



**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**  
**Faculdade de Ciências e Tecnologia**

***POTENCIAL TERAPÊUTICO DA IRISINA NA  
TERAPÊUTICA DA OBESIDADE***

**Inês Sofia Pires Nóbrega**

Dissertação para Obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Trabalho Efetuado Sobre a Orientação de:**  
Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

**2022**





**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**  
**Faculdade de Ciências e Tecnologia**

***POTENCIAL TERAPÊUTICO DA IRISINA NA  
TERAPÊUTICA DA OBESIDADE***

**Inês Sofia Pires Nóbrega**

Dissertação para Obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Trabalho Efetuado Sobre a Orientação de:**  
Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

**2022**



## ***Potencial Terapêutico da Irisina na Terapêutica da Obesidade***

### **Declaração de Autoria de Trabalho**

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

**(Inês Sofia Pires Nóbrega)**

**Copyright © 2022 Inês Sofia Pires Nóbrega**

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.



**“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”**

(Madre Teresa de Calcutá)

## **Agradecimentos**

Esta dissertação é o resultado de muitas horas de trabalho e representa o fim de uma etapa muito importante da minha vida. Assim, de uma forma geral, quero agradecer a todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a sua realização.

À minha família, em especial, aos meus pais e aos meus avós, por acreditarem em mim e por tornarem este sonho possível. Por nunca duvidarem das minhas capacidades e por sempre me apoiarem em todos os momentos nesta caminhada.

Ao Reinaldo, por todo o amor e por toda a paciência nos momentos de maior stress...e por sempre me puxar para cima!

Aos meus amigos, aos meus colegas, pelos bons momentos que passámos juntos, pela partilha de ideias e conhecimentos.

À equipa da Farmácia Silveira Algarve, por todo o conhecimento que me transmitiram, por estarem sempre dispostos a ajudar e pela excelente integração na vida profissional.

A todos os docentes que contribuíram para a minha formação enquanto futura profissional de saúde.

Em especial, à minha orientadora, a Professora Doutora Ana Serralheiro, por ser uma excelente profissional que em muito contribuiu para a minha formação e por ter aceite o desafio de orientar esta dissertação. Obrigada por toda a motivação, disponibilidade, análise cuidadosa e, acima de tudo, por ser uma das melhores professoras que cruzou o meu percurso académico.

## Resumo

A obesidade constitui uma doença crónica e um problema de saúde pública, que se caracteriza por um excesso de gordura corporal acumulada, que pode ser prejudicial à saúde de um indivíduo. Resulta de um conjunto de balanços energéticos positivos, em que o consumo calórico é superior ao gasto. A sua prevalência tem vindo a aumentar nos últimos anos, tendo quase triplicado nos últimos 40 anos, a nível mundial.

A terapêutica farmacológica da obesidade é, atualmente, muito limitada, e inclui apenas três fármacos aprovados a nível europeu: o orlistato, o liraglutido e a associação de bupropiom e naltrexona. A terapêutica de 1<sup>a</sup> linha é o liraglutido, por ter menos efeitos adversos, maior evidência científica e maior efetividade.

A terapêutica não farmacológica, que constitui a primeira opção de tratamento, inclui a terapêutica nutricional, a prática de exercício físico regular, a terapêutica comportamental, e em casos mais extremos, a cirurgia bariátrica.

Em 2012, foi descoberta, em Harvard, uma hormona, a irisina, produzida pelo músculo esquelético durante a prática de exercício físico, capaz de aumentar a termogénese e de promover o *browning* do tecido adiposo, constituindo uma potencial opção na terapêutica da obesidade. Até ao momento, ainda não foi identificado um recetor específico para a irisina e o seu mecanismo de ação ainda não está completamente esclarecido. Esta mioquina surge, assim como uma forma de justificar os efeitos benéficos do exercício físico em múltiplas patologias.

Para além da obesidade, existem estudos sobre a aplicação desta mioquina noutras doenças, quer como tratamento quer como biomarcador da sua evolução, nomeadamente na diabetes tipo 2, na doença cardiovascular, na doença de Alzheimer, entre outras. No entanto, os resultados obtidos pelos diversos estudos são, muitas vezes controversos. Além disso, a maioria dos estudos recorre a modelos animais, e nem sempre os resultados são transponíveis para a espécie humana.

**Palavras-chave:** Irisina, Excesso de peso, Obesidade, Terapêutica, Tratamento

## **Abstract**

Obesity is a chronic disease and a public health problem, characterized by an excess of accumulated body fat, which can be harmful to an individual's health. It results from a set of positive energy balances, in which caloric consumption is greater than expenditure. Its prevalence has been increasing in recent years, having almost tripled in the last 40 years, worldwide.

Pharmacological therapy for obesity is currently very limited and includes only three drugs approved at European level: orlistat, liraglutide and the combination of bupropion and naltrexone. The 1st line therapy is liraglutide, as it has fewer adverse effects, greater scientific evidence and greater effectiveness.

Non-pharmacological therapy, which is the first treatment option, includes nutritional therapy, regular physical exercise, behavioral therapy, and in more extreme cases, bariatric surgery.

In 2012, a hormone, irisin, was discovered at Harvard, and it's produced by the skeletal muscle during physical exercise, capable of increasing thermogenesis and promoting the browning of adipose tissue, constituting a potential option in obesity therapy. So far, a specific receptor for irisin has not been identified and its mechanism of action is not yet fully understood. This myokine appears to justify the beneficial effects of physical exercise in multiple pathologies.

In addition to obesity, there are studies on the application of this myokine in other diseases, either as a treatment or as a biomarker of its evolution, namely in type 2 diabetes, cardiovascular disease, Alzheimer's disease, among others. However, the results obtained by the various studies are often controversial. In addition, most studies use animal models, and the results are not always transferable to the human species.

**Keywords:** Irisin, Obesity, Overweight, Therapeutics, Treatment

## Índice Geral

Agradecimentos .....	iv
Resumo .....	v
Abstract.....	vi
Índice Geral .....	vii
Índice de Tabelas.....	ix
Índice de Figuras .....	x
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	xi
<b>1. Introdução.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Obesidade.....</b>	<b>3</b>
2.1. Epidemiologia .....	3
2.2. Etiologia .....	4
2.3. Balanço Energético e Regulação do Apetite.....	5
2.4. Comorbilidades.....	9
2.5. Custos Associados à Obesidade.....	10
<b>3. Abordagem Terapêutica da Obesidade.....</b>	<b>11</b>
3.1. Terapêutica Farmacológica .....	11
3.1.1. Orlistato.....	13
3.1.2. Liraglutido .....	15
3.1.3. Associação de Bupropiom e Naltrexona .....	18
3.1.4. Seleção e Individualização da Terapêutica Farmacológica .....	20
3.2. Terapêutica Não Farmacológica da Obesidade.....	21
3.2.1. Terapêutica Nutricional.....	21
3.2.2. Atividade Física .....	24
3.2.3. Terapêutica Comportamental .....	25
3.2.4. Cirurgia Bariátrica .....	26
<b>4. Potencial Terapêutico da Irisina no Tratamento da Obesidade .....</b>	<b>27</b>
4.1. Denominação e Estrutura da Irisina .....	28
4.2. Localização, Síntese e Quantificação da Irisina .....	30
4.3. Recetor da Irisina .....	31
4.4. Mecanismo de Ação e Potencial Terapêutico na Obesidade .....	32
<b>5. Potencial Terapêutico da Irisina Noutras Patologias.....</b>	<b>35</b>
5.1. Diabetes Tipo 2 .....	36
5.2. Esteatose Hepática não Alcoólica.....	37
5.3. Doenças Cardiovasculares .....	38

<b>5.4. Doença de Alzheimer .....</b>	<b>40</b>
<b>5.5. Neoplasias.....</b>	<b>41</b>
<b>5.6. Patologias Ósseas.....</b>	<b>42</b>
<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>45</b>

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1.1:</b> Classificação do risco de obesidade e de comorbilidades em função do IMC.....	1
<b>Tabela 2.1:</b> Prevalência do excesso de peso (pré-obesidade e obesidade) em Portugal, por faixa etária.....	3
<b>Tabela 3.1:</b> Fármacos aprovados pela EMA no tratamento da obesidade a médio-longo prazo .....	13
<b>Tabela 3.2:</b> Recomendações e exemplos de como reduzir a ingestão calórica.....	22
<b>Tabela 3.3:</b> Técnicas da terapia comportamental aplicadas na gestão do programa de perda de peso.....	26

## Índice de Figuras

<b>Figura 2.1</b> – Regulação neuroendócrina do apetite e da saciedade.....	6
<b>Figura 2.2</b> – Regulação do consumo energético a curto prazo.....	8
<b>Figura 2.3</b> – Regulação do consumo energético a longo prazo.....	9
<b>Figura 3.1:</b> Mecanismo de ação do orlistato.....	14
<b>Figura 3.2:</b> Estrutura química do GLP-1 e do liraglutido.....	16
<b>Figura 4.1</b> – Estrutura da FNDC5 e síntese da irisina.....	29
<b>Figura 4.2</b> – Estrutura da irisina.....	29
<b>Figura 4.3:</b> A irisina estimula o <i>browning</i> do tecido adiposo branco (TAB).....	33
<b>Figura 5.1</b> – Potencial terapêutico da irisina em diversas patologias.....	35
<b>Figura 5.2</b> – Efeitos da irisina na regulação da homeostasia da glicose.....	36
<b>Figura 5.3</b> – A irisina funciona como um mensageiro entre o músculo e o osso.....	43

## Lista de Siglas e Abreviaturas

**ACSM** – *American College of Sports Medicine*

**AMPK** – Proteína Quinase Ativada por Adenosina Monofosfato, do inglês *Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase*

**AgRP** – Proteína Relacionada com Agouti, do inglês *Agouti-related Protein*

**ARC** – Núcleo Arqueado do Hipotálamo, do inglês *Hypothalamic Arcuate Nucleus*

**Arg** – Arginina

**Asn** – Asparagina

**AVC** – Acidente Vascular Cerebral

**BDNF** – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, do inglês *Brain-derived Neurotrophic Factor*

**BN** – Associação de Bupropiom e Naltrexona

**CAR** – Recetor Constitutivo de Androstano, do inglês *Constitutive Androstane Receptor*

**CART** – Transcrito Regulado por Cocaína e Anfetamina, do inglês *Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript*

**CCK** – Colecistocinina, do inglês *Cholecystinin*

**CYP2D6** – Citocromo P450 2D6

**CYP2B6** – Citocromo P450 2B6

**COR** – *Contrave Obesity Research*

**COR-BMOD** – *Contrave Obesity Research – Behaviour Modification*

**EAM** – Enfarte Agudo do Miocárdio

**EAES** – *European Association for Endoscopic Surgery*

**EFSA** – *European Food Safety Authority*

**EHNA** – Esteatose Hepática não Alcoólica

**EMA** – Agência Europeia do Medicamento (do inglês, *European Medicines Agency*)

**ERK** – Quinase Regulada por Sinal Extracelular, do inglês *Extracellular-signal-regulated Kinase*

**EUA** – Estados Unidos da América

**FNDC5** – Fibronectina Tipo III Contendo o Domínio 5 (do inglês, *Fibronectin Type III Domain-Containing Protein 5*)

**GLP-1** – Péptido-1 semelhante ao glucagon (do inglês, *Glucagon-like peptide-1*)

**Glu** – Glutamina

**HbA1c** – Hemoglobina A1c (Hemoglobina glicada)

**ICC** – Insuficiência Cardíaca Congestiva

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**IRDN** – Inibidor da Recaptação de Dopamina e Noradrenalina

**MAPK** – Proteína Quinase Ativada por Mitógeno, do inglês *Mitogen-activated Protein Kinase*

**MCDT** – Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica

**mTOR** – Alvo Mamífero da Rapamicina, do inglês *Mammalian Target of Rapamycin*

**NPY** – Neuropeptídeo Y

**OCDE** – Organização de Cooperação e Desenvolvimento Económico

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**POMC** – Pró-opiomelanocortina, do inglês *Proopiomelanocortin*

**PGC-1 $\alpha$**  – Coativador 1-alfa do Recetor Ativado por Peroxissoma Gama, do inglês *Peroxisome Proliferator-activated Receptor-gamma Coactivator*

**PVN** – Núcleo Paraventricular, do inglês *Paraventricular Nucleus*

**PYY** – Péptido YY

**SCALE** – *Satiety and Clinical Adiposity, Liraglutide Evidence*

**Ser** – Serina

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**TAB** – Tecido Adiposo Branco

**TAC** – Tecido Adiposo Castanho

**Thr** – Treonina

**TMR** – Taxa Metabólica em Repouso

**UCP1** – Proteína Desacopladora 1, do inglês *Uncoupling Protein 1*

## 1. Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade e o excesso de peso são definidos como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal que pode prejudicar a saúde humana <sup>[1]</sup>. O excesso de peso deriva de um conjunto de balanços energéticos positivos, nos quais a ingestão de energia supera o seu consumo, resultando num desequilíbrio de fatores genéticos, metabólicos, ambientais e comportamentais <sup>[2]</sup>.

O índice de massa corporal (IMC) é um padrão internacional que classifica o excesso de peso e a obesidade, relacionando o peso e a altura de um indivíduo. Um indivíduo adulto é classificado como tendo excesso de peso quando o seu IMC se encontra entre os 25 e os 30 kg/m<sup>2</sup>, e obeso quando o seu IMC é igual ou superior a 30 kg/m<sup>2</sup> <sup>[1,2]</sup>. Quanto maior é o IMC do indivíduo, maior é o risco de desenvolvimento de comorbilidades (Tabela 1.1) <sup>[2]</sup>.

**Tabela 1.1 – Classificação do risco de obesidade e de comorbilidades em função do IMC <sup>[2]</sup>.**

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Classificação	Risco de Comorbilidades
<18,5	Baixo peso	Baixo
18,5-24,9	Variação normal	Médio
25-29,9	Pré-obesidade	Moderado
30-34,9	Obesidade classe I	Aumentado
34,5-39,9	Obesidade classe II	Grave
>40,0	Obesidade classe III	Muito grave

No entanto, o IMC não é um índice muito fiável, uma vez que não tem em consideração outros parâmetros antropométricos como o perímetro de cintura e a

percentagem de massa gorda, além de que a classificação do risco baseada no IMC apenas inclui estudos em populações caucasianas [3].

A obesidade é uma doença crónica e um problema de saúde pública, constituindo um fator de risco para o desenvolvimento de outras patologias, como doença coronária e a diabetes tipo 2, por exemplo. De acordo com os dados do Instituto Nacional de Estatística, em 2019, mais de metade da população adulta portuguesa apresentava excesso de peso (36,6%) ou obesidade (16,9%), verificando-se um aumento em relação ao ano de 2014 (36,4% de excesso de peso e 16,4% de obesidade) [4].

Devido ao aumento da prevalência da obesidade e pelo facto de constituir um fator de risco para múltiplas patologias torna-se urgente o desenvolvimento de terapêuticas eficazes na gestão desta doença. Em 2012, Boström *et al.* identificaram uma nova molécula, a irisina, produzida sobretudo após a atividade física, capaz de promover a termogénese e o *browning* do tecido adiposo, constituindo assim uma potencial opção terapêutica no tratamento da obesidade [5].

Para além da obesidade, têm surgido progressivamente mais estudos sobre a intervenção desta molécula noutras patologias, como a diabetes tipo 2, doença cardiovascular, entre muitas outras.

Posto isto, a presente monografia tem como principal objetivo rever as terapêuticas farmacológica e não farmacológica já instituídas para o tratamento da obesidade e do excesso de peso e explorar o potencial terapêutico da irisina no tratamento destes problemas de saúde pública. Adicionalmente será feita uma breve abordagem da intervenção desta molécula noutras patologias, nomeadamente, diabetes tipo 2, esteatose hepática não alcoólica (EHNA), doenças cardiovasculares, doença de Alzheimer, doenças ósseas e algumas neoplasias.

A informação que consta da presente monografia foi sistematizada com base numa revisão bibliográfica da literatura, recorrendo aos motores de busca PubMed e ScienceDirect, utilizando como palavras-chave: “obesity”, “overweight”, “treatment”, “irisin”, “therapeutic”, “therapy”, “diabetes”, “cardiovascular disease”, “Alzheimer’s disease”, “cancer”, “bone”, “non-alcoholic fatty liver disease”.

