

Yeni Bir Molekül İrisin
Irisin: A New Molecule
Banu Kabak¹, Belma Haner¹, Abdullah Genç¹

**¹Gençlik ve Spor
Bakanlığı, Sağlık İşleri
Dairesi Başkanlığı**

Sorumlu Yazar:

Uzm Banu Kabak

Gençlik ve Spor Bakanlığı,
Sağlık İşleri Dairesi
Başkanlığı

E-mail:
Banu.KABAK@gsb.gov.tr

Özet

Amaç: Spor hormonu olarak adlandırılan İrisin son zamanlarda keşfedilen yeni bir moleküldür. İskelet kasının Fibronectin type III domain containing 5 (FNDC5) etki alanı içerisinde salgılanmaktadır. Beyaz adipoz dokunun kahverengi adipoz dokuya dönüştürülmesinde ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. Ancak çalışmalarda ki çelişkili sonuçlar nedeniyle; salgılanmasında, dolaşım seviyesinde ve tespit edilmesinde bazı sorunlarla karşılaşmaktadır.

Gereç ve Yöntem: FNDC5 / irisin hakkında mevcut bilgileri toplamak için literatür taraması yapılmıştır.

Bulgular ve sonuçlar: İrisinin keşfi, fizyolojik ve patolojik etkileri üzerine yapılan çalışmalar incelenmiş, ayrıca mevcut itirazlar ve gelecek beklentileri tartışılmıştır. İrisin üzerindeki güncel ve gelecek araştırmalar umut vadetmektedir. Tüm bu çalışmaların hastalıklara karşı ilaç hedeflerini gerçekleştirmek amacıyla yoğun bir şekilde sürdürülmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İrisin; Yağ dokusu; Enerji metabolizması.

Abstract

Aim: Irisin, which is called as sports hormone, is a recently discovered new molecule.. It has been secreted within the domain of Fibronectin type III domain containing 5 (FNDC5) of the skeletal muscle. It is said that irisin has played an important role in converting white adipose tissue to brown adipose tissue and regulating energy metabolism. However, due to the conflicting results of the studies, it has encountered secretion, level of circulation, and detection of some problems.

Material and method: Literature search was conducted to get the current information about FNDC5 / Irisin.

Findings and results: Studies on the discovery, physiological and pathological effects of the irisin were examined, also present objections, and expectations for the future were discussed. The current and future research on the irisin promises hope. All of these studies with the aim of drug development against diseases must be maintained.

Key Words: Irisin; Adipose tissue; Energy metabolism.

Giriş

İrisinin Keşfi ve Salgılanması

Harvard Üniversitesinden Profesör Bruce Spiegelman ve arkadaşlarının yaptığı araştırmalar sonucunda 2012 yılında egzersizle tetiklenen ve yağ yakımını uyanan yeni bir peptit hormon olan irisinin varlığı ortaya çıkarılmıştır (1).

Peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör gama ortak aktifleştirici 1-alfaya (PGC-1 α) bağımlı olan irisin, egzersize duyarlı bir miyokindir (2). Kahverengi yağ dokusunda mitokondriyal eşleşmemiş protein 1(UCP1) yoluyla ısı açığa çıkararak enerji harcanmasına sebep olur (3). UCP1, proton taşıyıcı bir zar proteindir ve kahverengi yağ dokusundan sentezlenir. Oksidatif fosforilasyonda doğal bir ayrıştırıcı olarak görev yapar ve ADP fosforilasyonu için gerekli olan elektrokimyasal proton gradyanını sağlar (4).

Egzersiz yapıldığında vücuttaki beyaz yağ dokusu UCP1'in etkisiyle kahverengileşir ve bu durumun gerçekleşmesinde PGC-1 α 'nın etkisi vardır. Egzersizle birlikte kas içindeki PGC-1 α miktarının arttığı tespit edilmiştir (2).

