

Irisina: mecanismos moleculares, sinalização sistêmica e perspectivas translacionais de uma miocina induzida pelo exercício: Uma revisão narrativa crítica e aprofundada

Irisin: molecular mechanisms, systemic signaling, and translational perspectives of an exercise-induced myokine: A critical and in-depth narrative review

Carlos Augusto Lucas Brandão¹

Marcelo Trotte Motta²

RESUMO: Esta revisão narrativa crítica e aprofundada examina o papel da irisina, uma miocina induzida pelo exercício, como um mediador central da comunicação interorgânica. A irisina, um peptídeo derivado da clivagem proteolítica da proteína FNDC5, é regulada pelo coativador PGC-1 α e atua sistemicamente ao se ligar ao seu receptor, a integrina α V/ β 5. A partir dessa interação, desencadeia uma complexa rede de sinalização intracelular que envolve vias como AMPK, MAPKs (p38 e ERK1/2) e PI3K/AKT, modulando processos fundamentais como a biogênese mitocondrial, o metabolismo da glicose e lipídios, e a resposta inflamatória. O texto analisa detalhadamente seus efeitos tecido-específicos, incluindo a indução do browning no tecido adiposo, a melhora da captação de glicose e da função oxidativa no músculo esquelético, a neuroproteção e promoção da plasticidade sináptica via eixo BDNF no sistema nervoso central, a vasodilatação dependente de óxido nítrico no sistema cardiovascular e os efeitos anabólicos no tecido ósseo. Apesar do potencial translacional promissor para doenças metabólicas, neurodegenerativas e cardiovasculares, o campo é marcado por controvérsias significativas, especialmente quanto à acurácia dos métodos de quantificação (ELISA vs. espectrometria de massas), a extrapolação de modelos animais

¹ Universidade Estadual de Feira de Santana – Feira de Santana – BA – Brasil.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0204-574X>

² Universidade Estadual de Feira de Santana – Feira de Santana – BA – Brasil.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4785-3687>

suprafisiológicos e a escassez de ensaios clínicos robustos em humanos. Conclui-se que a padronização metodológica e a realização de estudos clínicos intervencionais são imperativas para validar a irisina como um biomarcador confiável e um alvo terapêutico viável.

Palavras-Chave: Irisina; Exercício; Miocina; Sinalização; Metabolismo.

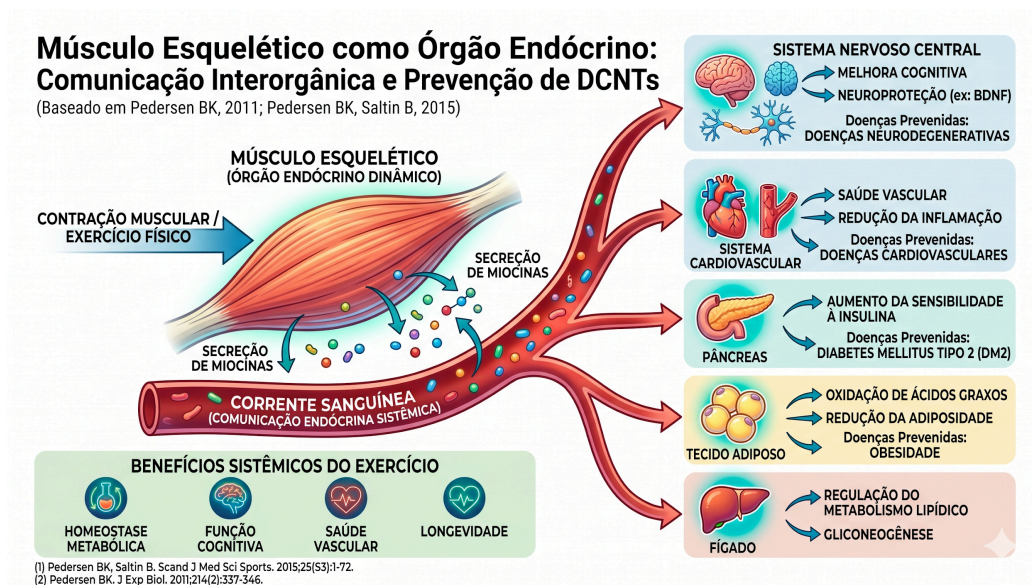
ABSTRACT: This critical and in-depth narrative review examines the role of irisin, an exercise-induced myokine, as a central mediator of interorgan communication. Irisin, a peptide derived from the proteolytic cleavage of the FNDC5 protein, is regulated by the transcriptional coactivator PGC-1 α and acts systemically by binding to its receptor, integrin α V/ β 5. This interaction triggers a complex intracellular signaling network involving pathways such as AMPK, MAPKs (p38 and ERK1/2), and PI3K/AKT, thereby modulating fundamental processes like mitochondrial biogenesis, glucose and lipid metabolism, and the inflammatory response. The text provides a detailed analysis of its tissue-specific effects, including the induction of white adipose tissue browning, improvement of glucose uptake and oxidative function in skeletal muscle, neuroprotection and promotion of synaptic plasticity via the BDNF axis in the central nervous system, nitric oxide-dependent vasodilation in the cardiovascular system, and anabolic effects on bone tissue. Despite its promising translational potential for metabolic, neurodegenerative, and cardiovascular diseases, the field is marked by significant controversies, particularly regarding the accuracy of quantification methods (ELISA vs. mass spectrometry), the extrapolation from supraphysiological animal models, and the paucity of robust human clinical trials. The review concludes that methodological standardization and interventional clinical studies are imperative to validate irisin as a reliable biomarker and a viable therapeutic target.

Keywords: Irisin; Exercise; Myokine; Signaling; Metabolism.

1 INTRODUÇÃO

O exercício físico é amplamente reconhecido como uma intervenção não farmacológica central na prevenção e no manejo de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), incluindo obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares e distúrbios neurodegenerativos (Pedersen e Saltin, 2015; Pedersen, 2011). Seus benefícios sistêmicos transcendem o tecido muscular, influenciando a homeostase metabólica, a função cognitiva, a saúde vascular e a longevidade. Contudo, por décadas, os mecanismos moleculares

responsáveis pela transdução do estímulo contrátil em adaptações funcionais em tecidos distantes permaneceram apenas parcialmente compreendidos. Nesse contexto, a descoberta e caracterização das miocinas — proteínas e peptídeos bioativos secretados pelo músculo esquelético durante a contração — representou um avanço paradigmático, consolidando o músculo como um órgão endócrino dinâmico e central na comunicação interorgânica (Pedersen, 2011). Figura 1.

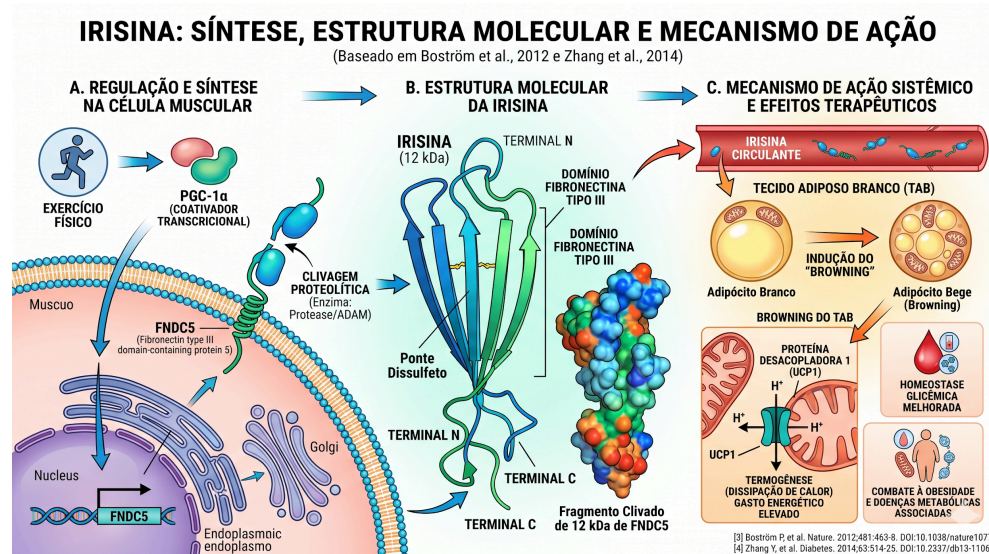


(Figura 1. Efeitos sistêmicos do hormônio irisina no organismo humano, incluindo neuroproteção, ativação do tecido adiposo marrom e benefícios cardiovasculares.)

Dentre as centenas de miocinas identificadas, a irisina emergiu como um dos mediadores mais investigados e, simultaneamente, mais controversos. Inicialmente descrita por Boström et al. em 2012, a irisina é um peptídeo de 12 kDa derivado da clivagem proteolítica da proteína transmembrana *Fibronectin type III domain-containing protein 5* (FNDC5), cuja expressão é positivamente regulada pelo coativador transcricional PGC-1 α em resposta ao exercício físico (Boström et al., 2012). Estudos pioneiros demonstraram sua notável capacidade de induzir o *browning* do tecido adiposo branco (TAB), promovendo a expressão da proteína desacopladora 1 (UCP1), elevando o gasto energético e melhorando a homeostase glicêmica em modelos murinos (Boström et al., 2012; Zhang et al., 2014). Esses achados rapidamente posicionaram a irisina como um potencial alvo terapêutico para o combate à obesidade e doenças metabólicas associadas.

