

**ARTIGO DE REVISÃO****Novos achados relacionados ao tecido adiposo: uma revisão de literatura sobre o *browning* e irisina*****New findings related to adipose tissue: review literature about browning and irisin*****Ivan Luiz Padilha Bonfante<sup>1</sup>, Renata Garbellini Duft<sup>2</sup>, Mara Patrícia Traina Chacon-Mikahil<sup>3</sup>, Cláudia Regina Cavaglieri<sup>4</sup>**<sup>1</sup>Mestrando na Faculdade de Educação Física da Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP.<sup>2</sup>Graduanda na Faculdade de Educação Física da Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP.<sup>3</sup>Professora Doutora da Faculdade de Educação Física da Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP.<sup>4</sup>Professora Doutora e Coordenadora de Pós Graduação da Faculdade de Educação Física da Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP.**Resumo**

**Introdução:** Novos achados relacionados aos tipos de células adiposas estão emergindo, em especial aqueles relacionados ao *browning* do tecido adiposo branco, processo esse que faz aumentar o gasto energético e a termogênese, principalmente a partir da secreção do recém-descoberto peptídeo nomeado Irisina. **Objetivos:** Analisar e contextualizar os achados relacionados à Irisina e ao desenvolvimento do *browning* do tecido adiposo branco. **Material e Métodos:** Revisão de literatura por meio das bases de dados SciELO e Pubmed, por meio das palavras-chave Irisina e FNDC5 no período de 2012 até outubro de 2014. **Resultados:** A maioria dos trabalhos analisados confirma essa relação da função inicialmente proposta para Irisina e o estímulo do *browning* do tecido adiposo branco, bem como de sua secreção sendo estimulada principalmente pelos músculos esqueléticos. Também foi encontrada uma relação entre Irisina e sistema nervoso, neurogênese, marcadores metabólicos e de composição corporal, além de níveis diminuídos na presença de doenças metabólicas. Os exercícios físicos, a exposição ao frio e em menos grau a restrição calórica, parecem ser os principais estimuladores da secreção de Irisina. Por fim, tratamentos como esse peptídeo em modelos animais e *in-vitro* exercem efeitos metabólicos importantes. **Conclusão:** Os resultados encontrados mostram que a Irisina estimula o *browning* e tem relação com aspectos metabólicos e fisiológicos diversos, sendo que seu estímulo ocorre principalmente pela necessidade energética, em especial a oriunda da contração muscular.

**Descritores:** Metabolismo; Tecido Adiposo; Adipócitos; Músculos; Exercício.**Abstract**

**Introduction:** New findings related to the types of adipose cells are emerging, especially those related to the browning of white adipose tissue, a process that increases energy expenditure and thermogenesis, mostly from the secretion of newly discovered peptide named Irisina. **Objectives:** The aims of the present study are to analyze and contextualize the findings related to Irisina and the development of the browning of white adipose tissue. **Material and Methods:** A literature search was performed to identify published studies between 2012 and October 2014. Published studies were identified using an initial search of PubMed database and the scientific Electronic Library Online (SciELO). The following descriptors were used combined in all databases and search engines: Irisina and FNDC5. **Results:** Most studies analyzed confirmed the relation, which was initially proposed regarding the function of Irisina and the stimulus of the white adipose tissue browning. Its secretion being stimulated mainly by skeletal muscles was also confirmed. We also found a relation among Irisina and the nervous system, neurogenesis, metabolic markers and body composition, as well as decreased levels besides the presence of metabolic diseases. Physical exercises, exposure to cold and to a lesser extent the caloric restriction seemed to be the main stimulators of Irisin secretion. Finally, treatments using this peptide in animal models and *in vitro* have important metabolic effects. **Conclusion:** The results show that Irisin stimulates the browning. It is related to varying metabolic and physiological aspects. Its stimulation occurs mainly by energy needs, especially coming from muscle contraction.

**Descriptors:** Metabolism; Adipose Tissue; Adipocytes; Muscles; Exercise.**Introdução**

De importância vital para a homeostase orgânica quando em quantidades fisiológicas ideais<sup>(1)</sup>, o tecido adiposo está localizado em diversos segmentos do organismo, podendo ser dividido, até

pouco tempo atrás, conforme sua localização e especificidade celular em dois tipos, o tecido adiposo branco (TAB) e o tecido adiposo marrom (TAM)<sup>(2)</sup>. O TAB é o mais abrangente e está

**Recebido em 14/12/2014****Aceito em 10/03/2015**

Não há conflito de interesse

localizado principalmente nos compartimentos viscerais e subcutâneos<sup>(3)</sup>. Entre suas funções estão o armazenamento de energia, proteção mecânica contra choques e traumatismos, o auxílio a um adequado deslizamento entre vísceras e feixes musculares, além de ser um isolante térmico e colaborador da manutenção da temperatura corporal<sup>(1-3)</sup>. Além disso, ainda fornece matéria prima para a síntese de algumas vitaminas, lipoproteínas e hormônios<sup>(4-5)</sup>.