Enerji metabolizmasında rol oynayan genleri düzenleyen bir transkripsiyon koaktivatör protein olan PGC-1 α , aynı zamanda mitokondriyal biogenezin düzenleyicisidir (5). PGC-1 α peroksizom proliferatör aktive reseptör- γ (PPAR- γ) ile etkileşime girer, eksternal fizyolojik uyarı ile mitokondriyal biogenezin kontrolü arasındaki doğrudan bağlantıyı sağlar ve kas lifi tipi seçiminde rol oynar. Aerobik egzersizlerin insan iskelet kasında PGC-1 α genini uyardığı gösterilmiştir (6). Yapılan çalışmalarda PGC-1 α düzeyi oksidatif kas liflerinde ve kahverengi yağ dokusunda yüksek oranda bulunmuştur (7-9).

FNDC5 (Fibronektin etki alanı içeren protein 5), sitoplazmada bulunan bir membran proteindir. FNDC5 parçalandığında peptit bir hormon olan

irisin ortaya çıkar (2). Ayrıca FNDC5 yağ hücrelerinde termogenezi tetikler, fare karaciğerinde FNDC5'in aşırı ekspresyonunun kilo artışını önlediği ve FNDC5 mRNA düzeyinin egzersiz sonrasında insan kas dokusunda yükseldiği gösterilmiştir (10,11).

Egzersiz ile tetiklenen enerji tüketimi FNDC5'in üretimini tetikleyen transkripsiyonel düzenleyici PGC-1 α 'yı uyarır. FNDC5'den ayrılan dolaşım faktörü irisin mitokondrial biyogenezi ve UCP1'in salgılanmasını içeren termojenik süreçleri beyaz yağ dokusunda uyararak mitokondriyal ısı üretimine ve enerji harcamasına neden olur (12). Egzersiz, PGC-1 α salgısını kasta artırır bu durum dolaşıma irisin olarak salgılanan FNDC5'i upregüle eder. İrisin beyaz yağ dokuda bilinmeyen bir reseptöre bağlanarak genetik profilini değiştirir. İrisin, UCP1 salgısını artıran akış yönünde bir ara ürün efektörü olarak düşünülen PPAR- γ 'nın salgılanmasını da sağlar. Beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesi oksijen tüketimine ve mitokondriyal yoğunluğun artmasına bağlıdır. Kahverengileşme metabolizma üzerinde faydalı etkilere yol açar, enerji harcanmasında artışa neden olur (13).

İnsanlarda Egzersizle Dolaşımdaki İrisin İlişkisi

İnsan ve fare plazmasında mevcut olan irisinin iskelet kasının egzersizini takiben dolaşımda arttığı Böström ve ark. tarafından tespit edilmiştir. Aynı çalışmada FNDC5 ekspresyonunda artışı gözlemlenmiştir (2). Plazmada irisin proteininin varlığını, FNDC5 transmembran segmentinde tespit eden antikor, western blots kullanıldığında c-terminaller parçalandığı için başarısız

olmaktaydı (14,15). Fakat daha sonra piyasada mevcut olan çeşitli ELISA testleri egzersiz çalışmalarında insanlardaki irisin konsantrasyonlarının nicelleştirilmesinde kullanılmıştır. ELISA testleri kullanılarak yapılan insan çalışmalarında egzersizden sonra dolaşımdaki irisin seviyelerinin orta düzeyde arttığı bildirilmiştir. Kremer ve arkadaşları orta derecede aerobik egzersizden sonra bir saat boyunca dolaşımdaki irisin seviyesinin %20 oranında arttığını rapor etmişlerdir (16). Bu bulguya benzer olarak Huh ve arkadaşları ılımlı bir sprint koşusundan 30 dakika sonra dolaşımdaki irisin seviyesinin %18 oranında arttığını göstermişlerdir (17). Yine benzer bir çalışmada Norheim ve arkadaşları 45 dakikalık bisiklet egzersizi sonrasında irisin seviyesinde %20 oranında artış tespit etmişlerdir (18). Bu üç çalışmaya rağmen yapılan bazı diğer çalışmalarda ne akut ne de kronik egzersiz sonrasında irisin seviyesinde değişiklikler saptanamadı (19-23). Hecksteden ve arkadaşları 26 hafta boyunca dayanıklılık antrenmanı yaptırdıkları katılımcılarda egzersiz eğitimine bağlı irisin artışını teyit edememişlerdir (20). Norheim ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 12 haftalık kronik egzersizin PGC- α ve FNDC5 ekspresyonun ve dolaşımdaki irisin seviyesini önce arttırdığını fakat zamana bağlı olarak azaldığını tespit etmişlerdir (18). Bu durum kronik egzersizin irisin seviyesinde kalıcı bir artışa neden olmadığı yolundaki görüşleri desteklemektedir.

