

Nadciśnienie i inne choroby metaboliczne — czy krążąca iryzyna ma znaczenie?

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Taszarek A., Kaczmarkiewicz A., Miazgowski T. Hypertension and beyond — does circulating irisin matter? *Arterial Hypertens.* 2016; 20 (1): 16–20. DOI: 10.5603/AH.2016.0004. Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Iryzyna jest miokina wydzielaną przez mięśnie szkieletowe. Uważa się, że prowadzi do przemiany białej tkanki tłuszczowej w tkankę tłuszczową brunatnopodobną. Przez zwiększanie wydatku energetycznego może wpływać na metabolizm układowy i może być związana z opornością na insulinę. Mechanizm(y) tego działania nadal pozostają w znacznym stopniu niewyjaśnione. Odkrycie iryzyny może przyczynić się do poznania nowych i skutecznych strategii terapeutycznych w chorobach metabolicznych bądź też w zagadnieniach zdrowotnych związanych z metabolizmem. W poniższym opracowaniu opartym o aktualne publikacje (od 2013 do 2015) autorzy omawiają związek iryzyny z otyłością, cukrzycą typu 2, zaburzeniami lipidowymi i nadciśnieniem. Przedstawiają także pytania, na które nie znamy obecnie odpowiedzi, a które powinny stanowić przedmiot dalszych badań.

Słowa kluczowe: iryzyna, nadciśnienie, zaburzenia metaboliczne, cukrzyca

Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2016, tom 2, nr 1–2, strony: 5–10

Wprowadzenie

Intensywnie badana od 2012 roku iryzyna jest fragmentem błony typu I zawierającej białko 5 (FNDC5, *fibronectin type III domain-containing protein 5*) domeny fibronektyny typu III i jest głównie

wydzielana z mięśni szkieletowych w odpowiedzi na wysiłek fizyczny. Miokina indukuje białozelenie białej tkanki tłuszczowej i przemianę zmagazynowanej w mięśniach energii w energię cieplną. Dlatego też początkowo uważano, że pośredniczy w korzystnym działaniu wysiłku fizycznego na metabolizm energetyczny i skład ciała. Poprzez wspomniany efekt energetyczny iryzyna poprawia profil metaboliczny tkanki tłuszczowej i zwiększa wydatek energetyczny całego ciała. Wykazano, że podczas stymulacji wysiłkiem fizycznym dochodzi do nadekspresji FNDC5 (prekursora iryzyny) w mięśniach szkieletowych, co pełni funkcję sygnału pochodzącego z mięśni dla białej tkanki tłuszczowej [1, 2]. W rezultacie iryzyna może promować zwiększone zużycie tlenu i większą dostawę energii [3]. W wielu wcześniej przeprowadzonych badaniach, wykazano związek pomiędzy nasilonym wysiłkiem fizycznym a poziomem iryzyny. Norheim i wsp. [4] badali grupę 26 nieaktywnych mężczyzn (ze stanem przedcukrzycowym oraz bez cukrzycy), w wieku 40–65 lat, których zakwalifikowano do 12-tygodniowej próby. Panów poddano łączonemu — wytrzymałościowemu i siłowemu — treningowi fizycznemu w postaci czterech sesji ćwiczeniowych w tygodniu. Przed 12-tygodniowym okresem interwencji i po nim uczestników poddawano ostremu obciążeniu wytrzymałościowemu trwającemu 45 minut przy 70% pułapie tlenowym VO_2 . Wykazano 1,2-krotny wzrost poziomu iryzyny bezpośrednio po ostrym obciążeniu wysiłkiem, natomiast jej stężenie malało w odpowiedzi na 12-tygodniowy trening o mieszanym charakterze siłowo-wytrzymałościowym. Podobny przejściowy powysiłkowy wzrost jej poziomu stwierdzano również u osób zdrowych wykonujących umiarkowane ćwiczenia aerobowe [5]. Przejściowy wzrost poziomu iryzyny po wysiłku fizycznym sugeruje ostry wyrzut tej miokiny w odpowiedzi na wysiłek mięśniowy.