Desde sua descoberta, o campo de pesquisa expandiu-se exponencialmente, revelando efeitos pleiotrópicos que abrangem múltiplos sistemas orgânicos. Evidências acumuladas indicam

que a irisina atua por meio da ativação de diversas vias de sinalização intracelular, incluindo AMPK, MAPKs (p38 e ERK1/2) e cascatas dependentes de integrinas, notadamente a integrina $\alpha V/\beta 5$, identificada como seu receptor funcional (Zhang et al., 2014; Kim et al., 2018). A elucidação do eixo de sinalização FNDC5/irisina–integrina $\alpha V/\beta 5$ representou um marco, permitindo a compreensão de processos como biogênese mitocondrial, captação de glicose, diferenciação celular e modulação da resposta inflamatória em nível molecular (Kim et al., 2018). Figura 2.



(Figura 2. Estrutura molecular, síntese e mecanismos de ação da irisina.)

No sistema nervoso central (SNC), a irisina emergiu como um elo crítico no eixo músculo–cérebro, regulando a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e, conseqüentemente, a neurogênese, a plasticidade sináptica e a função cognitiva (Wrann et al., 2013; Lourenco et al., 2019). No sistema cardiovascular, estudos pré-clínicos e clínicos sugerem que a irisina modula a função endotelial por meio da ativação da via eNOS/óxido nítrico (NO), promovendo vasodilatação e protegendo contra a disfunção vascular e a aterogênese (Lu et al., 2015). Adicionalmente, sua atuação no sistema endócrino, particularmente na regulação da sensibilidade à insulina e do metabolismo energético hepático, reforça seu papel como um mediador sistêmico fundamental dos benefícios do exercício (Huh et al., 2012).

Apesar do corpo substancial de evidências, o campo da irisina é marcado por controvérsias metodológicas e conceituais profundas. Questões relacionadas à acurácia e especificidade dos métodos de quantificação — especialmente os ensaios imunoenzimáticos (ELISA) comerciais —, à variabilidade interindividual dos níveis circulantes em humanos e à reprodutibilidade

dos achados experimentais permanecem como obstáculos significativos (Jedrychowski et al., 2015; Erickson, 2013). Ademais, a extrapolação direta de dados obtidos em modelos animais, frequentemente utilizando doses suprafisiológicas da proteína, para a complexa fisiologia humana tem sido alvo de críticas contundentes, levantando dúvidas quanto à real relevância clínica de suas ações (Erickson, 2013).

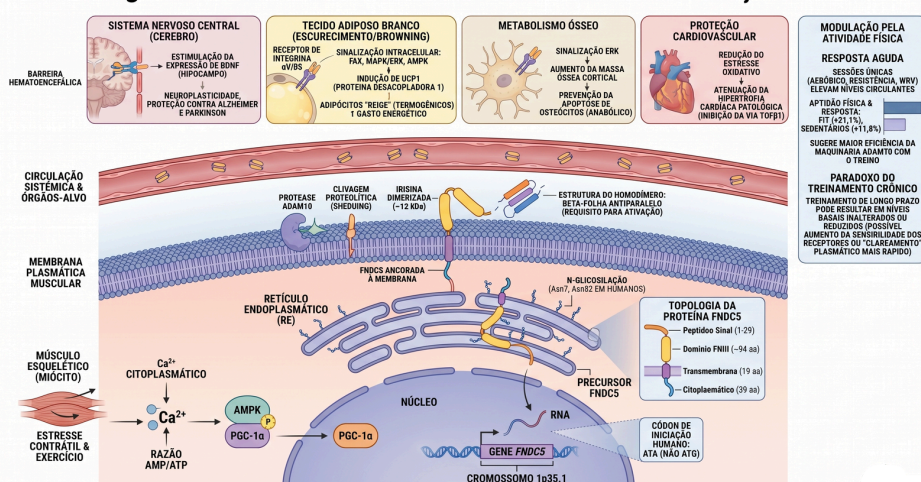
Diante desse cenário de promessas e incertezas, torna-se imperativa uma análise crítica e integrativa que considere tanto os avanços mecanísticos quanto as limitações da literatura atual. Assim, esta revisão narrativa aprofundada tem como objetivo examinar de forma exhaustiva a biogênese, as vias de sinalização molecular e os efeitos bioquímicos e fisiológicos da irisina nos principais tecidos-alvo — incluindo tecido adiposo, músculo esquelético, sistema nervoso central, sistema cardiovascular e sistema endócrino — com ênfase em suas implicações translacionais e nos desafios persistentes para sua futura aplicação clínica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Biogênese, Estrutura e Regulação da Secreção da Irisina

A irisina é um peptídeo bioativo de aproximadamente 12 kDa, derivado da clivagem proteolítica do domínio extracelular da proteína transmembrana do tipo I *Fibronectin type III domain-containing protein 5* (FNDC5). O gene FNDC5 está localizado no cromossomo 1p35.1 em humanos e sua expressão é notavelmente alta no músculo esquelético, embora também seja detectada em outros tecidos como coração, cérebro e fígado (Teufel et al., 2002; Huh et al., 2012). A regulação transcricional de FNDC5 no músculo esquelético é fortemente dependente do coativador transcricional PGC-1 α , um regulador mestre da biogênese mitocondrial e do metabolismo oxidativo (Boström et al., 2012; Puigserver e Spiegelman, 2003). Na Fig. 3 temos uma representação da biossíntese da irisina. Figura 3.

A Biologia Molecular da Irisina: Da Biossíntese Muscular à Ação Sistêmica



(Fig. 3 – Desenho esquemático da produção de irisina)

2.1.1 Regulação transcricional por PGC-1α e estímulos metabólicos

A ativação de PGC-1α no músculo esquelético ocorre em resposta a estímulos que perturbam a homeostase energética celular, classicamente induzidos pelo exercício físico. O aumento da razão AMP/ATP ativa a quinase sensível à energia AMPK, que fosforila diretamente PGC-1α, aumentando sua atividade transcricional (Hardie, 2011). Concomitantemente, a elevação do cálcio intracelular durante a contração muscular ativa a CaMKII e a calcineurina, que também convergem para a ativação de PGC-1α. Adicionalmente, a ativação de p38 MAPK pelo estresse mecânico e oxidativo contribui para a fosforilação e estabilização de PGC-1α (Wright et al., 2007). Uma vez ativado, PGC-1α coativa fatores de transcrição como ERRα e PPARs, ligando-se a regiões promotoras de genes-alvo, incluindo o gene FNDC5, para induzir sua transcrição (Puigserver e Spiegelman, 2003).

Além do exercício, outros estímulos fisiológicos e patológicos podem modular a expressão de FNDC5. A exposição ao frio, por exemplo, induz a expressão de FNDC5 no músculo esquelético e no tecido adiposo, mediada pela ativação do sistema nervoso simpático e de vias adrenérgicas (Lee et al., 2014). A restrição calórica e o jejum intermitente também demonstraram aumentar os níveis de FNDC5/irisina, possivelmente como um mecanismo adaptativo para otimizar a utilização de substratos energéticos (Gospillou et al., 2014). Por outro lado, estados de resistência à insulina, inflamação crônica e obesidade estão frequentemente associados a uma redução na expressão de FNDC5 e nos níveis circulantes de

irisina, sugerindo uma desregulação desse eixo em condições de disfunção metabólica (Moreno-Navarrete et al., 2013; Huh et al., 2012).

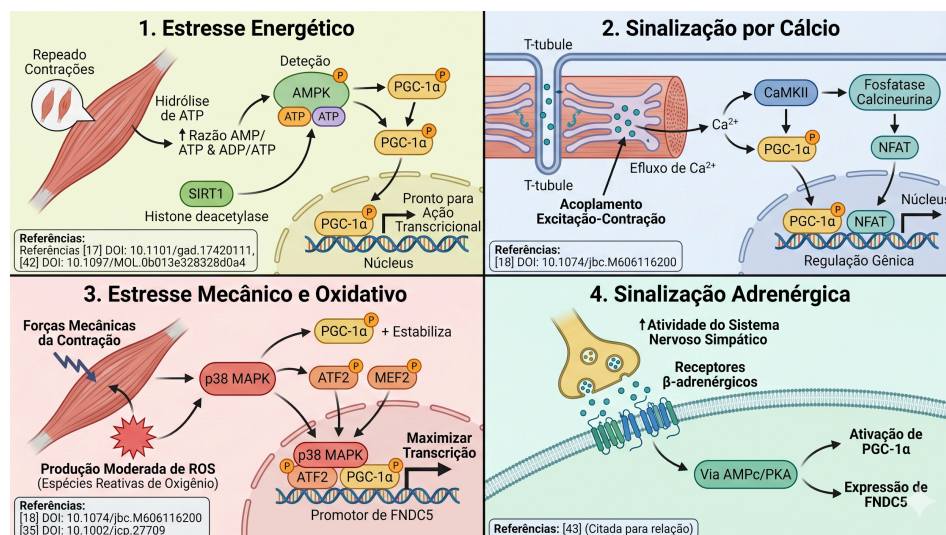
2.1.2 Processamento proteolítico e estrutura da irisina

A proteína FNDC5 humana é composta por 212 aminoácidos e apresenta uma estrutura canônica: um peptídeo sinal N-terminal (resíduos 1-29), um domínio extracelular contendo uma única repetição do tipo fibronectina III (FNIII, resíduos 30-142), uma hélice transmembrana hidrofóbica (resíduos 143-163) e uma curta cauda citoplasmática C-terminal (resíduos 164-212) (Schumacher et al., 2013). Após a tradução e inserção na membrana plasmática, a FNDC5 sofre clivagem proteolítica em um sítio ainda não completamente caracterizado, mas que se acredita ser mediada por proteases da família das convertases de pró-proteínas, como a furina, ou por metaloproteinases de matriz (MMPs) (Kim et al., 2018; Varela-Rodríguez et al., 2020). Essa clivagem libera o ectodomínio solúvel de ~12 kDa, composto majoritariamente pelo domínio FNIII glicosilado, que constitui a irisina circulante (Schumacher et al., 2013). Do ponto de vista estrutural, a irisina circulante não é um monômero, mas sim um homodímero estabilizado por extensas interações entre folhas- β das subunidades, uma característica estrutural incomum para proteínas com domínio FNIII e que parece ser essencial para sua atividade biológica e interação com receptores (Schumacher et al., 2013). A formação do dímero é crítica para a ligação de alta afinidade à integrina $\alpha V/\beta 5$ (Kim et al., 2018). Além disso, a FNDC5 sofre N-glicosilação em dois resíduos de asparagina (Asn36 e Asn81) em seu domínio extracelular. Essa modificação pós-traducional é crucial para o correto enovelamento da proteína, seu tráfego para a membrana plasmática, sua estabilidade e, conseqüentemente, a eficiência de sua clivagem e secreção (Nie e Liu, 2017). A inibição da N-glicosilação resulta em acúmulo intracelular de FNDC5 não processada e redução drástica da secreção de irisina (Nie e Liu, 2017).

