

**Do Treino Muscular às Mioquinas;
Das Mioquinas à Irisina;
Da Irisina aos seus Efeitos Ósseos**

Tiago Jorge Gonçalves Correia

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Luís Ribeiro Themudo Barata

abril de 2022

Declaração de Integridade

Eu, Tiago Jorge Gonçalves Correia, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39204 de Medicina da Faculdade Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 18/04/2023

Tiago Jorge Gonçalves Correia

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Themudo Barata, um obrigado por aceitar o meu pedido de orientação desde cedo, e por todo o apoio e conteúdo que me providenciou para a realização desta dissertação.

À minha família, em especial aos meus pais e avós, pelo auxílio que me prestaram nos momentos mais cruciais da minha vida.

Aos meus amigos, por todo o incentivo e ajuda prestados.

E à minha namorada, pelo carinho e por toda a paciência que demonstra quando mais preciso.

Resumo

O Exercício Físico tem inúmeros efeitos benéficos comprovados na saúde, e como tal, é uma arma reconhecida e bem aceite no combate a um grande leque de doenças. A contração muscular, que ocorre durante a prática de exercício, é um estímulo importante para a produção e secreção de uma grande variedade de biomoléculas. Destas, destacam-se as mioquinas: citocinas produzidas pelas fibras musculares, que medeiam interações de forma autócrina, parácrina e/ou endócrina, entre o músculo esquelético e os demais tecidos do corpo. Ao longo das últimas décadas, os estudos acerca dos efeitos benéficos mediados por estas mioquinas levaram ao seu reconhecimento como potenciais candidatas ao tratamento de diversas patologias. Por ser das mais bem conhecidas e por estar próxima da utilização terapêutica, esta revisão foca numa das milhares de mioquinas conhecidas até ao momento: a Irisina. Uma mioquina descoberta recentemente, induzida pelo exercício físico, com diversos efeitos positivos já conhecidos a nível do tecido adiposo, neurológico, oncológico, cardiovascular, ósseo e outros. Esta dissertação tem como objetivo fazer uma revisão abrangente da literatura existente sobre esses efeitos, abordando também o conhecimento até agora disponível sobre a estrutura, produção, secreção, metabolismo e distribuição desta mioquina no organismo. Por fim, devido aos avanços e à importância dos conhecimentos obtidos acerca do papel da Irisina no metabolismo ósseo, é-lhe dedicado um capítulo em separado.

Palavras-chave

Mioquinas, Irisina, Osso

Do treino muscular às Mioquinas;
Das Mioquinas à Irisina;
Da Irisina aos seus efeitos ósseos

Abstract

Physical Exercise has numerous beneficial effects on health, and as such, it is well-recognized and accepted in the fight against a wide range of diseases. Muscle contraction, which occurs during exercise, is an important stimulus for the production and secretion of a grand variety of biomolecules. Of these, myokines stand out: cytokines produced by muscle fibers, which mediate interactions, in an autocrine, paracrine and/or endocrine way, between skeletal muscle and other body tissues. Over the last few decades, studies on the beneficial effects mediated by these myokines have led to their recognition as potential candidates for the treatment of various pathologies. Because it is one of the best known and is bound for therapeutic application, this review focuses one of the thousands of recognized myokines: Irisin. A recently discovered myokine, induced by physical exercise, with several known positive effects on adipose, neurological, oncological, cardiovascular, bone tissue and others. This dissertation aims to make a comprehensive review of the existing literature on these effects, also addressing the knowledge available so far on the structure, production, secretion, metabolism and distribution of this myokine in the body. Finally, due to the advancements and importance of knowledge obtained about the role of irisin in bone metabolism, a separate chapter is dedicated to it.

Key Words

Myokines, Irisin, Bone

Índice

AGRADECIMENTOS	V
RESUMO	VII
ABSTRACT	IX
ÍNDICE	XI
LISTA DE FIGURAS	XIV
LISTA DE TABELAS	XVI
LISTA DE ACRÓNIMOS	XVIII
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Metodologia	2
2. DO TREINO MUSCULAR ÀS MIOQUINAS	3
2.1 Visão geral das Mioquinas	3
2.2 Conceito de “Exerquinas”	6
2.3 Influência do treino nos níveis de mioquinas/exerquinas	7
2.4 Uma nova visão do músculo esquelético	9
3. DAS MIOQUINAS À IRISINA	10
3.1 Conceitos gerais	10
3.1.1 Síntese e secreção	10
3.1.2 Estrutura e Distribuição corporal	12
3.1.3 Vias de sinalização, recetor e excreção	13
3.2 Efeitos da Irisina	13
3.2.1 No Tecido Adiposo	14
3.2.2 Na Diabetes Mellitus	16
3.2.3 No Sistema Nervoso Central (SNC)	17
3.2.4 Nas Doenças Cardiovasculares (DCV)	18
3.2.5 Outros efeitos	20

4. DA IRISINA AOS SEUS EFEITOS ÓSSEOS	21
4.1 Contextualização geral	21
4.2 Crianças e adultos saudáveis	24
4.3 Osteoporose pós-menopáusica e senil	24
4.4 Irisina e a osteoporose secundária	27
4.4.1. Na Diabetes Mellitus	27
4.4.2. No Hiperparatiroidismo Primário	27
4.4.3. Outras causas	28
5. CONCLUSÃO	30
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

Lista de Figuras

Figura 1 – Alguns dos recetores a que se ligam as mioquinas induzidas pelo exercício físico. Adaptado de (8).

Figura 2 – *Cross-talk* entre o músculo e outros órgãos, por intermédio das mioquinas. Fonte: (1).

Figura 3 – Visão geral do sistema das “exerquinas”: tipos diferentes de exercício físico estimulam tecidos biológicos a libertar uma plethora de citocinas e outras moléculas que, circulando no sangue ou em vesículas extracelulares (EVs), chegam aos alvos biológicos para produzir efeitos específicos. Fonte: (11).

Figura 4 – Secreção de irisina. O aumento de FNDC5 ainda não foi confirmado em humanos, apenas em ratos (70). Baseado em (19).

Figura 5 – Sequências de aminoácidos que constituem a FNDC5, péptido precursor da Irisina. Fonte: (20).

Figura 6 – Rede de comunicação da irisina. Interage com o tecido adiposo, coração, pulmão, endotélio, células cancerígenas, SNC, osso e rim. Adaptado de (33). Imagens de (11) e (33).

Figura 7 – Irisina e o seu papel no *browning* do tecido adiposo. Baseado em (19).

Figura 8 – Efeitos da irisina nos osteoblastos, osteoclastos e osteócitos, *in vitro*. Baseado em (69). Imagens de Wikipedia (osteoblast, osteoclast, osteocyte).

Figura 9 – Efeitos ósseos da irisina observados em estudos no Homem. Níveis séricos elevados de irisina correlacionaram-se com um aumento da massa óssea, da DMO e do turnover ósseo em crianças e adultos saudáveis, associando-se negativamente com o risco de fraturas osteoporóticas (70). Baseado em (70).

Lista de Tabelas

Tabela 1- Algumas mioquinas com efeitos comprovados em humanos. A lista é curta, uma vez que a maioria das mioquinas conhecidas, ainda necessita de estudos que confirmem as suas funções no ser humano. Traduzida de (6).

Lista de Acrónimos

Aβ	β -amilóide
AHF	Amenorreia hipotalâmica funcional
ALP	Fosfatase Alcalina
AN	Anorexia Nervosa
ANGPTL4	<i>Angiopoietin-like 4</i>
ApoE	Apolipoproteína E
APP	Proteína Precursora do Amilóide
AR	Artrite Reumatóide
ATF4	<i>Activating transcription factor 4</i>
ATP	Adenosina trifosfato
AVC	Acidente vascular cerebral
BDNF	<i>Brain-Derived-Neurothrophic-Factor</i>
BHC	Barreira Hemato-Cefálica
CMT	<i>Charcot-Marie-Tooth</i>
Col1A1	Colagénio I alfa 1
CTX	<i>Cross-linked C-telopeptide of type I collagen</i>
DA	Doença de Alzheimer
DC	Doença de <i>Cushing</i>
DCV	Doenças Cardiovasculares
DGH	Défice de Hormona de Crescimento
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMO	Densidade Mineral Óssea
DP	Doença de Parkinson
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
DRC	Doença Renal Crónica
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
EPS	<i>Electrical Pulse Stimulation</i>
EVs	Vesículas extracelulares
FGF21	<i>Fibroblast Growth Factor-21</i>
FNDC5	<i>Fibronectin type III domain-containing protein 5</i>
GH	Hormona de Crescimento
GLP-1	<i>Glucagon-Like Peptide-1</i>
HbA1c	Hemoglobina glicada
HPTP	Hiperparatiroidismo Primário

IC	Insuficiência Cardíaca
IL-1RA	<i>Interleukin-1 receptor antagonist</i>
IL-10	Interleucina-10
IL-13	Interleucina-13
IL-15	Interleucina-15
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MoTrPAC	<i>Molecular Transducer of Physical Activity Consortium</i>
OCN	Osteocalcina
PGC-1α	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha</i>
PTH	Hormona Paratiroideia
RANKL	<i>Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand</i>
SNC	Sistema nervoso central
SPW	Síndrome de <i>Prader-Willi</i>
ST	Síndrome de <i>Turner</i>
TAB	Tecido Adiposo Branco
TAC	Tecido Adiposo Castanho
TCM	Exercício contínuo moderado
TIAI	Treino Intervalado de Alta Intensidade
TNFα	Fator de necrose tumoral alfa
UCP-1	<i>Uncoupling Protein-1</i>

1. Introdução

O exercício é uma estratégia amplamente utilizada e reconhecida no tratamento de várias doenças. No entanto, sendo que muitos dos processos moleculares através dos quais o treino produz benefícios na saúde são desconhecidos, a comunidade científica continua empenhada em investigar mais sobre os mecanismos que se traduzem nos seus efeitos benéficos. Em 2000, Steensberg et al. descobriram a capacidade do músculo esquelético secretar IL-6 para a circulação (2). Após esta constatação, investigações subsequentes confirmaram que, para além da IL-6, o músculo é responsável pela secreção de outras biomoléculas. Efetivamente, Pedersen e a sua equipa, em 2003, apelidaram-nas de “Mioquinas”, definindo-as como “citoquinas ou outros péptidos que são produzidos, expressos e libertados pelas fibras musculares e que exercem efeitos autócrinos, parácrinos ou endócrinos noutros órgãos do corpo” (4).

Confiantes de que as mioquinas pudessem explicar muitos dos efeitos positivos do exercício, as investigações não cessaram. Neste momento, mais de 3000 mioquinas estão identificadas, embora pouco se saiba acerca de muitas delas. Pela imensidão de substâncias e respetivos mecanismos de ação e secreção descobertos até então, as mioquinas têm sido dos campos que mais tem gerado necessidade de bio-informática, de criação de consórcios intra-universitários e laboratórios de investigação, dos quais o *Molecular Transducer of Physical Activity Consortium* (MoTrPAC) é o protótipo (123).

Em 2012, Boström et al, da universidade de Harvard, identificaram uma mioquina que denominaram de “irisina”. Neste mesmo estudo, verificou-se que a irisina tinha a capacidade de promover o “browning” de adipócitos, ou seja, estimular a conversão de uma pequena parte do tecido adiposo branco em tecido adiposo castanho (18), tendo sido, conseqüentemente, sugerida como candidata ao tratamento da obesidade.

Perante estes resultados, a comunidade científica rendeu-se ao potencial desta mioquina. De facto, à data atual, a literatura confirma que a irisina estabelece interações com uma grande variedade de tecidos para além do adiposo, mostrando-se promissora na abordagem a um leque vasto de patologias, como a Diabetes, o AVC, Doenças Neurodegenerativas, entre outras.

Adicionalmente, a influência da irisina no metabolismo ósseo tem sido um dos pontos mais estudados desde a sua descoberta. Tudo começou quando Colaianni e a sua equipa, mostraram, *in vitro*, que “a irisina promove diretamente a diferenciação de osteoblastos” (71), o que pode constituir mais um mecanismo pelo qual o exercício é benéfico para a massa óssea, sendo que, investigações posteriores revelaram várias associações entre esta mioquina e o osso. Estudos sobre o tema têm sido conduzidos ao longo dos anos com o objetivo de confirmar o potencial da irisina na abordagem à

patologia óssea.

Posto isto, esta revisão visa providenciar uma visão abrangente e contextualizada da irisina e dos seus efeitos, apresentando-se num capítulo final, de forma mais detalhada, a evidência atual acerca do seu papel na homeostase óssea.

1.1 Metodologia

Para revisão de literatura científica sobre o tema, foi realizada uma busca em bases de dados eletrónicas: PubMed, Google Scholar e Web of Science. Foram efetuadas 3 pesquisas:

- 1^a-Pesquisa de artigos de revisão com a palavra-chave “Myokines”.
- 2^a-Pesquisa de artigos de revisão com a palavra-chave “Irisin”.
- 3^a-Pesquisa de qualquer artigo com a combinação de palavras-chave “Irisin” AND “Bone”.

A procura de literatura científica foi feita no período entre setembro e dezembro de 2022. A seleção dos estudos pautou-se pela sua maior relação com a temática em revisão. Foram tidos em conta como fatores major de escolha: a atualidade da data de publicação e a autoria. Adicionalmente, alguns artigos selecionados manualmente também foram incluídos como material bibliográfico.

Efetivamente, a abundância de literatura existente acerca de mioquinas, e da irisina em particular, é algo que vem realçar a necessidade de dotar futuros profissionais com conhecimentos de bibliometria, a fim de se utilizarem os melhores critérios na seleção de referências bibliográficas.

2. Do treino muscular às mioquinas

2.1 Visão geral das Mioquinas

O Exercício Físico tem benefícios comprovados, e amplamente reconhecidos há várias décadas. De facto, é uma arma disponível e eficaz na profilaxia e no combate a várias patologias comuns na sociedade atual, como: a Diabetes Mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, cancro e outras.