Na década de 90, também foi identificado que o TAB produzia e secretava uma grande quantidade de substâncias chamadas adipocinas, que são estimuladas a partir de monócitos, macrófagos e linfócitos infiltrados, e tem influências em fatores, como o apetite, balanço energético, sensibilidade insulínica e angiogênese<sup>(1,5)</sup>. Porém, com o excesso de gordura corporal nas células adiposas brancas ocorre hipóxia, morte celular e, conseqüente, necessidade de remodelamento do tecido adiposo. Isto acarreta uma maior secreção de adipocinas e indução de um estado inflamatório crônico de baixo grau, que influenciará o surgimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT)<sup>(4-5)</sup>. Em relação ao TAM, anteriormente, acreditava-se que estivesse presente apenas em recém-nascidos, com o objetivo de manter a temperatura corporal, uma vez que possui uma maior quantidade de mitocôndrias e a capacidade de metabolizar grandes substratos energéticos para produzir calor<sup>(3)</sup>. Entretanto, verificou-se que continuava presente em adultos na região interescapular e era metabolicamente ativo em situações como a exposição ao frio<sup>(6)</sup>. Os mais recentes achados em relação à gordura corporal tem relação com a identificação de um tecido adiposo intermediário, presente entre as células do TAB, apresentando um padrão distinto com a alternância de características de células adiposas brancas, na forma basal, e de células marrons, quando estimulado pela prática de exercícios físicos ou necessidade de gerar calor, processo que vem sendo chamado de *browning*<sup>(1-2)</sup>. Pouco se sabia sobre a etiologia do *browning*, porém, um estudo<sup>(7)</sup> encontrou um peptídeo denominado Irisina, que tem secreção estimulada, principalmente, pelos músculos, a partir da contração e da necessidade energética. A Irisina está relacionada há muitos dos já conhecidos benefícios que uma vida fisicamente ativa pode proporcionar, uma vez que promove perda de peso e melhorar a homeostase metabólica, aspectos estes essenciais atualmente, em decorrência da epidemia de sobrepeso e obesidade que o mundo vem enfrentando<sup>(8)</sup>. Desde a descoberta de Irisina até o presente momento, dezenas de estudos surgiram a fim de explorar esse promissor agente relacionado à regulação metabólica e perda de peso<sup>(7)</sup>.

O objetivo do presente trabalho foi analisar e contextualizar os principais achados relacionados ao *browning* e Irisina, por meio de uma revisão de literatura.

### Material e Métodos

Entre os meses de setembro e outubro de 2014, foi realizada uma revisão de literatura de artigos originais publicados em periódicos indexados nas bases de dados MEDLINE® (<http://www.pubmed.com>) e SciELO® (<http://www.scielo.org>). As palavras-chave utilizadas foram: Irisina e FNDC5 e seus substitutos em língua inglesa. O período usado para busca de material biblio-

gráfico foi do ano de 2012 (ano da descoberta desse peptídeo) até outubro de 2014.

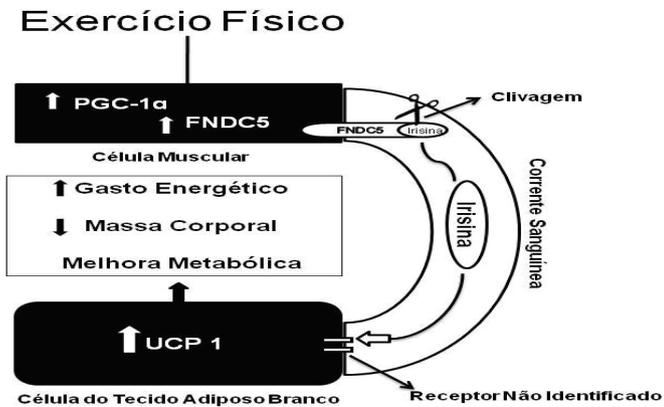
A revisão sistemática consistiu em três etapas, busca eletrônica nas bases de dados (etapa 1), seleção e identificação dos artigos elegíveis (etapa 2) e extração dos dados dos estudos incluídos na revisão (etapa 3).