## 2. Obesidade

### 2.1. Epidemiologia

Entre 1975 e 2016, a prevalência da obesidade quase triplicou a nível mundial [1]. Em 2016, cerca de 39% da população mundial adulta tinha excesso de peso, dos quais 13% eram obesos [1]. Na faixa etária entre os 5 e os 19 anos, mais de 340 milhões de crianças e adolescentes eram obesas ou apresentavam excesso de peso, segundo dados do mesmo ano [1].

Em Portugal, no ano de 2017, estimava-se que mais de 50% da população adulta tinha excesso de peso, cuja prevalência tem vindo a aumentar quer em adultos quer em crianças e adolescentes, em ambos os géneros [6]. No entanto, dados de 2015 demonstraram que o excesso de peso é mais prevalente no sexo masculino, enquanto que a obesidade tem uma prevalência superior no sexo feminino [7]. Na faixa etária acima dos 65 anos, os valores são ainda mais preocupantes com o excesso de peso a apresentar uma prevalência acima dos 80% (Tabela 2.1) [6].

**Tabela 2.1 – Prevalência do excesso de peso (pré-obesidade e obesidade) em Portugal, por faixa etária [6].**

Faixa etária	Pré-obesidade	Obesidade
<10 anos	17,3%	7,7%
10-17 anos	23,6%	8,7%
18-64 anos	36,5%	21,6%
65-84 anos	41,8%	39,2%

Dados de 2015 referentes à distribuição da prevalência do excesso de peso e da obesidade, por região, em Portugal, demonstraram que a Região Autónoma dos Açores apresentava a maior prevalência de obesidade enquanto que o excesso de peso tem uma prevalência superior na região Norte de Portugal continental [7].

Nos países desenvolvidos, a prevalência da obesidade é superior em grupos com uma condição socioeconómica mais precária e com menos rendimentos [6,7]. Por outro lado, apresenta uma relação inversa com o nível de escolaridade [6].

A obesidade é um problema de saúde pública global pelo facto de estar relacionado com diferentes patologias e por contribuir para a redução da longevidade. Adicionalmente, estimativas europeias revelam que a cada ano, resulta em mais de 1 milhão de mortes e 12 milhões de anos de vida com doença [8].

## 2.2. Etiologia

O excesso de peso e a obesidade resultam de um desequilíbrio no balanço energético entre o consumo e o gasto calórico [1]. No entanto, na sua etiologia intervêm também múltiplos fatores, nomeadamente genéticos, fisiológicos, ambientais, psicológicos, sociais, económicos e políticos, que se relacionam entre si [9].

Nos últimos anos, os hábitos alimentares têm mudado bastante, resultando num maior aporte calórico e em refeições ricas em gordura, que estão também mais facilmente acessíveis, quer em termos económicos quer em termos de disponibilidade [9]. Adicionalmente, as doses destas refeições são cada vez maiores e incluem cada vez mais alimentos processados, ricos em lípidos e hidratos de carbono. Para além de que o tempo de preparação é menor, o que satisfaz uma necessidade imposta por um estilo de vida mais acelerado [9].

O nível de atividade física também tem decrescido exponencialmente [9], devido a múltiplos fatores como a natureza sedentária de determinadas profissões, a evolução dos meios de transporte, o aumento da urbanização [1] e o aumento do uso da televisão e dos computadores [10].

A genética desempenha também um papel muito importante no ganho de peso. A presença de várias pessoas na mesma família com obesidade severa permite inferir uma relação causal entre a genética e o desenvolvimento de obesidade, algo que já foi demonstrado por diferentes estudos [11]. Uma criança com mãe ou pai obeso tem um risco três vezes superior de vir a ser obeso em adulto [12].

A epigenética é um dos processos que relaciona os fatores ambientais com a variabilidade genética de um indivíduo na predisposição para o excesso de peso e obesidade [13]. A obesidade monogénica é uma condição rara determinada por uma mutação genética específica, que resulta em obesidade severa e inclui patologias como a síndrome de Bardet-Bied e a síndrome de Prader-Willi [14]. Por outro lado, a obesidade poligénica, a forma mais comum de obesidade, resulta da interação de polimorfismos em

diferentes genes, em que cada um deles tem um pequeno contributo para a sua etiologia [15].

O excesso de peso pode também resultar da toma de diferentes classes de fármacos como psicotrópicos, antidiabéticos, anti-hipertensivos, contraceptivos hormonais, anti-histamínicos e inibidores de protease. Algumas substâncias industriais atuam como disruptores endócrinos, favorecendo o desenvolvimento de obesidade, nomeadamente o diclorodifeniltricloroetano. A restrição de sono e a cessação tabágica contribuem também para o aumento de peso [9]. Adicionalmente, outros fatores psicossociais e alterações hormonais, como hipotireoidismo e síndrome do ovário poliquístico relacionam-se também com a etiologia da obesidade [16].

### **2.3. Balanço Energético e Regulação do Apetite**

De acordo com a 1ª lei da termodinâmica, o peso corporal mantém-se constante, durante um período específico, em que o consumo e o gasto de energia são iguais. O excesso de peso resulta de um balanço energético positivo, em que a ingestão é superior ao gasto calórico, em associação com um estilo de vida mais sedentário e com a predisposição genética do indivíduo [17,18].

Qualquer fator genético ou ambiental que contribua para a alteração do peso corporal atua segundo pelo menos um componente do balanço energético. Os componentes básicos deste balanço são o aporte, o gasto e o armazenamento de energia [17]. O consumo energético inclui três componentes principais: a taxa metabólica em repouso (TMR), ou metabolismo basal, a termogénese adaptativa e a atividade física [18].

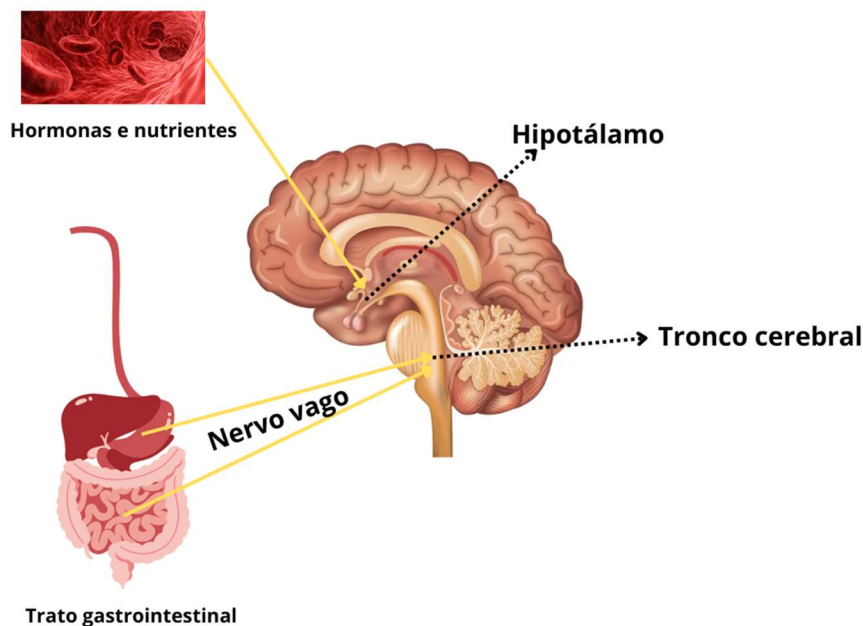
O metabolismo basal representa o conjunto de processos metabólicos necessários à vida, enquanto a atividade física representa todos os movimentos voluntários [19]. A termogénese adaptativa relaciona-se com a energia gasta na forma de calor em resposta a estímulos ambientais, seja a exposição a temperaturas adversas e também, as alterações na dieta alimentar [19].

Enquanto que a TMR representa cerca de 60% do consumo energético total, a termogénese corresponde a 10%, sendo a atividade física responsável pelos restantes 30%. Como as duas primeiras componentes apresentam uma reduzida variação ao longo do tempo, é a atividade física a componente chave na redução/aumento do consumo energético [18].

Como as mudanças nos componentes do balanço energético se condicionam mutuamente é errôneo atribuir o ganho de peso apenas ao aporte ou ao gasto calórico, sendo necessário atuar em ambas as vertentes [17].

O balanço energético é controlado por um complexo mecanismo neuroendócrino, que envolve sinais neuronais, hormonais e outros estímulos externos [20]. Esta regulação resulta de vários estímulos aferentes processados pelo sistema nervoso central (SNC) e respostas eferentes que controlam o apetite e a saciedade [21]. Os estímulos aferentes são processados ao nível do hipotálamo e do tronco cerebral, enquanto que o sistema eferente inclui tálamo, córtex límbico, tronco cerebral, ínsula, hipocampo e núcleos da base [21].

O hipotálamo recebe estímulos hormonais e nutricionais da circulação sanguínea, enquanto que o tronco cerebral recebe estímulos aferentes do trato gastrointestinal através do nervo vago. Desta forma, processam sinais aferentes que indicam o estado nutricional do organismo e emitem respostas de acordo com as necessidades (Figura 2.1) [21,22].



**Figura 2.1** – Regulação neuroendócrina do apetite e da saciedade. O SNC regula o apetite e a saciedade através do processamento de estímulos aferentes processados pelo hipotálamo, que recebe estímulos nutricionais e hormonais da corrente sanguínea, e pelo tronco cerebral, que processa estímulos nervosos do sistema gastrointestinal conduzidos pelo nervo vago.

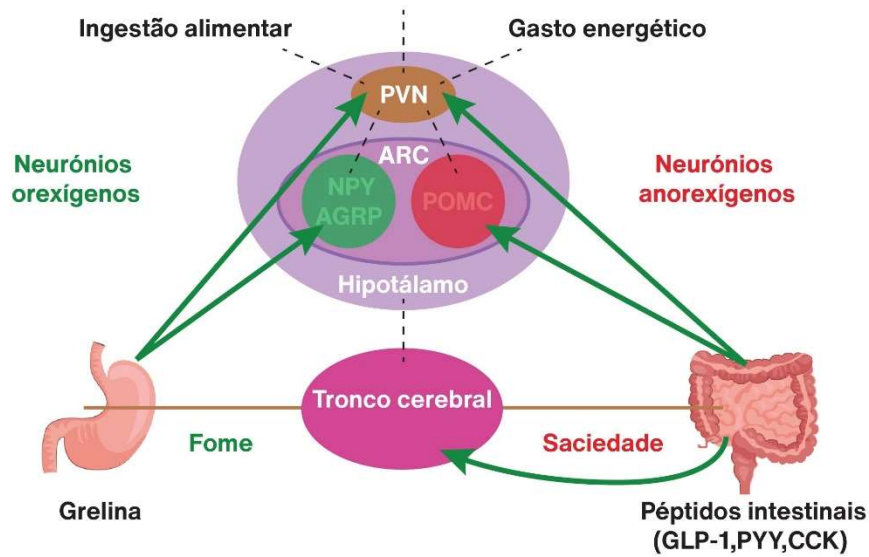
O núcleo arqueado do hipotálamo é o principal centro regulador do metabolismo energético, sendo composto por neurónios orexígenos (estimuladores do apetite), responsáveis pela estimulação do apetite, através da expressão do neuropeptídeo Y (NPY)

e da proteína relacionada com agouti (AgRP), e por neurónios anorexígenos (inibidores do apetite), responsáveis pela sensação de saciedade, reduzindo o consumo de alimentos, através da síntese da pró-opiomelanocortina (POMC) e do transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART) [21]. Os neurónios orexígenos são estimulados pela fome através da ativação da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), enquanto que os neurónios anorexígenos são ativados pelo alvo mamífero da rapamicina (mTOR) [21].

Os neurónios do núcleo arqueado projetam-se depois para o núcleo paraventricular (PVN), que continua o processamento do estímulo, coordenando respostas eferentes que regulam o consumo e o gasto energético [21].

A regulação do consumo energético a curto prazo depende da presença de alimentos no estômago e de nutrientes no intestino. Quando o estômago está vazio gera um sinal aferente para o tronco cerebral e produz um péptido, a grelina, que atua nos neurónios orexígenos para estimular o apetite [21,23]. Além disso, este péptido também atua diretamente no PVN para reduzir o gasto energético [21].

Após a ingestão de alimentos, a grelina deixa de ser produzida, e o intestino passa a produzir outros péptidos, nomeadamente, péptido-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), péptido YY (PYY) e colecistocinina (CCK) [21,23]. Estes estimulam os neurónios anorexígenos, promovendo uma sensação de saciedade e reduzindo a ingestão de alimentos, e atuam no PVN para promover o consumo energético (figura 2.2) [21].

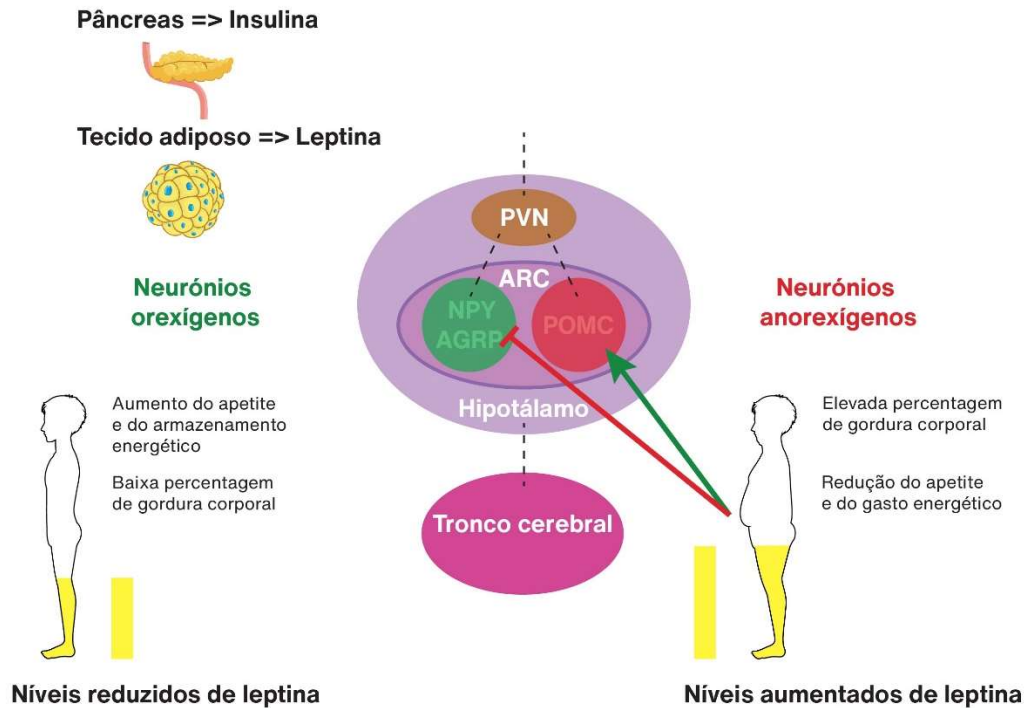


**Figura 2.2** – Regulação do consumo energético a curto prazo. O consumo energético a curto prazo depende do estado nutricional do indivíduo. Quando o estômago está vazio produz um sinal enviado ao tronco cerebral e a grelina, que estimula os neurónios orexígenos, aumentando o apetite. Quando ingerimos uma refeição, a grelina deixa de ser produzida e o intestino produz péptido-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), péptido YY (PYY) e colecistocinina (CCK) que estimulam os neurónios anorexígenos, promovendo a sensação de saciedade.

AGRP – Proteína relacionada com agouti, do inglês *Agouti-related protein*; ARC – Núcleo arqueado do hipotálamo, do inglês *arcuate nucleus of the hypothalamus*; POMC – Pró-opiomelanocortina; PVN – Núcleo paraventricular, do inglês *paraventricular nucleus*; NPY – Neuropeptido Y.

Já a regulação do consumo energético a longo prazo depende da percentagem de gordura corporal de um indivíduo [23]. Uma baixa percentagem de gordura corporal estimula o apetite e o armazenamento de energia, enquanto que uma elevada percentagem suprime o apetite e promove o gasto energético [23]. Neste processo estão envolvidas duas hormonas: a insulina, produzida após uma refeição para regular os níveis de glicose no sangue, e a leptina produzida pelo tecido adiposo, cuja concentração no organismo é proporcional à quantidade de adipócitos [23].

Desta forma, uma pessoa com uma elevada percentagem de massa gorda, apresenta níveis mais elevados de leptina, que promovem um menor consumo energético e um maior gasto de forma a controlar o peso corporal, através de sinais enviados ao hipotálamo [23]. A obesidade está muitas vezes associada a uma constante reduzida atividade da leptina, que leva o cérebro a crer que o indivíduo está sempre com fome, conduzindo a uma situação de excesso alimentar e de armazenamento energético (Figura 2.3) [23].