A existência de um “fator”, capaz de mediar os benefícios do exercício físico em órgãos, como o fígado e o tecido adiposo, foi percebida há mais de 50 anos (1). Tornou-se desde cedo evidente que, vias de interação do músculo esquelético com os outros tecidos durante e após o exercício físico, não podiam apenas ser conduzidas pelo sistema nervoso. Assim, tornou-se provável a existência de fatores humorais mediadores de sinalização entre os órgãos (1). Sinalização essa considerada uma incógnita, até que, no ano de 2000, Steensberg et al. revelaram que o músculo tinha a capacidade de produzir e secretar Interleucina-6 (IL-6) para a circulação (2). Desde então, evidência científica acumulada ao longo dos anos, identificou a IL-6 como um “fator exercício”, com efeitos metabólicos em várias partes do corpo (3), pelo que o músculo esquelético passou a ser reconhecido como um órgão com funções endócrinas (1).

Devido à grande variedade de efeitos produzidos pelo exercício físico, tornou-se legítimo pensar que além da IL-6, deveriam existir outros “fatores exercício” libertados pelo músculo. Efetivamente, com o tempo, confirmou-se a sua capacidade em secretar outros péptidos. Em 2003, Pedersen et al. introduziram o termo “Mioquinas” (4), definindo-o como “citoquinas e outros péptidos que são produzidos, expressos e libertados pelas fibras musculares e que exercem efeitos autócrinos, parácrinos ou endócrinos noutros órgãos do corpo”. Estudos para identificar mioquinas ganharam considerável interesse, e, atualmente, sabe-se que existem mais de 3000 destas moléculas (5). No entanto, o “secretoma muscular” está ainda insuficientemente caracterizado, estimando-se que apenas 5% das mioquinas tenham função biológica conhecida (1). Assim, em muitos casos, os dados disponíveis não vão além do perfil estrutural, sendo que a grande maioria delas ainda requer análise funcional. Para muitas, não é ainda sabido se são reguladas pelo exercício, se representam “fatores exercício” ou se funcionam de forma autócrina/parácrina (6). Isto pode ser explicado parcialmente por dois motivos: (6)

1º- Comparativamente à secreção de adipocinas pelos adipócitos, cujo reconhecimento antecedeu o das mioquinas, os miócitos secretam uma menor concentração destas, em comparação com aquelas. Algo que é compensado *in vivo* pelo facto de haver mais tecido muscular do que tecido adiposo no corpo, mas que dificulta a utilização de modelos de cultura celular por investigadores.

2º- Modelos apropriados que simulam a contração muscular só recentemente foram descritos. A Electrical Pulse Stimulation (EPS) de células musculares esqueléticas tornou-se um modelo fundamental na descoberta de novas informações sobre a comunicação entre o músculo esquelético e os restantes tecidos.

O estímulo fisiológico major para a secreção de mioquinas é a contração muscular, que acontece na prática de exercício e que ativa uma grande variedade de sinais de transdução que culminam na produção e libertação destas moléculas (6). A maioria das mioquinas induzidas pelo exercício percorre o corpo em vesículas extracelulares (EVs) (7,12), verificando-se um aumento do seu número na corrente sanguínea durante a sessão de treino. Acredita-se que estas EVs sejam libertadas por mecanismos dependentes do cálcio, simultaneamente com as contrações musculares (7). Após isto, as mioquinas exercem as suas ações ligando-se a recetores no seus tecidos-alvo. Alguns desses recetores estão ilustrados na Fig.1 (8).

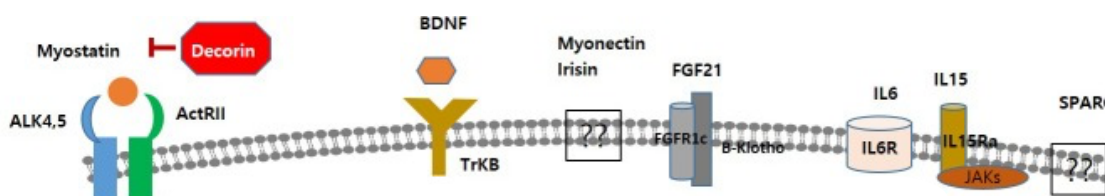


Figura 1 - Alguns dos recetores a que se ligam as mioquinas induzidas pelo exercício físico. Adaptado de (8).

Com o reconhecimento da capacidade secretória do músculo esquelético e a criação do termo “mioquina”, vários trabalhos descobriram centenas destes péptidos nos anos subsequentes. Algumas destas biomoléculas são responsáveis por mediar o fornecimento de energia em episódios agudos de exercício, atuando ao nível dos órgãos armazenadores de reservas energéticas (1,6). Outras estão envolvidas na proliferação, diferenciação e regeneração muscular (1,6,7,8). Assim, durante o treino, as mioquinas são produzidas e mediam uma série de interações envolvendo vários tecidos corporais.

Neste momento, estão identificadas vastas redes de comunicação entre o músculo e outros órgãos, como o cérebro, tecido adiposo, osso, fígado, intestino, pâncreas, leite

Mioquina	Efeito autócrino/parácrino	Efeito endócrino
IL-6	Aumenta a captação de glicose, síntese de glicogênio, oxidação de ácidos gordos e lipólise.	Aumento da produção de glicose no fígado, aumento da secreção de <i>Glucagon-like peptide-1</i> (GLP-1), efeito protetor no pâncreas e interações documentadas com pele e osso.
IL-8	Efeitos positivos na angiogênese muscular.	Efeitos endócrinos não estabelecidos.
IL-13	Aumenta a captação de glicose, oxidação e síntese de glicogênio.	Redução da produção de glicose pelo fígado.
IL-15	Aumenta a oxidação de ácidos gordos.	Inibe a acumulação de lípidos no tecido adiposo e estimula a secreção de adiponectina.
FGF21	Aumenta a captação de glicose.	<i>Browning</i> de gordura branca, aumento da secreção de adiponectina pelos adipócitos, aumento da oxidação de ácidos gordos no fígado.
ANGPTL4	Previne a sobrecarga de gordura localmente e direciona os ácidos gordos para o músculo esquelético ativo.	Efeitos endócrinos não estabelecidos.

Tabela 2- Algumas mioquinas com efeitos comprovados em humanos. A lista é curta, uma vez que a maioria das mioquinas conhecidas, ainda necessita de estudos que confirmem as suas funções no ser humano. Traduzida de (6).

2.2 Conceito de “Exerquinas”

Apesar do termo “mioquinas” aludir à origem muscular destes péptidos, nem todas as mioquinas são exclusivamente produzidas no músculo. Algumas, como a miostatina, são quase restritamente produzidas muscularmente, porém, outras podem ser secretadas por vários tecidos em simultâneo, como, por exemplo, pelo adiposo (sendo nesse caso denominadas “adipomioquinas”) (6,7,10). No entanto, o músculo esquelético é, provavelmente, o seu maior produtor, uma vez que constitui 30-40% da massa corporal humana (7).

Perante as diversas origens teciduais destas biomoléculas em resposta ao exercício físico, a comunidade científica sentiu a necessidade de criar um novo conceito: o de

“Exerquinas”. Entende-se por Exerquinas: qualquer fator humoral (péptido, metabólito e RNAs) libertado na circulação, por quaisquer órgãos, em resposta aguda ou crónica ao exercício físico (11,12). Assim, este conceito inclui as mioquinas produzidas no músculo em resposta ao exercício e muitas outras biomoléculas com fontes de secreção que não o tecido muscular. Destacam-se: as “cardioquinas”, libertadas pelo coração, as “hepatoquinas” pelo fígado, as “adipoquinas” pelo tecido adiposo branco, as “batoquinas” pelo tecido adiposo castanho e as “neuroquinas” pelo sistema nervoso (13). As mais estudadas são as de origem muscular, hepática e tecido adiposo branco. Como mencionado anteriormente para as mioquinas, também uma boa parte das exerquinas é transportada por EVs, sendo, no entanto, algumas delas secretadas diretamente na corrente sanguínea (11), atuando posteriormente nos seus órgãos-alvo (Figura 3).

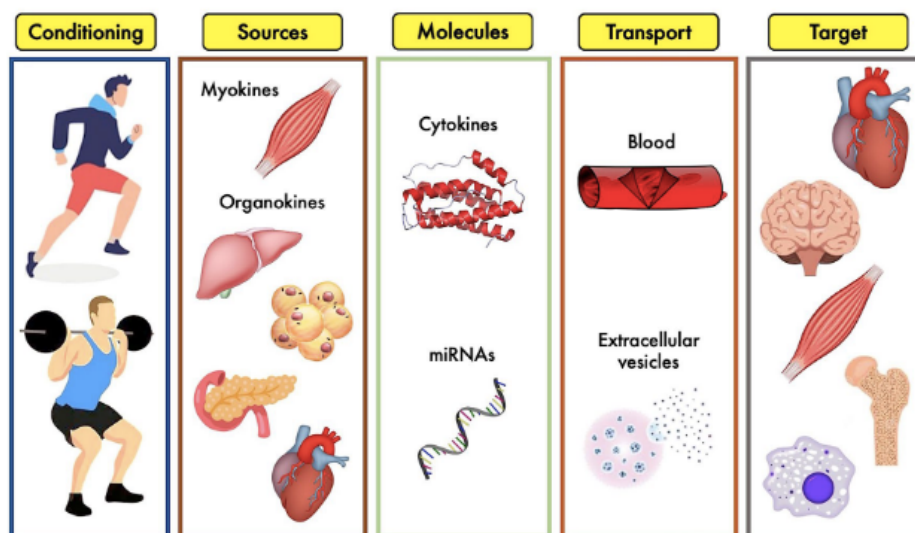


Figura 3 - Visão geral do sistema das “exerquinas”: tipos diferentes de exercício físico estimulam tecidos biológicos a libertar uma plethora de citocinas e outras moléculas que, circulando no sangue ou em vesículas extracelulares (EVs), chegam aos alvos biológicos para produzir efeitos específicos. Fonte: (11).

2.3 Influência do treino nos níveis de mioquinas/exerquinas

O exercício físico, pela sua variedade e pelos inúmeros fatores que o influenciam, torna difícil encontrar relações concretas e bem definidas acerca de como modifica os níveis de mioquinas/exerquinas. No entanto, é consensual que uma única sessão de treino leva à secreção de várias mioquinas pelo músculo (6,13). Exemplos são a IL-6 e a IL-8, que se encontram elevadas imediatamente após uma maratona, atingindo o seu

pico às 1-2h após o início, mantendo-se acima do valor basal por aproximadamente 4h pós-treino (13,17). Constatou-se que, os níveis de IL-6, induzidos de forma aguda pelo exercício, proporcionam um ambiente anti-inflamatório por indução da produção de moléculas como a IL-1RA e IL-10, e pela inibição da produção de TNF α (6). Já cronicamente, foi relatado que o treino muscular regular (>8 semanas) se associa a níveis reduzidos de algumas adipomioquinas inflamatórias, levando, por conseguinte, à diminuição do estado pro-inflamatório do organismo (6, 13). Estes resultados, sugerem, portanto, um papel dual do exercício físico (de forma aguda e crónica) na promoção e manutenção de um ambiente anti-inflamatório a nível sistémico.

Como referido anteriormente, o exercício é influenciado por uma série de fatores, que tornam a resposta fisiológica à sua prática muito variável. O tipo de exercício, a intensidade, a duração, o condicionamento físico individual, o tempo de recolha de amostras e o ritmo circadiano (13, 14, 15) contribuem para essa diversidade. Um exemplo mais detalhado desta variabilidade será explorado adiante no capítulo 3.1.1, no âmbito da variação dos níveis de irisina com os diferentes tipos de treino (14,20,29,30,31,32,122). Mas, de forma sucinta, para a maioria das mioquinas (e não só para a irisina), tipos de treino diferentes produzem respostas mioquinérgicas distintas (13). No entanto, há estudos que, apesar de submeterem as suas populações a programas de treino do mesmo tipo, obtiveram conclusões diferentes relativamente à variação da mesma mioquina. Mesmo assim, ainda que existam resultados díspares, há mioquinas que evidenciam, de forma mais óbvia, um tipo de treino que otimiza os seus níveis no sangue (13). Algo que pode explicar algumas das diferenças encontradas por estes estudos é a possibilidade da resposta mioquinérgica ser afetada por outras variáveis que não o tipo de treino (13). Por exemplo, a metodologia utilizada para doseamento sérico da irisina já foi questionada por alguns autores (70,119,120) e, além disso, a maioria dos estudos existentes sobre mioquinas limita-se a investigações em animais e/ou a pequenos grupos de participantes humanos (13), seguindo, frequentemente, protocolos insuficientemente rígidos para caracterizar relações de forma precisa. Por isto, torna-se evidente a necessidade em investigar mais exaustivamente esta temática. E, em futuros estudos que visem investigar a influência do exercício nos níveis circulantes destas biomoléculas, consideramos pessoalmente ser vantajosa a implantação de protocolos mais rígidos e reproduzíveis, especialmente, no que diz respeito ao exercício praticado (tipo, duração, intensidade), mas também no que concerne outras variáveis que poderão influenciar os *outcomes*. Só com investigações dotadas de rigor comparável é que será possível reduzir estas interferências (13) e estabelecer relações fidedignas entre os diversos tipos de treino e os níveis de exerquinas/mioquinas em circulação.

2.4 Uma nova visão do músculo esquelético

Em suma, a descoberta das mioquinas e o estudo dos seus mecanismos de ação vieram revolucionar a visão do músculo pela comunidade científica. De facto, o músculo esquelético, visto desde os primórdios como um órgão locomotor, passou a ser considerado um órgão com função humoral, capaz de libertar mioquinas com a contração muscular.

Por sua vez, embora haja ainda muito a descobrir sobre estas moléculas, a identificação do exercício físico como estímulo, e do músculo esquelético como órgão endócrino, forneceu um novo paradigma e uma base conceptual para a compreensão dos mecanismos através do quais o músculo comunica com os outros órgãos.

3. Das mioquinas à Irisina

De entre as milhares de mioquinas existentes, esta dissertação centra-se na irisina.

A Irisina é uma mioquina recentemente descoberta por Boström et al., da Universidade de Harvard, que mostrou ser capaz de induzir modificações no tecido adiposo e ativar a termogénese (18). Foi denominada “Irisina” em homenagem à deusa grega *Iris*, e, desde a sua descoberta, o seu potencial como terapêutica para a obesidade reuniu o interesse da comunidade científica. Estudos subsequentes, mostraram que a Irisina, não só está intimamente relacionada com o tecido adiposo, mas também com outros órgãos, julgando-se estar envolvida na mediação de processos num grande leque de patologias, como a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), osteoporose, doenças cardiovasculares (DCV), neurodegenerativas e oncológicas (19,20,21). Dada a diversidade de tecidos em que atua, a Irisina ganhou interesse por parte de investigadores nos últimos anos, e tem sido estudada extensivamente (19).