Em função de ser uma temática de estudo nova, como critérios de inclusão, os trabalhos deveriam ser originais, abordar o tema FNDC5/Irisina, além de estarem disponíveis para download (gratuitamente ou por convênio do periódico com a instituição dos autores). Durante a busca, foi constatado que muitos dos artigos que estavam dentro dos critérios de inclusão abordavam especificamente o tema “efeitos de protocolos de exercícios físicos sobre a expressão ou secreção de FNDC5/Irisina”, assim, com o intuito de manter o objetivo de analisar e contextualizar os aspectos gerais de FNDC5/Irisina e evitar que houvesse a especificação do contexto FNDC5/Irisina e Exercícios Físicos optou-se por não incluir os estudos que focaram exclusivamente esse objetivo, visto que pela quantidade de material relacionado, esse deveria ser o foco de um artigo de revisão voltado apenas para esse contexto. Para melhor organização na descrição dos resultados, os artigos foram divididos em tópicos pertinentes à contextualização do assunto, sendo eles: 1º FNDC5/Irisina: Expressão/secreção e relação com o *Browning*; 2º FNDC5/Irisina: achados relacionados à Genética, Sistema Nervoso e Neurogênese; 3º FNDC5 /Irisina: correlações e níveis em determinadas populações; 4º Efeitos do tratamento com Irisina; 5º FNDC5/Irisina e Alimentação; 6º FNDC5/Irisina e Exercícios Físicos. Foram achados 150 trabalhos sobre o tema, sendo 132 originais. Após os critérios de inclusão 55 artigos foram selecionados para compor o presente estudo. Os resultados são descritos em forma de texto e figura.

### Resultados e Discussão

#### 1º FNDC5/Irisina: Expressão/secreção e relação com o *Browning*

A partir da observação de adipócitos beges no depósito do tecido adiposo inguinal subcutâneo, encontraram um fator solúvel que ativaría esse escurecimento do TAB. Esse fator foi chamado de Irisina, nome advindo do Deus grego Iris (mensageiro), visto que seu papel primário parecia ser o de realizar uma comunicação entre o músculo e o tecido adiposo, para haver um aumento da disponibilidade de energia para o trabalho muscular, sendo assim inserida no grupo de substâncias chamadas miocinas, em função de sua secreção muscular<sup>(7)</sup>. A secreção de Irisina se daria pela expressão e clivagem de um fragmento proteolítico de tipo I da proteína de membrana, chamada *fibronectin type III domain-containing protein 5* (FNDC5), a partir da expressão do *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha* (PGC1 alfa), em função da contração muscular em atividades como a prática de exercícios físicos. Depois de secretada, a Irisina iria pela circulação sanguínea até o TAB, no qual se ligaria a um possível receptor e elevaria a expressão da proteína desacopladora mitocondrial 1(UCP) e o gasto energético, proporcionando assim perda de peso e melhoras metabólicas importantes<sup>(7)</sup>. Todo esse mecanismo é mostrado na Figura 1.



**Figura 1.** Mecanismo de secreção e ação da Irisina modificado de acordo com Bostrom et al. (7).

Essa geração de calor corporal é medida por (UCP 1)<sup>(4)</sup>. A UCP1 tem como função catalisar o excesso de prótons da membrana, devolvendo-os para matriz, promovendo assim uma redução do gradiente na produção de ATP e aumentando a geração de calor, fazendo com que seu padrão celular tenha a capacidade única de alternar entre o armazenamento ou dissipação de energia<sup>(3,6)</sup>. Em função de sua coloração se assemelhar à cor castanha/bege no aumento de UCP1, esse tipo de célula passou a ser chamada de gordura bege ou tecido adiposo bege (TABe)<sup>(6)</sup>, sendo a ocorrência do escurecimento das células do TAB também chamada de *browning* do tecido adiposo, uma vez que as células adiposas inicialmente brancas passam a ter sua coloração escurecida (bege), em função da presença do ferro no oxigênio utilizado para gerar ATP<sup>(1-2)</sup>.

Achados de dois estudos<sup>(2,9)</sup> também mostraram que a Irisina sinaliza a termogênese de TAM, principalmente a partir da exposição ao frio. Ainda em relação a mudanças de temperaturas, outro estudo<sup>(10)</sup> constatou um aumento da Irisina no soro e na saliva de indivíduos submetidos a alta temperaturas, provavelmente pela necessidade energética em propiciar o resfriamento corporal. O estresse oxidativo e um possível dano nas células musculares também podem estimular a secreção de Irisina<sup>(11)</sup>, diferentemente da Leptina que parece diminuir a expressão de FNDC5<sup>(12)</sup>.

Com sua característica de secreção e ação, a Irisina se assemelha às características de certos hormônios<sup>(1)</sup>. Embora seu possível receptor não tenha sido encontrado, um estudo<sup>(13)</sup>, ao verificar os níveis de Irisina, em um período de 24 horas, em um grande número de sujeitos, constatou que há um determinado ritmo circadiano, com um pico na corrente sanguínea ocorrendo por volta das 9 horas da manhã. Interessantemente, dois outros autores<sup>(14-15)</sup>, observaram que a Irisina estava presente em grandes quantidades em indivíduos ou ratos obesos e que também seria uma adipocina por ser secretada por diversos compartimentos do tecido adiposo, o que proporcionou estranheza em função do seu papel inicialmente descrito, e levantou ainda a suspeita de uma possível existência de resistência à Irisina, similar ao ocorrido com a insulina e leptina na presença do excesso de peso.