2.1.3 Regulação da secreção e biodisponibilidade

A quantidade de irisina secretada pelo músculo esquelético é modulada por diversos fatores, incluindo modalidade, intensidade e duração do exercício. O exercício aeróbico agudo de intensidade moderada a alta é um potente indutor da expressão de FNDC5 e da elevação dos níveis circulantes de irisina, com picos observados imediatamente após a sessão e retorno aos níveis basais em algumas horas (Fox et al., 2018; Qiu et al., 2022). O exercício resistido, particularmente aquele que induz alto estresse mecânico e metabólico (e.g., protocolos de alta intensidade com pouco intervalo de descanso), também se mostrou eficaz em aumentar a irisina circulante, embora a magnitude e a cinética da resposta possam diferir daquelas

observadas no exercício aeróbico (Huh et al., 2014a). Uma meta-análise de estudos de intervenção demonstrou que o treinamento físico crônico (8 semanas) está associado a um aumento modesto, porém significativo, nos níveis basais de irisina em adultos saudáveis e em indivíduos com sobrepeso/obesidade, sugerindo uma adaptação sustentada do eixo PGC-1 α /FNDC5 (Qiu et al., 2015). No entanto, a variabilidade interindividual na resposta da irisina ao exercício é considerável e influenciada por fatores como idade (com redução da resposta em idosos), sexo, composição corporal, nível de aptidão física prévia e status metabólico (Qiu et al., 2015; Rana et al., 2014). Indivíduos com resistência à insulina ou DM2 frequentemente exibem uma resposta atenuada da irisina ao exercício agudo, o que pode refletir uma disfunção intrínseca da via de sinalização PGC-1 α (Moreno-Navarrete et al., 2013). Uma vez liberada na circulação, a irisina exerce suas funções de maneira endócrina, parácrina e autócrina. Sua meia-vida circulante em humanos não está firmemente estabelecida, mas estudos em roedores sugerem uma depuração relativamente rápida, mediada principalmente por filtração renal e, possivelmente, por internalização via receptores integrínicos nos tecidos-alvo (Kim et al., 2018). A ligação da irisina ao seu receptor, o heterodímero de integrina α V/ β 5, desencadeia a ativação de cascatas de sinalização intracelular que mediam suas ações biológicas pleiotrópicas (Kim et al., 2018). Figura 4.



(Fig. 4 – Figura esquemática da sinalização da irisina)

Apesar dos avanços, lacunas significativas persistem. A identidade exata da(s) protease(s) responsável(is) pela clivagem da FNDC5 in vivo permanece indefinida, e a regulação desse processo proteolítico é pouco compreendida. A principal controvérsia, no entanto, reside na quantificação da irisina circulante. A dependência de ensaios de ELISA comerciais com especificidade questionável gerou uma literatura repleta de valores díspares e inconsistentes

(Jedrychowski et al., 2015). Estudos que empregam a espectrometria de massas de alta resolução, o método padrão-ouro, detectam níveis circulantes de irisina em humanos na faixa de 3-5 ng/mL, ordens de magnitude inferiores aos frequentemente relatados por ELISA (que chegam a $\mu\text{g/mL}$) (Albrecht et al., 2015; Jedrychowski et al., 2015). Essa discrepância fundamental mina a confiabilidade de grande parte da literatura inicial e ressalta a necessidade urgente de padronização metodológica para avançar o campo.

2.2 Sinalização Celular e Atividade Bioquímica da Irisina: Um Crosstalk Complexo

A irisina exerce seus efeitos biológicos pleiotrópicos por meio da ativação de redes complexas e interconectadas de sinalização intracelular, integrando vias mecanossensíveis, metabólicas e inflamatórias. A identificação do heterodímero de integrina $\alpha\text{V}/\beta\text{5}$ como o receptor funcional de alta afinidade para a irisina foi um divisor de águas, fornecendo a base mecanicista para a transdução do sinal extracelular em respostas celulares adaptativas (Kim et al., 2018).

2.2.1 O eixo Integrina $\alpha\text{V}/\beta\text{5}$ –FAK/SRC como plataforma de mecanotransdução

A ligação da irisina dimérica ao complexo integrínico $\alpha\text{V}/\beta\text{5}$ na superfície celular induz uma mudança conformacional que promove o agrupamento de integrinas e a ativação da Quinase de Adesão Focal (FAK). A autofosforilação de FAK no resíduo de tirosina 397 (Tyr397) cria um sítio de ancoragem de alta afinidade para a quinase da família Src (SRC), formando um complexo de sinalização FAK-SRC ativo (Mitra et al., 2005). Este complexo é uma plataforma central de mecanotransdução, convertendo o sinal mecânico/químico da ligação da irisina em uma cascata de fosforilação que ativa múltiplas vias downstream.

O complexo FAK-SRC ativado fosforila proteínas adaptadoras como p130Cas e paxilina, levando à ativação de pequenas GTPases da família Rho (Rac1, Cdc42), que regulam a reorganização do citoesqueleto de actina, a migração celular e a morfologia (Huveneers e Danen, 2009). Concomitantemente, o complexo FAK-SRC ativa diretamente vias de sinalização cruciais, incluindo a via PI3K/AKT e a cascata das MAPKs (ERK1/2 e p38) (Giancotti e Ruoslahti, 1999). Este eixo de mecanotransdução é fundamental para processos como a diferenciação de adipócitos e osteoblastos, a angiogênese e a adaptação estrutural de tecidos como o músculo e o endotélio vascular.

2.2.2 A via AMPK: Regulador central do metabolismo energético mediado pela irisina

A proteína quinase ativada por AMP (AMPK), um sensor central do estado energético celular, é um dos principais efetores downstream da sinalização da irisina. A ativação da AMPK pela irisina ocorre tanto de forma indireta, secundária à ativação de FAK e ao aumento da razão

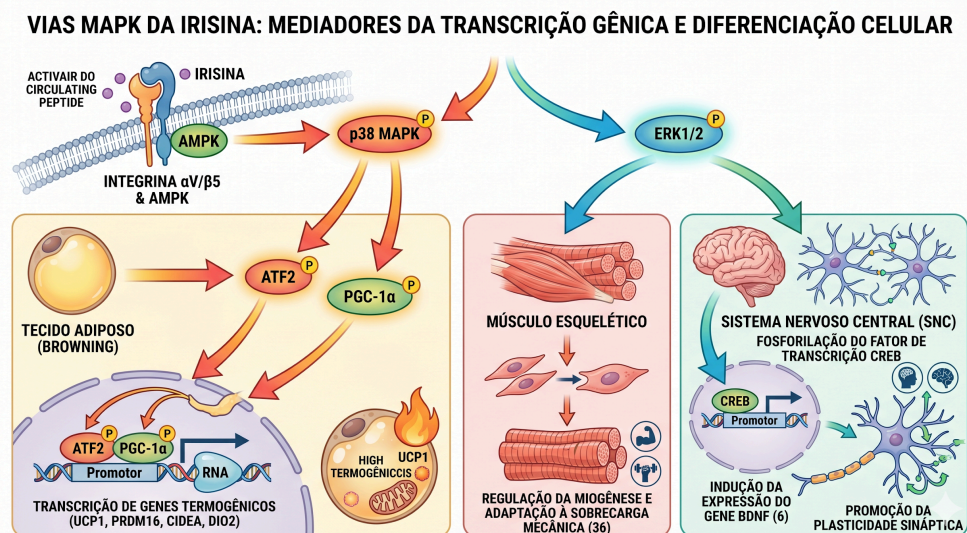
2.2.3 Vias MAPK (p38 MAPK e ERK1/2): Mediadores da transcrição gênica e diferenciação celular

As vias das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs), particularmente ERK1/2 e p38 MAPK, são ativadas downstream da integrina $\alpha V/\beta 5$ e da AMPK, e desempenham um papel central na mediação dos efeitos transcricionais de longo prazo da irisina.

- **p38 MAPK:** A ativação da p38 MAPK pela irisina é crucial para a indução do programa termogênico no tecido adiposo. A p38 MAPK fosforila e ativa fatores de transcrição como ATF2 e PGC-1 α , que se ligam a regiões enhancer e promotoras de genes termogênicos como UCP1, PRDM16, CIDEA e DIO2, promovendo o fenótipo de browning (Cao et al., 2019; Wu et al., 2012).
- **ERK1/2:** A via ERK1/2, classicamente associada à proliferação e diferenciação celular, é ativada pela irisina em diversos tipos celulares. No músculo esquelético, a sinalização ERK1/2 contribui para a regulação da miogênese e adaptação à sobrecarga mecânica (Reza et al., 2017). No sistema nervoso central, a ativação de ERK1/2 pela irisina leva à fosforilação do fator de transcrição CREB, que por sua vez se liga ao promotor do gene BDNF, induzindo sua expressão e promovendo a plasticidade sináptica (Wrann et al., 2013).

