

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
FACULDADE DE NUTRIÇÃO EMÍLIA DE JESUS FERREIRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO

**IRISINA E SUA ATUAÇÃO NA OBESIDADE E EM DISTÚRBIOS
CARDIOMETABÓLICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

JORGE PINHO

Niterói
2020

JORGE PINHO

**IRISINA E SUA ATUAÇÃO NA OBESIDADE E EM DISTÚRBIOS
CARDIOMETABÓLICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Orientadora:

Prof.^a Dr.^a Andréa Cardoso de Matos

Co orientador:

Prof.^oDr.^o Sérgio Girão Barroso

Niterói

2020

Ficha catalográfica automática - SDC/BNO
Gerada com informações fornecidas pelo autor

P654i Pinho jr, Jorge da Silva
Irisina e sua atuação na obesidade e em distúrbios
cardiometabólicos: uma revisão sistemática. / Jorge da
Silva Pinho jr ; Andrea Cardoso de Matos, orientadora ;
Sérgio Girão Barroso, coorientadora. Niterói, 2021.
52 f. : il.

Dissertação (mestrado)-Universidade Federal Fluminense,
Niterói, 2021.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22409/PPGCN.2021.m.14530259790>

1. Irisina. 2. Obesidade. 3. Doença Cardiovascular. 4.
Diabetes. 5. Produção intelectual. I. Cardoso de Matos,
Andrea, orientadora. II. Girão Barroso, Sérgio,
coorientador . III. Universidade Federal Fluminense.
Faculdade de Nutrição. IV. Título.

CDD -

Bibliotecário responsável: Debora do Nascimento - CRB7/6368

JORGE PINHO

**IRISINA E SUA ATUAÇÃO NA OBESIDADE E EM DISTÚRBIOS
CARDIOMETABÓLICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós Graduação em Ciências da Nutrição
da Universidade Federal Fluminense como
requisito à obtenção do título de Mestre
em Ciências da Nutrição

BANCA EXAMINADORA

Prof Drº Sérgio Girão Barroso

Prof Drª Sabrina Pereira da Cruz

Prof Drª Renata Frauches

Niterói

2020

RESUMO

A presente revisão sistemática tem como objetivo avaliar a relação entre os níveis séricos de irisina e seus efeitos para indivíduos com obesidade e que apresentem distúrbios cardiometabólicos nos últimos 10 anos. A irisina é uma proteína proveniente da quebra da proteína fibronectina tipo III de domínio-contendo 5 OU fibronectina tipo III contendo a proteína 5 (FNDC5). É produzida e secretada no tecido muscular, principalmente durante a prática de exercício físico. O estudo analisou artigos publicados entre os anos 2010 a 2020 e foram incluídos os estudos observacionais e ensaios clínicos, e excluídos os artigos de revisão, carta ao autor, artigos que tratassem apenas de indivíduos saudáveis, estudos experimentais e artigos que tratassem de outras doenças além de doenças cardiovasculares. Foi observado que, apesar de haverem poucos estudos, o padrão alimentar está associado ao aumento da secreção de irisina através de modulação do gene precursor da proteína FNDC5. Os estudos analisados apontaram uma relação limitada entre as concentrações plasmáticas de irisina e a homeostase da glicose sanguínea em pacientes com sobrepeso e obesidade. Existe uma relação entre as concentrações séricas de irisina e o surgimento ou agravamento de distúrbios cardiovasculares, porém apesar de algumas controvérsias, a maioria dos artigos analisados demonstra um papel importante da ação da irisina nesses distúrbios, podendo ser considerada até um marcador para eles. Conclui-se então que os níveis séricos de irisina apresentam um papel importante na prevenção de doenças associadas à obesidade e aos distúrbios cardiometabólicos.

Palavras-chave: Irisina, Doença cardiovascular, Obesidade, hipertensão, diabetes.

ABSTRACT

This systematic review aims to assess the relation between irisin serum levels and its effects for obese individuals with cardiometabolic disorders in the last 10 years. Irisin is a protein derived from the cleavage of domain-containing type III fibronectin 5 protein OR type III fibronectin containing protein 5 (FNDC5). It is produced and secreted in muscle tissue, especially during physical exercise. The study analyzed papers published from 2010 to 2020, included observational studies and clinical trials, excluding reviews, letters to the author, study only with healthy individuals, experimental studies and studies that deal with other diseases besides cardiovascular diseases. It was observed although scarce studies, dietary pattern is associated with increased secretion of irisin through FNDC5 protein precursor gene modulation. The analyzed studies showed a limited relation between serum concentrations of irisin and blood glucose homeostasis in overweight and obese patients. There is a relation among serum irisin concentrations and onset or worsening of cardiovascular disorders, however despite some controversies, most of the studies analyzed demonstrate an important role of irisins activity in these disorders, and can even be considered as a marker for them. In conclusion, irisin serum concentration plays an important role in the prevention of diseases associated with obesity and cardiometabolic disorders.

Key-words: Irisin, Cardiovascular Disease, Obesity, hypertension, diabetes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de triagem e seleção dos artigos.

Figura 2. Avaliação do risco de viés em estudos observacionais de acordo com a ferramenta *Cochrane ACROBAT-NRSI*.

Figura 3. Avaliação do risco de viés em estudos de intervenção de acordo com a ferramenta *Cochrane Risk of Bias - ROB*.

ANEXOS

Anexo 1. Tabela de características dos estudos avaliados (Tabela PICOS).

Anexo 2. Tabela de avaliação de risco de viés segundo a ferramenta *Cochrane ACROBAT-NRSI*.

Anexo 3. Tabela de avaliação de risco de viés segundo a ferramenta *Cochrane Risk of Bias* - *ROB*.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADP - Adenosina difosfato

ATP - Adenosina trifosfato

AVC - Acidente vascular cerebral

DAC - Doenças arterial coronariana

DASH - *Dietary approaches to stop hypertension*

DCNT - Doença crônica não transmissível

DCV - Doenças Cardiovasculares

DHA - Ácido graxo docosahexaenoico

DM - Diabetes *Mellitus*

DM2 - Diabetes *Mellitus* tipo 2

EPA - Ácido graxo eicosapentaenoico

FNDC5 - *Fibronectin type III domain-containing 5*

GLUT 4 - Transportador de glicose 4

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HVE - Hipertrofia ventricular esquerda

IMC - Índice de massa corporal

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCG1 α - *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator1-alfa*

UCP1 - *Uncoupling protein 1*

SUMÁRIO

1.	Introdução	p.10
2.	Revisão Bibliográfica	p.12
2.1.	Obesidade	p.12
2.2.	Obesidade e doença cardiovascular	p.13
2.3.	Irisina	p.15
2.4.	Obesidade, tecido adiposo e Irisina	p.16
2.5.	Irisina e sua relação com a composição corporal	p.17
2.6.	Irisina e doença cardiovascular	p.18
3.	Justificativa	p.20
4.	Questão de pesquisa	p.21
5.	Objetivos	p.22
5.1.	Objetivo geral	p.22
5.2.	Objetivos específicos	p.22
6.	Materiais e métodos	p.23
6.1.	Definição do objeto do estudo	p.23
6.2.	Busca de estudos e critérios de elegibilidade	p.23
6.3.	Desfechos primários e secundários	p.24
6.4.	Extração de dados	p.24
6.5.	Avaliação de riscos e vieses	p.24
7.	Resultados	p.26
7.1.	Características dos estudos	p.26
7.2.	Avaliação do risco de viés	p.27
8.	Discussão	p.29
9.	Conclusão	p.33
10.	Referências	p.34
11.	Anexos	p.43

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a obesidade já é considerada o distúrbio nutricional e metabólico mais prevalente no mundo, tendo uma alta prevalência de obesidade e também de sobrepeso entre adultos jovens em muitos países, incluindo o Brasil (IBGE, 2015; WHO, 2000).

A obesidade é definida como uma doença metabólica e neuroendócrina, resultado da interface entre o ambiente obesogênico e a predisposição genética como fator intrínseco (MARQUES-LOPES *et al.*, 2004). Favorece a ocorrência de doenças cardiovasculares (DCV), pois além de elevar a pressão arterial e a concentração de colesterol, promove aumento na resistência insulínica, dificultando a captação e utilização de glicose. Desta forma, as alterações metabólicas consequentes contribuem para o aparecimento e agravamento de doenças crônicas não transmissíveis (LIMA & GLANER, 2006).

O excesso de peso está ligado ao risco do desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* (DM) tipo 2, dislipidemias e alguns tipos de cânceres (SOCERJ, 2017).

Acredita-se que a irisina possa estar envolvida na modulação do tecido adiposo humano, atuando na alteração das características primárias do tecido adiposo branco, levando a apresentar funções similares às do tecido adiposo marrom, um tipo de tecido adiposo de qualidade metabólica diversa e inversamente associado ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (PANATI *et al.*, 2016).

Estudos recentes mostram que o aumento das concentrações plasmáticas de irisina está relacionada com a redução do conteúdo de triglicerídeos dos hepatócitos, retardando o agravamento de hepatopatias, bem como com a redução da sensibilidade à insulina e a melhora do metabolismo da glicose e de lipídios, auxiliando na regulação metabólica (CHEN *et al.*, 2015; SANCHIS-GOMAR & PEREZ-QUILIS, 2014).

A irisina estimula a expressão da proteína desacopladora 1 (UCP1), que estimula a termogênese, podendo levar ao aumento do gasto energético e auxiliar na redução do peso corporal, atuando na modificação da composição corporal, e na regulação do metabolismo (GAMAS *et al.*, 2015; DE SOUZA ROCHA *et al.*, 2016.). Dessa forma,

pode atuar também na prevenção e no retardo do desenvolvimento de distúrbios metabólicos e doenças cardiovasculares.

Isso posto, o objetivo deste estudo é examinar sistematicamente a literatura e avaliar o efeito da irisina sobre a obesidade e seu possível impacto nos distúrbios cardiometabólicos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 OBESIDADE

A obesidade é caracterizada, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como excesso de peso que afeta a saúde, decorrente do consumo excessivo de calorias e gasto energético insuficiente que acarreta maior risco de desenvolver diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemias, DCV, aumentando a carga global de doença e diminuindo a expectativa de vida (WHO, 2000).

Apesar de a obesidade ser comumente causada pelo desbalanço entre a energia consumida e o gasto calórico, sua etiologia é complexa e inclui fatores genéticos, fisiológicos, ambientais, sociais, econômicos e até mesmo políticos, uma vez que, interagem em diferentes graus contribuindo para o seu desenvolvimento (WRIGHT & ARONNE, 2012).

Transformações econômicas, sociais, sanitárias e culturais aliadas ao crescente urbanismo e dificuldade à mobilidade social vêm transformando o perfil da população brasileira em um grande número de obesos. Atualmente o Brasil ocupa o quinto lugar entre os países com maior prevalência de obesidade, o quadro já é visto como epidêmico. A obesidade está associada a enfermidades cardiovasculares como: HAS, DAC, DM tipo dois, dislipidemia e a alguns tipos de cânceres (SOCERJ, 2017).

Em 2008 estimou-se que cerca de meio bilhão de indivíduos com mais de 20 anos eram obesos. Em todo o mundo, 2,8 milhões de pessoas morrem a cada ano, resultado do sobrepeso e obesidade. Ao redor do mundo, a prevalência de obesidade dobrou entre 1980 e 2014. Em 2014, mais de 1,9 bilhões de pessoas com 18 anos ou mais foi sobrepeso. Destes, 600 milhões foram obesos, sendo 13% da população adulta mundial (11% de homens e 15% de mulheres) (WHO, 2013). Estima-se que em 2030 57,8% da população terá sobrepeso ou obesidade (KELLY *et al.*, 2008).