Apesar disso, no músculo, a expressão de FNDC5 é aproximadamente 200 vezes maior do que no tecido adiposo. Em torno de 72% de Irisina circulante tem origem nos músculos (esqueléticos, liso, coração e tecido conectivo), sendo ainda as fibras do tipo 1 as maiores secretoras<sup>(10,14)</sup>. Análises posteriores em relação ao *browning* que Irisina proporcionaria no TAB, em função do exercício, mostram resultados divergentes. Um autor<sup>(14)</sup>, por exemplo, não encontrou aumento de UCP 1, porém, uma explicação para isso poderia ser o local da extração tecidual para análise, realizada em região diferente de outro estudo<sup>(7)</sup>. Outros autores<sup>(16)</sup>, ao analisarem pré-adipócitos isolados de células do tecido adiposo subcutâneo humano, estimuladas por FNDC5, Irisina e *bone morphogenetic protein 7* (BMP7), verificaram que somente os estimulados por BMP7 se diferenciaram com características de adipócitos bege.

Porém, outros achados confirmam a relação Irisina/*browning*. Um estudo<sup>(17)</sup>, por exemplo, observou que ratos nocautes para miostatina tem no TAB um aumento da expressão de genes relacionados ao TAM e de marcadores de adipócitos bege, tendo esses efeitos, em parte, uma relação com o aumento da expressão muscular de FNDC5 e Irisina. Em camundongos com obesidade<sup>(18)</sup> verificou-se que aqueles que receberam Irisina tiveram melhora metabólica e aumento da expressão de genes específicos de gordura marrom/bege no TAB subcutâneo. Ao utilizar o tratamento com Irisina em cultura celular de adipócitos e miócitos<sup>(19)</sup>, observou-se que em miócitos a expressão de FNDC5 e secreção de Irisina aumentaram durante a diferenciação miogênica e que nos adipócitos há uma indução de UCP1 e supressão da massa gorda.

Constatou-se ainda<sup>(9)</sup> que a Irisina é induzida proporcionalmente à intensidade de tremores pela exposição ao frio e pela prática de exercício, estímulos esses que aumentam a expressão de proteínas relacionadas ao *browning* nos adipócitos da região do pescoço e no TAB subcutâneo. Esses resultados mostram que apenas determinados tipos de células adiposas parecem responder a ação de Irisina, o que nos faz inferir que realmente esse novo peptídeo possa interferir na ocorrência da transformação molecular de células adiposas e que os trabalhos que não encontraram esses efeitos possam ter sofrido influências do local/células analisadas.

### **FNDC5/Irisina: achados relacionados à Genética, Sistema Nervoso e Neurogênese**

Na análise da relação de FNDC5/Irisina com fatores genéticos foram identificados 4 polimorfismos em FNDC5<sup>(20)</sup>, sendo um relacionado à resistência e outro à sensibilidade insulínica. Buscou-se<sup>(21)</sup> ainda, relacionar o comprimento dos telômeros, um importante marcador de envelhecimento, com Irisina e descobriu-se uma associação e correlação positivas. Uma vez que evidências mostraram que a Irisina está relacionada ao controle metabólico e gasto energético, e esses fatores são modulados pelo sistema nervoso, certos autores buscaram explorar essas inter-relações. Observaram<sup>(22)</sup> a imunorreatividade de Irisina nas células de Purkinje do cerebelo e identificaram<sup>(23)</sup> ainda a presença de Irisina no hipotálamo, em neurônios paraventriculares co-localizados junto com o peptídeo Y, além da detecção

no líquido cerebrospinal. Esses dois achados indicam um mecanismo neural de controle do metabolismo de adipócitos. Em relação à neurogênese, um estudo *in vitro*<sup>(24)</sup>, mostrou que o estímulo de doses suprafisiológicas de Irisina aumentam um fator primário relacionado a esse contexto. Foi constatado por outro estudo<sup>(25)</sup> que na estimulação neural e periférica da via PGC1alfa-FNDC5-Irisina, pelo exercício, há um aumento da expressão e secreção do *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), um fator neurotrófico que aumenta a sobrevivência celular nervosa, a neurogênese e sinaptogênese, além de estimular a diferenciação e plasticidade neural e sináptica, fatores esses que interferem positivamente no aprendizado, cognição e memória.

### **FNDC5/Irisina: correlações e níveis em determinadas populações**

Além do já citado aumento da expressão e secreção de FNDC5/Irisina na presença de massas corporais extremas, vários outros trabalhos analisaram o comportamento desses peptídeos em outras populações. Analisando os níveis de FNDC5/Irisina em indivíduos com Diabetes tipo 2 (DM2), foi observado que aqueles acometidos pela doença têm níveis significativamente menores que os de não diabéticos<sup>(26-30)</sup>. Adicionalmente, outro estudo<sup>(31)</sup> descobriu que a presença de doença macrovascular em conjunto com DM2, parece influenciar ainda mais essa diminuição.