W przeciwieństwie do omówionych badań, w kilku innych nie udało się potwierdzić tej obserwacji [6–9]. Kerstholt i wsp. wykazali w populacyjnym badaniu

Adres do korespondencji: prof. Tomasz Miazgowski
Oddział Nadciśnienia i Chorób Wewnętrznych,
Zachodniopomorski Uniwersytet Medyczny,
ul. Unii Lubelskiej 1, 71–252 Szczecin, tel. (91) 42–535–50,
faks: (91) 42–535–52
e-mail: khchw@pum.edu.pl

 Copyright © 2016 Via Medica, ISSN 1428–5851

zdrowia na Pomorzu Zachodnim (SHIP-TREND) ujemną korelację pomiędzy stężeniem iryzyny w surowicy a wydolnością wysiłkową ocenianą maksymalnym pułapem tlenowym VO_2 i maksymalną mocą wyjściową, ale tylko u mężczyzn.

Z kolei u kobiet obserwowano dodatnią zależność między iryzyną i maksymalnym VO_2 , natomiast inne wskaźniki wydolnościowe nie korelowały z jej stężeniem [10]. Wykazano również, że osoby regularnie biegające mają wprawdzie „zdrowszy” profil metaboliczny i prawidłowy skład ciała w porównaniu z osobami o małej aktywności fizycznej, ale nie wpływa to istotnie na stężenie iryzyny [11].

Pomimo wyżej opisanych rozbieżności wykazanych w piśmiennictwie, iryzyna stała się obiektem zainteresowania jako potencjalny nowy marker jak i cel terapeutyczny w otyłości i związanych z nią zaburzeniach metabolicznych [12]. Przesłanki dla tej koncepcji potwierdziły wyniki badań doświadczalnych. W badaniu Saleem i wsp. myszy C57B1/6 karmiono przez 6 miesięcy dietą bogatotłuszczową, w wyniku czego rozwijały się hiperglikemia i insulinooporność. Następnie podawano dożylnie przez 8 tygodni rekombinowaną iryzynę. Mimo że leczenie iryzyną nie wpłynęło ani na poziom glukozy na czczo, ani na masę ciała, u zwierząt obserwowano istotną poprawę tolerancji glukozy [13]. Inni badacze wskazują, że iryzyna uwalniana ośrodkowo jak i obwodowo mogłaby różnie regulować aktywność układu sercowo-naczyniowego. Podczas gdy podanie rekombinowanej ludzkiej iryzyny do trzeciej komory mózgu szczurów aktywowało neurony w jądrach okołokomorowych podwzgórza z następowym wzrostem ciśnienia krwi (BP) i kurczliwości mięśnia sercowego, to obwodowe podanie tej miokiny obniżało BP zarówno w grupie kontrolnej, jak i u szczurów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym [14]. Ta obserwacja może mieć znaczenia dla przyszłych badań nad terapeutycznym zastosowaniem iryzyny u ludzi.

Iryzyna w nadciśnieniu tętniczym

Opublikowano zaledwie kilka doniesień badających związek pomiędzy krążącą iryzyną a ciśnieniem tętniczym u ludzi. W przekrojowym badaniu Yan i wsp. zebrali dane kliniczne, socjodemograficzne i dotyczące stylu życia od 1115 mieszkańców Chin w wieku 52,3 roku, u których występowała otyłość brzuszna [15]. W badanej grupie u 57% występowało podwyższone skurczowe ciśnienie krwi ≥ 130 mm Hg lub rozkurczowe ≥ 85 mm Hg albo ustalone wcześniej rozpoznanie nadciśnienia tętniczego. W grupie tej nie wykazano istotnej korelacji pomiędzy poziomem iry-

zyny a ciśnieniem krwi. Podobny brak zależności obserwowano w grupie osób dorosłych bez cukrzycy [16]. W innym badaniu przekrojowym Brondani i wsp. [17] badali związek pomiędzy polimorfizmem FNDC5 rs3480 (A/G) i rs1746661 (G/T) a cechami klinicznymi w grupie 1006 pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*) i u 434 pacjentów nie chorujących na cukrzycę. Wykazali oni, że allel T rs1746661 był związany z podwyższonym ciśnieniem skurczowym krwi, ale nie korelował z wartością rozkurczowego ciśnienia krwi, a związek ten stwierdzono jedynie u kobiet chorujących na cukrzycę. W przeciwieństwie do tych doniesień, w grupie 532 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium zawnosowania 1–5 poziom iryzyny dodatnio korelował z rozkurczowym ciśnieniem krwi, ale nie ze skurczowym [18]. Park i wsp. w grupie zdrowych osób w średnim wieku [19] wykazali dodatnią zależność pomiędzy stężeniem iryzyny oraz ciśnieniem skurczowym ($R = 0,17$; $p = 0,04$) rozkurczowym ($R = 0,27$; $p = 0,001$). Rozbieżności w przedstawionych wynikach mogą wynikać z doboru populacji do poszczególnych badań, ponieważ niektóre z nich obejmowały osoby z chorobami metabolicznymi i zróżnicowanym zakresem indeksu masy ciała (BMI, *body mass index*), co mogło wpłynąć na wyjściowy poziom iryzyny. Należy jednak zauważyć, że do chwili obecnej w żadnym z badań nie porównano poziomu iryzyny u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym bez współistnienia innych chorób z osobami z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi. Biorąc pod uwagę obiecujące wyniki badań na szczurach [14], należy sądzić, że badania nad poziomem iryzyny wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym powinny być przeprowadzone w trybie pilnym. Dużo więcej wiadomo natomiast o stężeniu iryzyny w chorobach często współwystępujących z nadciśnieniem tętniczym, takich jak otyłość, cukrzyca typu 2 i dyslipidemia.