Indivíduos com sobrepeso ou obesidade possuem risco aumentado de desenvolver doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral isquêmico e DM tipo 2, devido aos efeitos metabólicos adversos sobre a pressão arterial, glicemia e colesterol. Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia a mortalidade mundial devido às consequências do sobrepeso e obesidade chega a 2,8 milhões de pessoas

por ano. Além do mais, o excesso de peso é responsável por 44% do diabetes e 23% da cardiopatia isquêmica (ABESO, 2016).

Estudos mostraram uma forte associação entre o excesso de peso e a alta taxa de morbimortalidade na vida adulta por DCV. A adiposidade tanto na idade adulta quanto na adolescência tem forte influência sobre a estrutura e função do coração, acarretando hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) (WILLENS *et al.*, 2007; IACOBELLIS & WILLENS, 2009). O excesso de peso foi também demonstrado ser o principal fator associado com calcificação da artéria coronária no estudo *MUSCATINE* em adultos jovens. (RAJ, 2012).

A distribuição anatômica de gordura é reconhecida como um determinante do risco de complicações associadas com a obesidade (PALOMER *et al.*, 2005). No entanto, o aumento da adiposidade visceral está associado a um maior risco de complicações metabólicas e cardiovasculares do que o aumento da adiposidade subcutânea (OUCHI *et al.*, 2003; HEREDIA *et al.*, 2004).

2.2 OBESIDADE E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Segundo a OMS, existe um crescimento na prevalência de obesidade. Estudos demonstram que mesmo com a atuação de setores da saúde no tratamento e prevenção da doença, o aumento da prevalência permanece em dimensões epidêmicas. Esse aumento se torna preocupante visto que a obesidade favorece o surgimento e agravamento de DCV, levando ao aumento da pressão arterial e dificultando a captação de glicose (CORNIER *et al.*, 2011; WHO, 2013; BASTIEN *et al.*, 2014).

A fisiopatologia que envolve a obesidade e as DCV estão relacionadas principalmente com o potencial inflamatório da própria obesidade. Essa inflamação geralmente é decorrente de uma variedade de fatores, como liberação de adipocinas inflamatórias, excesso de gordura visceral, dificuldade na captação de glicose - podendo levar a resistência a insulina - distúrbios metabólicos, dislipidemia e hipertensão. (BASTIEN *et al.*, 2014).

Existem diversos estudos que corroboram a relação entre a obesidade e o excesso de tecido adiposo na saúde cardiovascular (GRUSON *et al.*, 2010; STRAZZULLO *et al.*, 2010; HU *et al.*, 2007; SONG *et al.*, 2004). Tanto a obesidade abdominal como a global estão associadas com o risco acidente vascular cerebral (AVC), doença arterial coronariana (DAC), com aumento da mortalidade geral e após eventos cardiovasculares (GRUSON *et al.*, 2010; STRAZZULLO *et al.*, 2010).

Para o diagnóstico de obesidade, o índice de massa corporal (IMC), ainda é o método mais utilizado, porém apresenta limitações para determinação de risco cardiovascular, por se determinar uma estimativa de massa corporal total, não compartimentalizada. Existem outros índices de adiposidade, como os que estimam a adiposidade visceral, que utilizam parâmetros como perímetro da cintura/quadril em suas predições, que devem ser considerados para determinar o aumento no risco de distúrbios cardiometabólicos. (BASTIEN *et al.*, 2014).

Embora vários estudos afirmem que a maior causa da obesidade pode estar relacionada uma ingestão alimentar desequilibrada, ela se trata de uma doença metabólica e neuroendócrina, resultado da interface do ambiente obesogênico e da predisposição genética como fator intrínseco (CHURCH *et al.*, 2011; FAIENZA *et al.*, 2016).

Indivíduos obesos, por apresentarem excesso de tecido adiposo, sofrem de um processo inflamatório anormal, devido ao desequilíbrio na produção de citocinas inflamatórias relacionadas com o desenvolvimento de DCV e vários tipos específicos de câncer (LAVIE *et al.*, 2014; DIXON *et al.*, 2014).

Estudos observaram que pacientes com DCV que também apresentavam sobrepeso e obesidade grau I, obtiveram desfechos melhores ao avaliar mortalidade total e cardiovascular quando comparados com indivíduos de IMC normal (COUTINHO *et al.*, 2011; IKEDA *et al.*, 2011). Mesmo não apresentando adesão a mudança no estilo de vida, os pacientes cardíacos com excesso de peso podem ter um prognóstico melhor quando comparados com cardiopatas considerados eutróficos (HAMER *et al.*, 2013). Isso pode ser explicado pela distribuição do tecido adiposo (BRITTON *et al.*, 2011; BAYS, 2011). Logo, a distribuição da gordura está diretamente relacionada ao

aumento dos fatores de risco dos cardiopatas, podendo agravar doenças como a hipertensão, hiperglicemia, dislipidemia e resistência à insulina (BASTIEN *et al.*, 2014).

De acordo com o *American Heart Association* (2011) a obesidade abdominal, pode estar associada com infarto, DAC, mortalidade geral, independentemente de outros fatores de risco cardíacos (ROGER *et al.*, 2012). Esse excesso de gordura abdominal ou visceral pode estar diretamente envolvido em distúrbios metabólicos e cardiovasculares e resistência à insulina (BRITTON *et al.*, 2011; ZHANG *et al.*, 2013).

Bastien e colaboradores, em 2014, observaram que apesar do valor de IMC, a gordura visceral está relacionada com anormalidades diabetogênicas e aterogênicas, tais como: resistência à insulina, aumento nos níveis séricos de triglicérides apolipoproteínas B, dislipidemia aterogênica (BASTIEN *et al.*, 2014).

2.3 IRISINA

A irisina é uma miocina nova, descrita pela primeira vez em 2012, como um hormônio produzido no músculo. É regulada pela PGC1 α (do inglês, *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator1-alfa*) é um coativador transcricional que participa de muitos processos biológicos relacionados ao metabolismo energético), induzida pela ação da atividade física no músculo. Quando estimulada, a PGC1 α , estimula a produção do gene FNDC5, precursor da proteína FNDC5 que é quebrada em irisina e liberada na corrente sanguínea. (BOSTRÖM *et al.* 2012)

Em humanos, é expressa principalmente no músculo esquelético e em órgãos compostos por tecido muscular. Estudos demonstram uma relação direta entre o aumento da atividade física e o aumento dos níveis de irisina. Além do tecido muscular, existem dados que demonstram a produção de irisina no tecido adiposo, apesar de essa produção ser 100-200 vezes menor do que a do tecido muscular. (BOSTRÖM *et al.*, 2012; SCHUMACHER *et al.*, 2013)

A atuação da irisina se dá por meio do amareloamento (*browning*) do tecido adiposo branco, o aumento da expressão da UCP1 no tecido adiposo, que pode auxiliar no aumento do gasto energético levando a uma melhora no metabolismo e uma leve perda de peso. Estudos experimentais demonstram a sua atuação em mecanismos

reguladores de glicose e reguladores de peso. Estudos demonstram correlação positiva entre os níveis de irisina e parâmetros antropométricos, idade e massa muscular, e demonstram uma relação também com o IMC. (HUH *et al.*, 2012; PERAKAKIS *et al.*, 2017).

2.4 OBESIDADE, TECIDO ADIPOSEO E IRISINA

O tecido adiposo é conhecido por ser o reservatório energético do organismo. Os mamíferos apresentam dois tipos de este tecido, o branco, comum em diversos animais e o marrom, presente somente nos mamíferos, ambos com diferentes atividades metabólicas. No tecido adiposo branco se encontra o triacilglicerol. Em 1968, Salans e colaboradores descrevem a relação entre o tecido adiposo branco armazenado, o tamanho dos adipócitos e alterações metabólicas. O tecido adiposo marrom começou a ser descrito em alguns mamíferos em 1551, porém apenas no último século se percebeu que ele está presente em todos os mamíferos, como fator evolucionário (SALANS *et al.*, 1968; CANNON & NEDERGAARD, 2004).

É importante ressaltar que o tecido adiposo marrom exerce uma função metabólica e termogênica, através da expressão da UCP1 ou termogenina, uma proteína mitocondrial que atua no aumento da termogênese (geração de calor), levando a um aumento do gasto energético. Além disso, existem estudos que sugerem a relação entre o tecido adiposo marrom e uma função antiobesidade, atuando em disfunções metabólicas (ROTHWELL & STOCK, 1979; VIRTANEN *et al.*, 2009).

No adipócito marrom estão presentes mitocôndrias que apresentam uma grande quantidade de UCP1, responsável pela geração de energia e termogênese. A mitocôndria presente nesse tipo de tecido apresenta uma taxa de respiração maior que mitocôndrias de outros tecidos, ou seja, são capazes de atuar na presença de substratos oxidáveis mesmo na ausência de ADP, isso ocorre devido a atuação desacopladora da UCP1 na permeabilidade de prótons na membrana. Apesar de não ser comprovado, autores sugerem que os ácidos graxos ou derivados podem estar envolvidos na ativação da UCP1, levantando a teoria de que a própria lipólise desencadearia um processo de ativação da proteína. Atualmente existem três teorias

de como o ácido graxo agiria nessa ativação, podem agir como reguladores alostéricos, como cofatores ou como transportadores de prótons (CANNON & NEDERGAARD, 2004; VIRTANEN *et al.*, 2009).

Existem fatores genéticos, como a expressão de PGC1 α , que atuam na regulação da diferenciação do fenótipo do adipócito. O PGC1 α está envolvido na regulação da biogênese mitocondrial, metabolismo oxidativo e termogênese. Xu e colaboradores, em 2011, desenvolveram um estudo experimental onde demonstram que a atividade física pode induzir a geração de novos adipócitos marrons, atuando na fase de diferenciação dos pré-adipócitos, aumentando também a expressão de UCP1, e em 2012, Boström e colaboradores, desenvolveram um estudo que corrobora esses resultados, demonstrando que o exercício físico gera efeitos mediados pela PGC1 α , estimulando o aumento da expressão do gene FNDC5 (CEREIJO, GIRALT & VILLARROYA, 2015; XU *et al.*, 2011; BOSTRÖM *et al.*, 2012).

A FNDC5 é clivada na membrana celular e se torna uma miocina chamada irisina, que então é liberada no sangue. Essa miocina, liberada durante o exercício físico, atua como hormônio que age sobre o tecido adiposo branco, causando um efeito chamado de *browning*, onde os adipócitos brancos se tornam o que os autores classificam de adipócitos bege, que tem como característica a capacidade de produção de UCP1, atuando de forma similar aos adipócitos marrons, logo, a conversão dessas células pode auxiliar no aumento da termogênese, do gasto energético, levando a uma possível redução de peso, regulação da homeostase de glicose e diminuição da resistência à insulina (BOSTRÖM *et al.* 2012, HUH *et al.*, 2012).

2.5 IRISINA E SUA RELAÇÃO COM A COMPOSIÇÃO CORPORAL

O aumento das concentrações plasmáticas de irisina está amplamente associado ao exercício físico, e acredita-se que a mesma possa estar envolvida na modulação do tecido adiposo humano, atuando na conversão de tecido adiposo branco para tecido adiposo marrom, um tipo de tecido adiposo de qualidade metabólica diferente e inversamente associado ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (PANATI *et al.*, 2016).

A irisina age como precursora da UCP1, que estimula a termogênese, podendo levar ao aumento do gasto energético e auxiliar na redução do peso corporal, atuando na modificação da composição corporal, e na regulação do metabolismo (GAMAS *et al.*, 2015; DE SOUZA ROCHA *et al.*, 2016.).