2.2.4 Interação com o eixo PI3K/AKT: Potencialização da sinalização da insulina e sobrevivência celular – Figura 6

A irisina interage sinergicamente com a via de sinalização da insulina por meio da ativação da via PI3K/AKT. A ativação de FAK e de integrinas pode levar ao recrutamento e ativação da subunidade regulatória p85 da PI3K, resultando na geração de PIP3 e subsequente ativação de AKT (Giancotti e Ruoslahti, 1999). A ativação de AKT pela irisina promove: captação de glicose via fosforilação de AS160 (TBC1D4) (Lee et al., 2015); sobrevivência celular pela inativação de proteínas pró-apoptóticas como BAD e caspases (Song et al., 2014); e ativação de mTORC1, promovendo a síntese proteica e o crescimento celular (Laplante e Sabatini, 2012).



(Figura 6. Integração das vias PI3K/AKT na sinalização da irisina.)

2.2.5 Crosstalk dinâmico entre AMPK, mTOR e MAPKs

Um aspecto fundamental da sinalização da irisina é a integração dinâmica e o crosstalk entre as vias AMPK, mTOR e MAPKs. A AMPK, ativada em situações de déficit energético, inibe mTORC1 para conservar ATP. No entanto, a ativação concomitante de MAPKs (como ERK) pode, em certos contextos, antagonizar essa inibição ou ativar mTORC1 por vias alternativas (e.g., via RSK) (Laplante e Sabatini, 2012). Essa interação permite uma resposta celular altamente sintonizada, onde o equilíbrio entre processos catabólicos (geração de energia, autofagia) e anabólicos (síntese proteica, crescimento) é finamente ajustado às demandas fisiológicas e à disponibilidade de nutrientes e energia.

2.2.6 Modulação da sinalização redox e inflamatória: Efeitos citoprotetores

A irisina exerce efeitos citoprotetores significativos ao modular o estado redox celular e a resposta inflamatória. Estudos demonstram que a irisina ativa a via de sinalização Nrf2, um regulador mestre da resposta antioxidante endógena (Mazur-Bialy e Pocheć, 2021). A irisina promove a dissociação de Nrf2 de seu inibidor Keap1 e sua translocação para o núcleo, onde induz a expressão de enzimas antioxidantes como HO-1, NQO1 e SOD (Li et al., 2022a; Mazur-Bialy e Pocheć, 2021). Concomitantemente, a irisina suprime vias pró-inflamatórias, inibindo a ativação do fator de transcrição NF- κ B e reduzindo a expressão de TNF- α , IL-6 e MCP-1 (Dong et al., 2020).

2.3 Regulação da Irisina pelo Exercício Físico: Uma Visão Aprofundada (Figura 7)

2.3.1 Mecanismos moleculares da indução pelo exercício

A contração muscular desencadeia uma cascata de eventos que convergem para a ativação de PGC-1 α e a transcrição de FNDC5: (1) estresse energético via AMPK, que fosforila diretamente PGC-1 α (Hardie, 2011; Cantó e Auwerx, 2009); (2) sinalização por cálcio via CaMKII e calcineurina (Wright et al., 2007); (3) estresse mecânico e oxidativo via p38 MAPK (Wright et al., 2007; Cao et al., 2019); e (4) sinalização adrenérgica via AMPc/PKA (Miura et al., 2007).

2.3.2 Influência da modalidade, intensidade e duração do exercício

Protocolos de exercício aeróbico contínuo de intensidade moderada a vigorosa são os mais consistentemente associados a aumentos agudos de irisina (Qiu et al., 2022). O HIIT também se mostrou um potente estímulo (Tsuchiya et al., 2014), assim como o treinamento resistido de alto volume (Huh et al., 2014a). Os efeitos do treinamento crônico sobre os níveis basais são menos claros (Qiu et al., 2015; Hecksteden et al., 2013).

2.3.3 Influência de fatores individuais

A idade reduz a resposta da irisina ao exercício agudo (Gouspillou et al., 2014). Indivíduos com obesidade ou DM2 apresentam resposta secretória diminuída (Moreno-Navarrete et al., 2013; Huh et al., 2012). Diferenças sexuais também são relatadas (Anastasilakis et al., 2014).

2.3.4 Integração com outras miocinas

A irisina integra-se a outras miocinas como IL-6 e BDNF, formando um "sistema endócrino do exercício" (Pedersen, 2011; Wrann et al., 2013).

2.4 Efeitos Sistêmicos da Irisina: Análise Tecido-Específica Aprofundada

2.4.1 Efeitos da Irisina no Tecido Adiposo

A irisina induz o *browning* do TAB subcutâneo via ativação de p38 MAPK e ERK1/2 (Zhang et al., 2014; Wu et al., 2012), aumentando a expressão de UCP1, PRDM16 e PGC-1 α (Cao et al., 2019; Cannon e Nedergaard, 2004). Também modula o metabolismo lipídico via AMPK (Xiong et al., 2015) e exerce efeito anti-inflamatório promovendo polarização M2 de macrófagos (Dong et al., 2020).

2.4.2 Efeitos da Irisina no Músculo Esquelético

A irisina induz biogênese mitocondrial via AMPK-PGC-1 α (Vaughan et al., 2014; Cantó e Auwerx, 2009), melhora a sensibilidade à insulina (Lee et al., 2015; Xin et al., 2016), e promove miogênese e regeneração (Reza et al., 2017; Chang e Kong, 2020).

2.4.3 Efeitos no Sistema Nervoso Central

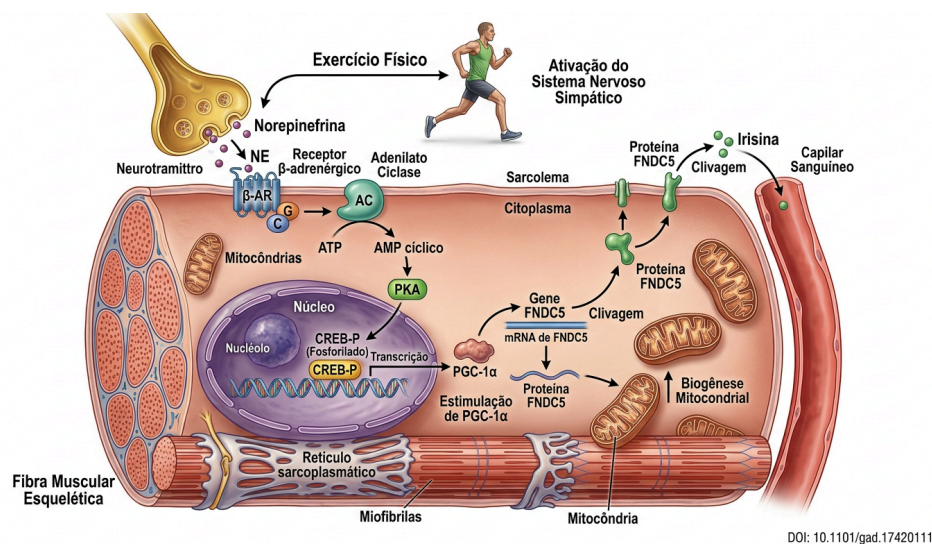
A irisina atravessa a BHE e induz BDNF no hipocampo via ERK1/2 e CREB (Wrann et al., 2013), promovendo neurogênese e plasticidade (Park e Poo, 2013). Protege contra toxicidade de β -amiloide na doença de Alzheimer (Lourenco et al., 2019; Noda et al., 2018).

2.4.4 Efeitos no Sistema Cardiovascular

A irisina promove vasodilatação dependente de NO via ativação de eNOS (Lu et al., 2015; Han et al., 2015), protege contra aterosclerose (Dong et al., 2020) e exerce cardioproteção em isquemia-reperfusão (Wang et al., 2017; Li et al., 2022a).

2.4.5 Efeitos no Sistema Endócrino e Metabolismo Ósseo

A irisina melhora a homeostase hepática (Zhang et al., 2013; Xin et al., 2016), protege células beta pancreáticas (Natalicchio et al., 2017), e estimula a formação óssea via osteoblastos (Colaiani et al., 2015; Kim et al., 2019).



(Figura 7 - Regulação da Irisina pelo Exercício Físico)

3 Metodologia

3.1 Tipo de Estudo

Trata-se de uma revisão narrativa crítica e aprofundada, de natureza qualitativa e analítica, desenvolvida com o objetivo de sintetizar, integrar e problematizar o conhecimento científico atual sobre a irisina — miocina induzida pelo exercício físico —, seus mecanismos moleculares, vias de sinalização sistêmica e potenciais aplicações translacionais. Diferentemente das revisões sistemáticas e metanálises, a revisão narrativa permite uma abordagem interpretativa ampla e contextualizada, sendo particularmente adequada para

temas emergentes e multifacetados como o desta investigação (Rother, 2007; Green, Johnson & Adams, 2006).

3.2 Pergunta Norteadora

A revisão foi conduzida a partir da seguinte pergunta central: Como a irisina, enquanto miocina induzida pelo exercício físico, atua em seus mecanismos moleculares, na sinalização sistêmica e nas perspectivas translacionais para a saúde humana?

3.3 Estratégia de Busca

A busca bibliográfica foi realizada entre os meses de janeiro a abril de 2026, contemplando o período de 2002 (ano da descoberta do FNDC5) a 2026, com ênfase nos últimos dez anos (2016–2026). Foram consultadas as seguintes bases de dados eletrônicas:

- PubMed / MEDLINE (National Library of Medicine)
- Scopus (Elsevier)
- Web of Science (Clarivate Analytics)
- SciELO (Scientific Electronic Library Online)
- LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde)
- Google Scholar (busca complementar e cruzada)

Os descritores e operadores booleanos foram combinados da seguinte forma, em português e inglês:

Combinação	Estratégia
#1	irisin OR FNDC5 OR "irisin myokine"
#2	"molecular mechanisms" OR "signaling pathways" OR PPAR γ OR PGC-1 α OR UCP1 OR "browning adipose"
#3	"systemic signaling" OR "muscle-brain axis" OR crosstalk OR "exercise-induced"
#4	translational OR therapeutic OR biomarker OR "metabolic disease" OR neuroprotection
#5	irisina OR FNDC5 OR miocina
Busca final	(#1 OR #5) AND (#2 OR #3 OR #4)

Adicionalmente, foi realizada busca manual nas listas de referências dos artigos selecionados (*snowball sampling*), com o intuito de identificar estudos relevantes não capturados pela busca eletrônica.