Este capítulo foca, primeiramente, em processos moleculares essenciais, como a sua síntese e secreção; estrutura e distribuição corporal; vias de sinalização, recetor e excreção; e, posteriormente, nos seus efeitos conhecidos no organismo.

3.1 Conceitos gerais

3.1.1 Síntese e secreção

A irisina é um produto clivado da sua proteína precursora, a FNDC5 (*Fibronectin type III domain-containing protein 5*), cuja transcrição é regulada pelo PGC-1 α (*peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α*) (18). A contração do músculo esquelético durante o exercício, mas também aquando da exposição ao frio (20,22), mostraram ser os estímulos major para secreção de irisina (19). De facto, perante estes estímulos, a contração muscular ativa o PGC-1 α , que, por sua vez, promove o aumento da expressão de FNDC5 nos tecidos, que, após clivagem, origina a irisina (Figura 4). Atente-se, no entanto, para o facto do aumento de FNDC5 no músculo em resposta ao PGC-1 α , não ter sido confirmado em humanos, mas apenas em ratos modelo (70). Já os mecanismos exatos de clivagem do FNDC5 são um ponto que necessita de mais exploração (70).

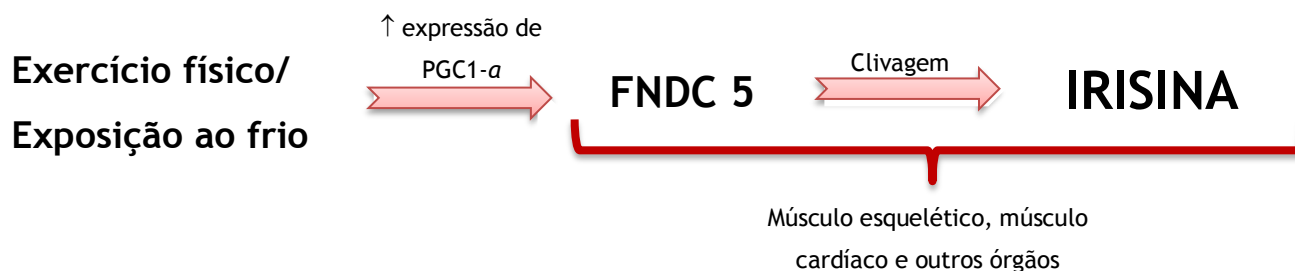


Figura 4 - Secreção de irisina. O aumento de FNDC5 ainda não foi confirmado em humanos, apenas em ratos (70). Baseado em (19).

No que diz respeito ao tipo de exercício que otimiza os níveis desta biomolécula na circulação, à semelhança de outras mioquinas, para a irisina também é ainda uma questão dúbia e controversa. Por exemplo, uma meta-análise recente, revelou que programas de treino de força e de treino combinado (força + aeróbio), elevaram os níveis de irisina significativamente, mas que o mesmo não foi observado em programas de exercício aeróbio isolado (29). Concordantemente, Zunner BEM et al. também verificaram uma maior elevação da irisina face a programas de treino de força (14). Já Tsai et al. constataram não haver diferença significativa nos níveis circulantes de irisina, em homens ou mulheres mais velhos do que nos estudos anteriores, após uma única sessão de treino de força, ou após 21 semanas de TIAI (Treino Intervalado de Alta Intensidade) (20,30). Da mesma forma, também nenhuma mudança notável nos níveis de irisina foi observada numa investigação com ratos submetidos a programas de TIAI (20,31). Adicionalmente, uma meta-análise dirigida por Cosio et al., propôs comparar os níveis de irisina face a programas de TIAI vs Treino Contínuo (TCM), acabando por concluir que TIAI pouco fez variar os níveis da mioquina, mas que o TCM mostrou aumentar significativamente a quantidade desta biomolécula no sangue (32). Por contraste, uma revisão recente postulou que, comparativamente a outros tipos de treino, programas de TIAI elevaram mais os níveis séricos de irisina em pacientes diabéticos (122). Curiosamente, Pazokian F et al. não constataram variações significativas nos níveis de irisina após treino funcional com oclusão vascular (16).

Apesar de algumas concordâncias, os resultados obtidos acerca desta questão são ainda algo divergentes, contradizendo-se com frequência. Até ao momento, vários autores constataram um aumento dos níveis de irisina face a programas de exercício dos 3 tipos: aeróbio, de força e combinado (20). No entanto, a generalidade dos dados disponíveis pela comunidade científica sugere uma maior correlação entre os níveis de irisina e o treino de força (em detrimento do exercício aeróbio) (14). Não obstante, a disparidade de dados obtidos, é por si só, algo que justifica uma tentativa de investigação mais profunda, com o intuito de compreender como e por que mecanismos variam os

níveis de irisina face a cenários de treino distintos.

3.1.2 Estrutura e Distribuição corporal

A FNDC5 é uma proteína de 209 aminoácidos em ratos, e 212 aminoácidos em humanos. É composta por um péptido sinalizador (aminoácidos 1-31) e um domínio de fibronectina III (aminoácidos 32-212), que inclui a irisina (aminoácidos 32-143). Os aminoácidos restantes formam o domínio transmembranar e o domínio citoplasmático. Quando a FNDC5 é hidrolisada e clivada, um polipéptido de 112 aminoácidos é obtido: a Irisina (Figura 5) (18,20). Esta, ao contrário da FNDC5, é 100% homóloga entre ratos e humanos (18,20,25).

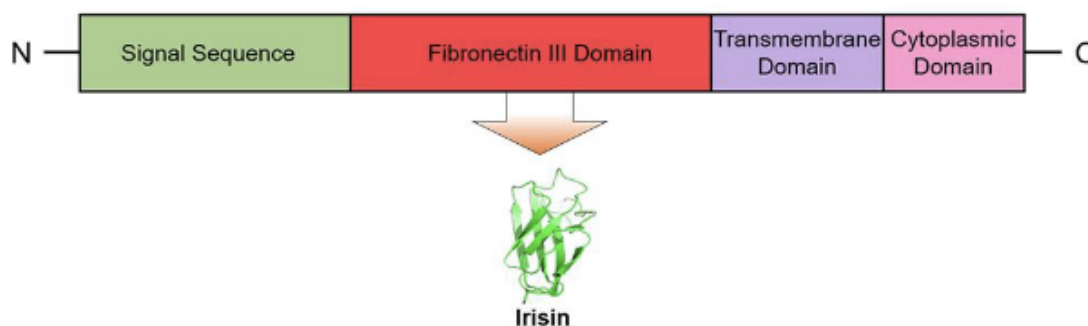


Figura 5 - Sequências de aminoácidos que constituem a FNDC5, péptido precursor da Irisina.

Fonte: (20).

Desde a sua identificação no músculo esquelético, a expressão de FNDC5 também foi detetada em outros órgãos do corpo humano e animal, como por exemplo: no coração, cérebro, fígado, ovários, próstata, testículos, pâncreas, intestino, rim e pulmão. (20,23,24,25). No entanto, o músculo esquelético secreta aproximadamente 72% de toda a irisina corporal (26), sendo, portanto, o seu maior produtor. A Irisina atinge níveis séricos médios de 3-5ng/ml, tem uma semivida de aproximadamente 1h na circulação (20,27).

3.1.3 Vias de sinalização, recetor e excreção

Destacadamente, a via da MAPK é uma das vias de sinalização através das quais a FNDC5/Irisina exercem as suas funções. É por este mecanismo que a Irisina atua na conversão de adipócitos brancos em castanhos, na diferenciação neuronal e na proliferação de osteoblastos. Adicionalmente, cascatas de sinalização que compreendem a AMPK, PI3K/AKT e via STAT3/Snail, são responsáveis por mediar outras interações, como, por exemplo, a supressão de células cancerígenas pulmonares e pancreáticas (19).

Atualmente, o recetor da irisina não está completamente identificado. Num estudo de 2018, de Kim et al., foi sugerido que a família de recetores integrina $\alpha V/\beta 5$ possa mediar alguns dos seus efeitos, nomeadamente no tecido adiposo e no osso (27). De facto, a inibição química das integrinas αV levou a um bloqueio da sinalização e da respetiva função da irisina nos osteócitos e adipócitos. Contudo, é admitida ainda a possibilidade de existirem outros recetores a mediar as interações desta mioquina com os restantes órgãos (19,27).

No que diz respeito à sua excreção metabólica, esta foi investigada *in vivo* em 2015 por Lv et al. No seu estudo, após a marcação radioativa de irisina em pequenos animais, foi revelado por SPECT/TC, que a vesícula biliar, seguida dos rins e fígado, foram os órgãos que apresentaram maior teor de radioatividade, sugerindo, portanto, uma eliminação desta biomolécula maioritariamente pelos sistemas hepato-biliar e/ou renal (25,28).

3.2 Efeitos da Irisina

Neste subcapítulo serão explorados os vários efeitos reconhecidos da irisina. Boström et al., no seu estudo pioneiro, relataram a capacidade desta mioquina “acastanhar” adipócitos brancos (18). No entanto, investigações posteriores constataram que a irisina poderá mediar funções a nível do metabolismo da glicose (18,19), SNC (25) e osso (70). Investigações mais recentes têm explorado o seu envolvimento na prevenção da oncogénese (19,20) e de doenças cardiovasculares (20,62). Adicionalmente, apesar de escassos, existem estudos que a correlacionam com patologias pulmonar e renal.

A figura 6 ilustra a rede de comunicação da irisina com vários órgãos do corpo.

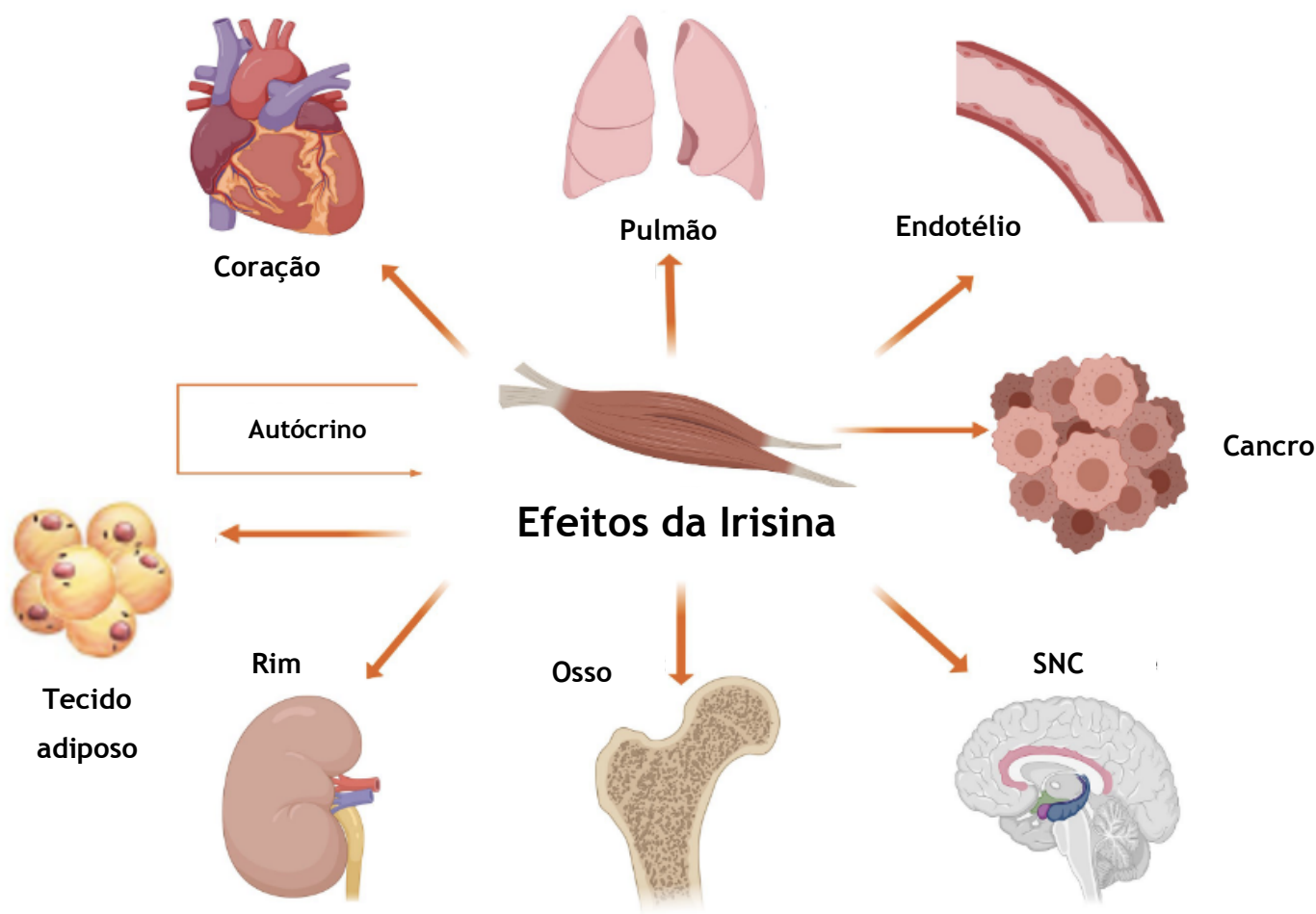


Figura 6 - Rede de comunicação da irisina. Interage com o tecido adiposo, coração, pulmão, endotélio, células cancerígenas, SNC, osso e rim. Adaptado de (33). Imagens de (11) e (33).

3.2.1. No Tecido Adiposo

O tecido adiposo é o principal órgão de armazenamento de gordura no corpo humano. Com base na sua estrutura e função, pode ser distinguido em TAB (Tecido Adiposo Branco) e TAC (Tecido Adiposo Castanho). Por ser uma variante com traços intermédios destes dois, o tecido adiposo bege não será aqui focado. O TAB contém, essencialmente, adipócitos brancos maduros, com um núcleo periférico e uma única gotícula de gordura unilocular e de grandes dimensões. Já o TAC é constituído por adipócitos com um núcleo localizado centralmente, com inúmeras gotículas lipídicas pequenas e muitas mitocôndrias.

O TAB armazena energia sob a forma de triglicéridos, libertando para o sangue ácidos gordos livres quando necessário, cuja oxidação nas várias células do organismo irá libertar energia para produzirem ATP. O TAC oxida a sua própria gordura, mas toda a energia libertada desta oxidação dissipa-se sob a forma de calor, não se formando ATP.