Beyaz ve Kahverengi Yağ Dokusu

Beyaz yağ dokusu (WAT) ve kahverengi yağ dokusu (BAT) farklı olmakla birlikte büyük ölçüde aynı kökenden gelmektedir ve benzer işlevlere sahiptirler (24). WAT trigliseridleri depolar, BAT ısı üretimi ve

harcamasından sorumludur (25). Aktif BAT'ın yeni doğanlarda ve bebeklerde normal vücut ısısının dengelenmesine yardım ettiği fakat yetişkinlerde görülmediği düşünülmekteydi (26). Soğuk hava koşullarında normal vücut ısısını korumak için BAT yağ asitleri oksitlenir, mitokondriyal UCP1 yoluyla ısı üretilir (27). Önceki görüşlerin aksine, Nedergaard ve arkadaşları aktif BAT'ın önemli kısımlarını ve insan fizyolojisinde oynadığı metabolik rolü tanımlamıştır (28). Daha sonrasında ise insan yetişkinlerde aktif BAT tanımlanmıştır (29). Daha sonraki çalışmalarda BAT, obesite, Tip 2 diabet gibi metabolik hastalıklara yeni teröpatik yaklaşımların geliştirilmesine fırsatlar yarattı (30). WAT yüksek seviyede UCP1 içeren hücreler ve AMP döngüsünde kullanılan kahverengi yağ hücresi benzeri multioküler hücreler ihtiva etmektedir (31). Bu hücreler bej (beyaz –kahverengi) hücreler olarak adlandırılmakta (32), ve irisinin keşfi ile desteklenmektedir (2). Bu bej hücreler BAT ve WAT hücrelerinden farklı bir kökenden gelmektedirler (30). Fare WAT hücrelerinin indüklenmesi ile bej hücrelerin kahverengileştiği gösterilmiştir (33). Zhang ve arkadaşları WAT hücrelerindeki kahverengileşmeyi, p38 mitojen kaynaklı protein kinaz (p38 MAPK) ın irisin kaynaklı fosforilasyonu ve hücre dışı sinyal yolları (ERK) yoluyla olduğunu ileri sürmektedirler (34). BAT aktivitesinin uyarılmasının obezite ve insülin direnci gibi hastalıkların tedavisinde bir seçenek olduğu düşünülmektedir (35).

İrisinin Metabolik Hastalıklardaki Rolü

Egzersizle WAT'ın kahverengileşmesine neden olan myokin irisinin keşfine ilaveten; Böström ve arkadaşları tüm vücut metabolizması üzerine irisinin yararlı