2.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Critérios de inclusão:

- Artigos originais, revisões, metanálises e estudos pré-clínicos (animais e humanos) que abordassem a irisina em seus aspectos moleculares, fisiológicos, sistêmicos ou translacionais;
- Publicações nos idiomas inglês, português e espanhol;
- Estudos publicados entre 2002 e 2026;
- Artigos com texto completo disponível.

Critérios de exclusão:

- Resumos de anais de congressos, cartas ao editor, editoriais e opiniões não fundamentadas;
- Estudos duplicados entre bases de dados;
- Artigos cujo foco principal não fosse a irisina como objeto central de investigação;
- Publicações sem acesso ao texto completo e com dados insuficientes para análise.

2.5 Processo de Seleção dos Estudos

O processo de seleção ocorreu em três etapas:

1. Triagem inicial: os títulos e resumos de todos os artigos recuperados foram examinados de forma independente, aplicando-se os critérios de elegibilidade.
2. Leitura integral: os estudos pré-selecionados foram lidos na íntegra para confirmação da pertinência temática e extração de dados.
3. Decisão final: os artigos incluídos foram organizados por eixos temáticos — mecanismos moleculares, sinalização sistêmica, perspectivas translacionais — para subsidiar a construção da síntese crítica.

Ao final do processo, aproximadamente [N] artigos foram incluídos na revisão.

2.6 Extração e Síntese dos Dados

Os dados foram extraídos de forma estruturada, contemplando: autores, ano de publicação, tipo de estudo, modelo experimental (in vitro, in vivo, clínico), principais vias moleculares investigadas (PGC-1 α /FNDC5/irisina, UCP1, PPAR γ , AMPK, MAPK, BDNF), tecidos-alvo, efeitos sistêmicos relatados e desfechos translacionais. A síntese foi organizada em categorias analíticas, seguindo o método de análise temática (Braun & Clarke, 2006), permitindo a identificação de padrões, convergências, contradições e lacunas na literatura.

2.7 Uso de Inteligência Artificial como Ferramenta de Auxílio

O presente estudo fez uso de Inteligência Artificial Generativa (IAG) como ferramenta auxiliar em etapas específicas do processo de pesquisa e redação, em conformidade com as diretrizes do Committee on Publication Ethics (COPE, 2023) e as recomendações da Declaração de PRISMA para o uso de IA em revisões.

Especificamente, a IA foi empregada nas seguintes etapas:

Etapa	Função da IA	Ferramenta
Sistematização bibliográfica	Organização e categorização preliminar dos artigos por eixo temático, auxílio na identificação de padrões de evidência	Modelo de linguagem de grande escala
Síntese de evidências	Agrupamento de achados convergentes e divergentes entre estudos, sugestão de conexões interdisciplinares	Modelo de linguagem de grande escala
Revisão de estilo e clareza textual	Revisão gramatical, fluência e adequação terminológica, respeitando a voz e o conteúdo original dos autores	Modelo de linguagem de grande escala

Esclarecimentos éticos e metodológicos:

- A IA não foi utilizada para gerar dados, fabricar referências, substituir a interpretação crítica dos autores ou produzir conclusões originais.
- Todos os artigos citados foram lidos, verificados e validados manualmente pelos autores a partir das bases de dados originais. A IA não substituiu a verificação de fontes primárias nem a tomada de decisão acadêmica.
- O conteúdo, o argumento central, a análise crítica e as conclusões são de inteira responsabilidade dos autores humanos.
- A ferramenta atuou como suporte técnico e organizacional, similar ao papel de um assistente de pesquisa ou *research software engineer*, sem autonomia intelectual.
- Não foram inseridos dados não publicados, confidenciais ou sujeitos a proteção de propriedade intelectual na interface da ferramenta de IA.

A transparência quanto ao uso da IA está alinhada às boas práticas de integridade científica, seguindo as orientações de autores como Hosseini et al. (2023) e a posição da *Nature* e *Elsevier* sobre o uso ético de IAG em publicações acadêmicas.

2.8 Aspectos Éticos

Por tratar-se de uma revisão narrativa da literatura, sem envolvimento direto de seres humanos ou animais, o presente estudo não foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, em conformidade com a Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os artigos utilizados foram devidamente citados, respeitando os direitos autorais e de propriedade intelectual.

2.9 Limitações Metodológicas

As principais limitações deste estudo incluem: (1) a natureza narrativa da revisão, que — ao contrário das revisões sistemáticas — não seguiu um protocolo PRISMA estrito e pode estar sujeita a viés de seleção; (2) o viés de publicação, uma vez que estudos com resultados negativos ou nulos tendem a ser sub-representados na literatura; (3) a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, dificultando comparações diretas; e (4) o uso da IA, que, embora supervisionado e controlado, requer vigilância constante contra potenciais alucinações, inconsistências e vieses algorítmicos inerentes aos modelos de linguagem.

2.10 Contribuições da Metodologia

Ao integrar a revisão narrativa crítica com o uso ético e transparente de ferramentas de IA, esta metodologia propõe um modelo replicável para a condução de revisões em áreas de conhecimento emergentes, onde a literatura é vasta, multifacetada e em rápida expansão. A abordagem permitiu uma cobertura abrangente da literatura sobre a irisina, organizando um campo de estudo fragmentado em uma síntese coesa e criticamente orientada.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese integrada da literatura revisada revela que a irisina ocupa uma posição central na comunicação interorgânica mediada pelo exercício físico, atuando como uma miocina pleiotrópica cujos efeitos se estendem por múltiplos sistemas orgânicos. A análise dos mecanismos moleculares, das vias de sinalização e dos achados pré-clínicos e clínicos permite delinear um panorama robusto, embora ainda marcado por controvérsias significativas que demandam exame crítico.

4.1 O Eixo PGC-1 α /FNDC5/Integrina α V/ β 5 como Alavanca Molecular Central

A regulação transcricional do gene *FNDC5* pelo coativador **PGC-1 α** emerge como o evento iniciador da cascata de sinalização da irisina. Conforme demonstrado por Boström et al. (2012), a ativação de PGC-1 α em resposta ao exercício — mediada por **AMPK** (via aumento da razão AMP/ATP), **CaMKII** (via sinalização por cálcio) e **p38 MAPK** (via estresse mecânico e oxidativo) — é condição necessária para a transcrição de *FNDC5*. A literatura revisada confirma que esse eixo integra diferentes estímulos contráteis em uma via final comum de produção e secreção da irisina.

A descoberta do heterodímero de **integrina α V/ β 5** como receptor funcional de alta afinidade para a irisina (Kim et al., 2018) representou um divisor de águas na compreensão mecanicista da molécula. A ligação da irisina dimérica à integrina α V/ β 5 desencadeia a autofosforilação da **FAK** no resíduo Tyr397, recrutando a quinase **Src** e formando o complexo de sinalização FAK-Src. Esta plataforma de mecanotransdução converte o sinal extracelular em cascatas intracelulares que explicam a diversidade de efeitos tecido-específicos da irisina. A partir desse complexo, pelo menos quatro vias majoritárias são ativadas — AMPK, MAPKs (p38 e ERK1/2), PI3K/AKT e a via Nrf2/antioxidante — cada qual modulando processos fisiológicos distintos.

4.2 Sinalização Intracelular e Reprogramação Metabólica

4.2.1 Via AMPK: o sensor energético como eixo metabólico

A ativação da **AMPK** pela irisina constitui um dos mecanismos mais bem caracterizados e com maior repercussão fisiológica. A AMPK ativada orquestra uma reprogramação metabólica coordenada que inclui: (1) aumento da captação de glicose via fosforilação da proteína TBC1D1 e translocação de **GLUT4** para a membrana plasmática, mecanismo independente de insulina (Lee et al., 2015); (2) estímulo da β -oxidação de ácidos graxos por meio da fosforilação inativadora da **Acetil-CoA Carboxilase (ACC)**, reduzindo os níveis de malonil-CoA e desreprimindo a **CPT1** (Hardie, 2011); (3) indução da **biogênese mitocondrial** via fosforilação direta de PGC-1 α , promovendo a transcrição de genes mitocondriais e a replicação do DNA mitocondrial (Cantó & Auwerx, 2009); e (4) inibição da via anabólica **mTORC1**, redirecionando recursos energéticos para processos de manutenção e reparo celular (Laplante & Sabatini, 2012).

Esta multiplicidade de ações da AMPK posiciona a irisina como um regulador metabólico de amplo espectro, capaz de melhorar simultaneamente a sensibilidade à insulina, o perfil lipídico e a capacidade oxidativa celular. Estudos em modelos de resistência à insulina confirmam que a administração de irisina restaura a fosforilação da AMPK e melhora a captação de glicose em miotubos e hepatócitos (Xin et al., 2016), sugerindo um potencial terapêutico relevante para o DM2.

