así como individuos sanos. Si este aumento puede contribuir en efectos buenos del ejercicio en pacientes con síndrome metabólico no se ha logrado determinar contundentemente.(19)

En un estudio piloto, los niveles de Irisina aumentaron en un 35% después de 3 min del ejercicio, y luego cayó y se mantuvo relativamente constante. En el estudio principal, los niveles de Irisina post ejercicio fueron significativamente superiores a los de antes del ejercicio después de todas las cargas de trabajo. Los niveles Irisina fueron significativamente diferentes entre las cargas de trabajo (20).

Lo anterior es la muestra de que uno de los principales determinantes del cambio de Irisina es la intensidad de ejercicio, teniendo la ventaja en nuestra investigación que pudimos utilizar bajo condiciones reproducibles y estandarizadas (protocolo de Bruce) las diferentes etapas de ejercicio, lo que nos da datos más específicos sobre el tipo de ejercicio necesario para el incremento en sangre de Irisina, lo cual trae como consecuencia que pueda ampliar las características y parámetros a considerar al buscar recomendar una actividad física con el objetivo de buscar los beneficios de Irisina sobre el cuerpo.

Ejercicio y FGF21

Otro de los parámetros cuantificados, fue FGF21, en la figura 4 mostró un cambio significativo igualmente con el ejercicio vigoroso con una $p < 0.0001$, lo cual nos sirve como referencia de que el ejercicio realizado tiene un impacto significativo a nivel de esta molécula, aunque no se asoció con el incremento de Irisina.

En modelos de ratón, donde se compara la respuesta al ejercicio entre ratones control y ratones knockout para FGF21, se ha observado que la deficiencia de FGF21 se tradujo en un mayor peso corporal, adiposidad, concentraciones de colesterol en suero, insulina y de glucosa (P 0,05). Además, enzimas mitocondriales hepáticas como B-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa y el contenido nuclear de PGC-1alfa fueron 30 -50% menor en ratones FGF21 (P 0.01).

La deficiencia parcial de FGF21 no parece ser necesario para las adaptaciones mitocondriales sistémicos y hepáticos inducidos por el ejercicio, pero el aumento de la adiposidad, la hiperinsulinemia, y deterioro en la función mitocondrial hepática inducida por deficiencia de FGF21 puede ser parcialmente rescatado por el ejercicio diario(29).

Siendo relevante como al incrementar la intensidad del ejercicio como fue en nuestra investigación y con el protocolo estandarizado se pueden ir determinando que cantidad o que etapa puede ser necesaria para cada individuo ara lograr efectos benéficos específicos a partir de FGF21.

Irisina e Insulina

Observamos en el análisis de correlación en la figura 5 se demostró una correlación positiva con una $r=0.37$ y una $p=0.02$. entre Irisina e Insulina con el ejercicio, siendo significativo el cambio con la intensidad vigorosa de la actividad física. con una $r=0.52$ y una $p=0.05$ (figura 6), con lo cual vemos como el cambio de Irisina se encuentra influenciado también por la insulina, lo que trae a discusión en su participación en metabolismo de carbohidratos así como en estados patológicos de resistencia a la insulina.

En modelos de ratones a los que se administró Irisina recombinante, se observó una disminución en el peso y mejoró la homeostasis de la glucosa, así como promovió la expresión de betatrofina, otra hormona recién identificado que promueve la proliferación de células B pancreáticas (8).

En un estudio de pacientes sanos vs pacientes con DM2 de recién diagnóstico, se observó una menor concentración de Irisina en plasma así como una reducción de riesgo en un modelo multivariado ajustado (OR 0,64; IC del 95%: 0,47-0,88, $p = 0,006$) (27). También se ha descrito que puede inhibir la gluconeogénesis hepática pero en modelos de ratón (28).

Todo lo anterior al observar nuestros resultados en pacientes sanos, Irisina se podría mostrar como un marcador de adecuada homeostasis en el metabolismo de carbohidratos, aunque como comentamos más adelante, en escenarios ya de patología, puede llegar a perder su importancia en estos campos.