A irisina também tem sido observada em pacientes com doença renal, onde segundo Lee, 2015 os níveis séricos de irisina são significativamente menores em pacientes que realizavam diálise peritoneal comparado ao grupo controle. Além disso, os níveis séricos estão significativamente associados a sarcopenia e aterosclerose carotídea em pacientes que realizam diálise peritoneal. (LEE, 2015)

Assim como o exercício físico, o padrão alimentar também está relacionado com o aumento da secreção de irisina através de modulação genética. Segundo Leisher e colaboradores (2016) o aumento no consumo de alimentos ricos em polifenóis, como a quercetina e o resveratrol, pode estar associada com a modulação do gene precursor da FNDC5, levando também ao aumento da secreção de irisina.

Dessa forma, pode atuar também na prevenção e no retardo do desenvolvimento de distúrbios metabólicos e doenças cardiovasculares.

2.6 IRISINA E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Na literatura discute-se a hipótese relacionando a irisina com o perfil lipídico, mas precisamente com o metabolismo do HDL-c, onde os baixos níveis do HDL-c sinalizaria um *feedback* para os miócitos, estimulando a secreção de irisina afim de tentar reparar esse metabolismo alterado (PANAGIOTOU *et al.*, 2014; LETHI *et al.*, 2013). Alguns estudos corroboram com a hipótese, demonstrando que a irisina pode estar diretamente relacionada ao perfil lipídico, onde o HDL-c seria um dos parâmetros críticos que afetam diretamente os níveis de irisina (LOPEZ-LEGARREA *et al.*, 2014; PERAKAKIS *et al.*, 2017; REINEHR *et al.*, 2015).

Apesar da relação dos níveis de irisina com o perfil lipídico, Bensmaine e colaboradores (2019), demonstram através de um estudo com indivíduos obesos e indivíduos que apresentam lipodistrofia, que não existe uma relação significativa entre a gordura corporal total e os níveis de irisina, desta forma, a distribuição de gordura corporal não influenciaria na secreção do hormônio. Ao mesmo tempo, o mesmo

estudo demonstra uma correlação significativa entre os níveis de irisina e o percentual de massa magra (BENSMAÏNE *et al.*, 2019).

Outros estudos mostram que o aumento das concentrações plasmáticas de irisina está relacionada com a redução do conteúdo de triglicérides dos hepatócitos, retardando o agravamento de hepatopatias, bem como com a redução da sensibilidade à insulina e a melhora do metabolismo da glicose e de lipídios, auxiliando na regulação metabólica (CHEN *et al.*, 2015; SANCHIS-GOMAR & PEREZ-QUILIS, 2014).

Segundo Erol e colaboradores (2016), as concentrações séricas de irisina também podem estar inversamente relacionadas ao desenvolvimento de diabetes gestacional, de modo que seus níveis plasmáticos podem funcionar como um possível biomarcador do aparecimento da doença (EROL, *et al.* 2016).

Em 2019, Khorasani e colaboradores demonstraram que pacientes diabéticos diagnosticados com alguma disfunção cardiovascular apresentam uma redução nos níveis plasmáticos de irisina. Concomitantemente, Korkmaz e colaboradores (2019) apontaram uma relação limitada entre as concentrações plasmáticas de irisina e a homeostase da glicose sanguínea em pacientes com sobrepeso e obesidade. Estes estudos indicam que a irisina pode atuar na prevenção de alguns fatores de risco e/ou agravamento de DCV, mas não intervém diretamente como tratamento. A sua ação pode ocorrer de forma indireta já que o aumento das suas concentrações plasmáticas está relacionado a prática de atividades físicas e a um padrão alimentar saudável (KHORASANI, *et al.* 2019; KORKMAZ, *et al.* 2019).

Blüher e colaboradores, em 2014, realizaram um estudo de intervenção onde observaram que através na mudança do estilo de vida, principalmente alimentação, associados à atividade física, foram capazes de aumentar os níveis séricos de irisina, observando uma relação entre esse aumento e a insulina de jejum, assim como com a redução da resistência de insulina (BLÜHER, *et al.* 2014).

Tendo em vista o aumento na incidência de sobrepeso e obesidade na população, bem como o aumento na incidência de doenças cardiovasculares, é necessária uma análise e integração dos estudos sobre a atuação da irisina nessas doenças.

3. JUSTIFICATIVA

Considerando o aumento progressivo da prevalência da obesidade no mundo e diante do cenário pandêmico de morbimortalidade cardiovascular e da importância clínica das alterações cardiometabólicas que a atuação da irisina pode estar relacionada, sugere-se uma análise da literatura dos últimos anos a fim de conhecer o papel deste hormônio sobre o tecido adiposo e as DCV, visando também identificar evidências que poderão auxiliar no tratamento destas enfermidades.

4. QUESTÃO DA PESQUISA

Quais são os efeitos da irisina nas alterações cardiometabólicas em indivíduos obesos com fator de risco de DCV?

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo geral

Este estudo teve como objetivo identificar, obter e analisar estudos que demonstrem o efeito da irisina nas alterações cardiometabólicas em indivíduos obesos com fatores de risco para DCV.

5.2 Objetivos específicos

Em relação a irisina na literatura:

- a. Analisar os níveis séricos e em tecido adiposo em indivíduos obesos e não obesos;
- b. Analisar os níveis séricos e em tecido adiposo nos diferentes fatores de risco para doença cardiovascular;
- c. Comparar alterações cardiometabólicas segundo seus níveis séricos.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1. Definição do objeto do estudo

A irisina é uma molécula que teve sua primeira descrição científica feita em 2012, e se trata de uma miocina que se comporta como hormônio e é produzida principalmente nos tecidos musculares. Nas células musculares são produzidas as proteínas FNDC5, que são clivadas em irisina. Atualmente, existem teorias da sua produção também em mitocôndrias no tecido adiposo. Logo, este estudo busca unir a produção científica sobre a atuação da irisina.

Como intervenção e exposição foi trabalhado com a irisina na sérica, uma vez que as intervenções são em sua maioria alimentares ou de mudança de hábitos. Em estudos observacionais vamos analisar todas as formas de irisina apresentadas, séricas ou do tecido adiposo.

6.2. Busca de estudos e critérios de elegibilidade

A busca foi definida a partir da estratégia PICOS: população, intervenção, comparação, *outcome* (desfecho), *study design* (tipo de estudo). Os revisores selecionaram as seguintes palavras-chaves *obesity, hypertension, diabetes, cardiovascular diseases, irisin*, que foram combinadas com o conector *AND*, sendo definidas essas definidas pelos revisores e um descritor da saúde (MeSH e DeCS).

A pesquisa foi realizada em junho de 2020 nas seguintes bases SCIENCE DIRECT, SCOPUS, PUBMED e no LILACS com as estratégias de busca "IRISIN" and "CARDIOVASCULAR DISEASES" and "OBESITY", "IRISIN and OBESITY and HYPERTENSION" e "IRISIN and OBESITY and DIABETES". Os critérios de inclusão foram limitados a indivíduos com distúrbios cardiometabólicos e/ou obesos (IMC \geq 30kg/m²), estudos clínicos e observacionais; publicados desde o ano 2010 e aos idiomas português e todas as línguas estrangeiras.

Foram excluídos os estudos experimentais, artigos de meta-análise, revisão sistemática, carta ao editor, estudos apenas com indivíduos saudáveis e estudos com outras doenças além das doenças cardiovasculares (doença renal crônica, doenças

neurológicas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, hepatopatia, doenças relacionadas a tireoide, câncer, doenças pulmonares, doenças gastrointestinais ou qualquer outra doença sistêmica severa).

6.3. Desfechos primários e secundários

Como desfecho primário serão consideradas as alterações dos níveis de irisina em indivíduos com distúrbios cardiometabólicos e/ou obesidade. Como desfechos secundários serão consideradas alterações cardiometabólicas, alterações de marcadores de homeostase glicêmica, alterações nas variáveis antropométricas.

6.4. Extração de dados

A extração de dados foi feita em pares, a partir de uma planilha baseada no documento feito por Pereira e Galvão (2014) sobre como elaborar uma revisão sistemática.

Foram excluídos artigos em duplicata, os remanescentes passaram por análise de título e resumo para adequação nos critérios descritos. Posteriormente, os artigos selecionados foram lidos na íntegra e após essa análise, foram excluídos os artigos que não se encaixavam nos critérios de inclusão.

6.5. Avaliação de risco de vieses

O risco de viés foi avaliado por dois revisores separadamente. Qualquer divergência foi resolvida por discussão e acordo entre os dois revisores.

Os artigos de estudo clínico foram avaliados segundo o risco de viés com base na ferramenta da *Cochrane Collaboration* (RoB – *Risk of Bias*). Esta ferramenta baseia-se em sete aspectos, sendo eles geração de sequência, ocultação de alocação, cegamento de participantes e profissionais, viés de detecção, viés de atrito, viés de relato e risco geral de viés.

Os artigos de estudo observacional foram avaliados com base na ferramenta da *Cochrane Collaboration ACROBAT-NRSI*, específica para esse tipo de estudo. A ferramenta baseia-se em cinco aspectos principais, sendo eles, viés de seleção, viés de aferição, viés de confundimento, viés de aferição dos desfechos e viés de relato seletivo de desfechos.

Em ambas as ferramentas os aspectos foram avaliados individualmente, sendo classificados em Baixo risco de viés, Risco de viés Incerto e Alto Risco de Viés.

7. RESULTADOS

Neste estudo foram encontrados 151 artigos e selecionados 49 para leitura na íntegra. Esses artigos passaram pelos processos de avaliação de elegibilidade a partir dos critérios definidos, restando 30 artigos que foram incluídos na revisão sistemática (figura 1).

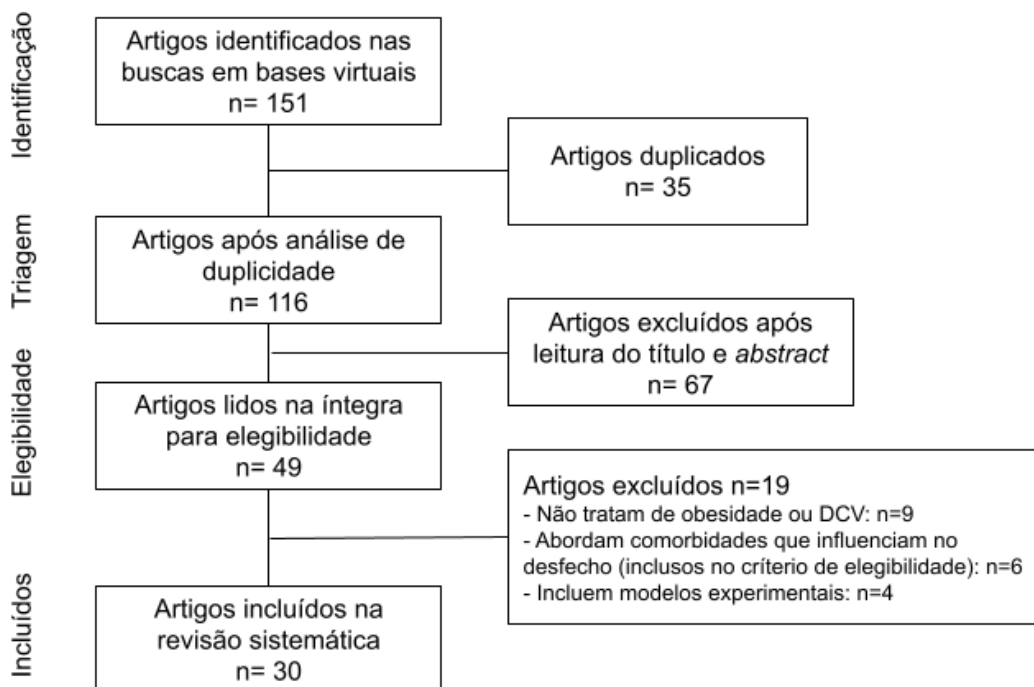


Figura 1. Fluxograma de triagem e seleção dos artigos em andamento

7.1. Características dos Estudos

Os estudos incluídos na revisão sistemática foram publicados entre os anos de 2013 a 2020 e abrangiam adultos e idosos. Dentre os estudos selecionados tiveram 26 estudos observacionais e 4 estudos de intervenção (n total = 7585). Todos os estudos avaliaram a relação da concentração ou atuação da irisina na obesidade e/ou

em doenças cardiovasculares. Ainda, os estudos avaliaram indivíduos que apresentavam doenças associadas, como diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial e infarto coronariano. Os estudos, de maneira geral, apresentaram variação no tamanho da amostra de participantes. Entretanto, a maioria deles apresentou uma amostra homogênea, mesmo os que tiveram perda significativa de participantes até sua conclusão (Anexo 1).