Iryzyna w otyłości, cukrzycy i w zaburzeniach lipidowych

Na modelach zwierzęcych wykazano, że nadmierna ekspresja iryzyny powoduje w organizmie wzrost całkowitego zużycia energii, indukuje spadek masy ciała i poprawia tolerancję glukozy i wrażliwość na insulinę [20]. W modelach doświadczalnych wstrzyknięcie iryzyny zmniejszało dysfunkcję śródbłonna u szczurów z cukrzycą przez zmniejszenie stresu oksydacyjnego/nitrozacyjnego, w wyniku hamowania ścieżki sygnałowej obejmującej PKC- β /NADPH oksydazę i NF- κ B/iNOS [21], jak również poprzez poprawę metabolizmu lipidów przez szlak

Tabela I. Poziom krążącej iryzyny u pacjentów z cukrzycą

Typ cukrzycy	Poziom iryzyny	Piśmiennictwo
Typ 1	Podwyższony	Espes [35]
Długotrwała T2DM	Obniżony	Moreno-Navarette [31]; Liu [37]; Zhang [38]; Duran [39]; Assyov [40]
Świeżo zdiagnozowana T2DM	Obniżony	Choi [32]; Xiang [36]
Cukrzyca ciążowa	Obniżony lub bez różnicy	Yuksel [41]; Kuzmicki [42], Wawrusiewicz [43]; Zhao [44]; Ebert [45]

T2DM (type 2 diabetes mellitus) — cukrzyca typu 2

cAMP-PKA-HSL/perilipina [22]. Wszystkie przedstawione dane sugerują, że iryzyna może być obiecującą cząsteczką w leczeniu powikłań naczyniowych i zaburzeń lipidowych w cukrzycy typu 2.

W badaniach na ludziach sugerowano przeciwcukrzycowe działanie iryzyny. Wykazano, że może ona poprawiać homeostazę glukozy [23, 24], a u otyłych iryzyna ujemnie koreluje z pulą wątrobowych triglicerydów [25]. Z drugiej strony, u osób otyłych wykazano wyższe stężenie krążącej iryzyny niż u osób z prawidłową masą ciała lub z jądłowstrętem psychicznym [26, 27]. Co więcej wyższe stężenie iryzyny stwierdzano u osób z zespołem metabolicznym (ZM), w porównaniu do tych bez ZM [19], jak również do osób dorosłych bez cukrzycy, ale z opornością na insulinę i zdiagnozowaną miażdżycą naczyń [16]. Wiadomo również, że redukcja masy ciała po zabiegu bariatrycznym lub długotrwałym stosowaniu diety restrykcyjnej obniża stężenie iryzyny, a ponowny wzrost masy ciała podwyższa jej stężenie [28, 29]. Z drugiej strony, w niektórych badaniach nie obserwowano niższych stężeń iryzyny u otyłych w porównaniu z nieotyłymi [30, 31] stwierdzano ujemną korelację pomiędzy poziomem iryzyny i BMI [32].

Pomimo przedstawionych kontrowersji, większość badań wskazuje na dodatni związek osoczowych poziomów iryzyny z masą ciała, co sugeruje, że jej stężenie jest markerem stopnia otyłości. Stoi to w oczywistej sprzeczności z tezą o możliwym przeciwotyłościowym działaniu tej miokiny. Nie można wykluczyć, że w warunkach fizjologicznych kompleks FNDC5/iryzyna wywiera działanie ochronne przed otyłością nasilając brązowienie białej tkanki tłuszczowej, kompensując w ten sposób wzrost masy ciała.