Logo, o TAC tem funções de termorregulação, pelo que é mais importante e abundante no recém-nascido, diminuindo de quantidade com a idade, existindo apenas em quantidades vestigiais no adulto. Esta capacidade termogénica resulta do desacoplamento da fosforilação oxidativa, que ocorre nas mitocôndrias das células de todos os outros tecidos do organismo. É a designada *Uncoupling Protein 1* (UCP-1), a proteína da membrana mitocondrial dos adipócitos do TAC, que, ao provocar um efluxo de prótons da matriz da mitocôndria, desacopla a síntese de ATP da cadeia de transporte de eletrões, promovendo a libertação de toda a energia resultante sob a forma de calor (19). Assim sendo, e dado que a obesidade consiste num excesso de TAB, a sua conversão em TAC, ainda que em pequena percentagem, é benéfica, aumentando o gasto energético e reduzindo o peso corporal (33).

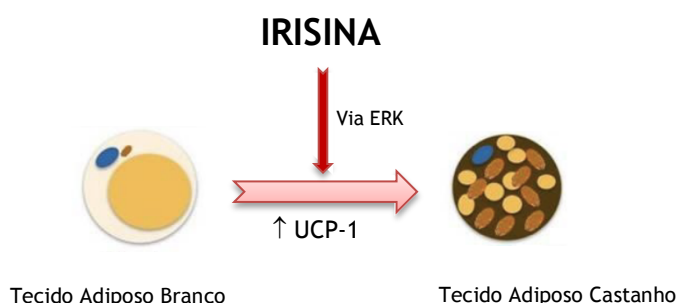


Figura 7 - Irisina e o seu papel na *browning* do tecido adiposo. Baseado em (19).

Como mencionado previamente, Boström et al. revelaram a capacidade da irisina em converter o TAB em TAC (18), ação a que chamou “*browning*”. De facto, a irisina promove o aumento da expressão de UCP-1 nos adipócitos brancos, o que leva à reprogramação do TAB, para que este assuma um fenótipo de TAC (18,19,34). Concordantemente, Zhang Y et al. verificaram que a injeção de irisina recombinante em ratos obesos, durante 14 dias, resultou num aumento da expressão de genes termogénicos e em *browning* de adipócitos brancos, reduzindo assim o peso corporal dos ratos e melhorando o seu metabolismo da glicose (35,37). Estes efeitos foram mediados pelas vias de sinalização da p38 MAPK e ERK (18, 35). Facto que foi confirmado, uma vez que a inibição destas vias, por inibidores específicos, não se traduziu num aumento de UCP-1 em resposta à Irisina (35). Outro estudo mais recente, vem reforçar estes resultados, ao concluir que, em ratos não produtores de irisina, o processo de conversão de TAB em TAC está significativamente comprometido (36). Dadas estas descobertas, pode, portanto, presumir-se que a irisina tem potencial como terapêutica para a obesidade e, possivelmente, para patologias com ela relacionadas.

3.2.2. Na Diabetes Mellitus

Boström et al. mencionam ainda na sua investigação, que além de aumentar o gasto energético e diminuir o peso corporal através do *browning* de adipócitos, a irisina poderá estar envolvida na melhoria da insulinoresistência (18, 38). Dito isto, não tardaram a surgir estudos que visassem encontrar relações entre esta mioquina e a Diabetes Mellitus. Choi et al. conduziram uma investigação em que foram comparados os níveis séricos de irisina em pacientes recém diagnosticados com DM2 e em indivíduos saudáveis, onde se verificou que os níveis nos diabéticos estavam diminuídos comparativamente aos controlos (39). Investigações posteriores vieram reforçar a ideia de que as concentrações de irisina estão mais reduzidas em pacientes com DM2 do que em indivíduos saudáveis (33,40,97,98). Estes resultados sugerem uma correlação inversa da irisina com a DM2, e um potencial envolvimento desta mioquina na melhoria da insulinoresistência (19,38,39). Por outro lado, também existem estudos que, de forma oposta, relataram uma concentração de irisina diminuída em pacientes com DM2 (92,93,100).

Já em diabéticos tipo 1, a irisina apresentou-se aumentada comparativamente a controlos normoglicémicos (70,94,95,96), sendo que, curiosamente, no estudo de Faienza et al. (96), os níveis de irisina se correlacionaram negativamente com os valores de HbA1c destes diabéticos tipo 1, algo que indica a irisina como um potencial preditor do controlo glicémico (70, 96).

Uma das raras meta-análises que estudou os níveis de irisina em não diabéticos revelou uma associação inversa entre os seus níveis em circulação e a sensibilidade à insulina. Resultado este, que requer clarificação (33,41).

Moreno-Navarrete et al. (42) descobriram que a expressão do gene FNDC5 se encontra diminuída e correlacionada negativamente com a obesidade, e que, por outro lado, está positivamente correlacionada com marcadores de TAC e vias de sinalização da insulina. Concomitantemente, níveis circulantes de irisina apresentaram uma correlação negativa com a obesidade e com a resistência à insulina noutros estudos (20,42). Em ratos com DM, a irisina mostrou melhorar a função das células pancreáticas β , levando ao aumento da insulina sérica, diminuição das glicémias e perda de peso (19,43,121). Num estudo recente, a administração crónica desta mioquina a ratos associou-se a um aumento da insulinoresistência, melhoria da esteatose hepática, mas também a uma diminuição de parâmetros lipídicos, como triglicéridos, colesterol total e LDL (121). Ainda neste mesmo estudo, a administração de irisina é sugerida como segura pelos autores, uma vez que não afetou a função renal e hepática do ratos em estudo (121).

As complicações vasculares são uma causa major de mortalidade na diabetes (19). Nesse sentido, já existe evidência de que a irisina melhora a função endotelial, reduzindo o stress oxidativo em pacientes com DM2 (19,44). Estes dados vêm indiciar esta

mioquina como um potencial recurso futuro na prevenção e/ou cura dos distúrbios vasculares que acompanham a diabetes.

Até ao momento, apesar de algumas divergências, a evidência existente confirma que a irisina pode muito bem vir a ser uma arma poderosa na prevenção e no tratamento da diabetes e das suas complicações vasculares.

3.2.3. No Sistema Nervoso Central (SNC)

Com o envelhecimento o cérebro apresenta um declínio da função, acompanhando-se dum aumento da incidência de doenças, como as de Alzheimer (DA) e de Parkinson (DP), e de eventos cardiovasculares, como o Acidente Vascular Cerebral (AVC).

O exercício físico mostra benefícios claros no funcionamento do sistema nervoso, melhorando os *outcomes* de várias doenças do foro neurológico (19,20,21). Muitos destes efeitos benéficos aparentam ser induzidos pelo *brain-derived-neurothrophic-factor* (BDNF) (21,25), um péptido altamente expresso no cérebro, envolvido na intermediação de processos cruciais como a neurogénese, diferenciação e sobrevivência neuronal (25,45). Dito isto, pacientes com DA, DP e défice cognitivo ligeiro (que pode preceder a DA) apresentam níveis de BDNF diminuídos (45). Estudos recentes confirmaram que, através da via PGC-1/FNDC5/Irisina, a prática de exercício induz a expressão de BDNF no hipocampo (21,25). Também se constatou que a indução da expressão de FNDC5 a nível cortical faz aumentar a síntese de BDNF (25,46,47), enquanto a administração de BDNF atenua a expressão de FNDC5 por *feedback* negativo (25,47). Deste modo, torna-se legítimo pensar que a irisina possa estar envolvida em vários mecanismos mediados pelo BDNF.

A **Doença de Alzheimer (DA)** é uma doença que cursa com manifestações cognitivas, cuja fisiopatologia decorre da deposição de proteína β -amilóide ($A\beta$), hiperfosforilação da proteína Tau e presença de emaranhados neurofibrilares nos neurónios do hipocampo (19,20). Face à possibilidade da irisina se correlacionar com a DA, estudos sobre o tema surgiram. Y. Noda et al. (48) observaram que a sobreexpressão de FNDC5/irisina diminuiu significativamente a secreção de $A\beta$ ($A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$). Algo que pode ser explicado pelo facto da FNDC5 interferir na β -clivagem da proteína precursora do amilóide (APP), reduzindo por consequência a produção de $A\beta$ (48). Uma compreensão mais avançada deste mecanismo pode oferecer uma nova estratégia de tratamento para a DA (19). Islam et al. vão mais longe ao constatarem que em ratos incapazes de produzir FNDC5, os neurónios do giro dentado (localizado no hipocampo) se encontram morfológica e funcionalmente alterados, mencionando ainda que a administração de irisina por vetores adenovíricos incrementam a sua quantidade no

SNC, atravessando a barreira hematoencefálica (BHC) e melhorando a disfunção cognitiva na DA (50). Ainda no âmbito desta patologia, Lourenco et al. (49) mostrou que a expressão de FNDC5/Irisina se encontra significativamente diminuída no líquido cefalorraquidiano (LCR) (e no hipocampo) de ratos com DA, o que sugere que o doseamento de irisina por punção lombar se possa tornar um biomarcador a ter em conta na avaliação da extensão da doença (20). Ainda na mesma investigação, a inibição da FNDC5 no cérebro bloqueou a mediação dos efeitos neuroprotetores mediados pelo exercício, nomeadamente a plasticidade sináptica e a memória. Já a indução da expressão de FNDC5 a nível cerebral culminou num aumento de irisina no cérebro e no LCR dos ratos com DA, assistindo-se a uma recuperação da plasticidade sináptica e da memória nos mesmos (49). Estes resultados confirmam, pelo menos em termos laboratoriais, que a irisina secretada no SNC pode prevenir a progressão, e até mesmo fazer regredir a disfunção cognitiva vista na DA (33,49).

Também na **Doença de Parkinson (DP)** se tornou expectável que o eixo FNDC5/irisina produzisse efeitos protetores. Nesse sentido, Kam TI et al. mostraram recentemente que a irisina reduziu a acumulação de α -sinucleína patológica, aumentando a sua degradação endolisossomal e prevenindo a morte de neurónios dopaminérgicos (54). Porém, a influência da irisina na DP é um tema ainda nos primórdios da investigação.

No âmbito do **Acidente Vascular Cerebral (AVC)**, é sabido que a prática de exercício físico se associa a uma redução do risco de AVC isquémico e a formas menos graves da doença (25). A irisina, sendo induzida pelo exercício físico, pode ter um papel importante na intermediação destes benefícios. Numa investigação em ratos com AVC induzido da artéria cerebral média, os níveis de irisina correlacionaram-se inversamente com o volume do enfarte e com o nível de função cerebral (37,51). Um outro estudo postulou que, numa simulação de AVC, a irisina diminuiu o stress oxidativo e a inflamação neuronal (52). Por sua vez, Wu H et al. revelaram que, em humanos que sofreram um AVC, níveis mais baixos de irisina na fase precoce de reabilitação da doença se associaram a pior prognóstico (20,53).

Note-se que, apesar de promissores, a maioria destes resultados foram obtidos em estudos com animais, pelo que é necessário confirmar se os dados são transponíveis para o ser humano. Não obstante, o potencial da irisina na abordagem às doenças do SNC é inegável, especialmente na DA e no AVC.

3.2.4. **Nas Doenças Cardiovasculares (DCV)**

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em todo mundo.

Englobam entidades como o AVC, hipertensão arterial (HTA), aterosclerose, enfarte agudo do miocárdio (EAM) e insuficiência cardíaca (IC). Em todas estas se tem estudado se a irisina influencia a sua história natural.

Os efeitos no AVC já foram abordados no subcapítulo de SNC.

A propósito da **HTA**, estudos prévios verificaram que a quantidade de irisina em circulação se correlaciona inversamente com a pressão arterial sistólica/diastólica (20). Huo CJ et al. mostraram que a administração endovenosa de irisina conseguiu corrigir a pressão arterial em ratos-modelo hipertensivos (20,59). No entanto, a irisina aparenta produzir efeitos distintos na pressão arterial dependendo da via de administração. A sua injeção a nível central (3^o ventrículo) resultou num aumento da pressão arterial sistólica, enquanto a sua administração por via periférica a diminuiu (20,60). Curiosamente, a toma de fármacos anti-hipertensores, como Amlodipina e Valsartan, ao longo de 12 semanas, em pacientes hipertensos, levou a um aumento dos níveis séricos de irisina (61).

Esta mioquina também parece estar associada com a **aterosclerose** e com o **EAM** (62). Evidências sugerem que os níveis de irisina estão significativamente diminuídos em pacientes com aterosclerose, comparativamente a controlos saudáveis (20,37,62). Ademais, a suplementação com irisina pode alterar o curso da doença, produzindo melhorias a nível da disfunção e apoptose endotelial, mostrando até reduzir o tamanho de placas ateroscleróticas em ratos com défice induzido de apolipoproteína E (ApoE) (37). No que diz respeito estritamente ao EAM, os efeitos da irisina variam consoante a fase da doença. Num estadio precoce da isquémia miocárdica, a irisina aparenta ter um papel protetor, inibindo a inflamação e o stress oxidativo. Já numa fase mais tardia, níveis mais elevados de irisina associaram-se a um aumento de eventos cardiovasculares (62). Recentemente, Liao et al. verificaram que a administração de irisina a ratos (via intraperitoneal) após um EAM, se traduziu numa redução do tamanho da lesão e num aumento da função cardíaca às 4 semanas pós-EAM (65).

No que concerne à **IC**, um estudo pioneiro descreveu maiores quantidades de PGC-1 α e FNDC5 em biópsias musculares a uma melhor capacidade funcional dos pacientes (62,66). Numa outra investigação, com pacientes com IC agudizada, níveis mais elevados de irisina associaram-se a maior mortalidade (62,67). Além disso, indivíduos com IC com fração de ejeção preservada evidenciaram níveis de irisina superiores a indivíduos com IC com fração de ejeção diminuída (62,68).

A literatura que estuda a irisina no campo da patologia cardiovascular, apesar de promissora, é ainda diminuta, pelo que o emprego desta mioquina na prevenção, tratamento ou como biomarcador da extensão das DCV ainda carece de validação.