Na doença renal crônica que acomete, principalmente, diabéticos e proporciona um gasto energético exacerbado, dois autores<sup>(32-33)</sup> acharam níveis circulantes diminuídos de Irisina. Além da mesma constatação, outros dois autores<sup>(34-35)</sup> também observaram que conforme o estágio da doença avança, menores são os níveis de Irisina.

Na síndrome metabólica os resultados são divergentes, pois pessoas acometidas pela síndrome tiveram maiores níveis basais de Irisina<sup>(36)</sup>, e a análise de um número expressivo de sujeitos com essa condição clínica<sup>(37)</sup> apresentaram níveis significativamente diminuídos do peptídeo.

Em mulheres com diabetes gestacional, foram encontrados níveis menores quando comparados com gestantes saudáveis<sup>(38-39)</sup>. Diferentemente, foi observada a presença de níveis maiores de Irisina circulante em mulheres com DM gestacional, porém apenas no período pós-parto<sup>(40)</sup>. Ainda com relação às gestantes, descobriu-se que os níveis do peptídeo no sangue arterial umbilical foram menores em mulheres com restrição idiopática no crescimento fetal<sup>(41)</sup> e que níveis de Irisina parecem ser herdados das mães pelos filhos recém nascidos<sup>(42)</sup>.

Na esteatose hepática, descobriram níveis de Irisina significativamente diminuídos em acometidos por essa doença<sup>(43)</sup>. Além de terem os mesmos achados, um estudo observou também que quanto maior a quantidade de triglicérides no fígado, menores eram os níveis de Irisina circulante<sup>(44)</sup>.

Com relação às doenças cardiovasculares, verificou-se que a Irisina circulante em níveis elevados, parece ser um preditor de síndrome coronária aguda ou de eventos cardiovasculares adversos maiores<sup>(45)</sup>. Já uma diminuição deste peptídeo foi relacionada com infarto do miocárdio em ratos<sup>(46)</sup> e seres humanos<sup>(47-48)</sup>, além de correlação com disfunção endotelial<sup>(30)</sup> e risco cardiovascular<sup>(49)</sup>. Ainda em relação ao risco cardiovascular, a homocisteína,

um composto que lesiona o revestimento endotelial, foi analisada junto com Irisina em pessoas com DM2 e com glicemia normal. Como resultados, encontrou-se uma elevação de homocisteína e diminuição de Irisina nos diabéticos<sup>(50)</sup>.

A partir dos resultados citados pelos estudos que buscaram comparar os níveis de expressão, secreção e circulação de FNDC5/Irisina, é possível inferir que no geral, a presença estabelecida de doenças metabólicas tem relação com menores níveis de FNDC5/Irisina. Não é possível ainda estabelecer a real relação de causa e efeito dessa ocorrência, seja por uma diminuição de FNDC5/Irisina, *browning* e seus efeitos benéficos que acabam levando a uma piora metabólica, ou a presença de um estado metabólico ruim que interfere na queda desses peptídeos.

Fazendo a comparação entre sexos, meninos eutróficos<sup>(51)</sup> e homens adultos<sup>(13)</sup> apresentam menores níveis de Irisina, quando comparados com o sexo oposto, diferentemente do observado em um estudo<sup>(52)</sup> que constatou a presença de níveis maiores em sujeitos do sexo masculino. Especificamente em mulheres, foi encontrada diminuição de Irisina em atletas amenorreicas<sup>(53)</sup>, níveis maiores na fase luteal quando comparada à folicular do período reprodutivo<sup>(54)</sup>, além de associação com faturas osteoporóticas prévias<sup>(55)</sup>.

Em relação à idade, observou-se que basalmente os níveis de Irisina em idosos são menores do que em jovens<sup>(56)</sup>. Descobriu-se que indivíduos centenários saudáveis têm níveis circulantes maiores até do que jovens saudáveis<sup>(48)</sup>. Por fim, indivíduos acometidos por adversidades (físicas, emocionais, sexual, negligência) antes dos 18 anos, têm maiores níveis de Irisina quando comparados com um grupo apresentando menor adversidade. Uma hipótese para isso é que esse acometimento também está relacionado à presença do excesso de peso<sup>(57)</sup>.

### **Efeitos do tratamento com Irisina**

Até o presente momento ainda não foram realizados estudos que verificassem os efeitos do tratamento com Irisina em humanos. Já em animais, ao estimular a secreção de Irisina e, consequentemente, aumentar os níveis circulantes, constatou-se que ratos obesos perderam peso e melhoraram a sensibilidade insulínica, motivando outros trabalhos a analisarem o tratamento com Irisina, sendo eles descritos a seguir<sup>(7)</sup>.