7.2. Avaliação do risco de viés

Após a avaliação de risco de viés, de acordo com a *Cochrane Collaboration* ACROBAT-NRSI (Anexo 2), de todos os estudos observacionais analisados, pelo menos 60% apresentaram baixo risco de viés em todos os aspectos. Observando a figura 2, podemos perceber que em relação ao viés de aferição, ao viés de aferição de desfechos e ao viés de relato seletivo dos desfechos, mais de 75% dos artigos avaliados apresentaram baixo risco de viés.

Risco de viés para estudos observacionais

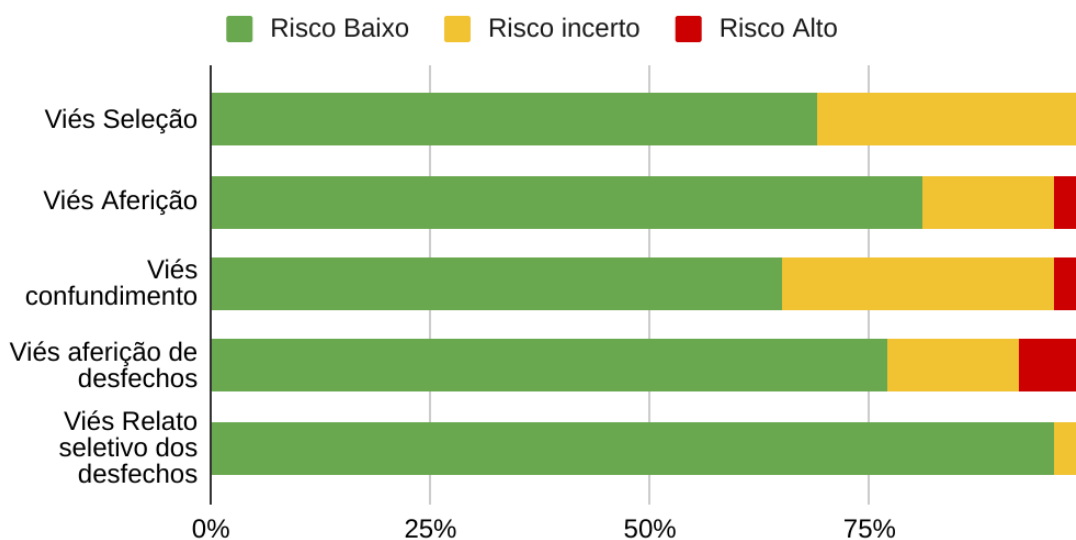


Figura 2. Avaliação do risco de viés em estudos observacionais de acordo com a ferramenta *Cochrane ACROBAT-NRSI*.

Os estudos de intervenção foram avaliados pela *Cochrane Collaboration Risk of Bias – ROB* (Anexo 3), e 50% dos artigos foram classificados como baixo risco de

viés em todos os aspectos da ferramenta. Como podemos observar na figura 3 nos aspectos geração de sequência, viés de detecção, viés de atrito e viés de relato, 75% dos artigos apresentaram baixo risco de viés.

Risco de viés para ensaios clínicos

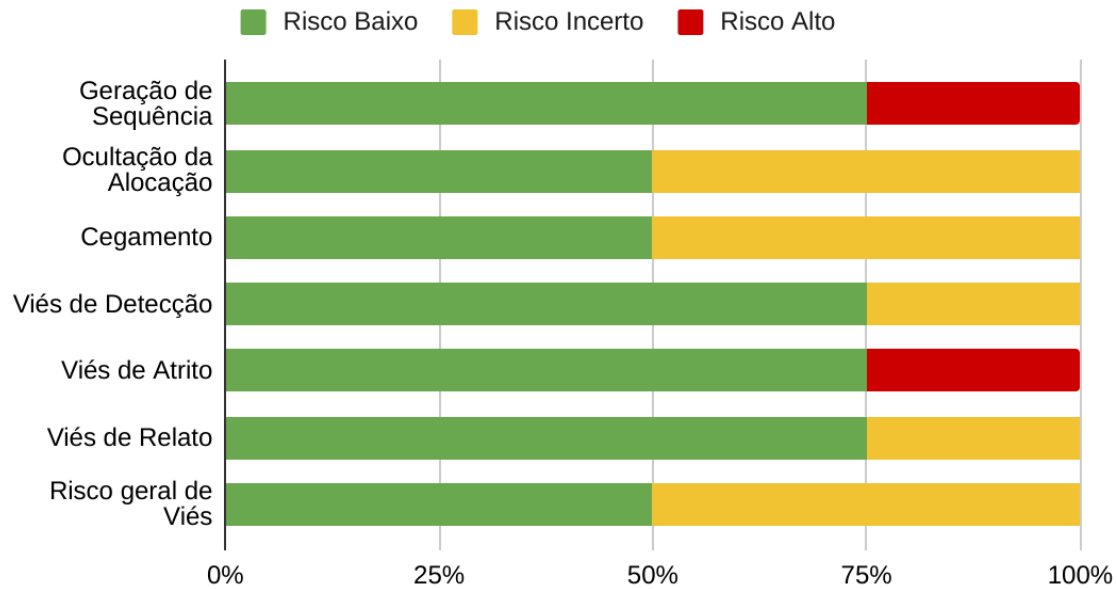


Figura 3. Avaliação do risco de viés em estudos de intervenção de acordo com a ferramenta *Cochrane Risk of Bias - ROB*.

8. DISCUSSÃO

A descoberta de irisina é relativamente recente - como descrito, foi citada pela primeira vez em 2012 como um hormônio produzido pelo músculo - ainda assim, parece possuir um importante papel na regulação do metabolismo e na homeostase glicêmica (BOSTRÖM *et al.*, 2012). Existem poucos relatos sobre a relação da ingestão alimentar com a produção de irisina. Ko e colaboradores, em 2016, sugeriram que uma alimentação rica em antioxidantes e polifenóis, como a ingestão de alimentos presentes na dieta DASH, pudessem estar associados ao aumento da expressão do hormônio (KO, *et al.* 2016). De modo semelhante, em 2017 Agh e colaboradores demonstraram uma associação entre a ingestão de ômega 3 e o aumento da expressão da irisina e, apesar de estudos apontarem que a suplementação de EPA não teria efeito sobre a irisina, a ingestão de ômega 3 em quantidades adequadas (720mg EPA e 480mg DHA) poderia levar a um aumento de níveis séricos de irisina, a partir da sua ação no transportador de glicose 4 (GLUT4), aumentando a expressão do PGC1 α que por sua vez estimula o aumento da UCP1 e da expressão de irisina (HUERTA, *et al.* 2015; AGH, *et al.* 2017).

O tecido muscular é o principal responsável pela expressão da UCP1 e da proteína FNDC5 que é clivada em irisina, logo, existe uma associação entre o exercício físico e o aumento da secreção de irisina, porém, ainda existem controvérsias sobre a frequência e intensidade desse exercício. Huh e colaboradores, em 2014, observaram um aumento dos níveis séricos de irisina imediatamente após o exercício físico, dessa forma foi possível estabelecer uma possível relação entre os níveis de irisina e a captação de glicose e ácidos graxos no tecido muscular, contribuindo para a regulação sérica dos mesmos (HUH, *et al.* 2014). Além da homeostase, a irisina parece estar relacionada à composição corporal e associada ao gasto energético. Estudos observaram a correlação inversa entre os níveis de irisina e o IMC, o que pode ser explicado pela diferença na composição corporal dos indivíduos analisados, já que, levando em conta a massa magra, as concentrações séricas de irisina apresentariam uma correlação positiva (STENGEL, *et al.* 2013; SANCHIS-GOMAR, *et al.* 2014; SHOUKRY, *et al.* 2016).

Os estudos que avaliam os níveis de irisina na obesidade, em sua maioria, afirmam que existe uma relação entre níveis elevados do hormônio e a redução do risco do desenvolvimento de comorbidades associadas, como DM2 ou outros distúrbios cardiometabólicos. Alguns estudos sugerem inclusive que os baixos níveis de irisina podem ser considerados marcadores de risco para o desenvolvimento de doenças associadas à obesidade, visto que os indivíduos que apresentaram obesidade e altos níveis de irisina, apresentaram também melhor prognóstico, regulação no metabolismo lipídico pela atuação na inibição da ATP sintase e consequente geração de calor, assim como uma chance menor de complicação relacionada à resistência à insulina, onde atua na redução de insulina sérica e da insulina de jejum (BELVERANLI, *et al.* 2016; LIU, *et al.* 2016; SHI, *et al.* 2016; BONFANTE, *et al.* 2017; SAHIN-EFE, *et al.* 2018). Além disso, as concentrações séricas elevadas de irisina se relacionam negativamente com marcadores de adiposidade visceral e pode ter seu mecanismo de ação associado a outros hormônios peptídicos, como a folistatina. Sugere-se uma relação direta entre a irisina, o tecido adiposo e a folistatina, como mecanismo de regulação metabólica (VAMVINI, *et al.* 2013; CAMPOLO, *et al.* 2020).

Ainda assim, alguns estudos observaram uma ação controversa das concentrações de irisina em indivíduos obesos. Os níveis de irisina não se alteram ou se elevam nos pacientes, não agindo como marcadores nem reguladores (SAADELDIN, *et al.* 2018) Nesses casos, existe a questão sobre a irisina ser a causa da comorbidade ou a resposta do organismo, além disso, também foi observado que os níveis de irisina são inversamente relacionados à idade e ao tempo de comorbidade. A teoria mais citada é a de um provável mecanismo regulatório, onde os tecidos produziram a irisina de forma exacerbada, na tentativa de reverter o estado inicial e atuar na regulação metabólica, porém, isso levaria a chamada resistência à irisina. Em casos de idade mais avançada ou de um tempo de exposição a comorbidade elevado, os níveis de irisina seriam mais baixos, o que pode ser explicado por uma provável inibição na secreção de peptídeos por hiperglicemia ou por desregulação metabólica (SESTI, *et al.* 2014; KHORASANI, *et al.* 2019).

A atuação da irisina no metabolismo pode ser observada por Panagiotou e colaboradores, em 2014, onde houve uma relação entre o aumento dos níveis de irisina

e a regulação de sub partículas lipoproteicas e no metabolismo de lipídios, assim como outros estudos associaram elevados níveis de irisina com um melhor estado clínico. A irisina, pela sua atuação na prevenção da resistência a insulina também se relaciona com a redução da hemoglobina glicada, dessa forma, a redução das suas concentrações também pode ser interpretada como um biomarcador de distúrbios metabólicos (PANAGIOTOU, *et al.* 2014; LIU, *et al.* 2016; TANG, *et al.* 2019). Essa ideia é corroborada pelo estudo desenvolvido por Emanuele e colaboradores, em 2014, que comparou os níveis de irisina de centenários saudáveis com jovens obesos, e constatou que a irisina pode ter um papel importante na longevidade e no envelhecimento saudável, e ainda sugere que possa ser usada como um potencial marcador de risco para doença cardiovascular (EMANUELE, *et al.* 2014).