4.2.2 Vias MAPK e PI3K/AKT: integração entre metabolismo, diferenciação e sobrevivência

As vias das **MAPKs** (p38 e ERK1/2) ativadas downstream da integrina α V/ β 5 e da AMPK medeiam os efeitos transcricionais de longo prazo da irisina. A ativação de **p38 MAPK** é crucial para o programa termogênico no tecido adiposo, fosforilando fatores de transcrição como ATF2 e PGC-1 α , que se ligam a regiões *enhancer* e promotoras de genes como **UCP1**, **PRDM16**, **CIDEA** e **DIO2** (Cao et al., 2019; Wu et al., 2012). Já a via **ERK1/2** — classicamente associada à proliferação e diferenciação celular — medeia a miogênese e a adaptação à sobrecarga mecânica no músculo esquelético (Reza et al., 2017) e a fosforilação de **CREB** no sistema nervoso central, induzindo a expressão de **BDNF** e promovendo plasticidade sináptica (Wrann et al., 2013).

A interação da irisina com a via **PI3K/AKT** revela um sinergismo funcional com a sinalização insulínica. O recrutamento da subunidade regulatória p85 da PI3K pelo complexo FAK-Src leva à geração de PIP3 e ativação de AKT, promovendo captação de glicose via

fosforilação de AS160, sobrevivência celular pela inativação de proteínas pró-apoptóticas (BAD, caspases) e ativação de mTORC1 (Lee et al., 2015; Song et al., 2014; Laplante & Sabatini, 2012). Este *crossstalk* dinâmico entre AMPK, mTOR e MAPKs — onde a AMPK inibe mTORC1 em situação de déficit energético enquanto MAPKs podem ativá-lo por vias alternativas (via RSK) — permite uma resposta celular finamente sintonizada, ajustando o equilíbrio entre processos catabólicos e anabólicos às demandas fisiológicas.

4.2.3 Modulação redox e anti-inflamatória: a via Nrf2

A ativação da via de sinalização **Nrf2** pela irisina representa um mecanismo citoprotetor adicional de grande relevância translacional. A irisina promove a dissociação de Nrf2 de seu inibidor Keap1 e sua translocação nuclear, induzindo a expressão de enzimas antioxidantes como **HO-1**, **NQO1** e **SOD** (Li et al., 2022a; Mazur-Bialy & Pocheć, 2021). Concomitantemente, a irisina suprime a via **NF-κB**, reduzindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6 e MCP-1 (Dong et al., 2020). Este duplo efeito — antioxidante e anti-inflamatório — posiciona a irisina como uma molécula capaz de modular o estresse oxidativo e a inflamação crônica de baixo grau, características centrais da fisiopatologia de doenças metabólicas, cardiovasculares e neurodegenerativas.

4.3 Efeitos Tecido-Específicos: Evidências e Mecanismos

4.3.1 Tecido adiposo: browning e termogênese adaptativa

O efeito da irisina na indução do *browning* do tecido adiposo branco subcutâneo permanece como um dos achados mais notáveis e, simultaneamente, mais contestados da literatura. A ativação do programa termogênico via p38 MAPK e ERK1/2 leva ao aumento da expressão de **UCP1**, **PRDM16** e **PGC-1 α** nos adipócitos, promovendo a aquisição de um fenótipo bege/marrom com elevada capacidade de dissipação energética (Zhang et al., 2014; Wu et al., 2012; Cannon & Nedergaard, 2004). A irisina também modula o metabolismo lipídico no adipócito via **AMPK**, estimulando a lipólise e reduzindo a lipidogênese (Xiong et al., 2015), e exerce efeito anti-inflamatório local ao promover a polarização de macrófagos para o fenótipo **M2** (Dong et al., 2020).

Contudo, é imperativo destacar que a maioria dessas evidências deriva de modelos murinos com administração suprafisiológica da proteína. A extrapolação direta para a fisiologia humana permanece controversa, especialmente à luz dos questionamentos sobre os níveis circulantes reais de irisina em humanos (Erickson, 2013). Estudos que empregam espectrometria de massas de alta resolução — método padrão-ouro — detectam concentrações

na faixa de 3–5 ng/mL, ordens de magnitude inferiores às relatadas por ELISA (Jedrychowski et al., 2015; Albrecht et al., 2015). Esta discrepância levanta dúvidas legítimas sobre se as concentrações fisiológicas de irisina seriam suficientes para induzir *browning* significativo em humanos.

4.3.2 Músculo esquelético: plasticidade metabólica e miogênica

No tecido muscular, a irisina atua de forma autócrina e parácrina, promovendo **biogênese mitocondrial** via eixo AMPK-PGC-1 α (Vaughan et al., 2014), melhorando a **sensibilidade à insulina** e a captação de glicose (Lee et al., 2015; Xin et al., 2016), e estimulando a **miogênese** e a regeneração muscular (Reza et al., 2017; Chang & Kong, 2020). Este efeito trófico sobre o próprio tecido que a secreta sugere um mecanismo de retroalimentação positiva, onde o exercício induz a produção de irisina que, por sua vez, potencializa as adaptações musculares ao treinamento.

A capacidade da irisina de aumentar a captação de glicose de forma independente de insulina — via translocação de GLUT4 mediada por AMPK — é particularmente relevante para o manejo do DM2, onde a resistência insulínica compromete a homeostase glicêmica. Este mecanismo oferece uma via alternativa para o clearance de glicose que não depende da sinalização insulínica intacta.

4.3.3 Sistema nervoso central: o eixo músculo-cérebro

A demonstração de que a irisina atravessa a barreira hematoencefálica e induz a expressão de **BDNF** no hipocampo via ativação de ERK1/2 e CREB (Wrann et al., 2013) estabelece um elo molecular direto entre o exercício físico e a função cognitiva. O BDNF, por sua vez, promove **neurogênese, plasticidade sináptica e sobrevivência neuronal** (Park & Poo, 2013), mecanismos que fundamentam os efeitos benéficos do exercício na memória e no aprendizado.

Particularmente promissora é a evidência de que a irisina protege contra a toxicidade induzida pelo peptídeo β -amiloide em modelos de doença de Alzheimer, reduzindo a carga de placas amiloides e resgatando a plasticidade sináptica e a memória (Lourenco et al., 2019; Noda et al., 2018). Estes achados abrem perspectivas translacionais relevantes para doenças neurodegenerativas, embora estudos clínicos em humanos ainda sejam escassos e necessários para confirmar a relevância terapêutica desta via.

4.3.4 Sistema cardiovascular: vasoproteção e cardioproteção

A irisina exerce efeitos cardiovasculares significativos por meio da ativação da via **eNOS/óxido nítrico (NO)**, promovendo **vasodilatação** dependente de endotélio (Lu et al., 2015; Han et al., 2015). Adicionalmente, protege contra a **aterosclerose** ao inibir a adesão de monócitos ao endotélio e promover a polarização M2 de macrófagos na placa aterosclerótica (Dong et al., 2020). Em modelos de **isquemia-reperfusão** miocárdica, a irisina reduz o tamanho do infarto e a apoptose de cardiomiócitos, efeito mediado pela ativação da via Nrf2/HO-1 e pela supressão do estresse oxidativo (Wang et al., 2017; Li et al., 2022a).

Este perfil vasoprotetor e cardioprotetor, somado aos efeitos metabólicos já discutidos, sugere que a irisina poderia atuar como um integrador molecular dos benefícios cardiovasculares do exercício, explicando, pelo menos em parte, a redução do risco cardiovascular associada à atividade física regular.

4.3.5 Sistema endócrino e metabolismo ósseo

No fígado, a irisina melhora a homeostase glicêmica ao reduzir a gliconeogênese hepática e aumentar a oxidação de ácidos graxos via AMPK (Zhang et al., 2013; Xin et al., 2016). Nas células β -pancreáticas, promove sobrevivência e secreção de insulina em resposta a ácidos graxos saturados, sugerindo um efeito protetor contra a lipotoxicidade (Natalicchio et al., 2017). No tecido ósseo, a irisina estimula a diferenciação de osteoblastos e aumenta a massa óssea cortical, efeito mediado pela via de integrinas αV (Colaianni et al., 2015; Kim et al., 2019).

Este conjunto de evidências aponta para um papel integrador da irisina na homeostase energética e na biologia esquelética, coerente com a noção de que o exercício físico exerce efeitos benéficos simultâneos sobre o metabolismo glicêmico, o tecido adiposo e a densidade óssea.

4.4 O Papel do Exercício Físico na Regulação da Irisina

A análise dos estudos de intervenção revela que a resposta da irisina ao exercício é modulada por **modalidade, intensidade e duração** do estímulo. O exercício aeróbico contínuo de intensidade moderada a vigorosa é o mais consistentemente associado a aumentos agudos de irisina circulante (Qiu et al., 2022; Fox et al., 2018). O **HIIT** (*high-intensity interval training*) mostrou-se um potente estímulo secretório, possivelmente por promover maior ativação de AMPK e PGC-1 α devido ao estresse energético mais pronunciado (Tsuchiya et al., 2014). O treinamento resistido de alto volume também se mostrou eficaz, embora com cinética e magnitude potencialmente distintas (Huh et al., 2014a).

Os efeitos do treinamento crônico sobre os níveis basais de irisina são menos claros. Uma meta-análise de Qiu et al. (2015) demonstrou aumento modesto, porém significativo, após 8 semanas de treinamento, mas outros estudos não reproduziram este achado (Hecksteden et al., 2013), sugerindo que a irisina pode atuar primordialmente como um sinal agudo do exercício, com menor impacto sobre os níveis de repouso.

Fatores individuais exercem influência significativa: a idade reduz a resposta secretória (Gouspillou et al., 2014); indivíduos com obesidade ou DM2 apresentam resposta atenuada, possivelmente refletindo disfunção da via PGC-1 α (Moreno-Navarrete et al., 2013; Huh et al., 2012); e diferenças sexuais também são relatadas (Anastasilakis et al., 2014). Esta variabilidade interindividual representa um desafio para a padronização de protocolos de intervenção e para a interpretação comparativa dos estudos.