3.2.5. **Outros efeitos**

Além dos efeitos já mencionados, novas interações da irisina com outros órgãos estão a ser investigados: no pulmão, onde para além dos efeitos na carcinogénese, mostrou algum potencial terapêutico no enfisema pulmonar de doentes com DPOC (33); No rim, onde concentrações reduzidas de irisina foram reconhecidas como um fator de risco independente para o agravamento da função renal e da doença renal crónica associada (33); No campo da oncologia, onde a irisina tem mostrado níveis variáveis dependendo da origem do tumor (20), esta mioquina evidencia algum potencial no combate contra a carcinogénese (19,20,55,56,57,58); E finalmente no músculo esquelético, onde a irisina e a sua precursora, a FNDC5, mostraram níveis diminuídos com o envelhecimento (121). Ainda no músculo, a irisina mostrou prevenir a atrofia e melhorar a massa muscular (37,121), tendo, por isso, sido recentemente proposta como um biomarcador da massa muscular e da performance (37).

4. Da Irisina aos seus efeitos ósseos

4.1 Contextualização geral

O osso é um tecido altamente dinâmico, com propriedades únicas, que necessita simultaneamente de ser rígido, mas flexível e leve, mas forte, para permitir executar movimentos e suportar cargas. Efetivamente, o osso tem uma particularidade que o distingue de todos os outros órgãos do corpo humano, que é a sua capacidade de responder ao trauma de acordo com a sua localização e magnitude, removendo tecido danificado e criando novo osso para o substituir (69).

O tecido ósseo tem um componente celular (**osteoblastos**, **osteoclastos** e **osteócitos**), e uma matriz extracelular, mineralizada por hidroxiapatite de cálcio, que se deposita para dar ao osso a sua consistência sólida e dura. Os osteoblastos são células formadoras de osso, enquanto os osteoclastos são responsáveis pela sua reabsorção. Já os osteócitos, constituem cerca de 90-95% das células ósseas, e consistem em osteoblastos maduros, encontrados nas lacunas ósseas, que têm como função modular a atividade das outras células ósseas. Assim sendo, o equilíbrio entre a atividade osteoblástica e osteoclástica regula a remodelação do tecido ósseo (37,69). A proliferação, diferenciação, e a própria atividade das células ósseas, são mediadas localmente por fatores autócrinos e parácrinos (como fatores de crescimento, citoquinas, prostaglandinas), e sistemicamente por fatores endócrinos como a hormona paratiroideia (PTH), calcitonina, 1,25-dihidroxitamina D₃, glicocorticoides, androgénios e estrogénios (69).

Alguns anos após a descoberta da irisina, Colaianni et al. (71) verificaram, *in vitro*, níveis aumentados de irisina em culturas de miócitos de ratos exercitados (corrida na roda) por 3 semanas. Os investigadores utilizaram o meio destas células musculares, rico em irisina, e constataram que este induziu a diferenciação de células do estroma da medula óssea em osteoblastos, aumentando os níveis de fosfatase alcalina (ALP) e colagénio I alfa 1 (Col1A1). Estes resultados indicam que os miócitos exercitados libertaram mioquinas com propriedades osteoblastogénicas. O uso de um anticorpo neutralizador da irisina no meio de miócitos exercitados, aboliu os efeitos osteogénicos descritos, confirmando o envolvimento desta mioquina na mediação destas interações. Assim, Colaianni e a sua equipa, foram os primeiros autores a evidenciar o papel da irisina no osso, chegando mesmo a referir que os seus resultados “mostram, pela primeira vez, que a irisina atua diretamente nos osteoblastos, promovendo a sua diferenciação” (69,71). Estudos posteriores, muitos deles conduzidos por este mesmo grupo de investigadores, mostraram que em ratos machos, a administração sistémica de

irisina aumentou a massa óssea cortical (72), protegeu contra perdas ósseas expectáveis em ratos com membros posteriores em suspensão (*hind-limb unloading model*) (73), e melhorou a cicatrização de fraturas tibiais (74), reforçando ainda mais a premissa de que a irisina medeia funções osteoanabólicas e osteoprotetoras no osso (70). Outras investigações concluíram que, em ratos com osteopenia induzida por déficit de estrogénios e androgénios, a injeção de irisina melhorou os *outcomes* da doença (70). Zhu et al. mostraram que o *knockout* de FNDC5 em ratos modelo levou à redução da massa óssea trabecular e atrasou o desenvolvimento do seu esqueleto, postulando ainda que, além da irisina, também o FNDC5 pode ser um regulador chave da homeostase óssea (70,75). Para contrastar, num outro estudo com ratos e FNDC5 suprimido geneticamente, os machos não mostraram alterações a nível ósseo, enquanto as fêmeas evidenciaram um aumento da massa óssea trabecular, mas não cortical. Adicionalmente, quando ovariectomizadas, estas fêmeas com FNDC5 suprimido mostraram-se protegidas contra a perda de massa óssea induzida pelo déficit de estrogénios (27,70). Seguindo a mesma linha de raciocínio, numa outra investigação, Estell et al. constataram que a sobreexpressão forçada de FNDC5 levou à redução do volume de osso trabecular e da espessura cortical numa população de ratos machos transgénicos, identificando o FNDC5 como um potencial regulador negativo da massa óssea (76). Dito isto, de acordo com revisões extensivas de carácter recente sobre esta temática, quer nos estudos *in vivo*, quer nos estudos *in vitro*, os resultados são dotados de alguma controvérsia, sendo até sugerido que, no intermeio dos seus efeitos ósseos, a irisina e a sua molécula precursora, a FNDC5, atuam de maneira antagónica e independente (69,70). Ainda a propósito dessas revisões, os efeitos detalhados da irisina nos diferentes tipos de células ósseas têm sido descritos. Assim, de forma generalista:

A maioria dos estudos existentes sugerem que a irisina promove a **osteoblastogénese**. De facto, a irisina mostrou aumentar a proliferação e diferenciação osteoblástica, bem como a mineralização óssea, elevando por consequência biomarcadores de osteogénese como o ALP.

No que concerne aos **osteoclastos**, de modo global, a evidência aponta a irisina como uma mioquina capaz de reduzir a diferenciação e a proliferação destas células, inibindo, por exemplo, o processo de diferenciação osteoclástica induzido por RANKL (69). No entanto, também há investigações que associam grandes quantidades de FNDC5/irisina à promoção da diferenciação osteoclástica, à reabsorção e à perda de massa óssea (37,69,76).

Quanto aos **osteócitos**, alguns estudos mencionam um possível papel anti-apoptótico mediado pela irisina. No entanto, ainda é escassa a evidência existente sobre os efeitos diretos desta mioquina nos osteócitos e a forma como modula a produção de

proteínas osteocíticas (p/ex: Atf4 aumentado e esclerostina diminuída) envolvidas no desenvolvimento ósseo (69).

Uma limitação importante e válida para os três tipos de células ósseas é o facto da maioria dos estudos sobre esta temática terem sido realizados em osso saudável e não em condições de stress ou perda óssea (69). Por isto, mais investigações terão de ser conduzidas a fim de perceber completamente os mecanismos pelos quais a irisina modula a atividade das células do osso.

A figura 8 esquematiza os principais efeitos do tratamento com irisina nos diferentes tipos de células ósseas, *in vitro*.

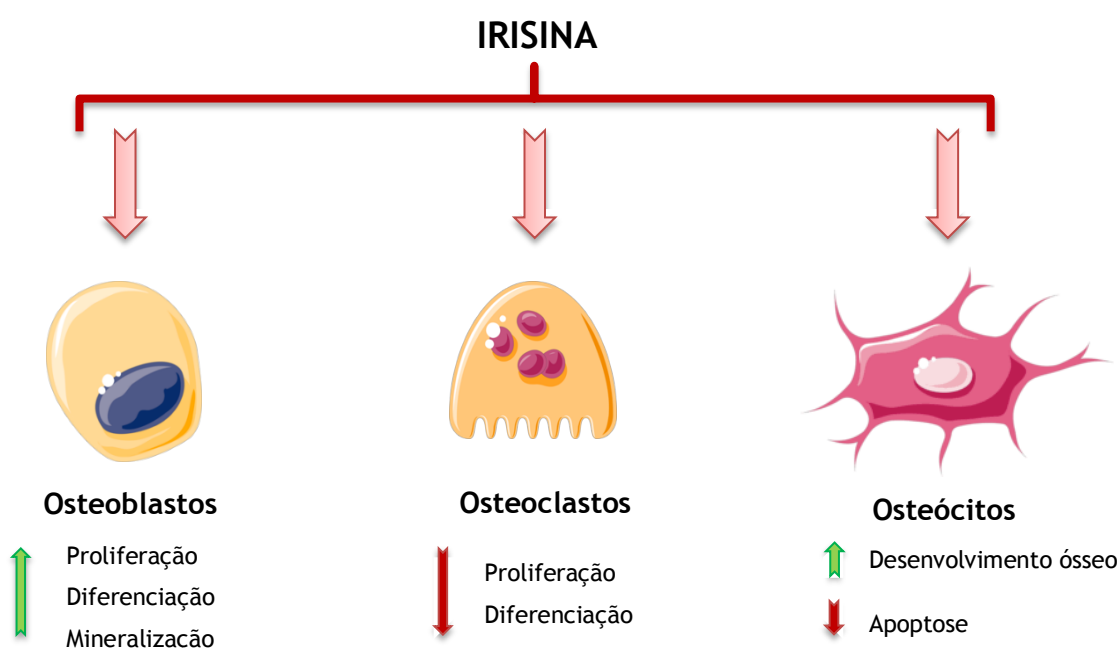


Figura 8 - Efeitos da irisina nos osteoblastos, osteoclastos e osteócitos, *in vitro*. Baseado em (69).
Imagens de Wikipedia (osteoblast, osteoclast, osteocyte).

Tendo em conta que, ao longo do tempo, tem surgido uma grande quantidade de evidência, quer *in vivo*, quer *in vitro*, a postular os efeitos da irisina na homeostase óssea, foram várias investigações clínicas que se seguiram, e que vieram reforçar, ainda mais, a relevância e o potencial desta mioquina no osso humano. Assim sendo, o restante deste capítulo debruçar-se-á neste ponto, sumarizando o conhecimento mais atual sobre o papel da irisina na homeostase óssea de crianças e adultos saudáveis, bem como também no contexto de osteoporose primária e secundária (70).

4.2 Crianças e adultos saudáveis

A infância e a adolescência são períodos caracterizados por um crescimento acelerado a nível ósseo. Adicionalmente, o pico de massa óssea atingido em adultos jovens pode afetar a saúde dos ossos ao longo da vida, estando correlacionado, por exemplo, com o risco de fraturas ósseas (70). Assim, alguns estudos propuseram investigar relações entre irisina e a homeostase óssea na infância.

Num estudo de Colaianni et al. (77), crianças entre os 7 e os 13 anos demonstraram uma associação positiva entre os níveis de irisina e o conteúdo mineral ósseo. A avaliação da qualidade óssea foi feita por ultrassonografia quantitativa. Nesta investigação, os níveis de irisina correlacionaram-se positivamente com os valores séricos de osteocalcina (OCN, um marcador da formação óssea) e de CTX (*cross-linked C-telopeptide of type I collagen*, um marcador da reabsorção óssea) (69,70,77). Num outro estudo, com 472 crianças finlandesas de 6 a 8 anos, níveis de irisina mais elevados associaram-se a uma maior densidade mineral óssea (DMO), independentemente da massa gorda e da massa magra (78). Assim, os dados obtidos até então sugerem que esta mioquina possa ser um determinante importante do conteúdo mineral ósseo, podendo mesmo ser considerado um biomarcador da formação óssea na infância (77).

Já em adolescentes, um estudo comparou um grupo de jogadores de futebol com um grupo de jovens com um estilo de vida mais sedentário. Nesta investigação, o grupo de futebolistas apresentou níveis significativamente mais elevados de irisina e de 25-OH vitamina D comparativamente ao grupo de controlo. Adicionalmente, também a quantificação óssea por ultrassonografia se mostrou superior neste grupo de jogadores (79). Num outro estudo de Colaianni et al. (80), que teve como alvo os atletas da equipa de futebol do Bari (Itália), verificou-se a existência de uma correlação positiva entre a irisina e a DMO. Esta associação foi observada em vários locais do esqueleto (p/ex: braço direito, vertebrae lombares e cabeça) (80), algo que confirma que a irisina medeia os seus efeitos ósseos de forma sistémica (70,80).

4.3 Osteoporose pós-menopáusica e senil

A osteoporose é altamente prevalente na população envelhecida (70), e por isso, os estudos clínicos que visam explorar as conexões entre a irisina e a homeostase óssea têm muitas vezes, como objetivo paralelo, investigar de que forma a irisina modula o metabolismo ósseo em contexto de doença óssea induzida pela idade (70).

Wu et al. desenvolveram um estudo que incluiu uma coorte de 6308 idosos chineses,

onde reportaram que a concentração plasmática de irisina era superior nas mulheres do que nos homens. Posteriormente, os mesmos autores identificaram 2 subgrupos, um com DMO extremamente elevada (N=44), e outro com DMO extremamente baixa (N=36), e verificaram que, nos homens, os níveis séricos de irisina se correlacionaram positivamente com a DMO, estando mais elevados nos indivíduos com alta DMO do que nos com baixa DMO (70,81). Num estudo caso-controlo, de menores dimensões, idosos chineses com osteoporose ou osteopenia mostraram ter níveis de irisina diminuídos quando comparados a controlos da mesma idade, tendo-se identificando, por regressão linear múltipla, a irisina como um fator independente que afeta a DMO (70, 82). Num outro estudo de Engin-Ustun et al., os níveis séricos de irisina encontraram-se significativamente diminuídos em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose (83). Ainda digna de menção, uma metanálise de 2019 que incluiu 7 estudos, e perfez um total de 1018 participantes, constatou menores níveis de irisina nos indivíduos com osteoporose comparativamente aos controlos, identificando uma correlação positiva entre os níveis desta mioquina e a DMO dos participantes (70,84).