**Figura 2.3** – Regulação do consumo energético a longo prazo. A regulação do consumo energético a longo prazo depende da quantidade de adipócitos existente no organismo. Quanto maior é o número de adipócitos (maior porcentagem de massa gorda), maior é a síntese de leptina produzida por estes, que promove um maior consumo energético, através de sinais enviados ao hipotálamo. Este é um mecanismo que permite controlar o peso corporal. A obesidade resulta de uma atividade reduzida da leptina. AGRP – Proteína relacionada com agouti, do inglês *Agouti-related protein*; ARC – Núcleo arqueado do hipotálamo, do inglês *arcuate nucleus of the hypothalamus*; POMC – Pró-opiomelanocortina; PVN – Núcleo paraventricular, do inglês *paraventricular nucleus*; NPY – Neuropeptído Y.

## 2.4. Comorbilidades

São várias as doenças crônicas e outros problemas de saúde causados ou agravados pela obesidade, entre os quais se encontram a diabetes, hipertensão, doença cardiovascular, osteoartrite, algumas neoplasias, apneia do sono, asma, incontinência urinária, depressão, disfunção sexual, entre outros [24]. A distribuição de gordura é um importante fator a ter em conta no desenvolvimento destas patologias [25].

A obesidade é um dos componentes da síndrome metabólica, para além da dislipidemia, insulinoresistência e hipertensão arterial [24]. A insulinoresistência relaciona-se inversamente com o IMC, de tal forma que um indivíduo obeso tem um risco superior de desenvolver diabetes tipo 2 [25]. Quando a insulinoresistência e a hiperglicemia se instalam desencadeia-se uma cascata de alterações metabólicas que

culminam no desenvolvimento de diabetes, dislipidemia, hipertensão, hipercoagulabilidade e doença cardiovascular [25].

Estima-se que por cada 4,5 kg de peso ganho ocorre um aumento de cerca de 20% na pressão arterial de um indivíduo [24]. Por outro lado, a redução do peso contribui para uma redução da pressão arterial [24]. Adicionalmente, a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), a angina de peito e o enfarte agudo do miocárdio (EAM) são também comorbidades associadas à obesidade [24]. Estima-se que nos Estados Unidos da América (EUA) a incidência de osteoartrite é duas vezes superior em indivíduos obesos [24].

Através destas comorbidades associadas ao excesso de peso e obesidade verifica-se uma redução na qualidade de vida e na longevidade dos doentes [24].

## **2.5. Custos Associados à Obesidade**

Os custos da obesidade podem ser divididos em custos diretos e custos indiretos [26]. Os custos diretos relacionam-se com o diagnóstico e tratamento da patologia, nomeadamente internamento, episódios de urgência, meios complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDT), consultas, medicamentos, e em certos casos, apoio domiciliário [26]. Podem incluir-se também as despesas de deslocação e os custos de alteração do regime nutricional e as adaptações realizadas a nível habitacional [26]. Os custos indiretos incluem a perda de produtividade do indivíduo, as pensões de invalidez e a morte prematura [26].

Em 2019, a Organização de Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) publicou um relatório que destaca o impacto económico da obesidade, onde se estimava que os países da OCDE gastavam cerca de 8,4% do orçamento para a saúde em patologias associadas à obesidade [27]. Adicionalmente, a presença destas patologias reduz a probabilidade de um indivíduo encontrar emprego e/ou reduz a sua produtividade quando empregado, o que condiciona negativamente a economia do país [27]. Além disso, o excesso de peso afeta a performance educacional, reduzindo o nível educacional dos indivíduos, o que a longo prazo prejudica o seu estatuto socioeconómico [27].

O excesso de peso representa, em média, 70% dos custos de tratamento da diabetes, 23% dos custos de tratamento de doenças cardiovasculares e 9% do tratamento de cancro [27]. Apesar da maioria dos países da OCDE apresentar medidas de combate ao excesso de peso e obesidade, estas ainda são atualmente consideradas insuficientes [27].

### **3. Abordagem Terapêutica da Obesidade**

A obesidade é uma doença crónica e de etiologia multifatorial, cujo tratamento requer uma abordagem multidisciplinar e deve ser planeado a longo prazo para garantir a manutenção do peso [28,29]. O objetivo do tratamento é prevenir e tratar as complicações da obesidade, contribuindo para uma melhoria quer da saúde quer da qualidade de vida dos indivíduos [28]. Estima-se que uma redução de peso de cerca de 5% contribua para reduzir estas complicações, nomeadamente, a pressão arterial, o risco de desenvolver diabetes e os problemas respiratórios, bem como para uma melhoria do perfil lipídico [28,29].

As estratégias terapêuticas da obesidade centram-se, sobretudo, em alterações de estilos de vida, onde se inclui a terapêutica nutricional e a prática de atividade física [28,29]. O objetivo é reduzir gradualmente a ingestão calórica, de forma a promover uma perda de peso saudável, recusando regimes de emagrecimento restritivos e com vários riscos associados, como sejam carência nutricional, osteoporose, hiperuricemia, hipotensão ortostática, entre outros [28].

Associada às mudanças de estilos de vida, a terapêutica comportamental é um elemento-chave na terapêutica da obesidade, tendo em conta tratar-se de uma patologia com uma forte componente psicológica [28]. Quando estas mudanças não são suficientes para atingir o peso desejado, pode ser considerada a farmacoterapia [28]. Atualmente, em Portugal, os fármacos comercializados para tratamento da obesidade incluem o orlistato, o liraglutido e a associação de bupropiom e naltrexona [28,29]. A intervenção cirúrgica é indicada para casos de obesidade mais graves, em que o IMC é igual ou superior a 40kg/m<sup>2</sup> ou está entre 35 e 39,9 kg/m<sup>2</sup>, com pelo menos uma comorbilidade grave [28].

#### **3.1. Terapêutica Farmacológica**

O tratamento farmacológico da obesidade está recomendado para doentes com um IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup> ou a 27 kg/m<sup>2</sup>, na presença de comorbilidades graves, quando não se alcançou uma perda de peso de pelo menos 5% com as alterações de estilos de vida instituídas, após 3-6 meses [29]. No entanto, deve ser vista como uma terapêutica adjuvante às mudanças comportamentais, como a alimentação equilibrada e o exercício físico regular [29].

A decisão sobre o início da farmacoterapia deve ser individualizada e o doente deve estar motivado e comprometer-se quer com a adesão à terapêutica quer com as alterações de estilos de vida que lhe são impostas [29]. É importante referir ainda que a terapêutica deve ser alterada 3 meses após o seu início, caso não se verifique uma perda de peso acima dos 5% [29].

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) aprovou, para o tratamento a médio-longo prazo da obesidade, o orlistato, em 1998, o liraglutido e a associação de bupropiom e naltrexona, ambos em 2015 (Tabela 3.1) [29]. Desta forma, atualmente, as opções terapêuticas no tratamento da obesidade são muito limitadas, tendo em conta que outros fármacos anteriormente aprovados deixaram de ser comercializados devido ao risco de efeitos adversos graves a nível cardiovascular, como a sibutramina e a fentermina e a nível psiquiátrico, como a ansiedade e o risco aumentado de suicídio, no caso do rimonabant [28,30].

Posto isto, o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento desta patologia é imperativo, tendo em conta tratar-se de um grande problema de saúde pública, com graves consequências a longo prazo, como discutido anteriormente.

**Tabela 3.1 – Fármacos aprovados pela EMA no tratamento da obesidade a médio-longo prazo, comercializados em Portugal** [29, 31-33].

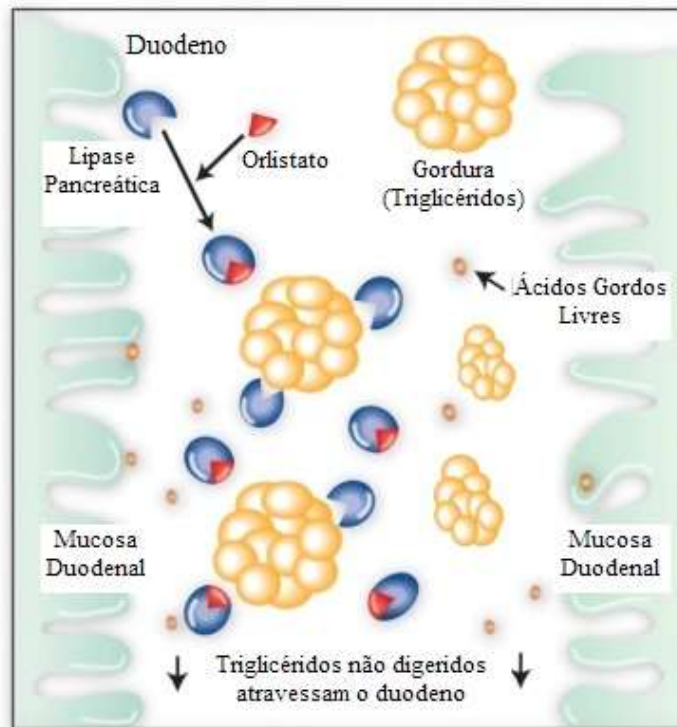
	<b>Fármaco</b>		
	<b>Orlistato</b>	<b>Liraglutido</b>	<b>Bupropiom+Naltrexona</b>
<b>Dosagem</b>	60 e 120 mg	6 mg/mL	90 mg + 8 mg
<b>Nome Comercial</b>	Beacita <sup>®</sup> , Orlistato Ratiopharm <sup>®</sup> , Orlistato Zentiva <sup>®</sup> , Rulip <sup>®</sup> , Xenical <sup>®</sup> , Sthen <sup>®</sup>	Saxenda <sup>®</sup> , Victoza <sup>®</sup>	Mysimba <sup>®</sup>
<b>Mecanismo de Ação</b>	Inibidor da lipase pancreática	Agonista do recetor GLP-1 humano	Antidepressivo IRDN + Antagonista opioide
<b>Forma Farmacêutica</b>	Cápsula	Solução injetável em caneta pré-cheia	Comprimido de libertação prolongada
<b>Regime Posológico</b>	1 cápsula três vezes ao dia às refeições	Aumento gradual de dose durante 4 semanas Dose de manutenção: 3,0 mg	Aumento gradual de dose durante 4 semanas Dose máxima diária: 2 comprimidos em duas tomas diárias
<b>Efeitos Adversos Comuns</b>	Distúrbios gastrointestinais, cefaleias, infeção respiratória superior	Náuseas, vômitos, cefaleias, obstipação	Náuseas, vômitos, cefaleias, obstipação

IRDN – Inibidor da Recaptação de Dopamina e Noradrenalina

GLP-1 – Peptídeo-1 semelhante ao glucagon

### 3.1.1. Orlistato

O orlistato é um inibidor reversível das lipases gástricas e pancreáticas, aprovado no tratamento a médio-longo prazo da obesidade [29]. Ao inibir as lipases, este fármaco bloqueia a hidrólise das gorduras aumentando a sua excreção fecal e reduzindo a sua absorção gastrointestinal em cerca de 30%, o que contribui para um menor aporte calórico e promove a perda de peso (Figura 3.1) [28-30].



**Figura 3.1** – Mecanismo de ação do orlistato (adaptado de [34]).

O orlistato está indicado no tratamento de doentes em que o IMC é igual ou superior a 30 kg/m<sup>2</sup> ou em doentes com IMC igual ou superior a 28 kg/m<sup>2</sup> com comorbilidades associadas [31]. A posologia recomendada é de uma cápsula de 60 mg ou de 120 mg de orlistato, três vezes ao dia, imediatamente antes, durante ou após uma refeição [31]. Este tratamento deve ser acompanhado de uma dieta hipocalórica, em que 30% do aporte nutricional advenha das gorduras [31]. Adicionalmente, se o doente omitir uma refeição ou se esta não incluir gordura, não deve tomar a dose de orlistato [31]. Se 12 semanas após o início do tratamento não se verificar uma perda global de peso de pelo menos 5%, este tratamento deve ser interrompido e devem ser consideradas outras alternativas terapêuticas [31].

Num estudo com 3304 doentes sem diabetes tipo 2 verificou-se uma perda de 11% do peso inicial após os 12 meses de terapêutica, comparativamente a uma perda de peso de 6% no grupo placebo [35]. Além disso, quatro anos após o início do tratamento constatou-se uma redução na incidência de diabetes tipo 2 nos doentes [35]. Adicionalmente, a terapêutica com orlistato melhora o perfil lipídico e reduz o perímetro de cintura e a pressão arterial [29].

Noutro estudo realizado numa população chinesa de doentes obesos, com e sem diabetes tipo 2, constatou-se que a terapêutica com orlistato permitiu reduzir o peso

corporal, o perímetro de cintura e de anca, a percentagem de massa gorda, a glicemia em jejum, a pressão arterial e a albuminúria, e melhorou a sensibilidade à insulina em ambos os grupos [36]. Adicionalmente, em indivíduos com diabetes tipo 2, verificou-se uma maior redução da hemoglobina glicada, da glicemia em jejum e da pressão arterial sistólica [36].

Desta forma, pode concluir-se que existe evidência de que a terapêutica com orlistato permite reduzir o peso corporal, melhorar o perfil de risco cardiovascular e melhorar a sensibilidade à insulina, uma vantagem em doentes diabéticos.

Os efeitos adversos mais reportados incluem diarreia, flatulência, dor abdominal, dispepsia, incontinência fecal, urgência intestinal e esteatorreia [28,29]. Estes efeitos gastrointestinais são muitas vezes o motivo de abandono da terapêutica e relacionam-se com o consumo de refeições ricas em gordura, não absorvida por completo no intestino [28,29]. Por este motivo, o consumo diário de gordura não deve ser superior a 30% das calorias totais [28,29]. Durante o tratamento, a função renal deve ser controlada, pois o orlistato pode causar litíase renal e lesão renal aguda por aumentar a absorção de oxalatos no intestino[28].

O orlistato pode reduzir a absorção de vitaminas lipossolúveis (vitaminas A, D, E e K), podendo ser necessária suplementação, a longo prazo [28]. Assim, a toma de orlistato pode potenciar o efeito dos anticoagulantes antivitaminicos K, como a varfarina, podendo ser necessário diminuir a sua dose [28]. Por outro lado, também reduz a absorção de outros fármacos, como ciclosporina, amiodarona, antirretrovirais, levotiroxina, antiepiléticos, entre outros [29]. Desta forma, deve ser adotado um intervalo de toma entre estes fármacos e o orlistato de 3-4 horas [29].

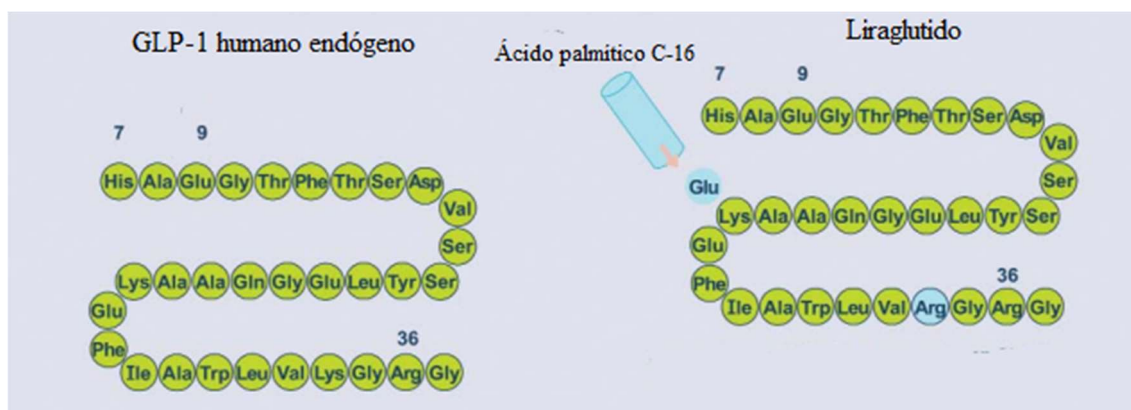
### **3.1.2. Liraglutido**

O liraglutido é um análogo do GLP-1, uma incretina que bloqueia a secreção de glucagon dependente da glicose e aumenta a libertação de insulina pelo pâncreas [28]. Adicionalmente, o GLP-1 e o liraglutido também atrasam o esvaziamento gástrico e aumentam a saciedade após refeições, promovendo a perda de peso [28]. De uma forma geral, o liraglutido liga-se e ativa os recetores de GLP-1, promovendo um aumento da saciedade e uma redução dos sinais de fome, culminando numa perda de peso corporal[32].