etkilerini de göstermişlerdir (2). Diyetle indüklenen obez farelerde FDNC5'in aşırı ekspresyonu WAT'ın kahverengileşmesine neden olmuştur. Ayrıca yüksek yağ oranlı diyetle vücut ağırlığı artan ve insülin direnci gelişen bu farelerde, dolaşımdaki irisin seviyesinde artışla paralel üç kat enerji harcaması tespit edilmiştir (2). Bu sonuçlara göre Tip 2 diyabet gibi obesite ile ilişkili metabolik hastalıklarda irisinin koruyucu rolü bulunmaktadır. İnsanlardaki irisin seviyesi ile ilgili klinik çalışmalar, dolaşımdaki irisin seviyesi ile metabolik parametreler ve hastalıklar arasındaki korelasyona odaklıdır. Aşağıdaki bölüm dolaşımdaki irisin ile metabolik parametreler arasındaki korelasyonlar hakkında bilgileri içermektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda beden kitle indeksi (VKI) ile dolaşımdaki irisin seviyesi arasında negatif korelasyon bulunmuştur (19,36-38). Bununla birlikte VKI ile dolaşımdaki irisin seviyeleri arasındaki ilişki hala tartışmalıdır. VKI ile dolaşımdaki irisin seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunan çalışmalar (39-43) olduğu gibi obezite ile irisin seviyesi arasında herhangi bir değişim tespit edilemeyen çalışmalarda mevcuttur (23,44,45). Bu durum farklı çalışmalarda farklı katılımcı gruplarının incelenmesinden kaynaklı olabilir, çünkü hiçbir metabolik hastalığı olmayan obez katılımcılar ile Tip 2 diyabet hastalığı olan obez katılımcıları da kapsamaktadır. Bununla birlikte son çalışmalar irisinin anti-obezite etkisi olduğuna dair kanıtlar sağlamaktadır (41,46,47).

Gelecekteki Beklentiler

FDNC5/irisin'in farklı formlarının neler olduğu ve metabolizma üzerindeki kesin rolünün belirlenmesi için birçok çalışmanın yapılması gerekmektedir (44).

İrisinin işlevinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak reseptörlerin ve sinyal yollarının karakterize edilmesine ve tıpkı diğer hormonlarda olduğu gibi irisinin tolerans ve direnç mekanizmasının öğrenilmesine ihtiyaç vardır (48,49). Böylece irisinin toleransına veya direncine katkıda bulunan faktörlerde tanımlanacaktır. Benzer şekilde farklı kohort çalışmalarla yaşam boyu eşlik eden hastalıklar, irisin geni ve obezite ilişkisi tam olarak açıklığa kavuşacaktır. Ayrıca metabolik hastalıkların tedavisinde BAT'ı hedef organ olarak kullanmak için yoğun araştırma çabalarına ihtiyaç duyulmaktadır (50). Sonuç olarak irisin üzerindeki güncel ve gelecek araştırmalar umut vadetmektedir. Tüm bu çalışmaların hastalıklara karşı ilaç hedeflerini gerçekleştirmek amacıyla yoğun bir şekilde sürdürülmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Spiegelman BM, A PGC-1 α isoform induced by resistance training regulates skeletal muscle hypertrophy, *Cell*, 2012, 151, 1319–1331.
2. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Bostrom EA, Choi JH, Long JZ et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012 481 463–468. (doi:10.1038/nature10777)
3. Pedersen BK, Muscle as a secretory organ. *Com Physiol* 2013, 3, 1337-1362.
4. Casteilla L, Blondel O, Klaus S, Raimbault S, Diolezt P, Moreaut F, Bouillaud F, Ricquier D, Stable expression of functional mitochondrial uncoupling protein in Chinese hamster ovary cells, *Proc Natl Acad Sci* 1990 , 87, 5124-5128.
5. Wu Z, Puigserver P, Andersson U, Zhang C, Adelmant G, Mootha V, Troy A, Cinti S, Lowell B, Scarpulla RC, Spiegelman BM, Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1, *Cell*, 1999, 98, 115–124.
6. Pilegaard H, Saltin B, Neufer DP, Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1 α gene in human skeletal muscle, *J Physiol* 2003, 546, 3, 851–858.
7. Baar K, Wende AR, Jones ET, Marrison M, Nolte LA, Chen M, Kelly DP, Holloszy JO, Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1 α , *FASEB Journal* 2002. 16, 1879–1886.
8. Rodgers JT, Lerin C, Hines ZG, Puigserver P, Metabolic adaptations through the PGC-1 α and SIRT1 pathways, *FEBS Lett*, 2008, 582, 46–53.
9. Eisele PS, Furrer R, Beer M, Handschin C, 2015. The PGC-1 coactivators promote an anti-inflammatory environment in skeletal muscle in vivo, *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, , 464, 3, 692-697.
10. Courage KH, Newly discovered hormone boosts effects of exercise, could help fend off diabetes, 2012, *Observations Scientific American* Retrieved, January 12.
11. Park A, Brown Fat: A fat that helps you lose weight?, Retrieved January 2009, 12, 2012.
12. Kelly DP, Irisin, light my fire, *Science*, 2012, 336, 42-43.