W stanach skrajnej otyłości iryzyna w stężeniach fizjologicznych nie jest w stanie utrzymać równowagi pomiędzy magazynowaniem a wydatkowaniem energii. W tej sytuacji jest ona produkowana nie tylko w mięśniach, ale również w tkance tłuszczowej [27], co stanowi odpowiedź na wzrost masy tłuszczu całkowitego. Podwyższony poziom krążącej iryzyny, obserwowany u otyłych pacjentów, może stanowić odpowiedź adaptacyjną w celu przeciwdziałania zaburze-

niom metabolicznym wywołanym otyłością [33, 34]; prawdopodobne, kiedy ten mechanizm adaptacyjny przestaje działać, dochodzi do rozwoju oporności docelowych tkanek na iryzynę. Jeśli sugestie te zostaną potwierdzone w badaniach, to pobudzenie produkcji i uwalniania iryzyny na drodze farmakologicznej lub podanie miokiny jako środka leczniczego może okazać się nieskuteczne, przynajmniej u skrajnie otyłych.

Poziom iryzyny w osoczu u osób z cukrzycą waha się w zależności od typu choroby. Przeprowadzono tylko jedno badanie, które wykazało, że w typie 1 cukrzycy poziom iryzyny jest podwyższony [35], podczas gdy w długotrwałej [31, 37–40] lub świeżo rozpoznanej T2DM [32, 36] oraz w cukrzycy ciążowej jest on często obniżony, w porównaniu do osób z prawidłową tolerancją glukozy (tab. I). Assyov i wsp. w dobrze zaprojektowanym badaniu wykazali, że poziom krążącej iryzyny stopniowo zmniejszał się wraz z pogorszeniem tolerancji glukozy. Był najwyższy u osób z prawidłową tolerancją glukozy [mediana wartości równa 619 ng/ml, zakres międzykwartyłowy (ZMK) = 567 ng/ml], niższy u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym (314 ng/ml; ZMK = 577 ng/ml) i najniższy w T2DM (228 ng/ml; ZMK = 200 ng/ml) [40]. Dane te sugerują, że wraz z narastaniem insulinooporności obniża się poziom iryzyny w osoczu. Z drugiej strony, mimo że w badaniu poziom iryzyny korelował negatywnie z poziomem glukozy na czczo ($R = -0,547$; $p < 0,001$), autorzy wykazali dodatnią korelację między poziomem iryzyny a BMI ($R = 0,475$; $p < 0,001$).

Obniżony poziom iryzyny u osób z T2DM może wydawać się zaskakujący, ponieważ osoby te często mają nadwagę lub otyłość i z tego powodu powinny raczej wykazywać skłonność do wyższego poziomu miokiny. Dodatkowo, pacjenci ci rozwijają insulinooporność, która również często koreluje z podwyższonym poziomem iryzyny [19]. Wy tłumaczeniem tego zjawiska może być fakt, że głównym źródłem krążącej iryzyny u skrajnie otyłych osób bez jawnych zaburzeń przemian glukozy wydaje się być tkanka tłuszczowa, a nie mięśnie szkieletowe [27]. Z kolei u pacjentów nieotyłych oraz umiarkowanie otyłych

Tabela II. Zależność pomiędzy poziomem iryzyny a stężeniem lipidów w surowicy

Rodzaj lipidów	Korelacja z poziomem iryzyny	Piśmiennictwo
Cholesterol całkowity	Dodatnia Ujemna	Liu [37]; Tang [48] Huh [28]; Iglesias [49]
Lipoproteiny o niskiej gęstości	Dodatnia Ujemna	Iglesias [49]; Liu [36] Tang [48]
Lipoproteiny o wysokiej gęstości	Dodatnia Ujemna	Weng [50] Park [19]
Trójglicerydy	Brak Dodatnia	Iglesias [49] Liu [37]; Park [19]