Após análise da relação das concentrações de irisina com os distúrbios cardiometabólicos foi percebido que alguns autores também sugerem o seu papel como potencial biomarcador de risco de desenvolvimento desses distúrbios. Acredita-se que a sua ação em conjunto com outros hormônios pode estar associada a uma melhora da função endotelial por uma provável preservação do tecido ou por ação sinérgica a outro mecanismo regulatório relacionado ao eNOS (HOU, *et al.* 2015; SILVESTRINI, *et al.* 2019).

Alguns estudos apresentam uma relação entre elevados valores de irisina e a presença ou agravamento de distúrbios cardiometabólicos, como caquexia cardíaca, eventos cardíacos ocorridos pós falência cardíaca ou eventos cardiovasculares adversos em pacientes com infarto no segmento ST. Em casos de agravamento existe uma preocupação baseada na teoria da relação entre o aumento dos níveis de irisina e a redução de ATP. Da mesma forma, a geração de calor a partir do ATP também poderia causar um retardo na recuperação desses indivíduos. Porém, o estado hiperadrenérgico causado por esses distúrbios, que leva a inibição da captação de glicose pelo tecido muscular e pode causar dano ao pâncreas e resistência a insulina, pode ser responsável por esse aumento nos níveis de irisina, através de um mecanismo compensatório à resistência à insulina e como uma resposta metabólica do tecido adiposo (SHEN, *et al.* 2017; HSIEH, *et al.* 2018; KALKAN, *et al.* 2018).

Apesar desse achados, a maioria dos estudos envolvendo distúrbio cardiometabólicos e irisina demonstram um possível papel da mesma na prevenção ou no retardo do agravamento das comorbidades. A atenuação de inflamações e os efeitos hipolipemiantes da irisina tem sido foco de estudos, que demonstram uma alta correlação entre os baixos níveis de irisina e complicações cardiometabólicas, estando inclusive relacionada a regulação dos níveis pressóricos de indivíduos que apresentam algum distúrbio cardiovascular (ARONIS, *et al.* 2015; ABD, *et al.* 2019).

Assim como na obesidade, quando se trata de doenças cardiovasculares, os baixos níveis séricos de irisina também podem agir como biomarcadores de agravamento desses distúrbios, sugerindo mais uma vez o seu possível papel na regulação da função endotelial. O estudo é corroborado por Wen-Jun e colaboradores, em 2018, que sugerem que as concentrações de irisina seriam um possível biomarcador de prognóstico de risco de infarto (DENG 2016; WEN-JUN, *et al.* 2018). Em distúrbios cardiometabólicos ocorridos em indivíduos obesos, baixos níveis de irisina também atuam como marcador de efeito pró arritmia, considerando que a obesidade leva a um desequilíbrio da função endócrina do tecido adiposo e do tecido muscular, apresentando valores até 1,6 vezes maiores em indivíduos obesos sem complicações quando comparados a obesos com complicações cardiovasculares e diabetes. (EL-LEBEDY, *et al.* 2018; ANASZEWICZ, *et al.* 2019).

Era esperado encontrar algumas disparidades nos artigos analisados, por se tratar de um assunto relativamente novo e com escassez de informações, contudo, ao fim dessa análise, foi observado que os artigos tratam de estudos com populações específicas, apesar de se assemelharem nas características gerais, eram de regiões distintas, com costumes e culturas diferentes, que podem influenciar diretamente na resposta da irisina no organismo, levando em consideração as influências da alimentação e dos costumes das diferentes culturas.

9. CONCLUSÃO

Conclui-se, através dos artigos analisados, que a irisina se mostra um hormônio de papel importante na prevenção e tratamento tanto de comorbidades associadas à obesidade quanto de distúrbios cardiometabólicos. Sugere-se a validação da padronização dos métodos de testagem dos níveis de irisina sérica. É encorajado o desenvolvimento de mais estudos, com diferentes populações, a fim de compreender mais claramente os mecanismos de ação da irisina.

10. REFERÊNCIAS

ABD EL-MOTTALEB, Nashwa A. et al. Serum irisin level in myocardial infarction patients with or without heart failure. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, v. 97, n. 10, p. 932-938, 2019.

AGH, Fahimeh et al. Omega-3 fatty acid could increase one of myokines in male patients with coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of Iranian medicine*, v. 20, n. 1, p. 0-0, 2017.

ANASZEWICZ, Marzena et al. Leptin, adiponectin, tumor necrosis factor alpha, and irisin concentrations as factors linking obesity with the risk of atrial fibrillation among inpatients with cardiovascular diseases. *Kardiol. Pol*, v. 77, p. 1055-1061, 2019.

ARONIS, K. N. et al. Circulating irisin levels and coronary heart disease: association with future acute coronary syndrome and major adverse cardiovascular events. *International Journal of Obesity*, v. 39, n. 1, p. 156-161, 2015.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). *Diretrizes Brasileiras de Obesidade*. 4ª edição. São Paulo, SP. 2016.

BASTIEN, Marjorie et al. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Progress in cardiovascular diseases*, v. 56, n. 4, p. 369-381, 2014.

BAYS, Harold E. Adiposopathy: is “sick fat” a cardiovascular disease?. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 57, n. 25, p. 2461-2473, 2011.

BENSMAÏNE, Faiza et al. Irisin levels in LMNA-associated partial lipodystrophies. *Diabetes & metabolism*, v. 45, n. 1, p. 67-75, 2019.

BELVIRANLI, M; OKUDAN, N; ÇELIK, F. Associação de Irisina em Circulação com Resistência à Insulina e Estresse Oxidativo em Mulheres Obesas. *Hormone and Metabolic Research*, v.48, n.10, p. 653-657, 2016.

BLÜHER, Susann et al. Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. *Obesity*, v. 22, n. 7, p. 1701-1708, 2014.

BONFANTE, Ivan Luiz Padilha et al. Obese with higher FNDC5/Irisin levels have a better metabolic profile, lower lipopolysaccharide levels and type 2 diabetes risk. *Archives of endocrinology and metabolism*, v. 61, n. 6, p. 524-533, 2017.

BOSTRÖM, Pontus et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, v. 481, n. 7382, p. 463-468, 2012.

BRASIL. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde 2013-ciclos de vida: Brasil e grandes regiões. 2015.

BRITTON, Kathryn A.; FOX, Caroline S. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation*, v. 124, n. 24, p. e837-e841, 2011.

CAMPOLO, Jonica et al. Irisin and markers of metabolic derangement in non-diabetic Caucasian subjects with stage I-II obesity during early aging. *PloS one*, v. 15, n. 2, p. e0229152, 2020.

CANNON, Barbara; NEDERGAARD, J. A. N. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological reviews*, v. 84, n. 1, p. 277-359, 2004.

CEREIJO, Rubén; GIRALT, Marta; VILLARROYA, Francesc. Thermogenic brown and beige/brite adipogenesis in humans. *Annals of medicine*, v. 47, n. 2, p. 169-177, 2015.

CHEN, Jia-qi et al. Irisin: a new molecular marker and target in metabolic disorder. *Lipids in health and disease*, v. 14, n. 1, p. 2, 2015.

CHURCH, Tim. Exercise in obesity, metabolic syndrome, and diabetes. *Progress in cardiovascular diseases*, v. 53, n. 6, p. 412-418, 2011.

CORNIER, Marc-Andre et al. Prevention of overweight/obesity as a strategy to optimize cardiovascular health. *Circulation*, v. 124, n. 7, p. 840-850, 2011.

COUTINHO, Thais et al. Coronary Artery Disease Patients with Normal Body Mass Index but Central Obesity Have the Worst Long-Term Survival When Compared to Other Patterns of Adiposity. 2011.

DE SOUZA ROCHA, Gabrielle et al. Effects of resveratrol, grape juice or red wine consumption Irisin levels and fibronectin type III domain containing protein 5 and uncoupling protein gene expression modulation in rats. *Clinical Nutrition Experimental*, v. 5, p. 1-5, 2016.

DENG, Wen. Association of serum irisin concentrations with presence and severity of coronary artery disease. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, v. 22, p. 4193, 2016.

DIXON, John B.; EGGER, Garry J. A narrow view of optimal weight for health generates the obesity paradox. 2014.

EL-LEBEDY Dalia H., IBRAHIM Alshaymaa A., ASHMAWY Ingy O. Novel adipokines vaspin and irisin as risk biomarkers for cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. v. 12, p. 643–648, 2018.

EMANUELE, Enzo et al. Serum irisin levels, precocious myocardial infarction, and healthy exceptional longevity. *The American journal of medicine*, v. 127, n. 9, p. 888-890, 2014.

EROL, Onur et al. Irisin as an early marker for predicting gestational diabetes mellitus: a prospective study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v. 29, n. 22, p. 3590-3595, 2016.

FAIENZA, Maria Felicia et al. The dangerous link between childhood and adulthood predictors of obesity and metabolic syndrome. *Internal and emergency medicine*, v. 11, n. 2, p. 175-182, 2016.

GAMAS, Luis; MATAFOME, Paulo; SEIÇA, Raquel. Irisin and myonectin regulation in the insulin resistant muscle: implications to adipose tissue: muscle crosstalk. *Journal of diabetes research*, v. 2015, 2015.

GRUSON, Elise et al. Anthropometric assessment of abdominal obesity and coronary heart disease risk in men: the PRIME study. *Heart*, v. 96, n. 2, p. 136-140, 2010.

HAMER, Mark; STAMATAKIS, Emmanuel. Overweight and obese cardiac patients have better prognosis despite reporting worse perceived health and more conventional risk factors. *Preventive medicine*, v. 57, n. 1, p. 12-16, 2013.

HEREDIA, Fátima Pérez; GÓMEZ-MARTÍNEZ, Sonia; MARCOS, Ascensión. Obesity, inflammation and the immune system. *Proceedings of the Nutrition Society*, v. 71, n. 2, p. 332-338, 2012.

HOU, Ningning; HAN, Fang; SUN, Xiaodong. The relationship between circulating irisin levels and endothelial function in lean and obese subjects. *Clinical endocrinology*, v. 83, n. 3, p. 339-343, 2015.

HSIEH, I.-Chang et al. Serum irisin levels are associated with adverse cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. *International journal of cardiology*, v. 261, p. 12-17, 2018.

HU, Frank B. Obesity and mortality: watch your waist, not just your weight. *Archives of internal medicine*, v. 167, n. 9, p. 875-876, 2007.

HUERTA, A. E. et al. Circulating irisin and glucose metabolism in overweight/obese women: effects of α -lipoic acid and eicosapentaenoic acid. *Journal of physiology and biochemistry*, v. 71, n. 3, p. 547-558, 2015.

HUH, Joo Young et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*, v. 61, n. 12, p. 1725-1738, 2012.

HUH Joo Young et al. Exercise-Induced Irisin Secretion Is Independent of Age or Fitness Level and Increased Irisin May Directly Modulate Muscle Metabolism Through AMPK Activation. *J Clin Endocrinol Metab*. V. 99, n. 11, p. 2154-2161, 2014.

IACOBELLIS, Gianluca; WILLENS, Howard J. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *Journal of the American Society of Echocardiography*, v. 22, n. 12, p. 1311-1319, 2009.