Ensaio em animais demonstraram que o liraglutido atrasa a progressão da doença aterosclerótica e melhora o perfil lipídico, reduzindo assim o risco cardiovascular [32].

Inicialmente, este fármaco foi aprovado no tratamento da diabetes tipo 2, sendo, mais tarde, aprovada uma nova indicação para perda de peso em indivíduos adultos com IMC igual ou superior a 30 kg/m<sup>2</sup> ou em doentes com IMC igual ou superior a 27 kg/m<sup>2</sup> com comorbilidades associadas ao peso, como hipertensão ou dislipidemia, por exemplo [28].

O liraglutido apresenta uma homologia de 97% com o GLP-1 endógeno humano, cuja diferença reside na substituição de uma lisina por uma arginina na posição 34 e a adição de uma cadeia de ácido palmítico ligada a um glutamato à lisina na posição 26 (Figura 3.2) [29]. Estas alterações permitem aumentar o tempo de semivida do liraglutido para aproximadamente 13 horas, o que permite que seja realizada uma única administração diária deste fármaco, por via subcutânea, facilitando o seu regime posológico [29, 32].



**Figura 3.2** – Estrutura química do Peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e do liraglutido (adaptado de [32]).

A dose inicial de liraglutido é de 0,6 mg por dia, com titulação crescente da dose, durante 4 semanas, até alcançar os 3,0 mg diários (dose de manutenção). Se após 12 semanas de tratamento, não se verificar uma perda de peso de pelo menos 5% do peso inicial, o tratamento deve ser interrompido [32]. Em doentes diabéticos, deve ser considerada uma redução da dose de insulina ou de fármacos que estimulam a sua secreção, como as sulfonilureias, de forma a evitar episódios de hipoglicemia [32]. Tal como o orlistato, também a terapêutica com liraglutido deve complementar um regime de alimentação saudável e hipocalórica e de prática física regular.

O estudo SCALE (*Satiety and Clinical Adiposity, Liraglutide Evidence*) pretendeu avaliar a eficácia do liraglutido na manutenção do peso, em indivíduos com IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> com comorbilidades associadas [38]. Foi dividido em quatro ensaios aleatorizados, controlados com placebo e duplamente cegos. Os indivíduos incluídos neste estudo teriam de ter perdido 5% do seu peso inicial através de medidas de restrição calórica, antes do início do ensaio [38]. Em todos os ensaios, os doentes que receberam o tratamento começaram com uma dose inicial de liraglutido de 0,6 mg por dia, seguido de um aumento semanal de 0,6 mg até alcançar a dose de manutenção de 3,0 mg [38,39]. Todos os participantes foram sujeitos a um controlo nutricional e de prática de exercício físico durante todo o estudo [38,39].

Quanto aos resultados do estudo, concluiu-se que os indivíduos tratados com liraglutido demonstraram uma percentagem de perda de peso (6,2%) superior ao grupo placebo (0,2%) [38]. Adicionalmente, o grupo tratado com o fármaco em estudo apresentou uma melhoria nos valores de hemoglobina glicada (HbA1c) e da glicemia em jejum. Desta forma, a incidência de pré-diabetes e de diabetes foi também inferior no grupo tratado com liraglutido comparativamente com o grupo placebo [38,39]. Quanto aos fatores de risco cardiovascular, os doentes tratados com liraglutido também apresentaram uma melhoria superior aos doentes que receberam placebo [38]. O quarto ensaio realizado avaliou a ação do liraglutido em doentes obesos com apneia do sono, demonstrando uma redução da gravidade da apneia em indivíduos tratados com o fármaco em comparação com o placebo [38,39].

Em todos os ensaios do estudo SCALE foram descritos mais efeitos adversos gastrointestinais no grupo tratado com liraglutido, bem como maior frequência de episódios de hipoglicemia [38,39].

Os efeitos adversos mais reportados na terapêutica com liraglutido incluem náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, dispepsia, hipoglicemia, cefaleias, tonturas, maior risco de litíase biliar, fadiga, entre outros [32]. O tratamento com liraglutido não é recomendado em doentes com insuficiência renal ou hepática graves, com idade  $\geq 75$  anos, com obesidade secundária a patologias ou medicamentos, tratados com medicamentos para a obesidade e por mulheres grávidas ou a amamentar [32].

Um estudo pretendeu comparar a efetividade terapêutica do liraglutido e do orlistato na terapêutica da obesidade em indivíduos adultos com um IMC igual ou

superior a 30 kg/m<sup>2</sup> ou igual ou superior a 27 kg/m<sup>2</sup> com pelo menos uma comorbilidade associada, que não obtiveram uma perda de peso de pelo menos 5% do seu peso inicial após seis meses de medidas não farmacológicas [40]. Os indivíduos foram divididos em dois grupos: 400 doentes receberam tratamento com 120 mg de orlistato, três vezes ao dia, e 100 doentes foram tratados com uma dose de liraglutido de até 3 mg por dia [40].

Os resultados foram avaliados 7 meses após o início do estudo, verificando-se para ambos os fármacos uma redução no peso corporal, glicémia em jejum, pressão arterial sistólica e colesterol LDL [40]. No entanto, os doentes tratados com o liraglutido apresentaram, em média, uma maior perda de peso (-7,7 kg) comparativamente com os doentes que receberam orlistato (-3,3 kg) [40]. Adicionalmente, a percentagem de indivíduos que apresentou uma perda de peso de pelo menos 5% do seu peso inicial foi superior no grupo tratado com liraglutido (64,7%) em comparação com o grupo tratado com orlistato (27,4%) [40].

Estes resultados demonstram que de facto o liraglutido parece apresentar melhores resultados no tratamento da obesidade, em termos de percentagem de peso perdido ao longo do tratamento, em relação ao orlistato.

### **3.1.3. Associação de Bupropiom e Naltrexona**

A associação de bupropiom e naltrexona (BN) (90 mg + 8 mg) está disponível, em Portugal, sob a forma de comprimidos de libertação prolongada [33]. Este medicamento está indicado no tratamento da obesidade em adultos, com IMC igual ou superior a 30 kg/m<sup>2</sup> ou em doentes com IMC igual ou superior a 27 kg/m<sup>2</sup> com comorbilidades associadas, como adjuvante de um regime hipocalórico acompanhado de atividade física regular [33].

O bupropiom é um fármaco inibidor seletivo da recaptção da dopamina e da noradrenalina, usado no tratamento da depressão e da dependência tabágica. A naltrexona é um antagonista dos recetores opioides usado no tratamento da dependência de opioides ou de álcool [40]. Sabe-se que estes dois fármacos em associação suprimem o apetite, ao atuar por sinergia na supressão dos centros da fome a nível do hipotálamo, embora este mecanismo não esteja completamente esclarecido [40].

Quanto ao regime posológico, a terapêutica deve ser iniciada com a toma de 1 comprimido de manhã na primeira semana, aumentando gradualmente a dose durante 4

semanas até alcançar a dose de manutenção de 2 comprimidos de manhã e 2 comprimidos à noite, diariamente [33]. Em caso de esquecimento de uma toma, os doentes devem apenas realizar a toma seguinte. O tratamento deve ser reavaliado 16 semanas após o seu início e deve ser descontinuado se não se verificar uma perda de peso de pelo menos 5% do peso inicial do doente [33].

Os estudos COR (*Contrave Obesity Research*) são um conjunto de quatro estudos realizados em indivíduos obesos ou com excesso de peso e comorbilidades, com o objetivo de avaliar a eficácia terapêutica da associação BN como agente de perda de peso [28]. Os quatro ensaios COR são ensaios aleatorizados, duplamente cegos e com placebo. Todos os participantes foram sujeitos a um controlo nutricional e de prática de exercício físico durante o estudo [29].

O estudo COR-I debruçou-se sobre o efeito da associação BN no peso corporal de indivíduos obesos e de indivíduos com excesso de peso e dislipidemia ou hipertensão arterial (HTA) [24], distribuídos aleatoriamente por três grupos diferentes: um grupo a receber uma dose diária de 32 mg de naltrexona e 360 mg de bupropiom, outro grupo a receber diariamente 16 mg de naltrexona e 360 mg de bupropiom e um grupo a receber placebo [29].

O estudo COR-II avaliou a ação da associação BN no peso corporal de doentes com excesso de peso ou obesidade, com dislipidemia e/ou HTA [29]. Estes foram aleatorizados em dois grupos diferentes: um grupo a receber uma dose diária de 32 mg de naltrexona e 360 mg de bupropiom e um grupo a receber placebo [29].

Nos dois primeiros estudos, COR-I e COR-II, concluiu-se que os doentes tratados com o medicamento em estudo obtiveram uma perda de peso superior ao grupo placebo (6,1% vs 1,3%, no primeiro ensaio, e 6,4% vs 1,2%, no segundo ensaio) [28,29]. No ensaio COR-II, verificou-se ainda uma melhoria dos fatores de risco cardiovasculares e da qualidade de vida dos doentes [29].

O estudo COR-Diab avaliou os efeitos da associação BN em doentes obesos ou com excesso de peso e diabetes tipo 2. Neste ensaio verificou-se que no grupo sujeito ao tratamento em estudo apresentou uma maior perda de peso em percentagem (3,7% vs 1,7%, no grupo placebo), melhor controlo da diabetes e maior redução do risco cardiovascular [29].

No último estudo COR-BMOD (*behaviour modification*), todos os participantes foram sujeitos a alterações nutricionais e comportamentais, tendo depois recebido o tratamento com a associação BN ou com placebo, de forma aleatória [29]. Foi neste estudo que se obteve uma perda de peso no grupo tratado com BN superior ao verificado nos três estudos anteriores, e superior ao grupo placebo [29]. Desta forma, pode concluir-se que o tratamento, de doentes obesos ou com excesso de peso, com esta associação permite quer a redução de peso, quer uma melhoria da HbA1c, dos fatores de risco cardiovascular e da qualidade de vida.

Os efeitos adversos mais comuns na terapêutica com a associação BN são náuseas obstipação, vômitos, cefaleias, ansiedade, insónia, tonturas, xerostomia, aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, palpitações, entre outros [29,33]. A utilização deste medicamento não é recomendada para mulheres grávidas ou a amamentar [33]. Adicionalmente, não deve ser utilizado em doentes sob terapêutica com opioides ou que estejam em abstinência alcoólica, assim como em indivíduos com hipertensão arterial não controlada ou com distúrbios alimentares [28, 33].

A associação de BN apresenta interações com fármacos substratos do CYP2D6, como inibidores seletivos da recaptção de serotonina, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, bloqueadores beta, entre outros, e com inibidores, indutores ou substratos do CYP2B6, como sejam a carbamazepina, fenitoína, ciclofosfamida e clopidogrel, por exemplo [33].

### **3.1.4. Seleção e Individualização da Terapêutica Farmacológica**

De entre as três opções farmacológicas apresentadas anteriormente, a terapêutica de 1ª linha é o liraglutido, por ter menos efeitos adversos, maior evidência científica e maior efetividade [29]. Este tratamento deve ser acompanhado de uma dieta hipocalórica e de prática de exercício físico [29]. Caso o doente não responda ao tratamento com liraglutido ou se apresentar efeitos adversos ou contraindicações, como pancreatite ou colelitite, por exemplo, as alternativas incluem o orlistato e a associação de bupropiom e naltrexona, como 2ª linha terapêutica [29]. O orlistato deve ser privilegiado em doentes sem histórico de patologia intestinal, enquanto que a associação bupropiom+naltrexona deve ser selecionada quando se verifica compulsividade alimentar [29]. Em ambos os

casos, é preciso ter em conta as contraindicações e precauções inerentes a estas opções terapêuticas.

Desta forma, é necessário realizar um correto diagnóstico da obesidade e considerar toda a história clínica e terapêutica do doente, no momento da eleição do tratamento. Adicionalmente, deve preferir-se a seleção de fármacos que não promovam o aumento de peso no tratamento de outras comorbilidades. Como exemplo, num doente obeso com diabetes *mellitus* tipo 2 deve preferir-se o tratamento com metformina em monoterapia por promover alguma perda de peso [28].

Após o início da terapêutica farmacológica da obesidade é essencial monitorizar o peso e os restantes parâmetros antropométricos, bem como a frequência cardíaca e a pressão arterial dos doentes, devido aos efeitos adversos cardiovasculares que estes fármacos apresentam [28]. Em doentes diabéticos deve ser feita uma monitorização adicional regular dos níveis de glicemia, podendo ser necessário um ajuste de terapêutica antidiabética [28].

## **3.2. Terapêutica Não Farmacológica da Obesidade**

### **3.2.1. Terapêutica Nutricional**

As alterações de estilos de vida constituem a primeira linha terapêutica da obesidade, entre as quais se encontra a terapêutica nutricional. Estas medidas devem permitir um défice calórico diário de 500 kcal para promover uma perda de peso saudável e progressiva ao longo de um ano, podendo atingir-se uma perda de peso na ordem de 0,5 kg por semana [41,42]. De uma forma geral, os valores de energia médios recomendados para um indivíduo adulto rondam as 1500 a 1800 calorias diárias, no caso das mulheres, e entre 2000 e 2500 calorias diárias, no caso dos homens [43]. Nas crianças a necessidade energética varia com a idade e a atividade física, sendo recomendada uma ingestão calórica próxima das 1000 calorias aos 2 anos de idade, 1200 calorias aos 3 anos e 1700 calorias aos 6 anos [43].

Independentemente do regime nutricional definido, o objetivo é reduzir a ingestão calórica para que o balanço energético seja negativo, isto é, com uma ingestão calórica inferior ao consumo <sup>[41]</sup>, sendo para tal possível seguir algumas recomendações (Tabela 3.2).

**Tabela 3.2 – Recomendações e exemplos de como reduzir a ingestão calórica<sup>[41]</sup>.**

Item	Recomendações	Exemplos
Densidade energética	Preferir alimentos com menor densidade energética	salame → fiambre arroz → batatas
Lípidos	Eleger alimentos e métodos de preparo menos ricos em gorduras	manteiga → creme vegetal fritar → grelhar assar → cozer batatas fritas → batatas cozidas
Alimentos de origem vegetal	Ingerir diariamente 5 porções de frutas e vegetais Preferir alimentos de origem vegetal em vez de carne	Sobremesa doce → fruta Bolonesa de carne → bolonesa vegetal
Fibras	Ingerir 25-30g de fibra diariamente	pão branco → pão integral arroz → legumes
Bebidas	Preferir bebidas sem calorias e açúcares	Água e chá Café sem açúcar Bebidas com açúcar → bebidas com adoçantes sintéticos

Os macronutrientes são os principais nutrientes responsáveis pelo fornecimento energético e calórico necessário ao normal funcionamento do organismo. Os quatro macronutrientes são a água, os hidratos de carbono, as proteínas e as gorduras. Tendo em conta que são os elementos responsáveis pelo fornecimento energético, um regime nutricional adequado deve ter em conta os níveis de referência de consumo destes nutrientes.

Segundo recomendações da *European Food Safety Authority* (EFSA), cerca de 45 a 60% da ingestão calórica total deve advir do consumo de hidratos de carbono, 20 a 35% do consumo de lípidos, e deve ser realizada uma ingestão diária de 0,83 g de proteínas por kg de peso corporal <sup>[44,45]</sup>.

A maioria dos regimes dietéticos adotados baseia-se na restrição calórica, fazendo um balanço do consumo dos macronutrientes, responsáveis pela ingestão calórica [42]. Globalmente, existem quatro tipos principais de regimes de restrição calórica: a dieta baixa em calorias, a dieta baixa em gorduras, a dieta baixa em hidratos de carbono e a dieta muito baixa em calorias [42].

As dietas baixas em calorias representam um consumo de hidratos de carbono de cerca de 60%, um baixo consumo de gorduras (menos de 30% do consumo calórico), uma grande ingestão de fibras e um baixo índice glicémico [42]. Vários estudos demonstraram que este regime nutricional promove uma perda de peso de cerca de 8% em 3-12 meses [46]. As dietas muito baixas em calorias são regimes nutricionais com uma ingestão calórica diária de 200-800 kcal, que requerem supervisão médica, devido aos efeitos adversos associados, como hipotensão arterial, desequilíbrio eletrolítico e cálculos biliares [42]. Os regimes com um consumo calórico inferior a 200 kcal são considerados jejuns [42].

As dietas baixas em gorduras baseiam-se numa redução da ingestão de gorduras de cerca de 20-25% e promovem uma perda de peso de cerca de 3,2 kg em 2-12 meses e uma melhoria do risco cardiovascular [42].