Com a aplicação de Irisina recombinante em camundongos, ocorreu perda de peso e a melhora da homeostase glicêmica com o aumento da tolerância a glicose além do aumento na expressão de genes estimuladores de *browning* no TAB subcutâneo e de Betatrofina, hormônio recém-descoberto e que promove a proliferação de células beta pancreáticas<sup>(18)</sup>. Em estudos *in-vitro*, as células adiposas que também foram tratadas com Irisina recombinante tiveram aumento da expressão de UCP1 pelas vias p38-MAPK-ERK-PGC1alfa-FNDC5-Irisina<sup>(18)</sup>. Já em células musculares, o tratamento de Irisina com vários tempos de duração promoveu um aumento do metabolismo oxidativo, do desacoplamento mitocondrial e consequente biogênese mitocondrial<sup>(58)</sup>. Foi observado que a Irisina recombinante aumentou no metabolismo de glicose e lipídios, em células musculares, além da expressão de certos genes de controle metabólico e de algumas enzimas<sup>(56)</sup>.

### FNDC5/Irisina e Alimentação

A relação da alimentação com FNDC5/Irisina e a restrição calórica, apesar de melhorar a RI, não alterou os níveis de Irisina<sup>(59)</sup>, diferentemente de outros achados<sup>(60)</sup>, nos quais 8 semanas de dieta proporciona redução significativa nos níveis de Irisina, juntamente com perda de peso. Posteriormente, encontrou-se uma redução na secreção de FNDC5 no TAB de ratos submetidos a um jejum prolongado e um aumento após a alimentação<sup>(14)</sup>. Já relacionando a qualidade da dieta com Irisina e alguns marcadores inflamatórios, foi visto que apenas a Proteína C reativa é menor naqueles que tem uma melhor dieta<sup>(61)</sup>. Não houve mudanças nos níveis de Irisina pela alimentação, além dela não estar associada com o consumo calórico ou a qualidade da dieta<sup>(13)</sup>.

### FNDC5/Irisina e exercícios físicos

Alguns dos trabalhos citados no presente estudo verificaram também em algum momento a relação de FNDC5/Irisina com exercícios físicos e, no geral, encontraram respostas variadas conforme o tecido analisado e o tempo de prática de exercício. Em animais, por exemplo, foi observado um aumento da expressão de FNDC5 apenas no tecido adiposo<sup>(3)</sup>.

Em outro estudo, na 1ª semana encontrou-se um aumento nas células adiposas e na 3ª semana uma queda nesse tecido e aumento na secreção muscular, além de respostas diferentes conforme a característica do músculo analisado, sendo que aqueles com predomínio de fibras oxidativas respondem melhor do que os glicolíticos<sup>(14)</sup>.

Exercícios aeróbios e intervalados que foram realizados imediatamente e analisados durante, logo após, ou algumas horas após a prática ou que tiveram volumes e intensidades maiores, parecem influenciar mais o aumento na expressão, secreção ou circulação de FNDC5/Irisina<sup>(9,13)</sup>, indicando que os efeitos da contração muscular sobre a indução desse peptídeo ocorreram de forma aguda. Porém, mesmo não sendo unanimidade, exercícios crônicos e coletas pós-treino realizadas tardiamente também foram relacionados a aumentos em FNDC5/Irisina<sup>(7,14)</sup>.

Já o treinamento de força parece não influenciar mudanças nos marcadores aqui analisados<sup>(33)</sup>, o que pode ser considerado algo esperado em função do metabolismo glicolítico ser prioritariamente utilizado para a execução dessas atividades. O estímulo de Irisina parece ter mais relação com o componente metabólico oxidativo<sup>(7)</sup>. Porém, não é possível descartar que outros efeitos dessa modalidade, como a hipertrofia, possam influenciar positivamente FNDC5/Irisina, mas o ganho de massa muscular tem relação com maior quantidade de FNDC5/Irisina<sup>(17,19)</sup>.

Assim, fatores como o tipo de exercício, individualidade dos sujeitos, tipo de material usado para a análise e período da coleta, parecem influenciar os efeitos e resultados encontrados da prática física sobre FNDC5/Irisina.

### Conclusão

Os resultados encontrados no presente trabalho mostram que determinadas células do tecido adiposo são suscetíveis à ocorrência de *browning* e quando ativadas passam a produzir calor após o estímulo de Irisina, tendo relação com aspectos positivos relacionados à manutenção ou melhora metabólica e de marcadores neuronais, tendo seus níveis diminuídos relacionados com

o aparecimento de determinadas doenças. A estimulação desse novo peptídeo ocorre principalmente pela prática de exercícios físicos, além da exposição ao frio e por influência de restrições calóricas. Tratamentos com esse novo peptídeo em modelos celulares e animais também parecem exercer efeitos metabólicos benéficos, porém são achados iniciais e aspectos como possíveis efeitos colaterais ainda precisam ser estudados.