z insulinopornością uwalnianie iryzyny z mięśni jest zmniejszone w wyniku oporności mięśni na insulinę, niemniej wyniki dotychczasowych badań nie dają jednoznacznej odpowiedzi. Ostatnie doniesienia wskazują na ścisłą dodatnią zależność stężeń iryzyny i insuliny oraz ujemną iryzyny i greliny (hormonem oreksygenicznym wywierającym działanie odwrotne do insuliny) [29]. Z kolei badania interwencyjne wykazały, że po leczeniu prowadzącym do planowej utraty masy ciała, wyższy poziom iryzyny na początku leczenia korelował z większym obniżeniem poziomu glukozy, insuliny i iryzyny oraz wskaźnika insulinoporności HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*), niezależnie od zmniejszenia masy ciała [46]. Uważa się, że stężenie iryzyny może być markerem progresji oporności na insulinę u osób, które ponownie zwiększyły masę ciała po jej wcześniejszej redukcji pod wpływem diety [47]. Potwierdzają to inne prace demonstrujące dodatnią korelację iryzyny z insulinopornością ocenianą za pomocą HOMA-IR [19]. Jednak wciąż pozostaje niejasne, czy niskie stężenie iryzyny w T2DM opisuje prawdziwą zależność przyczynowo-skutkową.

Iryzyna była również badana jako marker nieprawidłowego profilu gospodarki lipidowej w kontekście ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, ale wyniki tych badań były niejednoznaczne [48–52].

Badania wykazywały bądź to pozytywną, bądź to negatywną korelację pomiędzy iryzyną a całkowitym cholesterolem HDL (*high density lipoproteins*) i lipoproteinami o niskiej gęstości (LDL, *low density lipoproteins*) oraz trójglicerydami (tab. II). Zhang i wsp. [25] stwierdzili, że poziom iryzyny w surowicy był obniżony u otyłych osób dorosłych z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (NAFLD), proporcjonalnie do zawartości trójglicerydów w wątrobie. Dane te silnie sugerują, że iryzyna może odgrywać ważną rolę w metabolizmie lipidów i w rozwoju NSW. U osób otyłych z obecnymi innymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, podwyższony poziom iryzyny korelował z niekorzystnie obniżonym

poziomem HDL [51]. Z drugiej strony, niższy poziom iryzyny był niezależnym czynnikiem predykcyjnym powikłań dotyczących dużych naczyń w T2DM [38], jak również w populacji pacjentów bez cukrzycy — silnym czynnikiem predykcyjnym niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca [52].

Uwagi końcowe

Początkowo iryzynę badano jako kluczową miokinę, która odgrywa kluczową rolę sygnałową pomiędzy mięśniami i tkanką tłuszczową. Coraz więcej danych potwierdza hipotezę, że podwyższony poziom krążącej iryzyny może odzwierciedlać odpowiedź kompensacyjną na nieprawidłową wrażliwość tkanek na insulinę i inne zaburzenia metaboliczne związane z otyłością. Jednak potencjalnie korzystny efekt działania kompleksu FNDC5/iryzyna w leczeniu nadciśnienia tętniczego i zależnych od otyłości zaburzeń metabolicznych pozostaje niejasny z uwagi na skąpe i rozbieżne dane z piśmiennictwa.

Chociaż wstępne wyniki leczenia nadciśnienia i nietolerancji glukozy u szczurów egzogenną iryzyną są obiecujące, jest jeszcze zbyt wcześnie, aby przenieść wyniki uzyskane w modelach mysich na ludzi. Konieczne są dalsze badania mające na celu (i) wykrycie receptora dla iryzyny, (ii) zrozumienie molekularnych szlaków regulujących ekspresję iryzyny oraz (iii) określenie udziału tej miokiny w rozwoju choroby metabolicznej. Poza tym, ludzki FNDC5 pochodzi głównie z niekanonicznego kodonu początkowego, dlatego też niektóre ostatnie badania kwestionują pojęcie iryzyny, sugerując, że ludzkie przeciwciała używane do oznaczeń tej miokiny przy użyciu komercyjnych zestawów ELISA nie są wystarczająco swoiste [1, 34].