As dietas baixas em hidratos de carbono caracterizam-se por uma ingestão diária de 60-150g deste macronutriente [42]. A restrição de hidratos de carbono numa dieta é importante na perda de peso a curto prazo, na medida em que promove a utilização das reservas de glicogénio e de gordura, nas células adiposas, através de mecanismos de produção energética alternativos ao uso da glicose ingerida na alimentação [42]. Desta forma, este tipo de dieta contribui para uma melhoria do perfil lipídico do indivíduo, ao utilizar as reservas de triglicéridos na produção energética [42].

Para além das dietas baseadas na restrição calórica existem também alguns padrões alimentares mundialmente conhecidos, como a dieta mediterrânica. Nesta dieta existe uma maior preocupação com a qualidade dos macronutrientes ingeridos em detrimento da quantidade consumida de cada um destes [47]. Esta dieta inclui um grande consumo de vegetais, frutas, legumes e cereais, um consumo moderado de lacticínios e de vinho tinto e um menor consumo de carnes [47]. Comparativamente com as dietas de restrição, a dieta mediterrânica promove uma maior perda de peso e benefícios adicionais, como a prevenção de eventos cardiovasculares agudos [47].

Adicionalmente, nos últimos anos surgiram regimes nutricionais personalizados em função da variabilidade genética de cada indivíduo na resposta metabólica após a ingestão de refeições [41]. Desta forma, várias empresas a nível mundial têm vindo a oferecer serviços de genotipagem e recomendações nutricionais em função dos respetivos resultados [41].

Não existe um regime nutricional ideal para todos os doentes. Este deve ser adaptado às suas necessidades e objetivos a atingir. No entanto, independentemente do regime escolhido, a adesão ao mesmo constitui o fator determinante de sucesso mais importante [47]. Uma das formas de melhorar a adesão ao regime nutricional e garantir uma maior perda de peso é através de uma dieta com controlo de porções de alimentos ingeridos e em que o doente recebe acompanhamento psicológico [47].

### **3.2.2. Atividade Física**

O exercício físico constitui, em conjunto com as medidas nutricionais, a primeira linha de tratamento da obesidade. No entanto, uma intervenção terapêutica baseada exclusivamente em atividade física não é suficiente para promover a perda de peso inicial necessária no tratamento da obesidade e do excesso de peso [42].

Na ausência de uma dieta com restrição calórica, o exercício físico promove uma perda de peso semanal de apenas 0,1 kg [42]. Por outro lado, sabe-se que o exercício é fundamental na manutenção do peso a longo prazo, após uma perda de peso inicial promovida pela restrição calórica [42].

Para além de promover a manutenção do peso, o exercício também contribui para reduzir o risco de diabetes, doença cardíaca, acidente vascular cerebral (AVC), hipertensão arterial, osteoporose, stress e alguns tipos de cancro [48].

Nos últimos anos, os níveis de atividade física têm diminuído, o que contribuiu para uma epidemia de obesidade a nível mundial e para uma maior incidência de doenças crónicas [48]. Segundo recomendações da OMS, um indivíduo adulto deve praticar exercício físico moderado a vigoroso durante cerca de 2,5 horas por semana, sendo que as crianças devem realizar atividade física pelo menos uma hora por dia [49].

As *guidelines* do *American College of Sports Medicine* (ACSM) recomendam a prática de exercício físico durante 150-250 min por semana para evitar o ganho de peso

e de exercício aeróbico (corrida, ciclismo, etc.) moderado durante 200-300 min por semana para promover perda de peso <sup>[50]</sup>. O exercício de resistência (levantamento de pesos, etc.) não contribui para a perda de peso mas auxilia na redução da massa gorda <sup>[42]</sup>.

Antes de iniciar o plano de exercício físico, o doente deve ser avaliado por um médico para identificar as comorbilidades a ter em conta na definição do seu plano, o que pode ser alcançado através da implementação de questionários específicos <sup>[51]</sup>. Este plano deve ser construído em conjunto com um *personal trainer* que acompanha o doente nesta jornada de perda de peso, uma vez que está comprovado que o exercício físico acompanhado por um profissional promove uma maior perda de peso comparativamente com a prática física sem supervisão <sup>[42]</sup>.

Desta forma, a perda de peso em indivíduos obesos ou com excesso de peso requer uma intervenção e cooperação multidisciplinar onde intervêm o médico, o enfermeiro, o farmacêutico, o nutricionista, o *personal trainer* e o próprio doente, cujo empenho e força de vontade são cruciais nos resultados obtidos <sup>[51]</sup>. Adicionalmente, a esta equipa de profissionais pode juntar-se um psicólogo ou terapeuta com intervenção ao nível da terapêutica comportamental e/ou um cirurgião bariátrico, quando a intervenção cirúrgica é necessária.

### **3.2.3. Terapêutica Comportamental**

Tendo em conta que a terapêutica da obesidade envolve alterações de estilos de vida significativas cuja adaptação quer do ponto de vista físico, quer do ponto de vista psicológico é, no geral, difícil e morosa, a terapêutica comportamental é essencial para auxiliar os doentes no processo de implementação destas alterações.

A necessidade da terapêutica comportamental baseia-se no facto dos indivíduos obesos apresentarem geralmente padrões errados de alimentação e de exercício físico, e de estes padrões poderem ser modificados de forma a promover a perda de peso <sup>[52]</sup>. Os princípios básicos desta terapêutica incluem o estabelecimento de objetivos atingíveis, orientação para implementação das alterações de estilos de vida e foco em pequenas mudanças, em vez de grandes mudanças <sup>[52]</sup>. As principais técnicas envolvidas na terapêutica comportamental estão resumidas na tabela abaixo (Tabela 3.3).

**Tabela 3.3- Técnicas da terapia comportamental aplicadas na gestão do programa de perda de peso [53].**

- Automonitorização (da ingestão calórica e da atividade física)
- Controlo de estímulos (evitar ambientes que aumentem a vontade de comer)
- Comer mais devagar
- Estabelecer objetivos (em kg por semana, por exemplo)
- Recompensar por resultados positivos
- Educação nutricional
- Aumentar a atividade física
- Suporte Social (família, amigos, equipa multidisciplinar)
- Reestruturação cognitiva
- Resolução de problemas
- Redução de stress
- Treino de assertividade (aprender a dizer que não, por exemplo)

A terapia comportamental pode ser feita individualmente ou através de sessões em grupo, dirigidas por um terapeuta especializado. Numa fase inicial, o doente participa em sessões de grupo semanais durante 3-6 meses. Na fase de manutenção participa em reuniões de 2 em 2 semanas, durante 6-12 meses, e mais tarde, em reuniões mensais [52].

Este tipo de terapêutica auxilia na perda de peso através da promoção da adesão às modificações de estilos de vida a nível nutricional e de prática física instituídas e à terapêutica farmacológica, quando existente [53].

É, portanto, um tipo de psicoterapia que promove a modificação de hábitos comportamentais existentes, gradualmente, através de uma abordagem metódica e lógica de resolução de problemas, de forma a facilitar a adaptação dos doentes a uma nova realidade [53].

#### **2.2.4. Cirurgia Bariátrica**

A cirurgia bariátrica é o tratamento de escolha quando todas as outras opções falharam. Independentemente do tipo de cirurgia, os seus efeitos na redução de peso e nas

comorbilidades associadas à obesidade são mais evidentes do que com as estratégias terapêuticas não cirúrgicas [40].

Este tipo de procedimento cirúrgico altera o sistema digestivo reduzindo a capacidade do estômago em receber alimentos, através da redução do seu volume, ou modificando a digestão, de forma a reduzir as calorias absorvidas [40]. Neste último procedimento, é retirada uma parte do intestino delgado, levando a uma menor absorção dos alimentos [40].

Segundo as *guidelines* da *European Association for Endoscopic Surgery* (EAES), a cirurgia bariátrica laparoscópica é indicada para doentes com um IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ou com um IMC  $\geq 35$ –40 kg/m<sup>2</sup> com comorbilidades associadas que beneficiem da perda de peso [54].

Existem diferentes tipos de cirurgia bariátrica, como a banda gástrica ajustável, o *bypass* gástrico em Y de Roux, a gastrectomia em manga e a derivação biliopancreática por *switch* duodenal [40].

Todas as cirurgias bariátricas têm consequências nutricionais, afetando a absorção de macro e de micronutrientes [40]. Desta forma, os doentes necessitam de recorrer a suplementação nutricional para o resto da vida [40]. Além disso, os indivíduos que são submetidos a estes procedimentos apresentam maior tendência suicida e para comportamentos prejudiciais [40]. Alguns dos doentes também desenvolvem anorexia e/ou bulimia nervosa após a cirurgia [40].

A síndrome de *dumping* é também uma consequência da cirurgia bariátrica que se caracteriza por um esvaziamento gástrico precoce com sintomatologia associada: náuseas, vômitos, diarreia, cólicas abdominais, sudorese, fraqueza, cefaleias, entre outros [40]. Tendo em conta as consequências anteriormente apresentadas, esta opção terapêutica só deve ser considerada como último recurso.

#### **4. Potencial Terapêutico da Irisina no Tratamento da Obesidade**

De um modo geral, a terapêutica atual da obesidade encontra-se associada a uma elevada taxa de insucesso, levando por isso à necessidade de encontrar novas alternativas terapêuticas. Em 2012, Boström *et al.* identificaram a irisina – uma mioquina produzida sobretudo pelo músculo esquelético, durante a prática de exercício físico, capaz de

promover alterações no tecido adiposo e ativar a termogênese, constituindo uma potencial opção terapêutica no tratamento da obesidade [5].

#### **4.1. Denominação e Estrutura da Irisina**

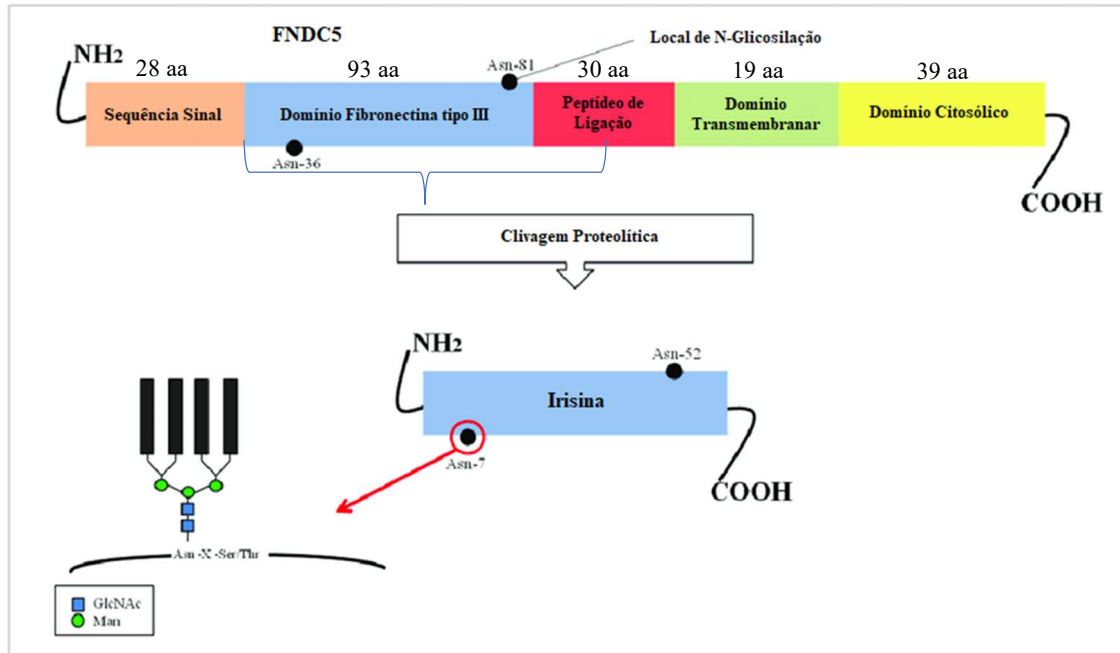
A irisina é uma mioquina, mais concretamente, uma hormona libertada pelas células musculares (os miócitos) que estabelece comunicação entre o músculo e os restantes tecidos do organismo [55]. A sua denominação advém da mitologia grega, nomeadamente, do nome da deusa Íris, mensageira dos deuses [55].

As mioquinas são libertadas pelo músculo esquelético, durante ou após a prática de exercício físico, controlando um conjunto de processos metabólicos no fígado, ossos, tecido adiposo e cérebro por múltiplas vias de sinalização [5]. Pensa-se que as mioquinas, enquanto mensageiros, sejam responsáveis pelos efeitos benéficos da atividade física nas doenças metabólicas [55].

A irisina, descoberta num estudo promovido pela Universidade de Harvard publicado na revista *Nature Medicine*, em 2012, é uma proteína com 112 aminoácidos e 12 kDa, que resulta da clivagem proteolítica da fibronectina tipo III contendo o domínio 5 (FNDC5), que perde a sua extremidade N-terminal [56].

Quanto à sua estrutura, a irisina compreende, na extremidade N-terminal, o domínio fibronectina tipo III e, na extremidade oposta, uma cauda C-terminal flexível [56].

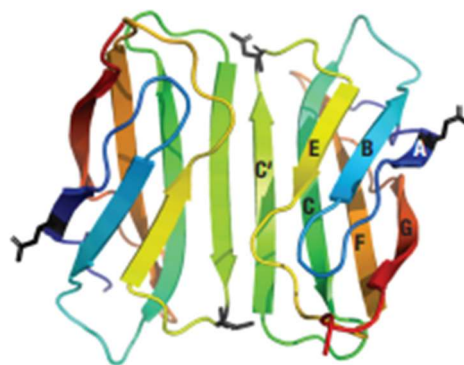
A FNDC5 é uma N-glicoproteína (composta por oligossacáridos ligados a um resíduo de asparagina na posição 81) da membrana celular composta por 209 aminoácidos, em que a extremidade C-terminal se localiza no citoplasma e a extremidade N-terminal encontra-se no espaço extracelular, sendo clivada proteoliticamente em irisina, que é lançada na circulação (Figura 4.1) [5].



**Figura 4.1** – Estrutura da FNDC5 e síntese da irisina. Os círculos pretos marcam os locais de N-glicosilação de ambas as moléculas. A FNDC5 é uma N-glicoproteína com oligossacáridos ligados a um resíduo de asparagina (Asn) na sequência Asn-X-Ser/Thr (X é um qualquer aminoácido, exceto a prolina), através de um resíduo de N-acetilglucosamina (GlcNAc) ligado a moléculas de manose (Man). A FNDC5 é uma proteína transmembranar composta por um domínio citosólico na extremidade C-terminal e pelo domínio fibronectina tipo III na extremidade N-terminal que se localiza no espaço extracelular. A FNDC5 origina a irisina por clivagem proteolítica do seu domínio extracelular, por uma protease ainda desconhecida. Assim, a irisina contém o domínio fibronectina tipo III da FNDC5 e uma cauda C-terminal flexível (adaptado de [5]).

aa – Aminoácidos; Asn – Asparagina; Thr – Treonina; Ser – Serina.

A irisina surge na forma de homodímeros, com uma estrutura em folhas- $\beta$  entre as unidades da proteína (figura 4.2). Esta estrutura é estabilizada por pontes de hidrogénio e por interações entre as cadeias laterais de unidades subjacentes de irisina, nomeadamente entre os aminoácidos Arg-75 e Glu-79 [5].



**Figura 4.2** – Estrutura da irisina. A irisina organiza-se na forma de homodímeros, com uma estrutura em folhas beta entre as unidades da proteína. As cadeias C' emparelham entre si para formar uma folha beta contínua de 8 cadeias (adaptado de [5]).

Tal como a FNDC5, também a irisina tem locais de glicosilação onde se ligam oligossacáridos que estabilizam a sua estrutura e regulam a sua secreção, nomeadamente as asparaginas (Asn) nas posições 7 e 52 [5]. Sabe-se que os dois glicosídeos que se ligam nestas posições também contribuem para a função da irisina de *browning* do tecido adiposo, que será discutida mais à frente e que estabelece o seu papel na terapêutica da obesidade [5].

## 4.2. Localização, Síntese e Quantificação da Irisina

Como referido anteriormente, a produção de irisina é estimulada pela prática de exercício físico, pelo que esta molécula pode ser encontrada sobretudo no músculo esquelético, mas também é produzida, em menor quantidade, no tecido adiposo subcutâneo e visceral, fígado, testículos, pâncreas, coração, cérebro, baço e estômago [5].