Todos esses achados têm influenciado o mundo científico, abrindo novos horizontes no entendimento da fisiologia e do controle metabólico, porém mais estudos em relação à Irisina e de outros marcadores que possam ter influências na *browning* do TAB se fazem necessários, tanto no contexto da biologia molecular quanto no contexto clínico/prático, já que vivemos uma epidemia de excesso de peso e doenças atreladas, e o entendimento do tecido adiposo e seu remodelamento se fazem de extrema importância.

### Referências

- Spiegelman BM. Regulation of adipogenesis: toward new therapeutics for metabolic disease. *Diabetes*. 2013;62(6):1774-82.
- Seale P. Brown adipose tissue biology and therapeutic potential. *Front Endocrinol*. 2013;4(14):1-2.
- Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150(2):366-76.
- Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2094-101.
- Febbraio MA. Role of interleukins in obesity: implications for metabolic disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(6):312-8.
- Lans AA, Hoeks J, Brans B, Vijgen GH, Visser MG, Vosselman MJ, et al. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *J Clin Invest*. 2013;123(8):3395-403.
- Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-8.
- Nq M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81.
- 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 Metab*. 2014;19(2):302-9.
- Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Celik A, Yilmaz M, et al. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides*. 2014;52(2014):68-73.
- Gouni-Berthold I, Berthold HK, Huh JY, Berman R, Spenrath N, Krone W, et al. Effects of lipid-lowering drugs on irisin in human subjects in vivo and in human skeletal muscle cells ex vivo. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e72858.
- Gutierrez-Repiso C, Garcia-Serrano S, Rodriguez-Pacheco F, Garcia-Escobar E, Haro-Mora JJ, Garcia-Arnes J, et al. FNDC5

- could be regulated by leptin in adipose tissue. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(10):918-25.
13. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Saridakis ZG, Kynigopoulos G, Skouvaklidou EC, Molyvas D, et al. Circulating irisin in healthy, young individuals: day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet and body composition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3247-55.
  14. 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. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e60563.
  15. Roberts MD, Bayless DS, Company JM, Jenkins NT, Padilla J, Childs TE, et al. Elevated skeletal muscle irisin precursor FNDC5 mRNA in obese OLETF rats. *Metabolism*. 2013;62(8):1052-6.
  16. Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, Sommerfeld M, Schwahn U, Brockmann B, et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e73680.
  17. Shan T, Liang X, Bi P, Kuang S. Myostatin knockout drives browning of white adipose tissue through activating the AMPK-PGC1 $\alpha$ -Fndc5 pathway in muscle. *FASEB J*. 2013;27(5):1981-9.
  18. 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*. 2014;63(2):514-25.
  19. Huh JY, Dincer F, Mesfum E, Mantzoros CS. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int J Obes*. 2014;38(12):1538-44.
  20. Staiger H, Böhm A, Scheler M, Berti L, Machann J, Schick F, et al. Common genetic variation in the human FNDC5 locus, encoding the novel muscle-derived 'browning' factor irisin, determines insulin sensitivity. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e61903.
  21. Rana KS, Arif M, Hill EJ, Aldred S, Nagel DA, Nevill A, et al. Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults. *Age (Dordr)*. 2014;36(2):995-1001.
  22. Dun SL, Lyu RM, Chen YH, Chang JK, Luo JJ, Dun NJ. Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience*. 2013;240(2013):155-62.
  23. Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, Tripathi G, Voyias PD, James S, et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers and gestational diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306(5):512-8.
  24. Moon HS, Dincer F, Mantzoros CS. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines. *Metabolism*. 2013;62(8):1131-6.
  25. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 pathway. *Cell Metab*. 2013;18(5):649-59.
  26. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(1):96-101.
  27. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):769-78.
  28. Kurdiova T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Physiol*. 2014;592(5):1091-107.
  29. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabet Complicat*. 2013;27(4):365-9.
  30. Xiang L, Xiang G, Yue L, Zhang J, Zhao L. Circulating irisin levels are positively associated with endothelium-dependent vasodilation in newly diagnosed type 2 diabetic patients without clinical angiopathy. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):328-33.
  31. Zhang M, Chen P, Chen S, Sun Q, Zeng QC, Chen JY, et al. The association of new inflammatory markers with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications: a preliminary study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(11):1567-72.
  32. Wen MS, Wang CY, Lin SL, Hung KC. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e64025.
  33. Moraes C, Leal VO, Marinho SM, Barroso SG, Rocha GS, Boaventura GT, et al. Resistance exercise training does not affect plasma irisin levels of hemodialysis patients. *Horm Metab Res*. 2013;45(12):900-4.
  34. Liu JJ, Liu S, Wong MD, Tan CS, Tavintharan S, Sum CF, et al. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *J Diabet Complicat*. 2014;28(2):208-13.
  35. Ebert T, Focke D, Petroff D, Wurst U, Richter J, Bachmann A, et al. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):501-6.
  36. Park K, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4899-907.
  37. Yan B, Shi X, Zhang H, Pan L, Ma Z, Liu S, et al. association of serum irisin with metabolic syndrome in obese chinese adults. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e94235.
  38. Kuzmicki M, Telejko B, Lipinska D, Pliszka J, Szamatowicz M, Wilk J, et al. Serum irisin concentration in women with gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(9):636-9.
  39. Yuksel MA, Oncul M, Tuten A, Imamoglu M, Acikgoz AS, Kucur M, et al. Maternal serum and fetal cord blood irisin levels in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104(1):171-5.
  40. Ebert T, Stepan H, Schrey S, Kralisch S, Hindricks J, Hopf L, et al. Serum levels of irisin in gestational diabetes mellitus during pregnancy and after delivery. *Cytokine*. 2014;65(2):153-8.
  41. Çağlar M, Göksu M, Isenlik BS, Yavuzcan A, Yılmaz M, Ustün Y, et al. Irisin in idiopathic foetal growth restriction. *Endocrinol Invest*. 2014;37(7):619-24.
  42. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, Yousef M, Vinodson B, et al. Maternal inheritance of circulating irisin in humans. *Clin Sci*. 2014;126(12):837-44.
  43. Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, Geladari EV, Mantzoros CS. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver

disease. *Metabolism*. 2014;63(2):207-17.

44. Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZM, Pan LL, Chen Z, Han HW, et al. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *J Hepatol*. 2013;59(3):557-62.

45. Aronis KN, Moreno M, Polyzos SA, Moreno-Navarrete JM, Ricart W, Delgado E, et al. Circulating irisin levels and coronary heart disease: association with future acute coronary syndrome and major adverse cardiovascular events. *Int J Obes*. 2014;39(1):156-61.

46. Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Sahin I, Kalayci M, et al. Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction. *Peptides*. 2014;55(2014):85-91.

47. Aydin S, Kobat MA, Kalayci M, Eren MN, Yilmaz M, Kuloglu T, et al. Decreased saliva/serum irisin concentrations in the acute myocardial infarction promising for being a new candidate biomarker for diagnosis of this pathology. *Peptides*. 2014;56(2014):141-5.

48. Emanuele E, Minoretto P, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Garatachea N, Lucia A. Serum irisin levels, precocious myocardial infarction, and healthy exceptional longevity. *Am J Med*. 2014;127(9):888-90.

49. Panagiotou G, Mu L, Na B, Mukamal KJ, Mantzoros CS. Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk. *Metabolism*. 2014;63(10):1265-71.

50. Alis R, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H, Hernández-Mijares A, Romagnoli M, Victor VM, et al. Association between irisin and homocysteine in euglycemic and diabetic subjects. *Clin Biochem*. 2014;47(18):333-5.

51. Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Rahman S, Amer OE, Vinodson B, Sabico S, et al. Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects. *Eur J Clin Invest*. 2013;44(2):119-24.

52. Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, Navas-Carretero S, Zulet MA, Martinez JA, et al. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *Am J Hum Biol*. 2014;26(2):198-207.

53. Singhal V, Lawson EA, Ackerman KE, Fazeli PK, Clarke H, Lee H, 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(6):e100218.

54. Garcés MF, Peralta JJ, Ruiz-Linares CE, Lozano AR, Poveda NE, Torres-Sierra AL, et al. Irisin levels during pregnancy and changes associated with the development of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):2113-9.

55. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Gkiomisi A, Bisbinas I, Katsarou A, et al. 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(5):1633-42.

56. Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos II, et al. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):2154-69.

57. Joung KE, Park KH, Zaichenko L, Sahin-Efe A, Thakkar B, Brinkoetter M, et al. Early life adversity is associated with elevated levels of circulating leptin, irisin, and decreased levels of adiponectin in midlife adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1055-60.

58. Vaughan RA, Gannon NP, Barberena MA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, Mermier CM, et al. Characterization of the metabolic effects of irisin on skeletal muscle in vitro. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(8):711-8.

59. Sharma N, Castorena CM, Cartee GD. Greater insulin sensitivity in calorie restricted rats occurs with unaltered circulating levels of several important myokines and cytokines. *Nutr Metab*. 2012;9(1):90.

60. Iglesia R, Lopez-Legarrea P, Crujeiras AB, Pardo M, Casanueva FF, Zulet MA, et al. Plasma irisin depletion under energy restriction is associated with improvements in lipid profile in metabolic syndrome patients. *Clin Endocrinol*. 2013;81(2):306-11.

61. Park KH, Zaichenko L, Peter P, Davis CR, Crowell JA, Mantzoros CS. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism*. 2014;63(2):233-41.

---

**Endereço para correspondência:** Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP. Cidade Universitária Zeferino Vaz - Barão Geraldo, Campinas - SP, 13083-970 *Email:* ivanlpb@hotmail.com

---