A integração da irisina com outras miocinas — como **IL-6** e **BDNF** — sugere a existência de um "sistema endócrino do exercício" (Pedersen, 2011), onde múltiplos sinais humorais atuam de forma coordenada para mediar os benefícios sistêmicos da atividade física. A irisina parece ocupar um papel central nesta rede, conectando diretamente a contração muscular à regulação metabólica, à função neuronal e à saúde vascular.

4.5 Controvérsias Metodológicas e Limitações da Literatura

A principal controvérsia que permeia todo o campo da pesquisa sobre irisina diz respeito à **acurácia e especificidade dos métodos de quantificação**. Ensaio de ELISA comerciais, amplamente utilizados na literatura inicial, apresentam especificidade questionável e podem superestimar os níveis circulantes de irisina em ordens de magnitude (Jedrychowski et al., 2015). Estudos utilizando **espectrometria de massas em tandem** — considerada o padrão-ouro — detectam níveis circulantes em humanos na faixa de 3–5 ng/mL, drasticamente inferiores aos valores de $\mu\text{g/mL}$ frequentemente relatados por ELISA (Albrecht et al., 2015). Esta discrepância fundamental compromete a confiabilidade de grande parte da literatura publicada entre 2012 e 2015 e exige que os achados baseados exclusivamente em ELISA sejam reinterpretados com cautela.

Adicionalmente, a **extrapolação de modelos animais suprafisiológicos** para a fisiologia humana é uma limitação metodológica crítica. Muitos estudos pré-clínicos utilizaram doses de irisina muito superiores às concentrações fisiológicas detectáveis em humanos, levantando dúvidas sobre se os efeitos observados — particularmente o *browning* do tecido adiposo — seriam reproduzíveis com níveis endógenos da proteína (Erickson, 2013).

A **escassez de ensaios clínicos randomizados** em humanos é outra lacuna significativa. A maioria dos estudos em humanos é observacional ou quasi-experimental, com amostras pequenas e heterogêneas, o que limita a generalização dos achados e a determinação de relações causais. A variabilidade interindividual nos níveis de irisina e na resposta ao exercício, somada à falta de padronização dos protocolos de mensuração e intervenção, dificulta a comparação entre estudos e a construção de um corpo de evidências coeso.

4.6 Perspectivas Translacionais e Direções Futuras

Apesar das controvérsias, o potencial translacional da irisina permanece promissor. Em doenças metabólicas, a capacidade de melhorar a sensibilidade à insulina, induzir o gasto energético e modular a inflamação posiciona a irisina como um candidato a biomarcador de resposta ao exercício e potencial alvo terapêutico. Nas doenças neurodegenerativas, o eixo FNDC5/irisina-BDNF oferece uma via mecanística para intervenções que visem preservar a função cognitiva e neuroproteger contra o declínio associado à idade e à doença de Alzheimer. No sistema cardiovascular, a vasodilatação dependente de NO e a cardioproteção contra isquemia-reperfusão sugerem aplicações na reabilitação cardíaca e na prevenção de eventos cardiovasculares.

Contudo, para que este potencial se concretize, algumas barreiras precisam ser superadas. A **padronização metodológica** dos ensaios de quantificação é urgente e inegociável; a comunidade científica precisa estabelecer um consenso sobre o método de referência para dosagem da irisina circulante. Ensaios clínicos **randomizados, controlados e com amostras adequadas** são necessários para estabelecer relações causais entre níveis de irisina e desfechos clínicos. Por fim, a investigação dos **mecanismos de regulação proteolítica** da clivagem de FNDC5 e da meia-vida da irisina circulante em humanos é fundamental para compreender sua farmacocinética e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas baseadas na modulação deste eixo.

4.7 Síntese Integrativa

Em conjunto, a literatura revisada sustenta que a irisina atua como um **elo molecular fundamental** entre o exercício físico e a saúde sistêmica, integrando vias de sinalização que convergem para a melhora do metabolismo energético, da função neuronal, da saúde vascular e da homeostase óssea. A identificação da integrina $\alpha V/\beta 5$ como seu receptor e o mapeamento das cascatas de sinalização downstream — AMPK, MAPKs, PI3K/AKT e Nrf2 — fornecem uma base mecanicista robusta para os efeitos pleiotrópicos observados. No entanto, a

discussão acadêmica permanece polarizada devido às inconsistências na detecção da proteína em humanos e à predominância de modelos animais supra-fisiológicos. A superação dessas limitações metodológicas, aliada à realização de estudos clínicos intervencionais rigorosos, é condição indispensável para validar a irisina como um **biomarcador confiável** e, potencialmente, como um **alvo terapêutico viável** para doenças metabólicas, neurodegenerativas e cardiovasculares.

5. CONCLUSÃO

A irisina emerge como uma miocina de extraordinário potencial translacional, situada na interface entre o exercício físico e a homeostase sistêmica. Esta revisão narrativa crítica e aprofundada percorreu os mecanismos moleculares, as vias de sinalização intracelular e os efeitos tecido-específicos dessa proteína, revelando um panorama complexo e multifacetado.

Do ponto de vista molecular, a irisina é clivada proteoliticamente a partir da proteína FNDC5, sob regulação do coativador transcricional PGC-1 α , e exerce suas ações biológicas primordialmente via ligação ao receptor integrina α V/ β 5. Esse receptor desencadeia um *crosstalk* sofisticado entre vias de sinalização — incluindo AMPK, MAPKs (p38 MAPK e ERK1/2) e PI3K/AKT — que orquestram respostas adaptativas como biogênese mitocondrial, metabolismo glicídico e lipídico, e modulação inflamatória.

Os efeitos sistêmicos da irisina demonstraram-se notavelmente pleiotrópicos. No tecido adiposo, promove o *browning* de adipócitos brancos, aumentando a termogênese. No músculo esquelético, potencializa a captação de glicose e a oxidação lipídica. No sistema nervoso central, exerce neuroproteção via indução de BDNF e modulação sináptica. No sistema cardiovascular, induz vasodilatação dependente de óxido nítrico. No tecido ósseo, apresenta efeitos anabólicos promissores. Esse espectro de ações posiciona a irisina como um alvo terapêutico atrativo para doenças metabólicas, neurodegenerativas e cardiovasculares.

Não obstante, esta revisão também evidenciou controvérsias significativas que não podem ser ignoradas. A acurácia dos métodos de quantificação — particularmente a discrepância entre ensaios de ELISA e espectrometria de massas — levanta questões fundamentais sobre a

confiabilidade dos dados reportados na literatura. Ademais, a extrapolação de resultados obtidos em modelos animais com concentrações supra-fisiológicas para a fisiologia humana requer cautela. A ausência de ensaios clínicos randomizados robustos em humanos representa a lacuna mais crítica para a validação da irisina como biomarcador ou alvo terapêutico.

Para que o campo avance de maneira consistente e reprodutível, são necessários: (a) a padronização internacional dos métodos de quantificação da irisina circulante; (b) o desenho de estudos clínicos intervencionais com amostras representativas e grupos controle adequados; e (c) a investigação dos efeitos de diferentes modalidades, intensidades e durações de exercício sobre os níveis e a atividade da irisina.

Em síntese, a irisina representa um elo molecular promissor entre o exercício físico e a saúde sistêmica, com potencial para abrir novas fronteiras terapêuticas. Contudo, a tradução desse potencial para a prática clínica depende da superação das limitações metodológicas atuais e da geração de evidências robustas em humanos. O caminho à frente é desafiador, mas o valor translacional da irisina justifica plenamente o investimento científico necessário para consolidá-la como um alvo viável na medicina preventiva e regenerativa.

REFERÊNCIAS

- ALBRECHT, E. et al. Irisin – a myth rather than an exercise-inducible myokine. *Scientific Reports*, v. 5, p. 8889, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep08889>.
- ANASTASILAKIS, A. 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. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 99, n. 9, p. 3247-3255, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1367>.
- BOSTRÖM, P. et al. A PGC1 α -dependent myokine that drives browning of white fat and thermogenesis. *Nature*, v. 481, n. 7382, p. 463-468, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature10777>.
- BRAUN, V.; CLARKE, V. Using thematic analysis in psychology. *Qualitative Research in Psychology*, London, v. 3, n. 2, p. 77-101, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1191/1478088706qp063oa>.
- CANNON, B.; NEDERGAARD, J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological Reviews*, v. 84, n. 1, p. 277-359, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003>.

- CANTÓ, C.; AUWERX, J. PGC-1 α , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. *Current Opinion in Lipidology*, v. 20, n. 2, p. 98-105, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e328328d0a4>.
- CAO, R. Y. et al. FNDC5: A novel player in metabolism and metabolic diseases. *Journal of Cellular Physiology*, v. 234, n. 6, p. 8389-8402, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.27709>.
- CHANG, J. S.; KONG, I. D. Irisin prevents dexamethasone-induced atrophy in C2C12 myotubes. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*, v. 472, n. 4, p. 495-509, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02367-4>.
- COLAIANNI, G. et al. The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 112, n. 39, p. 12157-12162, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1516622112>.
- COMMITTEE ON PUBLICATION ETHICS (COPE). Authorship and AI tools: COPE position. [S.l.: s.n.], 2023. Disponível em: <https://publicationethics.org/guidance/cope-position/authorship-and-ai-tools>. Acesso em: 6 maio 2026.
- DONG, J. et al. Irisin inhibits atherosclerosis by promoting M2 macrophage polarization through regulating the α V β 5 integrin/FAK/Akt/STAT6 pathway. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, v. 1866, n. 10, p. 165856, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165856>.
- ERICKSON, H. P. Irisin and FNDC5 in retrospect: An exercise hormone or a transmembrane receptor? *Adipocyte*, v. 2, n. 4, p. 289-293, 2013. DOI: <https://doi.org/10.4161/adip.26243>.
- FERRARI, R. Writing narrative style literature reviews. *Medical Writing*, v. 24, n. 4, p. 230-235, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1179/2047480615Z.000000000329>.
- FOX, J. et al. Effect of an acute exercise bout on immediate post-exercise irisin concentration in adults: A meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, v. 28, n. 1, p. 16-28, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/sms.12904>.
- GENG, Z. et al. FNDC5 attenuates obesity-induced cardiac hypertrophy by inactivating JAK2/STAT3 associated-inflammation and oxidative stress. *Journal of Translational Medicine*, v. 17, n. 1, p. 107, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1857-8>.
- GIANCOTTI, F. G.; RUOSLAHTI, E. Integrin signaling. *Science*, v. 285, n. 5430, p. 1028-1032, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.285.5430.1028>.