Boström *et al.* demonstraram que os níveis de irisina no plasma aumentam com a atividade física e, através de um estudo de 10 semanas de exercício físico supervisionado, constataram que esses níveis são duas vezes superiores em indivíduos ativos, comparativamente com indivíduos que não praticam atividade física [57].

A síntese e libertação da irisina é, portanto, induzida pelo exercício físico, mas também pelo cofator de transcrição PGC-1 $\alpha$  (coativador-1-alfa do recetor ativado por proliferadores de peroxissoma gama), que regula a expressão de múltiplos genes em resposta a estímulos fisiológicos e nutricionais no tecido adiposo, músculo esquelético, fígado e coração [58].

A produção de PGC-1 $\alpha$  é estimulada pelo exercício físico, sendo responsável por muitos dos seus efeitos benéficos. Sabe-se que o PGC-1 $\alpha$  aumenta a expressão de genes que codificam proteínas sintetizadas pelo músculo esquelético, entre as quais se encontra a FNDC5, precursora da irisina [57].

A irisina é depois produzida pela clivagem proteolítica da FNDC5 ao nível da membrana celular, por uma protease ainda desconhecida [55]. Sabe-se ainda que a exposição ao frio também aumenta a secreção de irisina, provavelmente por estimular a contração muscular [58].

Alguns estudos demonstraram que os níveis plasmáticos de irisina variam consoante múltiplos fatores, como a dieta, doenças metabólicas e outras patologias [58]. Por exemplo, em indivíduos obesos ou com diabetes tipo 2 verificaram-se níveis diminuídos desta mioquina. O mesmo verificou-se em doentes com insuficiência renal crónica e hipotiroidismo [5].

Um outro estudo permitiu quantificar os níveis de irisina através de espectrometria de massa, verificando que a concentração plasmática de irisina em indivíduos sedentários é cerca de 3.6 ng/mL e em indivíduos com atividade física aeróbica é cerca de 4.3 ng/mL. No entanto, os métodos de quantificação da irisina disponíveis não são muito precisos e apresentam resultados muito discrepantes [59].

### 4.3. Recetor da Irisina

Até ao momento, ainda não foi identificado um recetor específico para a irisina. No entanto, como esta hormona apresenta uma elevada similaridade, de aproximadamente 85% com a insulina, cerca de 90% com o glucagon e próximo de 83% com a leptina, pensa-se que também terá como alvo um recetor de superfície celular [57].

Alguns estudos demonstraram que a irisina exerce algumas funções através da ligação a integrinas, nomeadamente à família  $\alpha v$  integrinas, na superfície de células adiposas e osteócitos [5,60].

Kim *et al.* avaliaram a afinidade entre a irisina e os complexos de integrinas, concluindo que esta mioquina se liga com afinidade a quase todas as integrinas, sobretudo às integrinas  $\alpha v/\beta 5$  [60]. Demonstraram ainda que pequenas concentrações de irisina ativam a via de sinalização clássica das integrinas nos osteócitos MLO-Y4, e que quando as integrinas  $\alpha v$  são inibidas, a irisina não consegue exercer funções sobre os osteócitos e adipócitos [60]. Esta informação apoia a hipótese de que esta família de integrinas está envolvida no mecanismo de ação da irisina nos ossos e tecido adiposo [60].

O próximo passo consiste na identificação do recetor de irisina, de forma a aprofundar o conhecimento acerca do seu mecanismo de ação e do seu potencial terapêutico.

#### 4.4. Mecanismo de Ação e Potencial Terapêutico na Obesidade

Como mencionado anteriormente, a irisina consegue induzir alterações no tecido adiposo, convertendo tecido adiposo branco (TAB) em tecido adiposo castanho (TAC) – processo conhecido como *browning* [5]. O tecido adiposo apresenta uma extensa distribuição no organismo, preenchendo a maioria do espaço subcutâneo, penetrando órgãos e tecidos, com uma função termogénica e de proteção mecânica no organismo [61].

O tecido adiposo é responsável por libertar múltiplas citocinas, designadas por adipocinas, entre as quais se encontra a irisina, envolvidas na inflamação, angiogénese e no metabolismo [61]. O TAB constitui a segunda maior fonte de irisina, sendo a primeira o músculo esquelético [5].

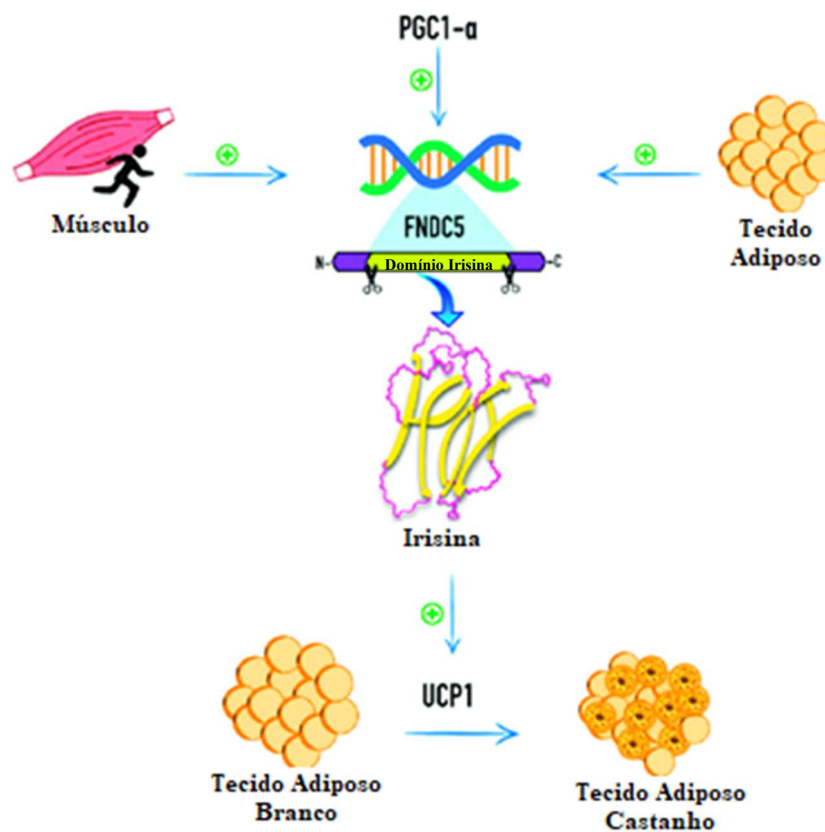
O TAB é composto por adipócitos maduros que armazenam triglicéridos na forma de uma só gota lipídica. Desta forma, constitui a principal reserva de energia do organismo e predomina em indivíduos adultos, com uma distribuição de tecido adiposo generalizada [5]. Adicionalmente, protege os órgãos de choques mecânicos e sintetiza adipocinas que controlam diversos processos, incluindo a inflamação [5].

O TAC é composto por adipócitos mais pequenos, contendo pequenas gotículas de triglicéridos, cuja principal função é regular a temperatura corporal – utilizam a energia proveniente das gorduras na termogénese, processo mediado pela proteína desacopladora 1 (UCP1), localizada nas mitocôndrias dos adipócitos constituintes do TAC, também conhecida como termogénina [5]. Esta proteína transporta prótons da matriz mitocondrial para o espaço intermembranar, levando à libertação de calor, que regula a temperatura corporal em recém-nascidos [61]. Apesar de o TAC ser mais abundante em recém-nascidos, já foi detetado em pequenas quantidades em indivíduos adultos [62].

Durante ou após a prática de exercício físico, quando a irisina é libertada na circulação, em conjunto com o PGC-1 $\alpha$ , estimula a expressão de UCP1 em adipócitos maduros do TAB, promovendo a sua conversão em TAC, capaz de promover a termogénese – este processo de conversão é designado por *browning* do tecido adiposo (Figura 4.3) [5,55]. Forma-se assim um novo fenótipo de tecido adiposo – o tecido adiposo bege [5].

O processo de *browning* é regulado pela fosforilação de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs), nomeadamente a proteína p38 e a quinase regulada por sinal extracelular (ERK) [5]. Por este motivo, se diz que a produção de irisina aumenta a termogénese, devido à maior quantidade disponível de TAC. Com o aumento da termogénese, o consumo energético aumenta promovendo o metabolismo lipídico e glucídico [5]. Desta forma, o tecido adiposo constitui o principal alvo da irisina [55].

Zhang *et al.* concluíram que os efeitos da irisina no TAB dependem do grau de diferenciação dos respetivos adipócitos [63].



**Figura 4.3** – A irisina estimula o *browning* do tecido adiposo branco (TAB). A prática de exercício físico e o coativador-1-alfa do recetor ativado por proliferadores de peroxissoma (PGC-1 $\alpha$ ) promovem a síntese e libertação de irisina, através da clivagem da fibronectina tipo III contendo o domínio 5 (FNDC5), pelo músculo esquelético e tecido adiposo (principais fontes) na circulação sanguínea. A irisina promove a expressão de proteína desacopladora 1 (UCP1) no TAB, que por sua vez adquire a capacidade de promover a termogénese, convertendo-o, por isso, em tecido adiposo castanho (TAC) (adaptado de [61]).

Alguns estudos demonstraram que em indivíduos obesos, a concentração de irisina é mais elevada, provavelmente devido a um aumento da percentagem de massa gorda e à maior quantidade de irisina que deriva do tecido adiposo [55], no entanto, outros estudos apresentam resultados controversos [64]. Os níveis aumentados de irisina em

indivíduos obesos pode representar um mecanismo para contrariar o aumento de peso, tendo em conta que a obesidade resulta de um balanço energético positivo e a produção de irisina ao promover uma maior termogénese, aumenta o gasto energético [55]. Desta forma, a irisina medeia os efeitos metabólicos benéficos da atividade física na terapêutica da obesidade.

Adicionalmente, foi demonstrada uma relação positiva entre os níveis de irisina circulante e o IMC, devido ao aumento da massa muscular, com um possível envolvimento do tecido adiposo [65]. Além disso, constatou-se que níveis elevados de FNDC5/irisina em indivíduos com obesidade grau I estão relacionados com baixo risco de desenvolver diabetes tipo 2 e melhoria no perfil metabólico [66].

Por outro lado, os níveis de irisina estão diminuídos em crianças obesas ou com excesso de peso e síndrome metabólica, pelo que a quantificação da irisina pode constituir um marcador para a síndrome metabólica em crianças na pré-puberdade [67].

Um outro estudo mostrou uma redução nos níveis de irisina após perda de peso resultante de cirurgia bariátrica, devido à diminuição da percentagem de massa gorda dos doentes e a uma menor expressão de FNDC5 no tecido muscular esquelético [68]. No entanto, em doentes que regressaram ao peso inicial, os níveis de irisina voltaram a aumentar [61]. Estes achados podem sugerir que os níveis aumentados de irisina em indivíduos obesos são uma forma de compensar as alterações metabólicas presentes em nestes doentes [61].

Alguns regimes alimentares podem promover alterações nos níveis de irisina. Por exemplo, uma alimentação rica em ómega-3 promove um aumento nos níveis de irisina em circulação [69].

Assim, pensa-se que é possível administrar a irisina sob a forma de polipéptido injetável no tratamento da obesidade [57]. A formação de tecido adiposo castanho/bege promovida por esta adipocina tem demonstrado propriedades anti-obesidade e anti-diabetes em vários modelos de murinos [57].

Estudos anteriores em modelos de rato demonstraram que tratamentos de curta duração com irisina promovem uma melhoria no metabolismo da glicose e uma ligeira

perda de peso [57]. Mais adiante será discutido o papel da irisina como potencial terapêutica da diabetes tipo 2.

Até ao momento, a maioria dos estudos acerca do potencial terapêutico da irisina na obesidade, nomeadamente sobre a sua função de *browning*, foram realizados em modelos de rato, sendo os estudos em humanos ainda limitados e, muitas vezes, com resultados controversos.

## 5. Potencial Terapêutico da Irisina Noutras Patologias

Desde a sua descoberta, em 2012, têm surgido diversos estudos referentes à utilização da irisina na terapêutica de múltiplas patologias, para além da obesidade, nomeadamente, diabetes tipo 2, esteatose hepática não alcoólica (EHNA), doenças cardiovasculares, doença de Alzheimer, doenças ósseas e algumas neoplasias (Figura 5.1).

Neste capítulo serão abordadas as propriedades da irisina e a sua potencial aplicação a cada uma destas patologias.



**Figura 5.1** – Potencial terapêutico da irisina em diversas patologias.

## 5.1. Diabetes Tipo 2

A diabetes tipo 2 é uma doença crónica caracterizada pela resistência do organismo aos efeitos da insulina (insulinorresistência), causando hiperglicemia.

Vários estudos em animais demonstraram que a irisina reduz a insulinorresistência, melhorando a tolerância à glicose e a sua homeostasia [57,63]. A irisina tem a capacidade de contribuir de forma positiva para a regulação dos níveis de glicose, ao promover o gasto de energia, a utilização da glicose e a glicogénese [55,64]. Adicionalmente, reduz a glicogenólise, a gliconeogénese, a adipogénese e a acumulação de gorduras (Figura 5.2) [55,64].

Pensa-se que a irisina possa ter alguma influência em órgãos envolvidos no metabolismo da glicose e na diabetes tipo 2, nomeadamente, o fígado e o pâncreas, através da redução da insulinorresistência. No entanto, os mecanismos por detrás destes achados ainda não são bem conhecidos [55,64].



**Figura 5.2** – Efeitos da irisina na regulação da homeostasia da glicose.

Os níveis de irisina variam consoante os dois tipos de diabetes *mellitus*. Estudos anteriores demonstraram que indivíduos com diabetes tipo 1 apresentam níveis mais elevados de irisina comparativamente com os controlos, enquanto que os indivíduos com

diabetes tipo 2 têm níveis de irisina diminuídos <sup>[55]</sup>. Além disso, doentes com diabetes tipo 2 que apresentam complicações renais têm níveis de irisina ainda mais reduzidos <sup>[55]</sup>.

Em ratos, a irisina tem também a capacidade de promover a proliferação de células INS-1E (linhagem de células secretoras de irisina do insulinoma de rato), responsáveis pela libertação da insulina <sup>[71]</sup>. Em humanos, o efeito é semelhante, com a irisina a promover a multiplicação das células  $\beta$  pancreáticas e a reduzir a sua apoptose<sup>[71]</sup>.

Desta forma, a irisina parece ser uma molécula promissora na regulação da homeostasia da glicose, atuando a diferentes níveis. Esta hormona contribui para a normoglicemia, podendo constituir uma potencial opção terapêutica em indivíduos com diabetes tipo 2, ao melhorar também a insulinoresistência <sup>[70]</sup>. No entanto, os mecanismos através dos quais a irisina melhora os níveis de glicose ainda não estão completamente esclarecidos <sup>[70]</sup>.

## 5.2. Esteatose Hepática não Alcoólica

A esteatose hepática não alcoólica (EHNA) é uma patologia resultante da acumulação excessiva de triglicéridos nos hepatócitos, não relacionada com o consumo de álcool, que se caracteriza por inflamação e fibrose em grau variado do fígado <sup>[72]</sup>.

Para além do músculo esquelético e do tecido adiposo (principais fontes), a FNDC5, precursora da irisina, é também expressa no fígado, tendo sido detetada em hepatócitos, células Kupffer e células endoteliais sinusoidais <sup>[55]</sup>.

Um estudo em ratos, em que se utilizou irisina marcada com iodo radioativo, permitiu determinar que o fígado constitui um alvo da irisina e que o sistema hepatobiliar está envolvido na sua eliminação do organismo <sup>[73]</sup>. A irisina foi encontrada no interior de hepatócitos, o que permite concluir que, provavelmente, tem como alvo um recetor intracelular nestas células <sup>[74]</sup>. No fígado, o recetor constitutivo de androstano (CAR) promove a expressão de FNDC5, levando à síntese hepática de irisina <sup>[72]</sup>.

Como referido anteriormente, a irisina tem a capacidade de regular o metabolismo hepático de glicose, ao reduzir a gliconeogénese e aumentar a glicogénese <sup>[55]</sup>. Além disso, a irisina melhora também o metabolismo lipídico, reduzindo o colesterol total em modelos de rato e os níveis de triglicéridos em células hepáticas humanas <sup>[75,76]</sup>.

Adicionalmente, a irisina reduz o stress oxidativo nos hepatócitos e aumenta o seu tempo de vida [55]. Este efeito da irisina a nível hepático é exercido pela ativação da AMPK [75,76].