Irisina y metabolismo hepático

En nuestro estudio se identificaron nuevos determinantes del cambio de Irisina, como es ALT, aunque no de forma independiente, existió asociación significativa con TGS, GGT y AST. Concentraciones disminuidas de Irisina se asociaron con un aumento en las enzimas hepáticas, incluyendo ALT y AST. Irisina podría ser un factor protector en esteatosis hepática.

La posible protección de Irisina de acumulación triglicéridos hepáticos puede implicar una acción indirecta, así como una directa conexión entre esta molécula y los hepatocitos.

En la figura 7, se ve un punto relevante es que se observamos una correlación positiva entre Irisina y ALT significativo con el ejercicio vigoroso con una $r= 0.64$ y una $p= 0.01$, siendo notable este cambio ya que este es un parte aguas para la implicación de Irisina como un mediador de los efectos del ejercicio en el metabolismo hepático alterado en la esteatosis hepática, siendo como un marcador de efecto del ejercicio a este nivel. Lo anterior contrasta con las concentraciones de ALT y AST en suero se correlacionaron inversamente con las concentraciones de Irisina pero en Individuos obesos (25).

El análisis de regresión lineal multivariante en este estudio en sujetos obesos demostró que las concentraciones de Irisina se asociaron independientemente con la grasa en el hígado ($p < 0,01$).

Irisina y Metabolismo de lípidos

Durante el ejercicio existe activación de PPAR alfa, beta y gamma: el ejercicio reduce los triglicéridos plasmáticos por aumentar la expresión de los genes relacionados con la beta oxidación de los ácidos grasos y por aumentar la expresión de los genes vinculados con la síntesis de apolipoproteína A-1 y A-2, como se observa en tabla 2. Algunos estudios demostraron que el ejercicio intenso moderado mejora la sensibilidad a la insulina y se reducen las enzimas hepáticas y la esteatosis hepática. En modelos de ratón, se ha observado que el contenido intrahepático de TGS posterior a la exposición de Irisina, es menor en comparación con los ratones control (26).

En un estudio realizado en individuos adultos obesos, encontraron que las concentraciones de Irisina se habían reducido en estos pacientes cuando presentaban hígado graso no alcohólico. Al cuantificar la distribución de los contenidos en triglicéridos intrahepáticos (IHTG) vieron que Irisina se reducía gradualmente con el aumento del contenido IHTG ($p < 0,01$), siendo el contenido IHTG se redujo en un 12,4% por 1 DS de incremento de Irisina. Además encontraron que la mayor concentración de Irisina se asoció con niveles de TGS más deseables (25).

Con el comportamiento observado en nuestros individuos sanos, podemos suponer que uno de los posibles mediadores de la protección del ejercicio a nivel hepático es Irisina, pero este efecto puede perderse cuando ya existe hígado graso no alcohólico, siendo irrelevante en situaciones de este tipo, aunque nos puede sugerir que concentraciones bajas de Irisina sirvan como marcador para indicarnos que la realización de ejercicio vigoroso como medida de manejo de hígado graso no tendrá efectos de regresión del daño.

CONCLUSIONES

- ▶ La concentración de Irisina está influenciada por la intensidad de la actividad física que se realiza, teniendo de base un protocolo estandarizado que puede ser reproducido para futuros estudios.
- ▶ Los efectos de Irisina parecen ser más complejos que el solo incremento en la termogénesis y gasto energético propuestos al principio cuando se describió, evidenciando sus efectos en la homeostasis de la glucosa, lípidos y fisiología hepática.
- ▶ Entender el potencial terapéutico es uno de los objetivos a establecer una vez lograda la completa comprensión de su regulación, siendo relevante el comportamiento en la población mexicana debido a sus características particulares metabólicas.