Piśmiennictwo

1. Jedrychowski MP, Wrann CD, Paulo JA, et al. Detection and Quantitation of Circulating Human Irisin by Tandem

- Mass Spectrometry. *Cell Metab.* 2015; 22(4): 734–740, doi: [10.1016/j.cmet.2015.08.001](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.08.001), indexed in Pubmed: 26278051.
2. McMillan AC, White MD. Induction of thermogenesis in brown and beige adipose tissues: molecular markers, mild cold exposure and novel therapies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015; 22(5): 347–352, doi: [10.1097/MED.000000000000191](https://doi.org/10.1097/MED.000000000000191), indexed in Pubmed: 26313896.
 3. Erickson HP. Irisin and FNDC5 in retrospect: An exercise hormone or a transmembrane receptor? *Adipocyte.* 2013; 2(4): 289–293, doi: [10.4161/adip.26082](https://doi.org/10.4161/adip.26082), indexed in Pubmed: 24052909.
 4. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J.* 2014; 281(3): 739–749, doi: [10.1111/febs.12619](https://doi.org/10.1111/febs.12619), indexed in Pubmed: 24237962.
 5. Kraemer RR, Shockett P, Webb ND, et al. A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women. *Horm Metab Res.* 2014; 46(2): 150–154, doi: [10.1055/s-0033-1355381](https://doi.org/10.1055/s-0033-1355381), indexed in Pubmed: 24062088.
 6. Kurdiova T, Balaz M, Vician M, 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): 1091–1107, doi: [10.1113/jphysiol.2013.264655](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.264655), indexed in Pubmed: 24297848.
 7. Moraes C, Leal VO, Marinho SM, et al. Resistance exercise training does not affect plasma irisin levels of hemodialysis patients. *Horm Metab Res.* 2013; 45(12): 900–904, doi: [10.1055/s-0033-1354402](https://doi.org/10.1055/s-0033-1354402), indexed in Pubmed: 24013946.
 8. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J Physiol.* 2013; 591(21): 5393–5400, doi: [10.1113/jphysiol.2013.263707](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.263707), indexed in Pubmed: 24000180.
 9. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, et al. Irisin and exercise training in humans - results from a randomized controlled training trial. *BMC Med.* 2013; 11: 235, doi: [10.1186/1741-7015-11-235](https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-235), indexed in Pubmed: 24191966.
 10. Kerstholt N, Ewert R, Nauck M, et al. Association of circulating irisin and cardiopulmonary exercise capacity in healthy volunteers: results of the Study of Health in Pomerania. *BMC Pulm Med.* 2015; 15: 41, doi: [10.1186/s12890-015-0035-x](https://doi.org/10.1186/s12890-015-0035-x), indexed in Pubmed: 25898830.
 11. Hew-Butler T, Landis-Piwowar K, Byrd G, et al. Plasma irisin in runners and nonrunners: no favorable metabolic associations in humans. *Physiol Rep.* 2015; 3(1), doi: [10.14814/phy2.12262](https://doi.org/10.14814/phy2.12262), indexed in Pubmed: 25602017.
 12. Chen Jq, Huang Yy, Gusdon AM, et al. Irisin: a new molecular marker and target in metabolic disorder. *Lipids Health Dis.* 2015; 14: 2, doi: [10.1186/1476-511X-14-2](https://doi.org/10.1186/1476-511X-14-2), indexed in Pubmed: 25588692.
 13. Saleem A, Safdar A, Haikalis M, et al. Exercise-induced amelioration of diet-induced obesity and diabetes is not regulated by irisin. *FASEB J.* 2015; 29(992): 4.
 14. Zhang W, Chang L, Zhang C, et al. Central and peripheral irisin differentially regulate blood pressure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2015; 29(2): 121–127, doi: [10.1007/s10557-015-6580-y](https://doi.org/10.1007/s10557-015-6580-y), indexed in Pubmed: 25820670.
 15. Yan B, Shi X, Zhang H, et al. Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults. *PLoS One.* 2014; 9(4): e94235, doi: [10.1371/journal.pone.0094235](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094235), indexed in Pubmed: 24709991.