13. Castillo-Quan JI, From white to brown fat through the PCG 1 α -dependent myokine irisin: Implications for diabetes and obesity, *Dis Model Mech*, 2012, 5,293-295.
14. Erickson HP, Irisin and FNDC5 in retrospect: an exercise hormone or a transmembrane receptor?, *Adipocytes* 2013, 2 289–293. (doi:10.4161/adip.26082)
15. Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, Sommerfeld M, Schwahn U, Brockmann B, Jung R, Wisloff U, Tjonna AE, Raastad T et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans, *PLoS ONE*, 2013, 8 e73680. (doi:10.1371/journal.pone.0073680)
16. Kraemer RR, Shockett P, Webb ND, Shah U & Castracane VD, Atransient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women, *Hormone and Metabolic Research*, 2014 46 150–154. (doi:10.1055/s-0033-1355381)
17. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE & Mantzoros CS, FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise, *Metabolism*, 2012, 61 1725–1738. (doi:10.1016/j.metabol.2012.09.002)
18. Norheim F, Langlete TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, Gulseth HL, Birkeland KI, Jensen J & Drevon CA, The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans, *FEBS Letters*, 2014, 281 739–749. (doi:10.1111/febs.12619)
19. Aydin S, Kuloglu T, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin I & Cicek D [Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running], *Peptides* 2013, 50, 13–18. doi:10.1016/j.peptides.2013.09.011
20. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S, Kaestner L & Meyer T, Irisin and exercise training in humans – results from a randomized controlled training trial. *BMC Medicine*, 2013, 11 235. (doi:10.1186/1741-7015-11-235)
21. Moraes C, Leal VO, Marinho SM, Barroso SG, Rocha GS, Boaventura GT & Mafra D, Resistance exercise training does not affect plasma irisin levels of hemodialysis patients, *Hormone and Metabolic Research* 2013, 45 900–904.
22. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Pollanen E, Makela KA, Kainulainen H, Hakkinen K, Nyman K et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *Journal of Physiology*, 2013, 591 5393–5400. (doi:10.1113/jphysiol.2013.263707)
23. Kurdiová T, Balaz M, Vician M, Maderová D, Vlcek M, Valkovic L, Srbecký M, Imrich R, Kyselovicová O, Belan V 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. *Journal of Physiology*, 2014, 592 1091–1107. (doi:10.1113/jphysiol.2013.264655)
24. Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, Walden TB, Lassmann T, Petrovic