IKEDA, Nobutaka et al. Higher body mass index at the time of acute myocardial infarction is associated with a favorable long-term prognosis (8-year follow-up). *Heart and vessels*, v. 26, n. 5, p. 495-501, 2011.

KALKAN, Ali Kemal et al. Adropin e Irisin em pacientes com caquexia cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 111, n. 1, julho, 2018.

KELLY, Tanika et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International journal of obesity*, v. 32, n. 9, p. 1431-1437, 2008.

KO, Byung-Joon et al. Diet quality and diet patterns in relation to circulating cardiometabolic biomarkers. *Clinical nutrition*, v. 35, n. 2, p. 484-490, 2016.

KHORASANI, Zahra Mazloun et al. The association between serum irisin levels and cardiovascular disease in diabetic patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 13, n. 1, p. 786-790, 2019.

KORKMAZ, Ayhan et al. Plasma irisin is increased following 12 weeks of Nordic walking and associates with glucose homeostasis in overweight/obese men with impaired glucose regulation. *European journal of sport science*, v. 19, n. 2, p. 258-266, 2019.

LAVIE, Carl J. et al. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 63, n. 14, p. 1345-1354, 2014.

LEE, Mi Jung et al. Irisin, a novel myokine is an independent predictor for sarcopenia and carotid atherosclerosis in dialysis patients. *Atherosclerosis*, v. 242, n. 2, p. 476-482, 2015.

LEIHERER, Andreas et al. Quercetin impacts expression of metabolism-and obesity-associated genes in SGBS adipocytes. *Nutrients*, v. 8, n. 5, p. 282, 2016.

LIMA, William Alves; GLANER, Maria Fátima. PRINCIPAIS FATORES DE RISCO RELACIONADOS ÀS DOENÇAS CARDIOVASCULARES. *Rev. bras. cineantropom. desempenho hum*, v. 8, n. 1, p. 96-104, 2006.

LIU, Jia et al. Exenatide treatment increases serum irisin levels in patients with obesity and newly diagnosed type 2 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*, v. 30, n. 8, p. 1555-1559, 2016.

LOPEZ-LEGARREA, Patricia et al. Higher baseline irisin concentrations are associated with greater reductions in glycemia and insulinemia after weight loss in obese subjects. *Nutrition & diabetes*, v. 4, n. 2, p. e110-e110, 2014.

MARQUES-LOPES, Iva et al. Aspectos genéticos da obesidade. *Rev. Nutr*, p. 327-338, 2004.

OUCHI, Noriyuki et al. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Current opinion in lipidology*, v. 14, n. 6, p. 561-566, 2003.

PALOMER, Xavier; PÉREZ, Antonio; BLANCO-VACA, Francisco. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Medicina Clínica*, v. 124, n. 10, p. 388-395, 2005.

PANAGIOTOU, Grigorios et al. Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk. *Metabolism*, v. 63, n. 10, p. 1265-1271, 2014.

PANATI, K.; SUNEETHA, Y.; NARALA, V. R. Irisin/FNDC5—An updated review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, v. 20, n. 4, p. 689-97, 2016.

PARK, Min-Jung et al. New role of irisin in hepatocytes: The protective effect of hepatic steatosis in vitro. *Cellular Signalling*, v. 27, n. 9, p. 1831-1839, 2015.

PENNA, Paula Moreira; HERMSDORFF, Helen Hermana Miranda; SARON, Margareth Lopes Galvão. O papel de adipocinas na relação entre obesidade e resistência à insulina: uma revisão integrativa. *Cadernos UniFOA, Volta Redonda*, n. 42, p. 131-141, abril, 2020.

PERAKAKIS, Nikolaos et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 13, n. 6, p. 324-337, 2017.

PEREIRA, Mauricio Gomes; GALVÃO, Taís Freire. Extração, avaliação da qualidade e síntese dos dados para revisão sistemática. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 23, n. 3, p. 577-578, 2014.

RAJ, Manu. Obesity and cardiovascular risk in children and adolescents. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, v. 16, n. 1, p. 13, 2012.

REINEHR, Thomas et al. Irisin and its relation to insulin resistance and puberty in obese children: a longitudinal analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 100, n. 5, p. 2123-2130, 2015.

ROGER, Véronique L.; O'DONNELL, Christopher J. Population health, outcomes research, and prevention: example of the American Heart Association 2020 goals. 2012.

ROTHWELL, Nancy J.; STOCK, Michael J. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature*, v. 281, n. 5726, p. 31-35, 1979.

SAADELDIN, Mona Kamal et al. Serum sclerostin and irisin as predictive markers for atherosclerosis in Egyptian type II diabetic female patients: A case control study. *PLoS One*, v. 13, n. 11, p. e0206761, 2018.

SAHIN-EFE, Ayse et al. Irisin and leptin concentrations in relation to obesity, and developing type 2 diabetes: a cross sectional and a prospective case-control study nested in the Normative Aging Study. *Metabolism*, v. 79, p. 24-32, 2018.

SALANS, Lester B. et al. The role of adipose cell size and adipose tissue insulin sensitivity in the carbohydrate intolerance of human obesity. *The Journal of clinical investigation*, v. 47, n. 1, p. 153-165, 1968.

SANCHIS-GOMAR, Fabian; PEREZ-QUILIS, Carme. The p38–PGC-1 α –irisin–betatrophin axis: Exploring new pathways in insulin resistance. *Adipocyte*, v. 3, n. 1, p. 67-68, 2014.

SCHUMACHER, Maria A. et al. The Structure of Irisin Reveals a Novel Intersubunit β -Sheet Fibronectin Type III (FNIII) Dimer IMPLICATIONS FOR RECEPTOR ACTIVATION. *Journal of Biological Chemistry*, v. 288, n. 47, p. 33738-33744, 2013.

SESTI, G. et al. High circulating irisin levels are associated with insulin resistance and vascular atherosclerosis in a cohort of nondiabetic adult subjects. *Acta diabetologica*, v. 51, n. 5, p. 705-713, 2014.

SHEN, Shutong et al. Serum irisin predicts mortality risk in acute heart failure patients. *Cellular Physiology and Biochemistry*, v. 42, n. 2, p. 615-622, 2017.

SHI, Xiulin et al. Elevated circulating irisin is associated with lower risk of insulin resistance: association and path analyses of obese Chinese adults. *BMC endocrine disorders*, v. 16, n. 1, p. 1-8, 2016.

SHOUKRY, Amira et al. Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus. *IUBMB life*, v. 68, n. 7, p. 544-556, 2016.

SILVESTRINI, Andrea et al. Circulating irisin levels in heart failure with preserved or reduced ejection fraction: A pilot study. *PLoS One*, v. 14, n. 1, p. e0210320, 2019.

Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 109:1-76, 2017.

SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO (SOCERJ). Manual de prevenção cardiovascular. 1ª edição. Rio de Janeiro: Planmark. 2017.

SONG, Yun-Mi et al. Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective study in Korean men. *Stroke*, v. 35, n. 4, p. 831-836, 2004.

STENGEL, Andreas et al. Níveis circulantes de irisina em pacientes com anorexia nervosa e diferentes estágios de obesidade - Correlação com índice de massa corporal. *Peptides*, 39, 125-130, 2013.

STERNE, Jonathan AC et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *bmj*, v. 366, 2019.

STERNE, JACHJ et al. A Cochrane risk of bias assessment tool: for non-randomized studies of interventions (ACROBAT-NRSI). Version, v. 1, n. 0, p. 24, 2014.

STRAZZULLO, Pasquale et al. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke*, v. 41, n. 5, p. e418-e426, 2010.

TANG, Lizhi et al. The association of circulating irisin with metabolic risk factors in Chinese adults: a cross-sectional community-based study. *BMC endocrine disorders*, v. 19, n. 1, p. 1-6, 2019.

VAMVINI, Maria T. et al. Irisin mRNA and circulating levels in relation to other myokines in healthy and morbidly obese humans. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies*, v. 169, n. 6, p. 829, 2013.

VIRTANEN, Kirsi A. et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *New England Journal of Medicine*, v. 360, n. 15, p. 1518-1525, 2009.

TU, Wen-Jun et al. Decreased concentration of irisin is associated with poor functional outcome in ischemic stroke. *Neurotherapeutics*, v. 15, n. 4, p. 1158-1167, 2018.

WILLENS, Howard J. et al. Effects of weight loss after bariatric surgery on epicardial fat measured using echocardiography. *The American journal of cardiology*, v. 99, n. 9, p. 1242-1245, 2007.

WRIGHT, Suzanne M.; ARONNE, Louis J. Causes of obesity. *Abdominal Radiology*, v. 37, n. 5, p. 730-732, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. Report WHO, Geneva, Switzerland, 2013.

XU, Xiaohua et al. Exercise ameliorates high-fat diet-induced metabolic and vascular dysfunction, and increases adipocyte progenitor cell population in brown adipose tissue. American journal of physiology-regulatory, integrative and comparative physiology, v. 300, n. 5, p. R1115-R1125, 2011.

ZHANG, A.; SUN, H.; WANG, X. Power of metabolomics in biomarker discovery and mining mechanisms of obesity. Obesity Reviews, v. 14, n. 4, p. 344-349, 2013.

11. ANEXOS

Anexo 1. Tabela de características dos estudos avaliados (Tabela PICOS).

<i>Autor/Ano</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Cegamento</i>	<i>N</i>	<i>Característica</i>	<i>Média de idade (anos)</i>	<i>Proporção de sexo</i>	<i>Exposição/Intervenção</i>	<i>Desfecho</i>
Abd El-Mottaleb et al./2019	Transversal	Não se aplica	86	Grupo infarto do miocárdio (MI = 33); Grupo infarto do miocárdio com falência cardíaca (MIHF = 33); Grupo controle (GC = 20).	GC = 54,15; MI = 57,67; MIHF = 57,24	Não informa	Foram analisados parâmetros antropométricos, níveis séricos de irisina, níveis séricos de adipocinas, pressão arterial, perfil lipídico, batimentos cardíacos por min e fração de ejeção ventricular em todos os grupos	Níveis mais baixos de irisina no MI e MIHF comparado ao controle; Concentração de irisina inversamente relacionada com biomarcadores cardíacos (troponina-I, CK-MB), com TNF-alfa, LDL e triglicerídeos; Relacionada de forma positiva ao HDL e as frações de ejeção do ventrículo esquerdo no MI e MIHF.
Agh, F et al./2017	Intervenção	duplo-cego	45	Grupo intervenção (GI = 24); Grupo controle (GC = 21). Apresentar >50% de estenose de pelo menos uma grande artéria coronária.	GC = 55; GC = 57,76.	100% H	GC recebeu 4 cápsulas/dia de gel de parafina comestível; GI recebeu 4 cápsulas/dia de ômega-3 (720mg EPA e 480mg DHA). Ambos os grupos deveriam consumir duas cápsulas no almoço e duas no jantar, durante 8 semanas.	A suplementação ômega-3 reduziu os níveis de LDL, os níveis de proteína C-reativa. GI apresentou maiores níveis de irisina
Anaszewicz, M et al./2019	Transversal	Não se aplica	245	Pacientes com fibrilação atrial (FA = 80) Grupo controle sem histórico de fibrilação atrial (GC = 165)	FA = 69,5; GC = 69,2	FA = 41% H, 59% M GC = 88% H, 12% M	Análise dos níveis de leptina, ADP, TNF-alfa, irisina e parâmetros nutricionais por BIA.	Níveis elevados de leptina aumentam o risco de FA; Correlação leve entre maiores níveis de adiponectina e redução do risco de FA; Relação entre os níveis de irisina e redução do risco de FA
Aronis, KN et al., 2015	Estudo de caso-controle (recorte do VANAS) e estudo de coorte prospectivo	Não se aplica	349	Estudo caso-controle foram selecionados 88 pacientes diagnosticados com síndrome coronariana aguda (SCA) e 158 pacientes saudáveis (C). No estudo coorte, foram selecionados 103 pacientes que passaram por intervenção coronariana percutânea e foram acompanhados por 12 meses a partir da internação, sem outras comorbidades.	Estudo caso-controle: grupo caso = 67,2; grupo controle = 65,6. / Estudo coorte: 63,6	Estudo caso-controle: 100% homens; Estudo coorte: 81,5% homens, 18,5% mulheres.	Avaliação das variáveis antropométricas, níveis de insulina e glicose, níveis de irisina e perfil lipídico. No estudo caso-controle, também foi analisado o nível sérico de leptina dos participantes. Ambos os estudos visavam analisar a relação entre os níveis de irisina e o agravamento de doenças cardiovasculares.	Estudo caso-controle: Correlação entre os níveis de irisina e leptina, porém não houve correlações significativas com outras variáveis analisadas. Estudo de coorte: Relação entre os níveis de irisina em pacientes que passaram por intervenção coronariana percutânea.
Belviranlı MN, Okudan FÇ. / 2016	Transversal	Não se aplica	20	Mulheres obesas (MO = 10); Controle mulheres com peso normal (MPN = 10)	MO = 34; MPN = 28.	100% M	Análise e comparação das medidas antropométricas, nível plasmático de irisina e marcadores de resistência à insulina (glicose, insulina e HOMA-IR).	Correlação negativa entre IMC e nível de irisina; Correlação negativa dos níveis de irisina e insulina e HOMA-IR.