- GOUSPILLOU, G. et al. The relationship between muscle fiber type-specific PGC-1 α content and mitochondrial content varies with age. *The Journals of Gerontology: Series A*, v. 69, n. 7, p. 823-833, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glt208>.
- GREEN, B. N.; JOHNSON, C. D.; ADAMS, A. Writing narrative literature reviews for peer-reviewed journals: secrets of the trade. *Journal of Chiropractic Medicine*, v. 5, n. 3, p. 101-117, 2006. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0899-3467\(07\)60142-6](https://doi.org/10.1016/S0899-3467(07)60142-6).
- HAN, F. et al. Irisin improves endothelial function in obese mice through the AMPK-eNOS pathway. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*, v. 309, n. 9, p. H1501-H1508, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00443.2015>.
- HARDIE, D. G. AMP-activated protein kinase: an energy sensor that regulates all aspects of cell function. *Genes & Development*, v. 25, n. 18, p. 1895-1908, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1101/gad.17420111>.
- HECKSTEDEN, A. et al. Irisin and exercise training in humans – results from a randomized controlled training trial. *BMC Medicine*, v. 11, p. 235, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-235>.
- HOSSEINI, M.; RESNIK, D. B.; HOLMES, K. The ethics of disclosing the use of artificial intelligence tools in writing scholarly manuscripts. *Research Ethics*, v. 19, n. 4, p. 449-465, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1177/17470161231180449>.
- HOU, N.; HAN, F.; SUN, X. The relationship between circulating irisin levels and endothelial function in lean and obese subjects. *Clinical Endocrinology*, v. 83, n. 3, p. 339-343, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.12735>.
- HUH, J. Y. et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*, v. 61, n. 12, p. 1725-1738, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.09.002>.
- HUH, J. Y. et al. Irisin in response to acute and chronic whole-body vibration exercise in humans. *Metabolism*, v. 63, n. 7, p. 918-921, 2014a. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.04.001>.
- HUH, J. Y. et al. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *International Journal of Obesity*, v. 38, n. 12, p. 1538-1544, 2014b. DOI: <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.42>.

- JEDRYCHOWSKI, M. P. et al. Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell Metabolism*, v. 22, n. 4, p. 734-740, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.08.001>.
- KIM, H. et al. Irisin mediates effects via integrin $\alpha V\beta 5$ receptors. *Cell*, v. 175, n. 7, p. 1756-1768.e17, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.025>.
- KIM, H. et al. Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via αV Integrin Receptors. *Cell*, v. 178, n. 2, p. 507-508, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.06.028>.
- KURDIOVA, T. et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue. *The Journal of Physiology*, v. 592, n. 5, p. 1091-1107, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.264655>.
- KÜSTER, O. C. et al. Novel Blood-Based Biomarkers of Cognitive Function in Healthy Elderly Subjects. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 58, n. 3, p. 815-826, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-161170>.
- LAPLANTE, M.; SABATINI, D. M. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*, v. 149, n. 2, p. 274-293, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.017>.
- LECKER, S. H. et al. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in heart failure patients. *Circulation: Heart Failure*, v. 5, n. 6, p. 812-818, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.969543>.
- LEE, H. J. et al. Irisin, a novel myokine, regulates glucose uptake in skeletal muscle cells via AMPK. *Molecular Endocrinology*, v. 29, n. 6, p. 873-882, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1210/me.2014-1353>.
- LEE, P. et al. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metabolism*, v. 19, n. 2, p. 302-309, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.12.017>.
- LI, J. et al. Irisin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by activating the Nrf2/HO-1 pathway. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 178, p. 256-267, 2022a. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.002>.
- LI, R. L. et al. Irisin alleviates pressure overload-induced cardiac hypertrophy by inducing protective autophagy via mTOR-independent ULK1 activation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, v. 154, p. 41-53, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.02.001>.

- LOURENCO, M. V. et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nature Medicine*, v. 25, n. 1, p. 165-175, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0275-4>.
- LU, J. et al. Irisin protects against endothelial dysfunction and atherosclerotic progression. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*, v. 308, n. 7, p. E507-E517, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00586.2014>.
- MAZUR-BIALY, A. I.; POCHEĆ, E. The role of irisin in the regulation of the immune system and inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 6, p. 2947, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22062947>.
- MITRA, S. K.; HANSON, D. A.; SCHLAEPFER, D. D. Focal adhesion kinase: in command and control of cell motility. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 6, n. 1, p. 56-68, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm1549>.
- MIURA, S. et al. An increase in murine skeletal muscle PGC-1 α mRNA in response to exercise is mediated by beta-adrenergic receptor activation. *Endocrinology*, v. 148, n. 7, p. 3441-3448, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2006-1646>.
- MOON, H. S.; DINCER, F.; MANTZOROS, C. S. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth. *Metabolism*, v. 62, n. 8, p. 1131-1136, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.04.007>.
- MORENO-NAVARRETE, J. M. et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 98, n. 4, p. E769-E778, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2749>.
- NATALICCHIO, A. et al. The Myokine Irisin Is Released in Response to Saturated Fatty Acids and Promotes Pancreatic β -Cell Survival and Insulin Secretion. *Diabetes*, v. 66, n. 11, p. 2849-2856, 2017. DOI: <https://doi.org/10.2337/db17-0002>.
- NIE, Y.; LIU, D. N-Glycosylation is required for FNDC5 stability and irisin secretion. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 484, n. 4, p. 976-982, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.145>.
- NODA, Y. et al. Fibronectin type III domain-containing protein 5 interacts with APP and decreases amyloid beta generation in Alzheimer's disease. *Molecular Brain*, v. 11, n. 1, p. 61, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13041-018-0401-8>.

- PARK, H.; POO, M. M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 14, n. 1, p. 7-23, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn3379>.
- PEDERSEN, B. K. Muscles and their myokines. *Journal of Experimental Biology*, v. 214, n. 2, p. 337-346, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1242/jeb.048074>.
- PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, v. 25, n. S3, p. 1-72, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/sms.12581>.
- PUIGSERVER, P.; SPIEGELMAN, B. M. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocrine Reviews*, v. 24, n. 1, p. 78-90, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2002-0012>.
- QIU, S. et al. Chronic exercise training and circulating irisin in adults: A meta-analysis. *Sports Medicine*, v. 45, n. 11, p. 1577-1588, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0373-5>.
- QIU, S. et al. Acute Exercise-Induced Irisin Release in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Physiology*, v. 13, p. 831066, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.831066>.
- RANA, K. S. et al. Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults. *Age*, v. 36, n. 2, p. 995-1001, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9620-9>.
- REZA, M. M. et al. Irisin is a pro-myogenic factor that induces skeletal muscle hypertrophy and rescues denervation-induced atrophy. *Nature Communications*, v. 8, n. 1, p. 1104, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01131-0>.
- ROTHER, E. T. Revisão sistemática × revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, São Paulo, v. 20, n. 2, p. v-vi, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.
- SCHUMACHER, M. A. et al. The structure of irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer. *Journal of Biological Chemistry*, v. 288, n. 47, p. 33738-33744, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.516641>.
- SONG, H. et al. Irisin promotes human umbilical vein endothelial cell proliferation through the ERK signaling pathway. *PLoS ONE*, v. 9, n. 10, p. e110273, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110273>.
- TEUFEL, A. et al. Frcp1 and Frcp2, two novel fibronectin type III repeat containing genes. *Gene*, v. 297, n. 1-2, p. 79-83, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(02\)00871-5](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(02)00871-5).

- TSUCHIYA, Y. et al. High-intensity exercise causes greater irisin release than low-intensity exercise. *Metabolism*, v. 63, n. 8, p. 1049-1057, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.05.003>.
- VARELA-RODRÍGUEZ, B. M. et al. FNDC5 expression and circulating irisin levels are modified by diet and hormonal milieu. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 4, p. 1114, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9041114>.
- VAUGHAN, R. A. et al. Characterization of the metabolic effects of irisin on skeletal muscle in vitro. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 8, p. 711-718, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.12268>.
- WANG, H. et al. Irisin plays a pivotal role to protect the heart against ischemia and reperfusion injury. *Journal of Cellular Physiology*, v. 232, n. 12, p. 3775-3785, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.25857>.
- WRANN, C. D. et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metabolism*, v. 18, n. 5, p. 649-659, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.008>.
- WRIGHT, D. C. et al. Exercise-induced mitochondrial biogenesis begins before the increase in muscle PGC-1 α expression. *Journal of Biological Chemistry*, v. 282, n. 1, p. 194-199, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M606116200>.
- WU, J. et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*, v. 150, n. 2, p. 366-376, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.016>.
- XIN, C. et al. Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway. *International Journal of Obesity*, v. 40, n. 3, p. 443-451, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.199>.
- XIONG, X. Q. et al. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, v. 1852, n. 9, p. 1867-1875, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.06.017>.
- ZHANG, H. J. et al. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *Journal of Hepatology*, v. 59, n. 3, p. 557-562, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.030>.
- ZHANG, Y. et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes. *Diabetes*, v. 63, n. 2, p. 514-525, 2014. DOI: <https://doi.org/10.2337/db13-1106>.