Investigações subsequentes vieram mostrar o impacto da irisina na incidência de fraturas de fragilidade. Num estudo transversal dirigido por Palermo et al., 36 indivíduos com sobrepeso e pelo menos uma fratura osteoporótica vertebral, foram comparados com 36 controlos com sobrepeso sem osteoporose. A análise dos dados revelou que os indivíduos com historial de fratura tinham níveis circulantes de irisina mais reduzidos que os controlos. No entanto, não foram encontradas associações significativas entre a irisina e a DMO (85). Num outro estudo, uma redução nos níveis séricos desta mioquina foi observada em mulheres pós-menopáusicas com DMO baixa e antecedentes de fratura osteoporótica (86). Isto permite inferir que fraturas osteoporóticas prévias podem ser utilizadas como preditor negativo dos níveis circulantes de irisina em mulheres no período pós-menopausa com DMO baixa (69). Investigações mais recentes descreveram possíveis associações entre a irisina e fraturas da anca. Num estudo de 160 idosas chinesas com fraturas da anca por trauma mínimo, e de 160 controlos, os níveis séricos de irisina mostraram-se significativamente reduzidos nas mulheres com história de fratura, algo que sugere que baixas concentrações de irisina aumentam do risco de fratura do fémur (69,70,87). Concordantemente, Liu et al., numa comparação entre 215 mulheres pós-menopáusicas com historial de fratura da anca, e 215 controlos da mesma faixa etária, também concluíram que níveis diminuídos de irisina no sangue estão associados a um aumento do risco de osteoporose e de fraturas osteoporóticas, nomeadamente a da anca (88). Contudo, existem estudos que contestam estes resultados. Um deles não encontrou diferença entre a concentração de irisina em mulheres com fratura da anca em contexto agudo (irisina doseada imediatamente antes da fixação) e os níveis de irisina em mulheres pós-menopáusicas com osteoartrite do

joelho ou anca, com artroplastia marcada. De facto, esta investigação desafia os resultados obtidos até então, confirmando que a irisina não se eleva no sangue de forma aguda aquando da fratura, sugerindo que os níveis reduzidos desta mioquina, relatados por estudos prévios em indivíduos com antecedentes de fratura, podem ter surgido mais tardiamente por consequência do declínio da atividade física no período pós-fratura (89). Curiosamente, Serbest et al. vieram mostrar que, em indivíduos com fratura do membro inferior, a irisina se encontrava ligeiramente aumentada aos 15 dias, e claramente aumentada aos 60 dias após cirurgia (90). Níveis elevados de irisina neste contexto poderão estar associados ao processo de reparação ósseo e/ou muscular (89).

Apesar de todos os dados que visam caracterizar a associação entre os níveis de irisina com a osteoporose e com fraturas osteoporóticas, estes estudos observacionais não permitem propriamente determinar uma relação causal (70). Além disso, a concentração de irisina no sangue pode não refletir as ações locais da mioquina ao nível do osso (70). Face a estas limitações, um estudo de Colaianni et al. (91) veio determinar as relações do nível sérico de irisina com: o mRNA de FNDC5 em biópsias musculares e o mRNA da osteocalcina (OCN, um biomarcador da formação óssea) em biópsias ósseas de pacientes osteoporóticos e controlos candidatos a substituição do joelho ou anca (70,91). Efetivamente, verificou-se que os níveis de irisina eram consistentes com a expressão de FNDC5 no músculo esquelético, e que a expressão de FNDC5 muscularmente se associou positivamente com a expressão do mRNA da OCN nas biópsias ósseas. Por sua vez, os níveis séricos de irisina e a expressão de FNDC5 no músculo associaram-se a DMO mais elevada na população do estudo (70,91). Por fim, foi relatado um aumento da expressão de p21 (marcador de senescência) nas biópsias de osso osteoporótico, enquanto o tratamento com irisina recombinante levou a uma diminuição da expressão de p21 em osteoblastos *in vivo* (70,91). Por conseguinte, este estudo sugere um potencial envolvimento da irisina no combate à senescência, algo que poderá vir a ser corroborado futuramente por estudos que analisem a influência da irisina noutros biomarcadores além do p21 (70).

Para concluir, a maioria dos estudos em humanos revelou níveis séricos de irisina diminuídos com o envelhecimento e no contexto de patologia óssea (70). Grande parte das investigações aponta também para uma correlação positiva entre a irisina e a DMO, havendo outras investigações que não sugerem qualquer relação. Além disso, de forma geral, os níveis de irisina associaram-se negativamente com a prevalência de fraturas, existindo, no entanto, relatos de diminuição, manutenção e até elevação dos níveis de irisina em indivíduos após fratura da anca, comparativamente a controlos (70).

4.4 Irisina e a osteoporose secundária

Várias investigações com o intuito de estudar a irisina no contexto da osteoporose secundária têm sido conduzidas. Tendo por base a recente revisão feita por Tsourdi et al. (70), este subcapítulo abordará as evidências disponíveis sobre a relação entre a irisina e doenças que cursam, ou podem cursar, com osteoporose no seu processo patofisiológico.

4.4.1. Na Diabetes Mellitus

A fragilidade óssea verificada em pacientes diabéticos é multifatorial, e aparenta ser diferente na DM1 e na DM2 (70). Efetivamente, pacientes com DM1 apresentam DMO diminuída, muito provavelmente por perda de massa óssea precoce e por atingirem um pico de massa óssea mais baixo comparativamente a pessoas sem a doença. O fraco controlo das glicémias nestes doentes pode agravar a sua condição óssea, predispondo-os à osteoporose e a um maior risco de fraturas ao longo da vida (70). Como mencionado em capítulo prévio, diabéticos tipo 1 apresentaram concentrações de irisina mais elevadas que pessoas saudáveis (94,95,96). Faienza et al. (96), mencionam no seu estudo que os níveis desta mioquina se correlacionaram positivamente com a qualidade óssea (via ultrassonografia quantitativa) e negativamente com a HbA1c dos pacientes com DM1, indiciando que a irisina possa funcionar como um biomarcador da qualidade óssea e do controlo metabólico nestes doentes (70,96).

Por outro lado, na DM2 os pacientes mostraram DMO normal ou aumentada comparativamente a controlos (70). Grande parte da literatura disponível aponta para uma relação inversa dos níveis de irisina com a DM2 (19,33,38,39,40,97,98), havendo, no entanto, estudos que verificaram o oposto (92,93,100). A propósito da relação entre a irisina, a DMO e os marcadores de turnover ósseos na DM2, um estudo caso-controlo (99) constatou que os níveis destes marcadores e de irisina no soro se encontravam diminuídos em pacientes com DM2 recém diagnosticada, comparativamente a controlos (70,99). Os mesmos autores observaram concentrações mais baixas de irisina em diabéticos tipo 2 com osteoporose, comparativamente a diabéticos com DMO normal, sugerindo que esta mioquina tenha potencial como biomarcador da saúde óssea num estadio inicial da DM2 (70,99).

4.4.2. No Hiperparatiroidismo Primário

O hiperparatiroidismo primário (HPTP) cursa com níveis cronicamente elevados de PTH, que estimulam a osteoclastogénese (70,102). Assim, estudos recentes investigaram

a possibilidade de haver uma correlação de efeitos entre a irisina e a PTH. Palermo et al. (101) demonstraram que o tratamento com PTH, quer a curto prazo (3h), quer a longo prazo (6 dias), regulou negativamente a expressão de FNDC5. Este estudo também mostrou que o tratamento com irisina levou a uma diminuição da expressão do recetor da PTH nos osteoblastos, sugerindo que esta mioquina possa exercer os seus efeitos no osso não só estimulando a osteoblastogénese, mas também reduzindo a ação da PTH nas células. Ainda nesta investigação, mulheres pós-menopáusicas com HPTP mostraram níveis de irisina mais baixos que os controlos (70,101,102,103).

4.4.3. Outras causas

Muitas outras patologias que cursam com osteoporose secundária no seu espectro de manifestações clínicas têm sido associadas a níveis mais baixos de irisina no organismo. Exemplos delas são **Doença de Cushing (DC)** (103), **Amenorreia Hipotalâmica Funcional (AHF)** (105,106), **Doença Renal Crónica (DRC)** (108,109), **Doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT)** (114), **Distrofia Muscular de Becker** (117), **Distrofia Miotónica** (118) e **Défice de Hormona de Crescimento (DGH)** (104). No âmbito desta última, crianças tratadas com hormona de crescimento (GH) viram aumentados os seus níveis de irisina, nunca atingido, contudo, os valores da população de controlo (70,104).

A propósito da **Artrite Reumatoide (AR)**, alguns estudos associam concentrações reduzidas de irisina a um aumento do risco de fraturas em pacientes com a doença (110,111). Curiosamente, Ercan et al. revelam um estudo em que indivíduos com AR apresentaram níveis mais elevados desta mioquina comparativamente ao grupo de controlo e que, após uma sessão de treino aeróbio, a irisina doseada até diminuiu nos dois grupos (112).

Para contrariar a tendência, em pacientes femininas com **Anorexia Nervosa (AN)**, apesar dos valores baixos de DMO verificados, os níveis de irisina mostraram-se inalterados comparativamente aos controlos (107).

No que concerne a outras doenças de carácter genético, pacientes com **Síndrome de Turner (ST)**, submetidos a tratamento com GH, demonstraram elevação da irisina sérica e melhoria da estatura e composição corporal (113), algo que pode sugerir uma correlação da irisina com as manifestações clínicas da ST (70). Já adultos com **síndrome de Prader-Willi (SPW)** mostraram valores de irisina salivar (mas não séricos) diminuídos relativamente a controlos não obesos (115). Um estudo mais recente também não constatou diferenças entre os níveis séricos de irisina em doentes com SPW e controlos saudáveis (116). Esta mesma investigação também revelou que, dos portadores desta doença, aqueles não suplementados com vitamina D mostraram concentrações de

irisina mais baixas em circulação (116).



Figura 9 - Efeitos ósseos da irisina observados em estudos no Homem. Níveis séricos elevados de irisina correlacionaram-se com um aumento da massa óssea, da DMO e do turnover ósseo em crianças e adultos saudáveis, associando-se negativamente com o risco de fraturas osteoporóticas

Alguns investigadores têm adotado uma posição de ceticismo no que concerne aos métodos de doseamento desta mioquina no sangue. De facto, vários autores alegam que a deteção da irisina circulante por ELISA, *Western Blotting* e espectrometria de massa está comprometida por problemas metodológicos, não fornecendo dados confiáveis e reprodutíveis. Pelo que, o papel da irisina em humanos, e particularmente no osso, ainda é uma temática em debate (70,119,120). Assim, futuramente, serão necessários estudos focados na resolução destes problemas técnicos e outros estudos funcionais empenhados na exploração detalhada das funções da irisina, para determinar, efetivamente, se esta mioquina constitui um recurso diagnóstico, terapêutico ou prognóstico na abordagem à patologia óssea (70).

5. Conclusão

Numa sociedade com uma tendência em crescente para sofrer de doenças crônicas relacionadas com o estilo de vida, o exercício surgiu como um aliado ao seu combate, promovendo a saúde multiorgânica, em particular, através de interações mediadas pelas mioquinas. Destas, a Irisina tem intrigado a comunidade científica na última década, mostrando um grande potencial na abordagem a patologias de diversas áreas médicas.

Desde cedo, a irisina, pela sua capacidade indutora de “*browning*” em adipócitos, surgiu como uma candidata ao tratamento da obesidade. Vários estudos descobriram, posteriormente, que esta mioquina melhora o perfil glicémico e lipídico, aumentando a sensibilidade à insulina, podendo, por isso, vir a ser crucial no manejo de doenças do foro metabólico, como a diabetes.

No que concerne a outras especialidades, a irisina traz alguma esperança no âmbito das doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer e o Parkinson, onde demonstrou frenar, e até reverter sintomas da doença. Quanto aos eventos vasculares, a irisina associou-se a *outcomes* mais favoráveis no AVC, enquanto no EAM os resultados são controversos, aparentando, no entanto, em ambos, reduzir área de enfarte isquémico. Outros órgãos e patologias têm sido alvo de estudo no âmbito da irisina, no entanto, para já, estas investigações são insuficientes para inferir grandes conclusões.

No osso, a irisina mostrou ser capaz de induzir a osteoblastogénese, contribuindo para a síntese de tecido ósseo. De facto, constatou-se que os níveis desta mioquina diminuem com o envelhecimento e na presença de patologia óssea, como a osteoporose e a osteopenia. Uma larga parte das investigações conduzidas até hoje indicam que valores elevados de irisina em circulação se associam a níveis de massa óssea e DMO aumentados e a um risco de fratura osteoporótica diminuído. Assim, a irisina surge no mundo da patologia óssea como uma possibilidade terapêutica promissora.

No entanto, apesar de existir bastante evidência sobre os seus efeitos, muitas das ações e processos moleculares da irisina foram apenas estudados em modelos animais, sendo que algumas das suas funções ainda carecem de verificação no ser humano. Além disto, estudos recentes têm manifestado algum ceticismo quanto à fiabilidade e reprodutibilidade das medições dos níveis de irisina, culpando a metodologia atual de doseamento desta mioquina pelas incongruências observadas. Por isso, as investigações futuras não podem ignorar este problema, de modo a obtermos estudos cada vez mais fidedignos.

Por fim, apesar de ainda não podermos confiar completamente na irisina como uma cura ou um biomarcador da doença, a sua investigação deve prosseguir com o objetivo de enriquecer o nosso conhecimento acerca do seu papel no Homem. Neste momento, independentemente das limitações inerentes à sua investigação, a irisina continua a afigurar-

se como um trunfo no campo da medicina, demonstrando tremendo potencial na abordagem a um vasto leque de patologias.

6. Referências Bibliográficas

1. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocrine Reviews*. 1 de agosto de 2020;41(4):594–609.
2. Steensberg A, Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Pedersen BK. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *The Journal of Physiology*. novembro de 2000;529(1):237–42.
3. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiological Reviews*. outubro de 2008;88(4):1379–406.
4. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *Journal of Muscle Research and Cell Motility*. 2003;24(2/3):113–9.
5. Whitham M, Febbraio MA. The ever-expanding myokinome: discovery challenges and therapeutic implications. *Nat Rev Drug Discov*. outubro de 2016;15(10):719–29.
6. Görgens SW, Eckardt K, Jensen J, Drevon CA, Eckel J. Exercise and Regulation of Adipokine and Myokine Production. Em: *Progress in Molecular Biology and Translational Science* [Internet]. Elsevier; 2015. p. 313–36.
7. Piccirillo R. Exercise-Induced Myokines With Therapeutic Potential for Muscle Wasting. *Front Physiol*. 29 de março de 2019;10:287.
8. Lee JH, Jun HS. Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Front Physiol*. 30 de janeiro de 2019;10:42.
9. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *Journal of Experimental Biology*. 15 de janeiro de 2011;214(2):337–46.
10. Trayhurn P, Drevon CA, Eckel J. Secreted proteins from adipose tissue and skeletal muscle – adipokines, myokines and adipose/muscle cross-talk. *Archives of Physiology and Biochemistry*. maio de 2011;117(2):47–56.
11. Magliulo L, Bondi D, Pini N, Marramiero L, Di Filippo ES. The wonder exerkines—novel insights: a critical state-of-the-art review. *Mol Cell Biochem*. janeiro de 2022;477(1):105–13.
12. Safdar A, Tarnopolsky MA. Exosomes as Mediators of the Systemic Adaptations to Endurance Exercise. *Cold Spring Harb Perspect Med*. março de 2018;8(3):a029827.