<i>Autor/Ano</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Cegamento</i>	<i>N</i>	<i>Característica</i>	<i>Média de idade (anos)</i>	<i>Proporção de sexo</i>	<i>Exposição/Intervenção</i>	<i>Desfecho</i>
Bonfante, ILP et al. / 2017	Transversal	Não se aplica	20	Grupo irisina alta (HIG = 11); Grupo irisina baixa (SIG = 9)	HIG = 49,09; SIG = 48 anos.	100% H	Análise de marcadores bioquímicos (perfil lipídico, hemoglobina glicada, HOMA-IR), do risco de desenvolvimento de DM2, dos níveis séricos de adipocinas, de irisina e antropometria.	Obesos com maior concentração irisina apresentam melhor perfil metabólico, menor risco de desenvolver DM2 e menores níveis de lipolissacarídeos (LPS).
Campolo, J et al. / 2020	Transversal	Não se aplica	60	Os participantes apresentavam obesidade grau I ou II. Foram separados por sexo, sendo 31 mulheres e 29 homens.	Média de 59 anos para ambos os sexos.	48,3% H; 51,7% M.	Avaliação quanto a fatores de risco cardiovascular, parâmetros antropométricos, perfil lipídico, HOMA, quanto ao nível de atividade física e níveis de irisina.	As mulheres apresentaram valores maiores de irisina do que os homens; Relação direta entre os níveis de irisina e a resistência a insulina, em ambos os sexos, porém apresentam divergências relacionadas a gênero quando relacionado com a antropometria, a composição corporal e a condição metabólica do participante. Os níveis de irisina também se relacionam com os marcadores de adiposidade visceral em homem, mas não em mulheres.
Deng W. / 2016	Transversal	Não se aplica	564	Grupo Doença Arterial Coronariana (DAC = 350); Grupo controle saudável (GC = 214).	DAC = 60,33; GC = 59,3.	GC = 55,1% H e 44,9% M; DAC = 54,3% H e 45,7% M.	Análise do nível sérico de irisina. No grupo com DAC, foi avaliado o índice de aterosclerose coronariana (IAC).	Concentração de irisina sérica menor no DAC comparado ao GC. Correlação negativa do nível de irisina com o IAC no grupo DAC.
El-Lebedy, DH et al. / 2018	Transversal	Não se aplica	205	Grupo Diabetes tipo 2 (DM2 = 68); Grupo DM2 + DCV (n = 68); Grupo controle saudável (GCS = 70)	DM2 = 51,6; DM2 + DCV = 55,6 anos; GCS = 53,1	DM2 = 38% H e 62% M; DM2 + DCV = 36% H e 64% M; GCS = 33% H e 67%	Análise de marcadores bioquímicos (perfil lipídico, hemoglobina glicada, HOMA-IR) e dos níveis séricos de irisina e vaspina.	Relação entre níveis plasmáticos de vaspina e a incidência no grupo DM2 + DCV. Menor nível de irisina no grupo DM2 comparado ao GCS e ao DM2 + DCV
Emanuele, M et al. / 2014	Transversal	Não se aplica	437	Centenários saudáveis (CS = 79); 178 eram não-diabéticos que passaram por infarto do miocárdio (MI) Voluntários saudáveis (VS = 180).	centenários (102 anos); MI (33,5 anos); controle (33 anos)	55,6% H e 44,4% M.	Análise da concentração e odds ratio de irisina.	Níveis mais elevados de irisina no CS seguido do VS e MI.

<i>Autor/Ano</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Cegamento</i>	<i>N</i>	<i>Característica</i>	<i>Média de idade (anos)</i>	<i>Proporção de sexo</i>	<i>Exposição/Intervenção</i>	<i>Desfecho</i>
Hou, N <i>et al.</i> / 2015	Transversal	Não se aplica	81	Grupo obesidade (OB = 41) Grupo eutroficos como controle (GE = 40).	Grupo OB = 33; Grupo GE = 31.	Grupo GE = 47,5% H e 52,5% M; Grupo OB = 48,7% H e 51,2% M.	Avaliação da antropometria, perfil lipídico e função endotelial.	Grupo OB (não diabéticos e não hipertensos) apresentaram valores menores de irisina do que os indivíduos do GE.
Hsieh IC <i>et al.</i> , 2018	Coorte	Não se aplica	399	Foram selecionados pacientes que sofreram infarto de miocárdio por elevação do segmento ST (STEMI). Dentro do estudo de coorte foi feita uma análise de um subgrupo (72 participantes) que passaram por intervenção percutânea, que foram analisados quanto aos níveis de irisina por 6 vezes (0h, 8h, 16h, 3d, 7d, 28d). Todos os participantes foram acompanhados por 3 anos.	58 anos	56,9% H e 43,1 M	Os pacientes foram acompanhados por 3 anos, avaliando os desfechos da STEMI e a relação dos níveis de irisina dos participantes com esses desfechos. Dentro desse grupo, foi criado um subgrupo, de 72 participantes, que passaram por uma intervenção coronária percutânea, que foram avaliados quanto aos níveis de irisina no momento pós ICP.	Associação entre os altos níveis de irisina e as taxas de eventos cardiovasculares nos pacientes que apresentaram STEMI prévia. Ao longo dos 3 anos de acompanhamento, os pacientes que apresentaram níveis mais altos, também apresentaram algum evento cardiovascular. Os pacientes do subgrupo apresentaram uma redução significativa do nível de irisina após o STEMI com ICP por até 3 dias após o evento, porém entre 7 e 28 dias de análise não houve mudança significativa.
Huerta, AE <i>et al.</i> , 2015	Intervenção	duplo-cego	73	Participantes eram mulheres com sobrepeso ou obesidade, sem comorbidades associadas. Todos receberam intervenção nutricional (orientação a uma dieta restrita em energia visando a redução do peso), houve a intervenção dividida entre os grupos: (1) controle, recebia placebo; (2) EPA - intervenção; (3) ácido alfa lipoico - intervenção; (4) EPA + ácido alfa lipoico. Todos os grupos sofreram a intervenção por 10 semanas	38,5	100% mulheres	Intervenção nutricional de acordo com cada grupo	Redução dos níveis de irisina (entre <i>baseline</i> e o final da intervenção), devido a uma dieta restritiva e hipocalórica. Relação entre a irisina em jejum e a glicose em jejum, porém, mesmo com alterações bruscas nos níveis de glicose e/ou insulina, não houve alteração na irisina. A suplementação oral, com capsulas de ácido alfa lipoico e EPA não surtiram efeito na redução de irisina.
Kalkan, AK <i>et al.</i> 2018	Transversal	Não se aplica	86	Pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Grupo caquexia cardíaca (GCC; n=44) Grupo controle sem caquexia (GC; n=42)	GCC = 65 GC = 61	GCC = 61,4% H e 38,6% M GC = 64,3% H e 35,7% M.	Análise de adipina e irisina e outros parâmetro laboratoriais	Maiores níveis séricos de adipina e irisina no GCC comparado ao GC; associação inversa entre irisina e IMC

<i>Autor/Ano</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Cegamento</i>	<i>N</i>	<i>Característica</i>	<i>Média de idade (anos)</i>	<i>Proporção de sexo</i>	<i>Exposição/Intervenção</i>	<i>Desfecho</i>
Khorasani, ZM <i>et al.</i> / 2019	Caso controle	Não se aplica	60	Participantes olutários, diabéticos e divididos em: Grupo diabéticos (DM = 30) Grupo pacientes diabéticos com doença cardiovascular (DM+DCV = 30)	Grupo DM = 54,5; Grupo DMDCV = 57,7	Grupo DM (30% homens e 70% mulheres); Grupo DMDCV (43,3% homens e 56,7% mulheres)	Análise de marcadores cardiovasculares, perfil lipídico, HOMA, insulina, hemoglobina glicada e níveis séricos de irisina.	Menor nível de irisina no grupo DM+DCV comparado ao grupo DM. Níveis elevados de irisina em relação ao IMC, e mais baixos de acordo com o tempo de diagnósticos de diabetes e a idade. Relação positiva dos níveis de irisina com os níveis de insulina e inversamente associado aos valores de LDL nos diabéticos.
Ko, BJ <i>et al.</i> , 2016	Transversal	Não se aplica	196	Pacientes apresentavam sobrepeso ou obesidade	46	49% H e 51% M	Avaliação das variáveis antropométricas, o os padrões dietéticos, a qualidade dietética, marcadores de risco de doenças cardiometabólicas (leptina, ICAM, proteína c reativa) e os níveis de irisina	As dietas DASH e AHEI-10 apresentaram <i>scores</i> inversamente relacionados com peso corporal, IMC, gordura corporal, perímetro da cintura e proteína C reativa. Os <i>scores</i> da DASH se mostraram relacionados com os níveis de irisina. Valores de leptina, ICAM e ptn C reativa estão diretamente relacionados a uma alimentação menos saudável (rica em CHO, álcool e gorduras).
Liu, J <i>et al.</i> / 2016	Intervenção	Não se aplica	89	Grupo diabético (T2D = 51), onde os pacientes eram recém diagnosticados (últimos 3 meses) e ainda não recebiam nenhum medicamento antidiabético. Grupo controle (C = 38) foi formado por participantes obesos não diabéticos.	Grupo C = 44,58; Grupo T2D = 43,93	Grupo C = 50% H e 50% M. Grupo T2D = 54,9% H e 45,1% M	O grupo T2D, recém diagnosticado com DM2, iniciou um tratamento com exenatida. Todos os participantes foram avaliados quanto a níveis de irisina, perfil lipídico e variáveis relacionadas a insulina.	Os pacientes obesos recém diagnosticados com DM2 apresentaram valores de irisina significativamente menores. Além disso, nesses pacientes a irisina apresentou uma correlação inversa com o IMC, a glicose no jejum e a hemoglobina glicada. O uso do medicamento (exenatida) apresentou uma melhora nos pacientes, auxiliando na regulação do metabolismo, aumentando os níveis de irisina e, mantendo a correlação inversa, reduzindo os valores de glicemia em jejum e de hemoglobina glicada.
Panagiotou, G <i>et al.</i> , 2014	Transversal	Não se aplica	39	Os participantes foram selecionados a partir de um estudo paralelo, e deveriam apresentar diabetes ou dois fatores de risco cardiovascular. Foram feitos 3 recortes do estudo paralelo (com os mesmos participantes, 3 momentos - <i>baseline</i> , 3 meses e 6 meses)	64 anos	64% H e 36% M	Avaliação quanto a variáveis corporais, perfil lipídico, níveis de irisina e ominitina-1; Foi feita a análise de correlação entre os hormônios e os riscos de DCV	Não houve correlações entre irisina e ominitina-1 e marcadores de resistência à insulina, IMC, pressão arterial.