Em modelos experimentais, os efeitos da irisina a nível hepático são claros, melhorando o metabolismo glucídico e lipídico. No entanto, em ensaios em humanos, os resultados sobre os níveis de irisina em indivíduos com EHNA em relação aos controlos são muito controversos e o papel da irisina nos hepatócitos humanos ainda está por ser completamente definido [55].

Por exemplo, Shanaki *et al.* demonstraram que os níveis de irisina são significativamente mais baixos em doentes com EHNA comparativamente com indivíduos saudáveis [77]. Em contrapartida, Jiang *et al.* concluíram que a concentração de irisina é mais elevada em doentes com EHNA do que em pessoas saudáveis [78].

Por outro lado, vários estudos relataram que os níveis de irisina são mais elevados em doentes numa fase inicial da doença, comparativamente com doentes em estados mais avançados desta patologia [79]. Tal pode dever-se ao facto de os níveis de irisina aumentarem nos estádios iniciais da doença como um mecanismo compensatório face à acumulação de gordura nos hepatócitos [79]. A partir de um determinado nível de acumulação da gordura, é criada uma resistência dos hepatócitos à ação da irisina, que faz com que os níveis desta estabilizem [79]. Daí as diferenças encontradas nos níveis de irisina em doentes em fases diferentes da EHNA.

### **5.3. Doenças Cardiovasculares**

O músculo cardíaco, enquanto um dos maiores músculos do corpo humano, produz uma quantidade considerável de irisina, superior à produzida pelo músculo esquelético, pelo menos em modelos animais [55,80]. Desta forma, as doenças cardiovasculares, como a doença coronária e o EAM, promovem alterações na secreção de irisina e nos respetivos níveis da mesma, de forma direta, ao danificar os cardiomiócitos, ou indireta, devido às alterações lipídicas associadas a estas patologias [55].

Quer em modelos animais, quer em modelos humanos, verifica-se que os níveis de irisina são mais baixos em indivíduos que sofrem um EAM ou apresentam doença coronária, comparativamente com os controlos [81,82], no entanto existem estudos com resultados contraditórios.

Os níveis de irisina em circulação estão inversamente correlacionados com os fatores de risco para as doenças cardiovasculares, nomeadamente, hiperglicemia, triglicéridos e gordura visceral <sup>[83]</sup>. Por outro lado, um outro estudo constatou que, perante um estilo de vida sedentário, existe uma relação positiva entre os níveis de irisina e a presença de fatores de risco cardiovascular, como a hiperglicemia em jejum <sup>[84]</sup>. Tal pode sugerir que numa fase pré-clínica de doença cardiovascular exista um mecanismo compensatório que leve ao aumento dos níveis de irisina, em indivíduos com reduzida atividade física.

Adicionalmente, existe uma relação inversa entre os níveis de irisina e o processo de aterosclerose, podendo, possivelmente, avaliar-se a evolução deste problema, monitorizando os níveis séricos de irisina <sup>[83]</sup>. Desta forma, a irisina pode potencialmente constituir um marcador cardíaco. Além disso, pode sugerir-se que indivíduos com concentrações séricas de irisina diminuídas têm um risco mais elevado de desenvolver doença coronária.

Um estudo de meta-análise baseado em 741 estudos, que incluiu um total de 876 doentes com doença arterial coronária e 700 controlos demonstrou que os níveis de irisina são 18.10 ng/ml mais baixos em indivíduos com doença cardiovascular, comparativamente com os controlos saudáveis <sup>[85]</sup>.

Adicionalmente, a concentração sérica de irisina diminui gradualmente dentro de 48 horas após a ocorrência de um EAM <sup>[83]</sup>. Em ratos que sofreram EAM, os níveis de irisina aumentam após 8 semanas de natação <sup>[86]</sup>. Os níveis de irisina têm uma relação positiva com a duração do complexo QRS e uma relação negativa com a elevação do segmento ST, creatina fosfoquinase, deposição de colagénio e expressão da caspase-3 <sup>[86]</sup>. Assim, pode concluir-se que o aumento da concentração sérica de irisina induzida pela atividade física pode melhorar a recuperação após EAM.

Em estudos em animais, em que foi administrada irisina recombinante, verificaram-se efeitos positivos a nível cardiovascular, como evicção da apoptose de miócitos afetados pela isquemia e proteção contra aterosclerose via proliferação endotelial <sup>[55]</sup>. Por outro lado, a administração de irisina aumenta a pressão arterial e a contratilidade cardíaca <sup>[83,87]</sup>.

Vários estudos têm demonstrado que a irisina tem um papel importante na prevenção do EAM e na recuperação do miocárdio após enfarte, reduzindo a disfunção cardíaca e a fibrose induzida pelo mesmo e melhorando a função ventricular [83].

Assim, conclui-se que a irisina pode vir a constituir um marcador para doenças cardiovasculares, tendo em conta que os seus níveis séricos variam em função do aparecimento e evolução das mesmas, e também é responsável pelos efeitos benéficos da atividade física na prevenção e tratamento destas patologias, podendo, futuramente, constituir uma forma de suplementação.

#### **5.4. Doença de Alzheimer**

A doença de Alzheimer é uma forma de demência, que resulta da formação de placas senis devido à acumulação da proteína amiloide beta no cérebro. Trata-se de uma doença neurodegenerativa, em que ocorre a morte progressiva de neurónios, levando a uma perda progressiva das funções cognitivas, como a memória, pensamento, concentração, entre outras [88].

Alguns estudos em animais têm avaliado o potencial da irisina enquanto mediador dos efeitos benéficos do exercício físico na função cognitiva, nomeadamente, na prevenção e tratamento de demência, como o Alzheimer [89,90]. A FNDC5 e a irisina foram detetadas no hipotálamo e no líquido cefalorraquidiano, sendo a FNDC5 também encontrada na glia e noutros neurónios em várias regiões cerebrais [88-90].

Lourenço MV, *et al.* demonstraram que os níveis de FNDC5/irisina estão diminuídos no hipocampo e no fluido cefalorraquidiano de modelos animais de Alzheimer [89].

Adicionalmente, verificaram que a administração de irisina glicosilada nestes modelos elimina os defeitos a nível do comportamento e memória causados pela administração dos oligómeros de  $\beta$ -amiloide (usados para induzir esta doença nos ratinhos) [89].

Sabe-se que a prática de exercício físico aumenta a expressão de FNDC5, aumentando os níveis de irisina em circulação, o que também resulta num aumento dos níveis de FNDC5/irisina nos neurónios [88]. O fator neurotrófico derivado do cérebro

(BDNF) é uma neurotrophina envolvida na manutenção da função sináptica e na síntese e sobrevivência de neurónios [88].

O aumento dos níveis neuronais de FNDC5/irisina durante o exercício físico, promove uma maior expressão neuronal de BDNF no hipocampo – região envolvida nas funções de memória e aprendizagem [88].

Um outro estudo, demonstrou que a irisina tem também um papel importante na diferenciação dos neurónios a partir das células estaminais em ratos [91]. Além disso, também bloqueia os danos neuronais promovidos pelo stress oxidativo [92].

Desta forma, a irisina promove uma melhoria na neurogênese, aumenta a sobrevivência dos neurónios e melhora a sinapse, constituindo uma potencial opção terapêutica no tratamento do Alzheimer, uma patologia caracterizada por perda de memória e falência sináptica.

## 5.5. Neoplasias

O papel da irisina na evolução cancerígena tem vindo a ser estudado nos últimos anos, mas os resultados observados até ao momento são ambíguos [58]. Tendo em conta que a obesidade constitui um fator de risco para o desenvolvimento de cancro e a irisina, como visto anteriormente, tem um potencial terapêutico no seu tratamento, alguns cientistas focaram-se em estudar a relação entre a irisina e a carcinogénese [58].

As células cancerígenas têm como propósito a formação de um tumor e a criação de metástases para outros pontos do organismo, através de uma rápida proliferação celular [93]. Desta forma, as células tumorais têm um crescimento acelerado e um elevado metabolismo, produzindo energia sobretudo por respiração anaeróbia [93].

Provatopoulou X, *et al.* constataram que níveis séricos mais elevados de irisina, em mulheres, representam um risco mais baixo de desenvolver cancro da mama [94]. Estudos *in vitro* demonstraram que a irisina consegue suprimir a proliferação, migração e viabilidade tumoral em linhagens de células mamárias cancerígenas [95]. Adicionalmente, indivíduos com cancro da mama têm níveis de irisina reduzidos comparativamente com indivíduos saudáveis [94].

Um outro estudo mostrou que a irisina inibe o crescimento de células pancreáticas cancerígenas em função da dose administrada [96]. Foi também descoberto que a irisina

diminui a proliferação e sobrevivência de células tumorais pulmonares [58] e que indivíduos com cancro renal têm níveis aumentados desta hormona, sugerindo que poderá constituir um marcador para o diagnóstico desta patologia [97].

Por outro lado, verificou-se que a irisina aumenta a proliferação de células tumorais hepáticas, concluindo-se que o efeito benéfico da irisina na carcinogénese depende do tipo e localização do cancro [98].

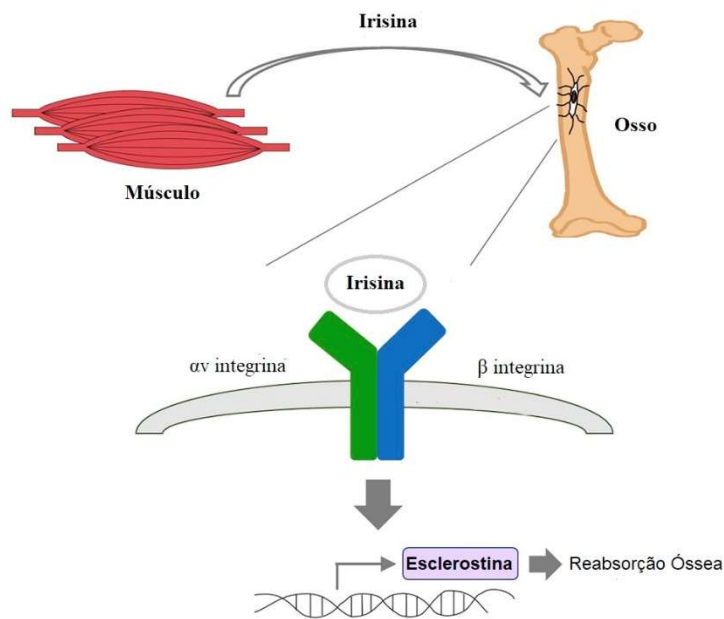
## 5.6. Patologias Ósseas

A osteoporose caracteriza-se pela perda de densidade óssea, aumentando o risco de fratura. Esta patologia aumenta o risco de comorbilidades, compromete a mobilidade e reduz a qualidade de vida [58].

A atividade física tem vários benefícios ao nível da saúde óssea, pois promove a formação óssea, melhorando a densidade óssea e diminuindo o risco de fratura [55]. Como a irisina é produzida em função da atividade física pelo músculo esquelético, pode constituir um elo de ligação entre os músculos e os ossos, que justifique os benefícios do exercício a nível ósseo [99]. Como referido anteriormente, a irisina atua no osso através da ligação a integrinas, sobretudo da família  $\alpha v$  integrinas.

Estudos em ratos demonstraram que a irisina tem como alvo o tecido ósseo e promove o aumento da densidade e força óssea cortical [99]. Adicionalmente, a administração de irisina melhora o processo de diferenciação dos osteoblastos [100].

A irisina contribui também para o aumento dos níveis de esclerostina, uma proteína sintetizada pelos osteócitos que atua nos osteoblastos, inibindo a síntese óssea, contribuindo para a reabsorção e remodelação do osso (Figura 5.3) [60]. Esta hormona protege ainda os osteócitos da apoptose, aumentando a sua sobrevivência, no entanto, o conhecimento sobre este mecanismo ainda precisa de ser aprofundado [60].



**Figura 5.3** – A irisina funciona como um mensageiro entre o músculo e o osso. Pensa-se que a irisina exerça a sua ação no osso através da ligação às  $\alpha v/\beta 5$  integrinas na membrana dos osteócitos, promovendo a síntese de esclerostina, que aumenta a reabsorção óssea e a remodelação do osso (adaptado de [60]).

Um estudo demonstrou que os níveis de irisina aumentam durante o processo de recuperação, após cirurgia para reparar uma fratura óssea [101]. Além disso, fraturas decorrentes de osteoporose, em mulheres na pós-menopausa, estão associadas a níveis reduzidos de irisina [102].

Assim, conclui-se que são necessários mais estudos para melhor compreender os efeitos da irisina a nível ósseo, quer esta possa ser usada como um marcador ósseo ou como terapêutica de patologias, como a osteoporose.

## 6. Conclusão

Apesar da obesidade ser uma temática muito discutida, as terapêuticas, até ao momento, disponíveis ainda são muito limitadas. Desta forma, torna-se imperativa a necessidade de continuar a procurar por novas alternativas, com menor risco de efeitos adversos, que atualmente constituem um dos principais motivos de abandono do tratamento. Como referido anteriormente, a primeira linha terapêutica baseia-se nas alterações de estilos de vida, com foco na alimentação e no exercício físico. Já a terapêutica comportamental surge como uma forma de melhorar a adaptação a um novo

estilo de vida e de compreender e lidar com determinados comportamentos, como a compulsão alimentar.

Quando estas alterações não são suficientes para alcançar a perda de peso pretendida, pode recorrer-se, em determinados casos, à terapêutica farmacológica. No entanto, para as três opções apresentadas existem vários relatos de efeitos adversos maioritariamente a nível gastrointestinal, sobretudo quando há uma ingestão insuficiente de gorduras ou quando o doente salta uma refeição. Assim, é necessário continuar a procurar alternativas mais seguras e eficazes.

Apesar de já existirem vários estudos acerca do potencial terapêutico da irisina em múltiplas patologias, os mecanismos exatos pelos quais esta mioquina atua ainda permanecem desconhecidos. O primeiro passo consiste em identificar o(s) recetor(es) onde esta molécula atua, de forma a descobrir potenciais novos alvos terapêuticos e compreender o seu mecanismo de ação.

Por outro lado, os resultados dos diferentes estudos analisados são, muitas vezes, contraditórios, nomeadamente, quando os níveis de irisina numa determinada patologia se apresentam aumentados num estudo e diminuídos noutra. Assim, é necessário que sejam realizados estudos com amostras maiores da população e estudos de meta-análise que reúnam a informação disponível.

Apesar de já ser conhecido o impacto do exercício físico em certas doenças, a irisina surge como uma forma de justificar os seus efeitos benéficos quer na obesidade, quer noutras patologias, como a diabetes tipo 2 ou a recuperação após EAM.

Assim, para além da possibilidade de a irisina poder vir a constituir, no futuro, uma opção terapêutica no tratamento de diversas patologias, os níveis plasmáticos de irisina também poderão constituir um biomarcador no diagnóstico ou análise da evolução de determinadas patologias, como o cancro renal e as doenças cardiovasculares. Por outro lado, os métodos de quantificação da irisina ainda precisam de ser aprimorados e validados.

Desta forma, conclui-se que pelos estudos analisados, a irisina surge como uma molécula promissora no diagnóstico, evolução e terapêutica de múltiplas patologias, no entanto, são necessários mais estudos para poder sustentar de uma forma mais objetiva esta relação. O primeiro passo consistirá em definir o seu alvo terapêutico.