 16. Sesti G, Andreozzi F, Fiorentino TV, et al. High circulating irisin levels are associated with insulin resistance and vascular atherosclerosis in a cohort of nondiabetic adult subjects. *Acta Diabetol.* 2014; 51(5): 705–713, doi: [10.1007/s00592-014-0576-0](https://doi.org/10.1007/s00592-014-0576-0), indexed in Pubmed: 24619655.
 17. Brondani LA, Boelter G, Assmann TS, et al. Irisin-encoding gene (FNDC5) variant is associated with changes in blood pressure and lipid profile in type 2 diabetic women but not in men. *Metabolism.* 2015; 64(9): 952–957, doi: [10.1016/j.metabol.2015.05.005](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.05.005), indexed in Pubmed: 26024756.
 18. Ebert T, Focke D, Petroff D, et al. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170(4): 501–506, doi: [10.1530/EJE-13-1053](https://doi.org/10.1530/EJE-13-1053), indexed in Pubmed: 24399249.
 19. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(12): 4899–4907, doi: [10.1210/jc.2013-2373](https://doi.org/10.1210/jc.2013-2373), indexed in Pubmed: 24057291.
 20. Liu TY, Shi CX, Gao R, et al. Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes. *Clin Sci (Lond).* 2015; 129(10): 839–850, doi: [10.1042/CS20150009](https://doi.org/10.1042/CS20150009), indexed in Pubmed: 26201094.
 21. Zhu Di, Wang H, Zhang J, et al. Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitritive stresses. *J Mol Cell Cardiol.* 2015; 87: 138–147, doi: [10.1016/j.yjmcc.2015.07.015](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.07.015), indexed in Pubmed: 26225842.
 22. Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, et al. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852(9): 1867–1875, doi: [10.1016/j.bbadis.2015.06.017](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.06.017), indexed in Pubmed: 26111885.
 23. Højlund K, Boström P. Irisin in obesity and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2013; 27(4): 303–304, doi: [10.1016/j.jdiacom.2013.04.002](https://doi.org/10.1016/j.jdiacom.2013.04.002), indexed in Pubmed: 23659776.
 24. Vamvini MT, Aronis KN, Panagiotou G, et al. Irisin mRNA and circulating levels in relation to other myokines in healthy and morbidly obese humans. *Eur J Endocrinol.* 2013; 169(6): 829–834, doi: [10.1530/EJE-13-0276](https://doi.org/10.1530/EJE-13-0276), indexed in Pubmed: 24062354.
 25. Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZM, et al. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *J Hepatol.* 2013; 59(3): 557–562, doi: [10.1016/j.jhep.2013.04.030](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.030), indexed in Pubmed: 23665283.
 26. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, et al. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity--correlation with body mass index. *Peptides.* 2013; 39: 125–130, doi: [10.1016/j.peptides.2012.11.014](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2012.11.014), indexed in Pubmed: 23219488.
 27. Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, et al. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int J Endocrinol.* 2014; 2014: 857270, doi: [10.1155/2014/857270](https://doi.org/10.1155/2014/857270), indexed in Pubmed: 24864142.
 28. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism.* 2012; 61(12): 1725–1738, doi: [10.1016/j.metabol.2012.09.002](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.09.002), indexed in Pubmed: 23018146.
 29. Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, 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, doi: [10.1002/ajhb.22493](https://doi.org/10.1002/ajhb.22493), indexed in Pubmed: 24375850.
 30. Sanchis-Gomar F, Alis R, Pareja-Galeano H, et al. Circulating irisin levels are not correlated with BMI, age, and other