REFERENCIAS

1. **Bostrom P, Wu J, Jedrychowski M, et al.** A *PGC1- α* -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 481: 463-469.
2. **Jedrychowski MP, Wrann CD, Paulo JA et al.** Detection and Quantitation of Circulating Human Irisin by Tandem Mass Spectrometry. *Cell Metabolism*. 2015; 22:734–740.
3. **Yan Z, Okutsu M, Akhtar YN, Lira VA.** Regulation of exercise-induced fiber type transformation, mitochondrial biogenesis, and angiogenesis in skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2011;110: 264-274.
4. **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.
5. **Ouellet V, Labbé SM, Blondin DP, et al.** Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J Clin Invest*. 2012; 122: 545-552.
6. **Kelly DP.** Irisin, Light My Fire. *Science*. 2012; 336:42-43.
7. **Lee HJ, Lee JO, Kim N et al.** Irisin, a Novel Myokine, Regulates Glucose Uptake in Skeletal Muscle Cells via AMPK. *Mol Endocrinol*. 2015; 29:873–881.
8. **Zhang Y, Li R, Meng Y, et al.** Irisin Stimulates Browning of White Adipocytes Through Mitogen-Activated Protein Kinase p38 MAP Kinase and ERK MAP Kinase Signaling. *Diabetes*. 2014; 63: 514-525.
9. **Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM.** Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259: 87–91.
10. **Provatopoulou X, Georgiou GP, Kalogera E, et al.** Serum irisin levels are lower in patients with breast cancer: association with disease diagnosis and tumor characteristics. *BMC Cancer*. 2015; 15:898-906.
11. **Moon HS, Mantzoros CS.** Regulation of cell proliferation and malignant potential by irisin in endometrial, colon, thyroid and esophageal cancer cell lines. *Metabolism*. 2014; 63:188-193.
12. **Ruchala M, Zybek A, Szczepanek-Parulska E.** Serum irisin levels and thyroid function—Newly discovered association. *Peptides*. 2014; 60: 51–55.
13. **Dun SL, Lyu RM, Chen YH.** Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience*. 2013; 240: 155–162.
14. **Lu J, Xiang G, Liu M.** Irisin protects against endothelial injury and ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E-Null diabetic mice. *Atherosclerosis*. 2015; 243:438-448.
15. **Kuloglu T, Aydin S, Eren MN.** Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction. *Peptides*. 2014; 55: 85–91.
16. **Yong Qiao X, Nie Y, Xian Ma Y et al.** Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways. *Sci Rep*. 2016; 7:1873.
17. **Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al.** FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma, and II. mRNA

- expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012; 61:1725-1738.
18. **Löffler D, Müller U, Scheuermann K, et al.** Regulation of Irisin Levels by Exercise. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100:1289–1299.
 19. **Huh JY, Siopi A, Mougios V, et al.** Irisin in Subjects with Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100: E453–E457.
 20. **Daskalopoulou SS, Cooke AB, Gomez YH, et al.** Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects. *European Journal of Endocrinology*. 2014; 171: 343–352.
 21. **Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al.** Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: E769-E778.
 22. **Crujeiras AB, Zulet MA, Lopez-Legarrea P, et al.** Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. *Metabolism*. 2014; 63:520-531.
 23. **Tremblay MS, Colley RC, Saunders TJ, et al.** Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2010; 35: 725–740.
 24. **Hill J, Timmis A.** Exercise tolerance testing. *Brit Med J*. 2002; 324: 1084–1087.
 25. **Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZM, et al.** Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *Journal of Hepatology*. 2013; 59:557–562.
 26. **Park MJ, Kim DI, Choi JH, et al.** New role of irisin in hepatocytes: The protective effect of hepatic steatosis in vitro. *Cell Signal*. 2015; 27:1831-1839.
 27. **Choi YK, Kim MK, Bae KH, et al.** Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100: 96-101.
 28. **Liu TY, Shi CX, Gao R, et al.** Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes. *Clin Sci (Lond)*. 2015; 129:839-850.
 29. **Fletcher JA, Linden MA, Sheldon RD et al.** Fibroblast growth factor 21 and exercise-induced hepatic mitochondrial adaptations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016; 310: G832–G843.