## Referências Bibliográficas

- [1] World Health Organization. Obesity and Overweight Fact sheet. 2021. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> [acedido em fevereiro de 2022].
- [2] Sérgio A, Correia F, Breda J, Medina JL, *et al.* Programa Nacional de Combate à Obesidade. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2005. Disponível em: <http://1nj5ms2lli5hdggbe3mm7ms5-wpengine.netdna-ssl.com/files/2015/08/Programa-Nacional-de-Combate-%C3%A0-Obesidade.pdf> [acedido em fevereiro de 2022].
- [3] De Lorenzo A, Soldati L, Sarlo F, Calvani M, *et al.* New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(2):681-703.
- [4] Instituto Nacional de Estatística. Inquérito Nacional de Saúde: Há menos fumadores, mas aumentou o consumo arriscado de bebidas alcoólicas - 2019. Lisboa:INE. 2020. Disponível em: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_destaquas&DESTAQUESdest\\_boui=414434213&DESTAQUESmodo=2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaquas&DESTAQUESdest_boui=414434213&DESTAQUESmodo=2) [acedido em outubro de 2022].
- [5] Korta P, Pocheć E, Mazur-Biały. Irisin as a Multifunctional Protein: Implications for Health and Certain Diseases. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(8):485.
- [6] Camolas J, Gregório M, Sousa S, Graça P. Obesidade: otimização da abordagem terapêutica no serviço nacional de saúde. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2017. Disponível em: [https://nutrimento.pt/activeapp/wp-content/uploads/2017/10/Obesidade\\_otimizacao-da-abordagem-terapeutica-no-servi%C3%A7o-nacional-de-saude.pdf](https://nutrimento.pt/activeapp/wp-content/uploads/2017/10/Obesidade_otimizacao-da-abordagem-terapeutica-no-servi%C3%A7o-nacional-de-saude.pdf) [acedido em fevereiro de 2022].
- [7] Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP. 1º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015): Estado de Saúde. Lisboa: INSA IP, 2016. Disponível em: [https://www.apfisio.pt/wp-content/uploads/2018/08/1\\_INSEF\\_relato%C3%B3rio\\_estado-de-saude.pdf](https://www.apfisio.pt/wp-content/uploads/2018/08/1_INSEF_relato%C3%B3rio_estado-de-saude.pdf) [acedido em março de 2022].
- [8] Burkert NT, Rásky É, Großschädl F, Muckenhuber J, Freidl W. The influence of socioeconomic factors on health parameters in overweight and obese adults. *PLoS One.* 2013;8(6): 1-8.
- [9] Wright SM, Aronne LJ. Causes of obesity. *Abdom Imaging.* 2012; 37(5):730-732.
- [10] Wilding, J. Causes of obesity. *Practical Diabetes Int.* 2001; 18(8): 288–291.
- [11] Jiménez E. Obesity: etiologic and pathophysiological analysis. *Endocrinol Nutr.* 2013; 60(1):17-24.
- [12] Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front. Endocrinol.* 2021; 12:706978.

[13] Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2019; 29(5):1028-1044.

[14] Regan Ver, Shah SH. Obesity Genomics and Metabolomics: a Nexus of Cardiometabolic Risk. *Curr Cardiol Rep.* 2020; 22(12):174.

[15] Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nature Rev Genet.* 2022; 23(2):120–133.

[16] van der Valk ES, van den Akker ELT, Savas M, Kleinendorst L, *et al.* A comprehensive diagnostic approach to detect underlying causes of obesity in adults. *vers Rev.* 2019; 20(6):795-804.

[17] Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. Energy balance and obesity. *Circulation.* 2012;126(1):126-32.

[18] World Health Organization. Preventing and Managing the Global Epidemic . 2000]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330> [acedido em março de 2022.

[19] Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell.* 2001;104(4):531-43.

[20] Weigle DS. Pharmacological Therapy of Obesity: Past, Present and Future. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2003; 88(6): 2462-2469.

[21] Veiga L. Obesidade: regulação hormonal. *Saúde & Tecnologia.* 2016;(16):5-15.

[22] Yeung AY, Tadi P. Physiology, Obesity Neurohormonal Appetite And Satiety Control. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

[23] Guyenet SJ, Schwartz MW. Clinical review: Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):745-55.

[24] Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will? *Fertil Steril.* 2017;107(4):833-839.

[25] Pi-Sunyer FX. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res.* 2002; 10 Suppl 2:97S–104S.

[26] Correia PC. Custos Socioeconómicos da Obesidade. Estudo de Caso. Lisboa. XL Curso de Especialização em Administração Hospitalar – Escola Nacional de Saúde Pública. Trabalho final de Especialização em Administração Hospitalar. Universidade Nova de Lisboa; 2013. pp.1-83.

[27] Cecchini M, Vuik S. The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention. Paris: *OECD Publishing.* 2019. Disponível em: <https://www.oecd.org/health/the-heavy-burden-of-obesity-67450d67-en.htm> [acedido em abril de 2022].

[28] Simón A. Terapêutica Farmacológica da Obesidade em Adultos. Boletim do CIM. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos. 2020. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim\\_out\\_dez\\_2020\\_1710574369601a87c83aa6f.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_out_dez_2020_1710574369601a87c83aa6f.pdf) [acedido em maio de 2022].

[29] Lecube A, Freitas P, Monereo S, Souto S, Tinahones F. Consenso ibérico sobre el tratamiento farmacológico de la obesidad en el paciente adulto: Posicionamiento de las Sociedades Española y Portuguesa para el Estudio De la Obesidad (SEEDO-SPEO) 2018. *BMI journal*. 2018; 8.2.4: 2277-2281.

[30] Li MF, Cheung BM. Rise and fall of anti-obesity drugs. *World J Diabetes*. 2011; 2(2):19-23.

[31] European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento (Anexo I). In Xenical: Orlistato. 2008. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xenical-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xenical-epar-product-information_pt.pdf) [acedido a 2 de junho de 2022].

[32] European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento (Anexo I). In Saxenda: Liraglutido. 2019. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_pt.pdf) [acedido a 2 de junho de 2022].

[33] European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento (Anexo I). In Mysimba: Cloridrato de Naltrexona+Cloridrato de Bupropiom. 2020 [acedido a 2 de junho de 2022]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mysimba-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mysimba-epar-product-information_pt.pdf)

[34] Wharton S. Current Perspectives on Long-term Obesity Pharmacotherapy. *Can J Diabetes*. 2016; 40(2):184-91.

[35] Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004; 27(1):155-161.

[36] Tong PCY, Lee ZSK, Sea M, *et al*. The Effect of Orlistat-Induced Weight Loss, Without Concomitant Hypocaloric Diet, on Cardiovascular Risk Factors and Insulin Sensitivity in Young Obese Chinese Subjects With or Without Type 2 Diabetes. *Arch Intern Med*. 2002; 162(21):2428–2435.

[37] Martínez MFJ. Incretinas e incretinomiméticos: actualización en liraglutida, una nueva opción terapéutica para pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Medicina general y de familia*. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG). 2010; 127: 174.

[38] Wadden, T., Hollander, P., Klein, S. *et al*. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes*. 2013; 37: 1443–1451.

[39] Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci Pract.* 2017; 3(1):3-14.

[40] Ruban A, Stoenchev K, Ashrafian H, Teare J. Current treatments for obesity. *Clin Med (Lond).* 2019; 19(3):205-212.

[41] Wiechert M, Holzapfel C. Nutrition Concepts for the Treatment of Obesity in Adults. *Nutrients.* 2021;14(1):169.

[42] Fock KM, Khoo J. Diet and exercise for weight management. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28: 59-63.

[43] SNS24. Guias da saúde: Alimentação Saudável. 2022. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/guia/alimentacao-saudavel/> [acedido em outubro de 2022].

[44] European Food Safety Authority. EFSA Sets European Dietary Reference Values for Nutrient Intakes. 2010 Disponível em: [https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/nda100326\\_2010](https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/nda100326_2010) [acedido em julho de 2022].

[45] European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein. *EFSA Journal.* 2012; 10(2): 2557.

[46] Strychar I. Diet in the management of weight loss. *CMAJ.* 2006;174(1):56-63.

[47] Chao AM, Quigley KM, Wadden TA. Dietary interventions for obesity: clinical and mechanistic findings. *J Clin Invest.* 2021; 131(1):e140065.

[48] Harvard T.H. CHAN. Obesity Prevention Source: Physical Activity . Disponível em: <https://www.hsph.harvard.edu/obesity-prevention-source/obesity-causes/physical-activity-and-obesity/> [acedido em julho de 2022].

[49] Global Recommendations on Physical Activity for Health. Geneva: World Health Organization. 2010. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241599979> [acedido em julho de 2022].

[50] Donnelly JE, Blair SN, Jackicic JM, Manore MM, *et al.* American College of Sports Medicine. ACSM position stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain in adults. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2009;41(2):459–71.

[51] Niemi GM, Rewane A, Algotar AM. Exercise and Fitness Effect On Obesity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

[52] Jacob JJ, Isaac R. Behavioral therapy for management of obesity. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(1):28-32.

[53] Adachi, Y. Behavior Therapy for Obesity. *JMAJ.* 2005; 48(11):539-544.

[54] Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, Busetto L, *et al.* Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric

surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surg Endosc.* 2020;34(6):2332-2358.

[55] Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou ZA, Makras P, *et al.* Irisin in Metabolic Diseases. *Endocrine.* 2018; 59(2):260–274.

[56] Askari H, Rajani SF, Poorebrahim M, Haghi-Aminjan H, *et al.* A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis: An introductory review. *Pharmacol Res.* 2018; 129:44-55.

[57] Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, *et al.* A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463-468.

[58] Waseem R, Shamsi A, Mohammad T, Hassan MI, *et al.* FNDC5/Irisin: Physiology and Pathophysiology. *Molecules.* 2022;27(3):1118.

[59] Jedrychowski MP, Wrann CD, Paulo JA, Gerber KK, *et al.* Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell Metab.* 2015; 22(4):734-740

[60] Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, Vidoni S, *et al.* Irisin mediates effects on bone and fat via  $\alpha V$  integrin receptors. *Cell.* 2018;175(7):1756–1768.

[61] Elizondo-Montemayor L, Mendoza-Lara G, Gutierrez-DelBosque G, Peschard-Franco M, *et al.* Relationship of Circulating Irisin with Body Composition, Physical Activity, and Cardiovascular and Metabolic Disorders in the Pediatric Population. *Int J Mol Sci.* 2018;19(12):3727.

[62] Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, *et al.* Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1518-25.

[63] Yuan Zhang, Rui Li, Yan Meng, Shiwu Li, *et al.* Irisin Stimulates Browning of White Adipocytes Through Mitogen-Activated Protein Kinase p38 MAP Kinase and ERK MAP Kinase Signaling. *Diabetes* 1. 2014;63(2): 514–525.

[64] Grygiel-Gorniak B, Puszczewicz M. A review on irisin, a new protagonist that mediates muscle-adipose-bone-neuron connectivity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21(20):4687–93.

[65] Arhire LI, Mihalache L, Covasa M. Irisin: A Hope in Understanding and Managing Obesity and Metabolic Syndrome. *Front. Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10:524.

[66] Bonfante ILP, Chacon-Mikahil MPT, Brunelli DT, Gaspari AF, Duft RG, Oliveira AG, *et al.* Obese with higher FNDC5/Irisin levels have a better metabolic profile, lower lipopolysaccharide levels and type 2 diabetes risk. *Arch Endocrinol Metab.* 2017; 61(6):524–533.

[67] Shim YS, Kang MJ, Yang S, Hwang IT. Irisin is a biomarker for metabolic syndrome in prepubertal children. *Endocr J.* 2018; 65(1):23–31.

[68] Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, *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.

[69] Ansari S, Djalali M, Mohammadzadeh HN, Mazaherioun M, *et al.* The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation on serum irisin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Endocrinol Metab*. 2017; 15:e40614.

[70] Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, *et al.* Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(6):324-337.

[71] Natalicchio A, Marrano N, Biondi G, Spagnuolo R, *et al.* The Myokine Irisin Is Released in Response to Saturated Fatty Acids and Promotes Pancreatic  $\beta$ -Cell Survival and Insulin Secretion. *Diabetes*. 2017;66(11):2849-2856.

[72] Mo L, Shen J, Liu Q, *et al.* Irisin Is Regulated by CAR in Liver and Is a Mediator of Hepatic Glucose and Lipid Metabolism. *Mol Endocrinol*. 2016;30(5):533-542.

[73] Lv J, Pan Y, Li X, Cheng D, *et al.* Study on the distribution and elimination of the new hormone irisin in vivo: new discoveries regarding irisin. *Horm Metab Res*. 2015;47(8):591-5.

[74] Park MJ, Kim DI, Choi JH, Heo YR, Park SH. New role of irisin in hepatocytes: The protective effect of hepatic steatosis in vitro. *Cell Signal*. 2015;27(9):1831-1839.

[75] So WY, Leung PS. Irisin Ameliorates hepatic glucose/lipid metabolism and enhances cell survival in insulin-resistant human HepG2 cells through adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2016; 78:237–247.

[76] Tang H, Yu R, Liu S, Huwatibieke B, *et al.* Irisin inhibits hepatic cholesterol synthesis via AMPK-SREBP2 signaling. *EBioMedicine*. 2016; 6:139–148.

[77] Shanaki M, Moradi N, Emamgholipour S, Fadaei R, Poustchi H. Lower circulating irisin is associated with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11 Suppl 1:S467-S472.

[78] Jiang Q, Yan P, Yang Y, Dai S, Luo Y. Correlation between irisin level and insulin resistance in patients with fatty liver disease. *Modem Practical Medicine*. 2017;29(11):1440–1441.

[79] Hu J, Ke Y, Wu F, Liu S, *et al.* Circulating Irisin Levels in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2020; 2020:8818191.

[80] Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, *et al.* Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides*. 2014; 52:68-73.

[81] Anastasilakis AD, Koulaxis D, Kefala N, Polyzos SA, *et al.* Circulating irisin levels are lower in patients with either stable coronary artery disease (CAD) or myocardial infarction (MI) versus healthy controls, whereas follistatin and activin A levels are higher and can discriminate MI from CAD with similar to CK-MB accuracy. *Metabolism*. 2017; 73:1-8.

[82] Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, *et al.* Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction. *Peptides*. 2014; 55:85-91.

[83] Ma C, Ding H, Deng Y, Liu H, *et al.* Irisin: A New Code Uncover the Relationship of Skeletal Muscle and Cardiovascular Health During Exercise. *Front Physiol*. 2021; 12:620608.

[84] Moreno M, Moreno-Navarrete JM, Serrano M, Ortega F, *et al.* Circulating irisin levels are positively associated with metabolic risk factors in sedentary subjects. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124100.

[85] Guo W, Zhang B, Wang X. Lower irisin levels in coronary artery disease: a meta-analysis. *Minerva Endocrinol*. 2020;45(1):61-69.

[86] Bashar SM, Samir El-Sherbeiny SM, Boraie MZ. Correlation between the blood level of irisin and the severity of acute myocardial infarction in exercise-trained rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018;30(1):59-71.

[87] Zhang W, Chang L, Zhang C, *et al.* Central and peripheral irisin differentially regulate blood pressure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015; 29(2):121-127.

[88] Kim OY, Song J. The Role of Irisin in Alzheimer's Disease. *J Clin Med*. 2018;7(11):407.

[89] Lourenco MV, Frozza RL, de Freitas GB, *et al.* Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat Med*. 2019;25(1):165-175.

[90] Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, *et al.* Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 pathway. *Cell Metabolism*. 2013; 18(5):649–659.

[91] Hashemi MS, Ghaedi K, Salamian A, Karbalaie K, *et al.* Fndc5 knockdown significantly decreased neural differentiation rate of mouse embryonic stem cells. *Neuroscience*. 2013; 231:296-304.

[92] Li DJ, Li YH, Yuan HB, Qu LF, Wang P. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metab. Clin. Exp*. 2017; 68:31–42.

[93] Pinkowska A, Podhorska-Okolów M, Dzięgiel P, Nowińska K. The Role of Irisin in Cancer Disease. *Cells*. 2021;10(6):1479.

[94] Provatopoulou X, Georgiou GP, Kalogera E, Kalles V, *et al.* Serum irisin levels are lower in patients with breast cancer: Association with disease diagnosis and tumor characteristics. *BMC Cancer*. 2015; 15:898.

[95] Gannon NP, Vaughan RA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, Trujillo KA. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. *Int J Cancer*. 2015; 136(4):E197-202.

[96] Liu J, Song N, Huang Y, Chen Y. Irisin inhibits pancreatic cancer cell growth via the AMPK-mTOR pathway. *Sci Rep*. 2018;8(1):15247.

[97] Altay DU, Keha EE, Karagüzel E, Menteşe A, *et al*. The Diagnostic Value of FNDC5/Irisin in Renal Cell Cancer. *Int Braz J Urol*. 2018; 44(4):734-739.

[98] Shi G, Tang N, Qiu J, Zhang D, *et al*. Irisin stimulates cell proliferation and invasion by targeting the PI3K/AKT pathway in human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 493(1):585-591.

[99] Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, Pignataro P, *et al*. The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(39):12157-62.

[100] Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, Oranger A, *et al*. Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro. *Int J Endocrinol*. 2014; 2014:902186.

[101] Serbest S, Tiftikçi U, Tosun HB, Kısa Ü. The Irisin Hormone Profile and Expression in Human Bone Tissue in the Bone Healing Process in Patients. *Med Sci Monit*. 2017;23:4278-4283.

[102] Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Gkiomisi A, *et al*. Circulating irisin is associated with osteoporotic fractures in postmenopausal women with low bone mass but is not affected by either teriparatide or denosumab treatment for 3 months. *Osteoporos Int*. 2014; 25(5):1633-42.