- biological parameters in obese and diabetic patients. *Endocrine*. 2014; 46(3): 674–677, doi: [10.1007/s12020-014-0170-9](https://doi.org/10.1007/s12020-014-0170-9), indexed in Pubmed: [24510629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24510629/).
31. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(4): E769–E778, doi: [10.1210/jc.2012-2749](https://doi.org/10.1210/jc.2012-2749), indexed in Pubmed: [23436919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23436919/).
32. Choi YK, Kim MK, Bae KH, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013; 100(1): 96–101, doi: [10.1016/j.diabres.2013.01.007](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.01.007), indexed in Pubmed: [23369227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23369227/).
33. Chen Jq, Huang Yy, Gusdon AM, et al. Irisin: a new molecular marker and target in metabolic disorder. *Lipids Health Dis*. 2015; 14: 2, doi: [10.1186/1476-511X-14-2](https://doi.org/10.1186/1476-511X-14-2), indexed in Pubmed: [25588692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25588692/).
34. Crujeiras AB, Pardo M, Casanueva FF. Irisin: 'fat' or artefact. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015; 82(4): 467–474, doi: [10.1111/cen.12627](https://doi.org/10.1111/cen.12627), indexed in Pubmed: [25287317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25287317/).
35. Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased levels of irisin in people with long-standing Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2015; 32(9): 1172–1176, doi: [10.1111/dme.12731](https://doi.org/10.1111/dme.12731), indexed in Pubmed: [25762196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25762196/).
36. Xiang L, Xiang G, Yue L, et al. Circulating irisin levels are positively associated with endothelium-dependent vasodilation in newly diagnosed type 2 diabetic patients without clinical angiopathy. *Atherosclerosis*. 2014; 235(2): 328–333, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.036](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.036), indexed in Pubmed: [24911636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24911636/).
37. Liu JJ, Wong MDS, Toy WC, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2013; 27(4): 365–369, doi: [10.1016/j.jdiacomp.2013.03.002](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.03.002), indexed in Pubmed: [23619195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23619195/).
38. Zhang M, Chen P, Chen S, 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): 1567–1572, indexed in Pubmed: [24943964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24943964/).
39. Duran ID, Gülçelik NE, Ünal M, et al. Irisin levels in the progression of diabetes in sedentary women. *Clin Biochem*. 2015; 48(18): 1268–1272, doi: [10.1016/j.clinbiochem.2015.07.098](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.07.098), indexed in Pubmed: [26234637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26234637/).
40. Assyov Y, Gateva A, Tsakova A, et al. Irisin in the Glucose Continuum. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016; 124(1): 22–27, doi: [10.1055/s-0035-1564130](https://doi.org/10.1055/s-0035-1564130), indexed in Pubmed: [26479549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26479549/).
41. Yuksel MA, Oncul M, Tuten A, et al. Maternal serum and fetal cord blood irisin levels in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 104(1): 171–175, doi: [10.1016/j.diabres.2013.12.025](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.12.025), indexed in Pubmed: [24447809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24447809/).
42. Kuzmicki M, Telejko B, Lipinska D, et al. Serum irisin concentration in women with gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol*. 2014; 30(9): 636–639, doi: [10.3109/09513590.2014.920006](https://doi.org/10.3109/09513590.2014.920006), indexed in Pubmed: [24850254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24850254/).
43. Wawrusiewicz-Kurylonek N, Telejko B, Kuzmicki M, et al. Increased Maternal and Cord Blood Betatrophin in Gestational Diabetes. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0131171, doi: [10.1371/journal.pone.0131171](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131171), indexed in Pubmed: [26115519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26115519/).
44. Zhao L, Li J, Li ZL, et al. Circulating irisin is lower in gestational diabetes mellitus. *Endocr J*. 2015; 62(10): 921–926, doi: [10.1507/endocrj.EJ15-0230](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ15-0230), indexed in Pubmed: [26228794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26228794/).
45. Ebert T, Stepan H, Schrey S, et al. Serum levels of irisin in gestational diabetes mellitus during pregnancy and after delivery. *Cytokine*. 2014; 65(2): 153–158, doi: [10.1016/j.cyto.2013.11.009](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.11.009), indexed in Pubmed: [24355429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24355429/).
46. Lopez-Legarrea P, de la Iglesia R, Crujeiras AB, et al. Higher baseline irisin concentrations are associated with greater reductions in glycemia and insulinemia after weight loss in obese subjects. *Nutr Diabetes*. 2014; 4: e110, doi: [10.1038/nurd.2014.7](https://doi.org/10.1038/nurd.2014.7), indexed in Pubmed: [24567125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24567125/).
47. Crujeiras AB, Zulet MA, Lopez-Legarrea P, et al. Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. *Metabolism*. 2014; 63(4): 520–531, doi: [10.1016/j.metabol.2013.12.007](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.12.007), indexed in Pubmed: [24439241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24439241/).
48. Tang S, Zhang R, Jiang F, et al. Circulating irisin levels are associated with lipid and uric acid metabolism in a Chinese population. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/1440-1681.12439](https://doi.org/10.1111/1440-1681.12439), indexed in Pubmed: [26111934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26111934/).
49. de la Iglesia R, Lopez-Legarrea P, Crujeiras AB, et al. Plasma irisin depletion under energy restriction is associated with improvements in lipid profile in metabolic syndrome patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(2): 306–311, doi: [10.1111/cen.12383](https://doi.org/10.1111/cen.12383), indexed in Pubmed: [24325584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24325584/).
50. Wen MS, Wang CY, Lin SL, et al. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PLoS One*. 2013; 8(5): e64025, doi: [10.1371/journal.pone.0064025](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064025), indexed in Pubmed: [23667695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23667695/).
51. Panagiotou G, Mu L, Na B, et al. Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk. *Metabolism*. 2014; 63(10): 1265–1271, doi: [10.1016/j.metabol.2014.06.001](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.06.001), indexed in Pubmed: [25060690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25060690/).
52. Emanuele E, Minoretti P, Pareja-Galeano H, et al. Serum irisin levels, precocious myocardial infarction, and healthy exceptional longevity. *Am J Med*. 2014; 127(9): 888–890, doi: [10.1016/j.amjmed.2014.04.025](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.04.025), indexed in Pubmed: [24813865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24813865/).