13. Chow LS, Gerszten RE, Taylor JM, Pedersen BK, van Praag H, Trappe S, et al. Exerkines in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol.* maio de 2022;18(5):273–89.
14. Zunner BEM, Wachsmuth NB, Eckstein ML, Scherl L, Schierbauer JR, Haupt S, et al. Myokines and Resistance Training: A Narrative Review. *IJMS.* 23 de março de 2022;23(7):3501.
15. Domin R, Dadej D, Pytka M, Zybek-Kocik A, Ruchała M, Guzik P. Effect of Various Exercise Regimens on Selected Exercise-Induced Cytokines in Healthy People. *IJERPH.* 31 de janeiro de 2021;18(3):1261.
16. Pazokian F, Amani-Shalamzari S, Rajabi H. Effects of functional training with blood occlusion on the irisin, follistatin, and myostatin myokines in elderly men. *Eur Rev Aging Phys Act.* dezembro de 2022;19(1):22.
17. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *The Journal of Physiology.* fevereiro de 1999;515(1):287–91.
18. 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.* janeiro de 2012;481(7382):463–8.
19. Waseem R, Shamsi A, Mohammad T, Hassan MdI, Kazim SN, Chaudhary AA, et al. FNDC5/Irisin: Physiology and Pathophysiology. *Molecules.* 8 de fevereiro de 2022;27(3):1118.
20. Zhang H, Wu X, Liang J, Kirberger M, Chen N. Irisin, an exercise-induced bioactive peptide beneficial for health promotion during aging process. *Ageing Research Reviews.* setembro de 2022;80:101680.
21. Chen N, Li Q, Liu J, Jia S. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review: Irisin as a Metabolic Regulator. *Diabetes Metab Res Rev.* janeiro de 2016;32(1):51–9.
22. Lee P, Linderman JD, Smith S, Brychta RJ, Wang J, Idelson C, et al. Irisin and FGF21 Are Cold-Induced Endocrine Activators of Brown Fat Function in Humans. *Cell Metabolism.* fevereiro de 2014;19(2):302–9.
23. Kim HK, Jeong YJ, Song IS, Noh YH, Seo KW, Kim M, et al. Glucocorticoid receptor positively regulates transcription of FNDC5 in the liver. *Sci Rep.* abril de 2017;7(1):43296.
24. Flori L, Testai L, Calderone V. The “irisin system”: From biological roles to pharmacological and nutraceutical perspectives. *Life Sciences.* fevereiro de 2021;267:118954.

25. Qi J yu, Yang L kun, Wang X shang, Wang M, Li X bo, Feng B, et al. Mechanism of CNS regulation by irisin, a multifunctional protein. *Brain Research Bulletin*. outubro de 2022;188:11–20.
26. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Crujeiras AB, et al. FNDC5/Irisin Is Not Only a Myokine but Also an Adipokine. *Luque RM, editor. PLoS ONE*. 11 de abril de 2013;8(4):e60563.
27. Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, Vidoni S, Kitase Y, Nagano K, et al. Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via α V Integrin Receptors. *Cell*. dezembro de 2018;175(7):1756-1768.e17.
28. Lv 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*. 10 de março de 2015;47(08):591–5.
29. Mohammad Rahimi GR, Hejazi K, Hofmeister M. The effect of exercise interventions on irisin level: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *EXCLI Journal*; 21:Doc524; ISSN 1611-2156 [Internet]. 2022;
30. Tsai CL, Pan CY, Tseng YT, Chen FC, Chang YC, Wang TC. Acute effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous exercise on BDNF and irisin levels and neurocognitive performance in late middle-aged and older adults. *Behavioural Brain Research*. setembro de 2021;413:113472.
31. Han C, Lu P, Yan S zhan. Effects of high-intensity interval training on mitochondrial supercomplex assembly and biogenesis, mitophagy, and the AMP-activated protein kinase pathway in the soleus muscle of aged female rats. *Experimental Gerontology*. fevereiro de 2022;158:111648.
32. Cosio PL, Pelaez M, Cadefau JA, Farran-Codina A. Systematic Review and Meta-Analysis of Circulating Irisin Levels Following Endurance Training: Results of Continuous and Interval Training. *Biological Research For Nursing*. 25 de novembro de 2022;109980042211425.
33. Ma J, Chen K. The role of Irisin in multiorgan protection. *Mol Biol Rep*. janeiro de 2021;48(1):763–72.
34. Korta P, Pocheć E, Mazur-Biały A. Irisin as a Multifunctional Protein: Implications for Health and Certain Diseases. *Medicina*. 15 de agosto de 2019;55(8):485.
35. 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 p38 MAP Kinase and ERK MAP Kinase Signaling. *Diabetes*. 1 de fevereiro de 2014;63(2):514–25.
36. Luo Y, Qiao X, Ma Y, Deng H, Xu CC, Xu L. Disordered metabolism in mice lacking irisin. *Sci Rep*. 15 de outubro de 2020;10(1):17368.

37. Liu S, Cui F, Ning K, Wang Z, Fu P, Wang D, et al. Role of irisin in physiology and pathology. *Front Endocrinol.* 26 de setembro de 2022;13:962968.
38. Liu J, Qi B, Gan L, Shen Y, Zou Y. A Bibliometric Analysis of the Literature on Irisin from 2012–2021. *IJERPH.* 18 de maio de 2022;19(10):6153.
39. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice.* abril de 2013;100(1):96–101.
40. Du X l., Jiang W x., Lv Z t. Lower Circulating Irisin Level in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res.* 14 de junho de 2016;48(10):644–52.
41. Qiu S, Cai X, Yin H, Zügel M, Sun Z, Steinacker JM, et al. Association between circulating irisin and insulin resistance in non-diabetic adults: A meta-analysis. *Metabolism.* junho de 2016;65(6):825–34.
42. 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 Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 de abril de 2013;98(4):E769–78.
43. Liu S, Du F, Li X, Wang M, Duan R, Zhang J, et al. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic β cells. Xu SZ, editor. *PLoS ONE.* 10 de abril de 2017;12(4):e0175498.
44. Zhu D, Wang H, Zhang J, Zhang X, Xin C, Zhang F, et al. Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrative stresses. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* outubro de 2015;87:138–47.
45. Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *IJMS.* 21 de outubro de 2020;21(20):7777.
46. Gmiat A, Micielska K, Kozłowska M, Flis DJ, Smaruj M, Kujach S, et al. The impact of a single bout of high intensity circuit training on myokines' concentrations and cognitive functions in women of different age. *Physiology & Behavior.* outubro de 2017;179:290–7.

47. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise Induces Hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 Pathway. *Cell Metabolism*. novembro de 2013;18(5):649–59.
48. Noda Y, Kuzuya A, Tanigawa K, Araki M, Kawai R, Ma B, et al. Fibronectin type III domain-containing protein 5 interacts with APP and decreases amyloid β production in Alzheimer's disease. *Mol Brain*. dezembro de 2018;11(1):61.
49. Lourenco, M.V., Frozza, R.L., de Freitas, G.B. *et al.* Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat Med* **25**, 165–175 (2019).
50. Islam MR, Valaris S, Young MF, Haley EB, Luo R, Bond SF, et al. Exercise hormone irisin is a critical regulator of cognitive function. *Nat Metab*. 20 de agosto de 2021;3(8):1058–70.
51. Li DJ, Li YH, Yuan HB, Qu LF, Wang P. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metabolism*. março de 2017;68:31–42.
52. Peng J, Deng X, Huang W, Yu J hua, Wang J xiong, Wang J ping, et al. Irisin protects against neuronal injury induced by oxygen-glucose deprivation in part depends on the inhibition of ROS-NLRP3 inflammatory signaling pathway. *Molecular Immunology*. novembro de 2017;91:185–94.
53. Wu H, Guo P, Jin Z, Li X, Yang X, Tang C, et al. Serum levels of irisin predict short-term outcomes in ischemic stroke. *Cytokine*. outubro de 2019;122:154303.
54. Kam TI, Park H, Chou SC, Van Vranken JG, Mittenbühler MJ, Kim H, A M, Choi YR, Biswas D, Wang J, Shin Y, Loder A, Karuppagounder SS, Wrann CD, Dawson VL, Spiegelman BM, Dawson TM. Amelioration of pathologic α -synuclein-induced Parkinson's disease by irisin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022 Sep 6;119(36):e2204835119.
55. Maalouf GE, El Khoury D. Exercise-Induced Irisin, the Fat Browning Myokine, as a Potential Anticancer Agent. *Journal of Obesity*. 1 de abril de 2019;2019:1–8.
56. Provatopoulou X, Georgiou GP, Kalogera E, Kalles V, Matiatou MA, Papanagioutou I, et al. Serum irisin levels are lower in patients with breast cancer: association with disease diagnosis and tumor characteristics. *BMC Cancer*. dezembro de 2015;15(1):898.

57. Liu J, Song N, Huang Y, Chen Y. Irisin inhibits pancreatic cancer cell growth via the AMPK-mTOR pathway. *Sci Rep.* 8 dezembro de 2018;8(1):15247.
58. Shao L, Li H, Chen J, Song H, Zhang Y, Wu F, et al. Irisin suppresses the migration, proliferation, and invasion of lung cancer cells via inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* abril de 2017;485(3):598–605.
59. Huo CJ, Yu XJ, Sun YJ, Li HB, Su Q, Bai J, et al. Irisin lowers blood pressure by activating the Nrf2 signaling pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus of spontaneously hypertensive rats. *Toxicology and Applied Pharmacology.* maio de 2020;394:114953.
60. Zhang W, Chang L, Zhang C, Zhang R, Li Z, Chai B, et al. Central and Peripheral Irisin Differentially Regulate Blood Pressure. *Cardiovasc Drugs Ther.* abril de 2015;29(2):121–7.
61. Celik H, Akkaya N, Erdamar H, Gok S, Kazanci F, Demircelik B, et al. The Effects of Valsartan and Amlodipine on the Levels of Irisin, Adropin, and Perilipin. *Clin Lab [Internet].* 2015; 61(12/2015).
62. Ho MY, Wang CY. Role of Irisin in Myocardial Infarction, Heart Failure, and Cardiac Hypertrophy. *Cells.* 16 de agosto de 2021;10(8):2103.
63. Efe TH, Açar B, Ertem AG, Yayla KG, Algül E, Yayla Ç, et al. Serum Irisin Level Can Predict the Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Stable Angina. *Korean Circ J.* 2017;47(1):44.
64. Guo W, Zhang B, Wang X. Lower irisin levels in coronary artery disease: a meta-analysis. *Minerva Endocrinol [Internet].* março de 2020; 45(1).
65. Liao Q, Qu S, Tang L xun, Li L peng, He D fen, Zeng C yu, et al. Irisin exerts a therapeutic effect against myocardial infarction via promoting angiogenesis. *Acta Pharmacol Sin.* outubro de 2019;40(10):1314–21.
66. Lecker SH, Zavin A, Cao P, Arena R, Allsup K, Daniels KM, et al. Expression of the Irisin Precursor FNDC5 in Skeletal Muscle Correlates With Aerobic Exercise Performance in Patients With Heart Failure. *Circ: Heart Failure.* novembro de 2012;5(6):812–8.
67. Silvestrini A, Bruno C, Vergani E, Venuti A, Favuzzi AMR, Guidi F, et al. Circulating irisin levels in heart failure with preserved or reduced ejection

fraction: A pilot study. Lionetti V, editor. PLoS ONE. 18 de janeiro de 2019;14(1):e0210320.

68. Shen S, Gao R, Bei Y, Li J, Zhang H, Zhou Y, et al. Serum Irisin Predicts Mortality Risk in Acute Heart Failure Patients. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(2):615–22.
69. Kornel A, Den Hartogh DJ, Klentrou P, Tsiani E. Role of the Myokine Irisin on Bone Homeostasis: Review of the Current Evidence. *IJMS*. 24 de agosto de 2021;22(17):9136.
70. Tsourdi E, Anastasilakis AD, Hofbauer LC, Rauner M, Lademann F. Irisin and Bone in Sickness and in Health: A Narrative Review of the Literature. *JCM*. 21 de novembro de 2022;11(22):6863.
71. Colaianni, G.; Cuscito, C.; Mongelli, T.; Oranger, A.; Mori, G.; Brunetti, G.; Colucci, S.; Cinti, S.; Grano, M. Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro. *Int. J. Endocrinol.* **2014**, *2014*, 1–8.
72. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, Pignataro P, Buccoliero C, Liu P, Lu P, Sartini L, Di Comite M, Mori G, Di Benedetto A, Brunetti G, Yuen T, Sun L, Reseland JE, Colucci S, New MI, Zaidi M, Cinti S, Grano M. The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Sep 29;112(39):12157–62.
73. Colaianni, G., Mongelli, T., Cuscito, C. *et al.* Irisin prevents and restores bone loss and muscle atrophy in hind-limb suspended mice. *Sci Rep* **7**, 2811 (2017).
74. Colucci SC, Buccoliero C, Sanesi L, Errede M, Colaianni G, Annesse T, Khan MP, Zerlotin R, Dicarolo M, Schipani E, Kozloff KM, Grano M. Systemic Administration of Recombinant Irisin Accelerates Fracture Healing in Mice. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 8;22(19):10863.
75. Zhu, X.; Li, X.; Wang, X.; Chen, T.; Tao, F.; Liu, C.; Tu, Q.; Shen, G.; Chen, J.J. Irisin deficiency disturbs bone metabolism. *J. Cell Physiol.* **2021**, *236*, 664–676.
76. Estell, E.G.; Le, P.T.; Vegting, Y.; Kim, H.; Wrann, C.; Bouxsein, M.L.; Nagano, K.; Baron, R.; Spiegelman, B.M.; Rosen, C.J. Irisin directly stimulates osteoclastogenesis and bone resorption *in vitro* and *in vivo*. *Elife* **2020**, *9*, e58172.