<i>Autor/Ano</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Cegamento</i>	<i>N</i>	<i>Característica</i>	<i>Média de idade (anos)</i>	<i>Proporção de sexo</i>	<i>Exposição/Intervenção</i>	<i>Desfecho</i>
Saadeldin, MK et al./ 2018	Caso controle	Não se aplica	69	Grupo controle saudável (GC = 8); Grupo diabetes tipo 2 + Aterosclerose (DM2+AT = 39); Grupo DM2 (DM2 = 22)	GC = 45,53; DM+AT = 49,95; DM2 = 47,59.	100% mulheres	Análise de marcadores de risco cardiovascular, perfil lipídico, hemoglobina glicada, HOMA-IR, pressão arterial, níveis de irisina e esclerostina.	Relação entre esclerostina e irisina em todos os grupos.
Sahin-Efe, A et al./ 2018	Estudo transversal e estudo prospectivo de caso-controle	Não se aplica	263	Estudo transversal foram recrutados 111 obesos e 105 não obesos. Desse total foram formados 4 grupos: Não obesos (NOB = 73); Não obesos diabéticos (NOBDM = 38); Obesos (OB = 41); Obesos diabéticos (OBDM = 64). Estudo caso-controle foram selecionados 40: Diabéticos (DM = 40); Grupo controle (C = 140)	Grupo NOB = 69,5; Grupo NOBDM = 66,9; Grupo OB = 69,4; Grupo OBDM = 67,7; Grupo DM = 70,1 Grupo C = 70,0	100% H	Avaliação quanto a antropometria, perfil lipídico, glicose em jejum, níveis de irisina e leptina.	Não houve diferenças ou redução significativa dos níveis de irisina, indo em contra aos achados de outros artigos. Conclui-se que a irisina não estaria envolvida com os riscos de DCV e de aparecimento de diabetes.
Sanchis-Gomar, F et al., 2014	Transversal	Não se aplica	153	Foram selecionados 153 pacientes para o estudo, esses foram divididos em 5 grupos: Controle (C = 20); Obesos morbidos com dislipidemia aterogénica (MOAD = 34); Obesos morbidos sem aterogénia (MO = 35); Diabéticos não obesos ou sobrepeso (NOD = 30); Obesos diabéticos (OD = 34).	Grupo C = 53,1; Grupo MOAD = 40,97; Grupo MO = 41,12; Grupo NOD = 64,24; Grupo OD = 61,65	Grupo C: 55% H e 45% M; Grupo MOAD: 38,2% H e 61,8% M; Grupo MO: 26,6% H e 71,4% M; Grupo NOD: 56,7% H e 43,3% M; Grupo OD: 34,3% H e 64,7% M.	Avaliação das variáveis antropométricas, HOMA, perfil lipídico e níveis de irisina.	Nesse estudo não foram encontradas correlações entre os níveis de irisina e o IMC, e nem diferenças significativas entre os níveis de irisina entre os grupos.

Autor/Ano	Tipo de estudo	Cegamento	N	Característica	Média de idade (anos)	Proporção de sexo	Exposição/Intervenção	Desfecho
Sesti, G <i>et al.</i> / 2014	Transversal	Não se aplica	192	O grupo do estudo foi composto por 192 participantes não diabéticos, e sem histórico de doenças cardiovasculares. Um dos pais de todos os participantes deveriam apresentar diagnóstico de DM2. Os participantes foram retirados de um coorte do projeto europeu EUGENE2	39	52,6% H e 47,4% M	Avaliação das variáveis antropométricas, perfil lipídico, variáveis de dosagem de insulina e a espessura média da artéria carótida (como marcador de risco de aterosclerose).	Correlação positiva entre os níveis de irislina e o IMC e gordura corporal. Quanto maior a idade, menores os níveis de irislina. Os níveis de irislina se apresentaram inversamente proporcionais a sensibilidade a insulina, mesmo ajustando os dados por idade e sexo. Não houve diferença significativa entre os valores apresentados entre os sexos.
Shen, S <i>et al.</i> / 2017	Coorte	Não se aplica	161	Pacientes com falência cardíaca aguda com Alta irislina (HI = 69); Baixa irislina (LI = 92).	HI = 62; LI = 56	HI = 51,7% H e 49,3% M; LI = 71,7% H e 28,3% M	Análise dos marcadores de risco cardiovascular, dos níveis de irislina e a relação da irislina com os marcadores e os desfechos.	Acompanhamento de 1 ano com óbito de 42 participantes. Os pacientes do óbito apresentavam maiores níveis de irislina do que os que finalizaram o estudo sugerindo marcadores de risco de óbito. Sem relação da irislina com outros marcadores de comorbidades.
Shi, X <i>et al.</i> , 2016	Transversal	Não se aplica	1115	O estudo é baseado no <i>baseline</i> de um estudo de coorte, onde os participantes são adultos e obesos sem outras comorbidades. Dos 1115 pacientes selecionados para participar desse estudo, 448 não apresentavam resistência a insulina (NRI) e 667 apresentavam a resistência a insulina (RI)	NRI: 52,8; RI: 53,4.	31,3% H e 68,7% M	Avaliação variáveis antropométricas, perfil lipídico, HOMA, hemoglobina glicada, e níveis de irislina.	O grupo RI apresentaram também valores maiores de adiposidade do que os NRI, além disso, apresentaram uma redução nos níveis de irislina.
Shoukry, A. <i>et al.</i> , 2016	Transversal	Não se aplica	300	Os participantes foram divididos em 2 grandes grupos: Individuos com DM2 e sem DM2 (n=150 em cada um). O grupo sem DM2 foi subdividido em 3 grupos de acordo com seu IMC: peso normal (IMC 18,5-24,9 kg/m ² - n=31); sobrepeso (IMC 25-29,9 kg/m ² - n=42); e obesos (IMC ≥ 30 kg/m ² - n=76).	Grupo com DM2= 47,34 anos; peso normal (45,1 anos); sobrepeso (47,4 anos); e obesos (46,9 anos).	Grupo com DM2 (= 55,3% homens/44,7% mulheres); peso normal (= 58,1% homens/41,9% mulheres); sobrepeso (= 58,1% homens/41,9% mulheres); e obesos (= 55,3% homens/44,7% mulheres).	Avaliação antropométrica, composição corporal e parâmetros bioquímicos como: os níveis plasmáticos de irislina, perfil lipídico e glicêmico completos, TFG, ureia e creatinina.	Níveis de irislina superiores no grupo controle (sem DM2). Neste grupo, os obesos apresentaram níveis maiores de irislina sérica em comparação ao grupo com baixo peso. Os obesos do grupo controle, apresentaram os marcadores de RI superiores aos de menor peso.

<i>Autor/Ano</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Cegamento</i>	<i>N</i>	<i>Característica</i>	<i>Média de idade (anos)</i>	<i>Proporção de sexo</i>	<i>Exposição/Intervenção</i>	<i>Desfecho</i>
Wen-Jun Tu <i>et al.</i> , 2018	Longitudinal	Não se aplica	1530	Os sujeitos foram os primeiros com acidente vascular cerebral isquêmico agudo a serem pacientes hospitalizados em três centros chineses especializados em AVC (Beijing, Weifang e Wuhan) durante o período de Janeiro de 2015 a Dezembro de 2016.	66 anos	Homens: 52% Mulheres: 48 %	Foram avaliados IMC, fatores de risco cardiovascular (hipertensão, DM, hipercolesterolemia, ser fumante, histórico familiar de AVC isquêmico) e níveis séricos de colesterol total, triglicerídeos, PCR, glicemia, homocisteína, HDL e irisina. Foram utilizados para avaliação de parâmetros específicos do AVC o National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS); TOAST (subtipo de AVC); e ressonância magnética. Calculou-se também o HOMA.	Desfecho primário: resultado funcional dos pacientes após 6 meses do AVC. Observou-se que os níveis de irisina em pacientes com desfecho funcional ruim era significativamente menor que os com desfecho funcional bom. Desfecho secundário: morte por qualquer causa ao longo dos 6 meses de acompanhamento. Observou-se que os níveis de irisina eram significativamente maior nos pacientes que sobreviveram que nos pacientes que vieram a óbito.

Anexo 2. Tabela de avaliação de risco de viés segundo a ferramenta *Cochrane ACROBAT-NRSI*.

<i>Autor/Ano</i>	<i>Viés de Seleção</i>	<i>Viés de Aferição</i>	<i>Viés de confundimento</i>	<i>Aferição de desfechos</i>	<i>Relato seletivo dos desfechos</i>
Kalkan, AK <i>et al.</i> /2018	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Vamvini, MT <i>et al.</i> /2013	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo
Anaszewicz, M <i>et al.</i> / 2019	Incerto	Baixo	Alto	Incerto	Baixo
El-Lebedy, DH <i>et al.</i> /2018	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Bonfante, ILP <i>et al.</i> / 2017	Incerto	Incerto	Incerto	Alto	Incerto
Belviranlı MN, Okudan FÇ. / 2016	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Abd El-Mottaleb <i>et al.</i> /2019	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo
Emanuele, E <i>et al.</i> / 2014	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Deng W. / 2016	Incerto	Baixo	Incerto	Alto	Baixo
Shen, S <i>et al.</i> / 2017	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Saadeldin, MK <i>et al.</i> / 2018	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo
Khorasani, ZM <i>et al.</i> / 2019	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Tang, L <i>et al.</i> / 2019	Baixo	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo
Hou, N <i>et al.</i> / 2015	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo
Campolo, J <i>et al.</i> / 2020	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Sahin-Efe, A <i>et al.</i> / 2018	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo
Sesti, G <i>et al.</i> / 2014	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo

<i>Autor/Ano</i>	<i>Viés de Seleção</i>	<i>Viés de Aferição</i>	<i>Viés de confundimento</i>	<i>Aferição de desfechos</i>	<i>Relato seletivo dos desfechos</i>
Wen-Jun Tu <i>et al.</i> , 2018	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo
Shi, X <i>et al.</i> , 2016	Incerto	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo
Ko, BJ <i>et al.</i> , 2016	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Aronis, KN <i>et al.</i> , 2015	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Sanchis-Gomar, F <i>et al.</i> , 2014	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Silvestrini, A <i>et al.</i> , 2019	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Stengel, A <i>et al.</i> , 2013	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Shoukry, A. <i>et al.</i> , 2016	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Hsieh IC <i>et al.</i> , 2018	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo

Anexo 3. Tabela de avaliação de risco de viés segundo a ferramenta *Cochrane Risk of Bias - ROB*.

<i>Autor/Ano</i>	<i>Geração de Sequência</i>	<i>Ocultação da Alocação</i>	<i>Cegamento</i>	<i>Deteção de Viés</i>	<i>Viés de Atrito</i>	<i>Viés comunicado</i>	<i>Risco geral de Viés</i>
Agh, F <i>et al.</i> / 2017	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Incerto
Liu, J <i>et al.</i> / 2016	Alto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo
Huerta, AE <i>et al.</i> , 2015	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto
Panagiotou, G <i>et al.</i> , 2014	Baixo	Incerto	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Baixo