- N, Hamilton DL, Gimeno RE, Wahlestedt C, Baar K, Nedergaard J, Cannon B. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 4401-4406.
25. Virtanen KA. BAT thermogenesis: Linking shivering to exercise. *Cell Metab* 2014; 19: 352-354.
 26. Lean ME. Brown adipose tissue in humans. *Proc Nutr Soc* 1989; 48: 243-256.
 27. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84: 277-359.
 28. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E444-452.
 29. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, Taittonen M, Laine J, Savisto NJ, Enerback S, Nuutila P. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009; 360:1518-1525.
 30. Seale P, Kajimura S, Spiegelman BM. Transcriptional control of brown adipocyte development and physiological function--of mice and men. *Genes Dev* 2009; 23: 788-797.
 31. Cousin B, Cinti S, Morroni M, Raimbault S, Ricquier D, Penicaud L, Casteilla L. Occurrence of Brown adipocytes in rat white adipose tissue: molecular and morphological characterization. *J Cell Sci* 1992; 103: 931-942.
 32. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J Biol Chem* 2010; 285: 7153-7164.
 33. Shan T, Liang X, Kuang S. Myostatin knockout drives browning of white adipose tissue through activating the AMPK-PGC1alpha-FnDC5 pathway in muscle. *FASEB J* 2013; 27: 1981-1989.
 34. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, Qi L, Zhang M, Wang X, Cui T, Yang LJ, Tang D. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes* 2014;63: 514-525.
 35. Poher AL, Altirriba J, Veyrat-Durebex C, Rohnerjeanrenaud F. Brown adipose tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulin resistance. *Front Physiol* 2015; 6:4.
 36. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, Kim JG, Lee IK & Park KG, Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2013, 100 96–101. (doi:10.1016/j.diabres.2013. 01.007)
 37. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, Ricart W & Fernandez-Real JM, Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2013, 98 E769–E778. (doi:10.1210/jc.2012-2749)

38. Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, Geladari EV & Mantzoros CS Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*, 2014, 63 207–217. (doi:10.1016/j.metabol.2013.09.013)
39. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, Tavintharan S, Sum CF & Lim SC, Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus, *Journal of Diabetes and its Complications*, 2013 27 365–369. (doi:10.1016/j.jdiacomp.2013.03.002)
40. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P & Klapp BF 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)
41. Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, Santiago NC, Zulet MA, Martinez JA & Casanueva FF Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *American Journal of Human Biology* 2014a, 26 198–207. (doi:10.1002/ajhb.22493)
42. Liu JJ, Liu S, Wong MD, Tan CS, Tavintharan S, Sum CF & Lim SC Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications* 2014, 28 208–213. (doi:10.1016/j.jdiacomp.2013.09.011)
43. Park KH, Zaichenko L, Peter P, Davis CR, Crowell JA & Mantzoros CS Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism*, 2014, 63 233–241. (doi:10.1016/j.metabol.2013.10.011).
44. J. Y.Huh,G. Panagiotou,V.Mougios 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*, vol. 2012, 61, no. 12, pp. 1725–1738.
45. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Huh JY, Berman R, Spennath N, Krone W & Mantzoros CS Effects of lipid-lowering drugs on irisin in human subjects in vivo and in human skeletal muscle cells ex vivo. *PLoS ONE* 2013, 8 e72858. (doi:10.1371/journal.pone.0072858).
46. de la Iglesia R, Lopez-Legarrea P, Crujeiras AB, Pardo M, Casanueva FF, Zulet MA & Martinez JA Plasma irisin depletion under energy restriction is associated with improvements in lipid profile in metabolic syndrome patients. *Clinical Endocrinology* 2013, [in press]. (doi:10.1111/cen.12383)
47. Crujeiras AB, Zulet MA, Lopez-Legarrea P, de la Iglesia I, Pardo M, Carreira MC, Martinez JA & Casanueva FF 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*, 2014b, 63 520–531. (doi:10.1016/j.metabol.2013.12.007)
48. A. Roca-Rivada, C. Castela, L. L. Senin et al., “FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine,” *PLoS One*, vol. 8, Article 2013, ID e60563.
49. A. G. Swick, S. Orena, and A. O’Connor, “Irisin levels correlate with

energy expenditure in a subgroup of humans with energy expenditure greater than predicted by fat free mass,” *Metabolism*, 2013, vol. 62, no. 8, pp. 1070–1073.

50. B. M. Spiegelman, “Banting lecture regulation of adipogenesis: toward new therapeutics for metabolic disease,” *Diabetes*, 2012, vol. 62, no. 6, pp. 1774–1782, 2013.