77. Colaianni, G., Faienza, M.F., Sanesi, L. *et al.* Irisin serum levels are positively correlated with bone mineral status in a population of healthy children. *Pediatr Res* **85**, 484–488 (2019).
78. Soininen S, Sidoroff V, Lindi V, Mahonen A, Kröger L, Kröger H, et al. Body fat mass, lean body mass and associated biomarkers as determinants of bone mineral density in children 6–8 years of age – The Physical Activity and Nutrition in Children (PANIC) study. *Bone*. março de 2018;108:106–14.
79. Gaudio, A.; Rapisarda, R.; Xourafa, A.; Zanolì, L.; Manfrè, V.; Catalano, A.; Signorelli, S.S.; Castellino, P. Effects of competitive physical activity on serum irisin levels and bone turnover markers. *J. Endocrinol. Invest.* **2021**, *44*, 2235–2241.
80. Colaianni, G.; Notarnicola, A.; Sanesi, L.; Brunetti, G.; Lippo, L.; Celi, M.; Moretti, L.; Pesce, V.; Vicenti, G.; Moretti, B.; et al. Irisin levels correlate with bone mineral density in soccer players. *J. Biol. Regul. Homeost Agents* **2017**, *31* (Suppl. 1), 21–28.
81. Wu, L.F.; Zhu, D.C.; Tang, C.H.; Ge, B.; Shi, J.; Wang, B.H.; Lu, Y.H.; He, P.; Wang, W.Y.; Lu, S.Q.; et al. Association of plasma irisin with bone mineral density in a large Chinese population using an extreme sampling design. *Calcif. Tissue Int.* **2018**, *103*, 246–251.
82. Zhang, J.; Huang, X.; Yu, R.; Wang, Y.; Gao, C. Circulating irisin is linked to bone mineral density in geriatric Chinese men. *Open Med.* **2020**, *15*, 763–768.
83. Engin-Üstün Y, Çağlayan EK, Göçmen AY, Polat MF. Postmenopausal Osteoporosis Is Associated with Serum Chemerin and Irisin but Not with Apolipoprotein M Levels. *J Menopausal Med.* 2016 Aug;22(2):76-9.
84. Zhou, K.; Qiao, X.; Cai, Y.; Li, A.; Shan, D. Lower circulating irisin in middle-aged and older adults with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Menopause* **2019**, *26*, 1302–1310.
85. Palermo, A., Strollo, R., Maddaloni, E., Tuccinardi, D., D'Onofrio, L., Briganti, S.I., Defeudis, G., De Pascalis, M., Lazzaro, M.C., Colleluori, G., Manfrini, S., Pozzilli, P. and Napoli, N. (2015), Irisin is associated with osteoporotic fractures

independently of bone mineral density, body composition or daily physical activity. *Clin Endocrinol*, 82: 615-619.

86. Anastasilakis, A.D.; Polyzos, S.A.; Makras, P.; Gkiomisi, A.; Bisbinas, I.; Katsarou, A.; Filippaios, A.; Mantzoros, C.S. Circulating irisin is associated with osteoporotic fractures in postmenopausal women with low bone mass but is not affected by either teriparatide or denosumab treatment for 3 months. *Osteoporos. Int.* **2014**, *25*, 1633–1642.
87. Yan, J.; Liu, H.J.; Guo, W.C.; Yang, J. Low serum concentrations of irisin are associated with increased risk of hip fracture in Chinese older women. *Jt. Bone Spine* **2018**, *85*, 353–358.
88. Liu, K.; Jing, P.; Liu, Z.; Wang, Y.; Han, Z.; Wang, Y.; Zheng, Z.; Wu, Y.; Wang, T.; Li, Y.; et al. Serum levels of irisin in postmenopausal women with osteoporotic hip fractures. *Cytokine* **2021**, *148*, 155708.
89. Anastasilakis, A.D., Polyzos, S.A., Kitridis, D. et al. Irisin levels in postmenopausal women with an incident hip fracture. *Endocrine* **73**, 719–722 (2021).
90. Serbest, S.; Tiftikçi, U.; Tosun, H.B.; Kısa, Ü. The irisin hormone profile and expression in human bone tissue in the bone healing process in Patients. *Med. Sci. Monit.* **2017**, *23*, 4278–4283.
91. Colaianni, G.; Errede, M.; Sanesi, L.; Notarnicola, A.; Celi, M.; Zerlotin, R.; Storlino, G.; Pignataro, P.; Oranger, A.; Pesce, V.; et al. Irisin correlates positively with BMD in a cohort of older adult patients and downregulates the senescent marker p21 in osteoblasts. *J. Bone Miner. Res.* **2021**, *36*, 305–314.
92. Rana, K.S., Pararasa, C., Afzal, I. et al. Plasma irisin is elevated in type 2 diabetes and is associated with increased E-selectin levels. *Cardiovasc Diabetol* **16**, 147 (2017).
93. Huh, Ji Hye MD; Ahn, Song Vogue MD, PhD; Choi, Jung Hye MD; Koh, Sang Baek MD, PhD; Chung, Choon Hee MD, PhD. High Serum Irisin Level as an Independent Predictor of Diabetes Mellitus: A Longitudinal Population-Based Study. *Medicine* **95**(23):p e3742, June 2016.

94. Espes, D.; Lau, J.; Carlsson, P.O. Increased levels of irisin in people with long-standing Type 1 diabetes. *Diabet. Med.* **2015**, *32*, 1172–1176.
95. Ates, I.; Arikan, M.F.; Erdogan, K.; Kaplan, M.; Yuksel, M.; Topcuoglu, C.; Yilmaz, N.; Guler, S. Factors associated with increased irisin levels in the type 1 diabetes mellitus. *Endocr. Regul.* **2017**, *51*, 1–7.
96. Faienza, M.F.; Brunetti, G.; Sanesi, L.; Colaianni, G.; Celi, M.; Piacente, L.; D'Amato, G.; Schipani, E.; Colucci, S.; Grano, M. High irisin levels are associated with better glycemic control and bone health in children with Type 1 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract* **2018**, *141*, 10–17.
97. Shanaki, M.; Moradi, N.; Emamgholipour, S.; Fadaei, R.; Poustchi, H. Lower circulating irisin is associated with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Syndr.* **2017**, *11*, S467–S472.
98. Zhang, C.; Ding, Z.; Lv, G.; Li, J.; Zhou, P.; Zhang, J. Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: A case-control study and meta-analysis. *J. Diabetes* **2016**, *8*, 56–62.
99. Wang X, Hu T, Ruan Y, Yao J, Shen H, Xu Y, Zheng B, Zhang Z, Wang J, Tan Q. The Association of Serum Irisin with Bone Mineral Density and Turnover Markers in New-Onset Type 2 Diabetic Patients. *Int J Endocrinol.* 2022 Feb 28;2022:7808393.
100. Al-Daghri NM, Alokail MS, Rahman S, Amer OE, Al-Attas OS, Alfawaz H, Tripathi G, Sabico S, Chrousos GP, McTernan PG, Piya MK. Habitual physical activity is associated with circulating irisin in healthy controls but not in subjects with diabetes mellitus type 2. *Eur J Clin Invest.* 2015 Aug;45(8):775-81.
101. Palermo, A.; Sanesi, L.; Colaianni, G.; Tabacco, G.; Naciu, A.M.; Cesareo, R.; Pedone, C.; Lelli, D.; Brunetti, G.; Mori, G.; et al. A novel interplay between irisin and PTH: From basic studies to clinical evidence in hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2019**, *104*, 3088–3096.

102. Colaianni, G.; Sanesi, L.; Storlino, G.; Brunetti, G.; Colucci, S.; Grano, M. Irisin and bone: From preclinical studies to the evaluation of its circulating levels in different populations of human subjects. *Cells* **2019**, *8*, 451.
103. Guarnotta, V.; Prinzi, A.; Pitrone, M.; Pizzolanti, G.; Giordano, C. Circulating irisin levels as a marker of osteosarcopenic-obesity in Cushing's disease. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* **2020**, *13*, 1565–1574.
104. Ciresi, A.; Pizzolanti, G.; Guarnotta, V.; Giordano, C. Circulating irisin levels in children with GH deficiency before and after 1 year of GH treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2019**, *104*, 801–808.
105. Singhal, V.; Lawson, E.A.; Ackerman, K.E.; Fazeli, P.K.; Clarke, H.; Lee, H.; Eddy, K.; Marengi, D.A.; Derrico, N.P.; Bouxsein, M.L.; et al. Irisin levels are lower in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and non-athletes and are associated with bone density and strength estimates. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e100218.
106. Notaristefano, G.; Merola, A.; Scarinci, E.; Ubaldi, N.; Ranalli, M.; Tropea, A.; Diterlizzi, A.; Fabozzi, S.M.; Alesiani, O.; Silvestrini, A.; et al. Circulating irisin levels in functional hypothalamic amenorrhea: A new bone damage index? A pilot study. *Endocrine* **2022**, *77*, 168–176.
107. Maimoun, L.; Mariano-Goulart, D.; Huguet, H.; Renard, E.; Lefebvre, P.; Picot, M.C.; Dupuy, A.M.; Cristol, J.P.; Courtet, P.; Boudousq, V.; et al. In patients with anorexia nervosa, myokine levels are altered but are not associated with bone mineral density loss and bone turnover alteration. *Endocr. Connect* **2022**, *11*, e210488.
108. Lu, C.H.; Wang, C.H.; Lin, Y.L.; Kuo, C.H.; Lai, Y.H.; Hsu, B.G.; Tsai, J.P. Serum irisin level is positively associated with bone mineral density in patients on maintenance hemodialysis. *Int. J. Endocrinol.* **2021**, *2021*, 8890042.
109. Csiky, B.; Sági, B.; Emmert, V.; Wittmann, I.; Sulyok, E. Cardiometabolic effects of irisin in patients with end-stage renal disease on regular hemo- or peritoneal dialysis. *Blood Purif.* **2022**, *51*, 450–457.

110. Lavrova, D.P.; Zavodovsky, B.V.; Akhverdyan, Y.R.; Polyakova, Y.V.; Sivordova, L.E.; Zborovskaya, I.A.; Yakovlev, A.T. Irisin as a new marker for the early diagnosis of low-traumatic fractures in rheumatoid arthritis. *Klin. Lab. Diagn* **2018**, *63*, 702–706.
111. Gamez-Nava, J.I.; Ramirez-Villafaña, M.; Cons-Molina, F.; Gomez-Ramirez, E.E.; Esparza-Guerrero, Y.; Saldaña-Cruz, A.M.; Sanchez-Rodriguez, E.N.; Jacobo-Cuevas, H.; Totsuka-Sutto, S.E.; Perez-Guerrero, E.E.; et al. Serum irisin concentrations and osteoporotic vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Medicine* **2022**, *101*, e28799.
112. Ercan, Z.; Deniz, G.; Yentur, S.B.; Arıkan, F.B.; Karatas, A.; Alkan, G.; Koca, S.S. Effect of acute aerobic exercise on cytokines, klotho, irisin, and vascular endothelial growth factor responses in rheumatoid arthritis patients. *Ir. J. Med. Sci.* **2022**, *in press*.
113. Wikiera, B.; Zawadzka, K.; Łaczmanowski, Ł.; Słoka, N.; Bolanowski, M.; Basiak, A.; Noczynska, A.; Daroszewski, J. Growth hormone treatment increases plasma irisin concentration in patients with Turner syndrome. *Horm. Metab. Res.* **2017**, *49*, 122–128.
114. Colaianni, G.; Oranger, A.; Dicarlo, M.; Lovero, R.; Storlino, G.; Pignataro, P.; Fontana, A.; DiSerio, F.; Ingravallo, A.; Caputo, G.; et al. Irisin serum levels and skeletal muscle assessment in a cohort of Charcot-Marie-Tooth patients. *Front. Endocrinol.* **2022**, *13*, 886243.
115. Hirsch, H.J.; Gross, I.; Pollak, Y.; Eldar-Geva, T.; Gross-Tsur, V. Irisin and the metabolic phenotype of adults with Prader-Willi syndrome. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0136864.
116. Faienza, M.F.; Brunetti, G.; Grugni, G.; Fintini, D.; Convertino, A.; Pignataro, P.; Crinò, A.; Colucci, S.; Grano, M. The genetic background and vitamin D supplementation can affect irisin levels in Prader-Willi syndrome. *J. Endocrinol. Invest.* **2021**, *44*, 2261–2271.
117. Barp, A.; Carraro, E.; Goggi, G.; Lizio, A.; Zanolini, A.; Messina, C.; Perego, S.; Verdelli, C.; Lombardi, G.; Sansone, V.A.; et al. Body composition and myokines in a cohort of patients with Becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve* **2022**, *66*, 63–70.

118. Dozio,E.;Passeri,E.;Cardani,R.;Benedini,S.;Aresta,C.;Valaperta,R.;CorsiRomanelli,M.;Meola,G.;Sansone,V.;Corbetta, S. Circulating irisin is reduced in male patients with type 1 and type 2 myotonic dystrophies. *Front. Endocrinol.* **2017**, *8*, 320.
119. Polyzos, S.A.; Mantzoros, C.A. An update on the validity of irisin assays and the link between irisin and hepatic metabolism. *Metabolism* **2015**, *64*, 937–942.
120. Boström, P.A.; Fernández-Real, J.M.; Mantzoros, C.S. Irisin in humans: Recent advances and questions for future research. *Metabolism* **2014**, *63*, 178–180.
121. Guo M, Yao J, Li J, Zhang J, Wang D, Zuo H, Zhang Y, Xu B, Zhong Y, Shen F, Lu J, Ding S, Hu C, Xu L, Xiao J, Ma X. Irisin ameliorates age-associated sarcopenia and metabolic dysfunction. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022 Dec 12.
122. Vecchiato, M.; Zanardo, E.; Battista, F.; Quinto, G.; Bergia, C.; Palermi, S.; Duregon, F.; Ermolao, A.; Neunhaeuserer, D. The Effect of Exercise Training on Irisin Secretion in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 62
123. Sanford JA, Nogiec CD, Lindholm ME, Adkins JN, Amar D, Dasari S, Drugan JK, Fernández FM, Radom-Aizik S, Schenk S, Snyder MP, Tracy RP, Vanderboom P, Trappe S, Walsh MJ; Molecular Transducers of Physical Activity Consortium. Molecular Transducers of Physical Activity Consortium (MoTrPAC): Mapping the Dynamic Responses to Exercise. *Cell.* 2020 Jun 25;181(7):1464-1474.