



**IVAN LUIZ PADILHA BONFANTE**

**EFEITOS DO TREINAMENTO COMBINADO SOBRE OS NÍVEIS DE IRISINA E  
MARCADORES RELACIONADOS À RESISTÊNCIA À INSULINA E SÍNDROME  
METABÓLICA EM OBESOS GRAU 1**

**CAMPINAS**

**2014**





**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**

**Faculdade de Educação Física**

**IVAN LUIZ PADILHA BONFANTE**

**EFEITOS DO TREINAMENTO COMBINADO SOBRE OS NÍVEIS DE IRISINA E  
MARCADORES RELACIONADOS À RESISTÊNCIA À INSULINA E SÍNDROME  
METABÓLICA EM OBESOS GRAU 1**

Dissertação apresentada à Faculdade de Educação Física da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Educação Física, na Área de concentração de Atividade Física Adaptada.

**Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Regina Cavaglieri**

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO ALUNO IVAN LUIZ PADILHA BONFANTE, E ORIENTADO PELA PROFA. DRA. CLÁUDIA REGINA CAVAGLIERI

A handwritten signature in cursive script, reading "Cláudia Regina Cavaglieri".

Campinas  
2014

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Educação Física  
Andréia da Silva Manzato - CRB 8/7292

B641e Bonfante, Ivan Luiz Padilha, 1983-  
Efeitos do treinamento combinado sobre os níveis de Irisina e de marcadores relacionados à resistência à insulina e síndrome metabólica em obesos grau 1 / Ivan Luiz Padilha Bonfante. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Cláudia Regina Cavaglieri.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Educação Física.

1. Irisina. 2. FNDC5. 3. Obesidade. 4. Treinamento físico. 5. Resistência à insulina. I. Cavaglieri, Cláudia Regina. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Educação Física. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Effects of combined training on Irisin levels and markers related to insulin resistance and metabolic syndrome in obese men

**Palavras-chave em inglês:**

Irisin

FNDC5

Obesity

Physical training

Insulin resistance

**Área de concentração:** Atividade Física Adaptada

**Titulação:** Mestre em Educação Física

**Banca examinadora:**

Cláudia Regina Cavaglieri [Orientador]

Alexandre Gabarra de Oliveira

José Rodrigo Pauli

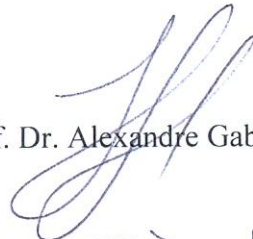
**Data de defesa:** 19-12-2014

**Programa de Pós-Graduação:** Educação Física

## COMISSÃO JULGADORA



Profa. Dra. Cláudia Regina Cavaglieri  
(orientadora)



Prof. Dr. Alexandre Gabarra de Oliveira



Prof. Dr. José Rodrigo Pauli



## RESUMO

**Introdução:** A Irisina é um peptídeo que estimula a termogênese e a lipólise pelo *browning* do tecido adiposo branco e parece ter relação com homeostase metabólica. O exercício físico é tido como o seu principal estimulador, porém não são claros os protocolos que melhor promovem este efeito, ainda mais quando agregado as atividades que trabalhem a força muscular e a aptidão aeróbia, fatores esses recomendados para a manutenção e melhora da saúde. Embora em estudos com animais e *in-vitro* Irisina pareça estar relacionada com marcadores metabólicos, são escassos os trabalhos que investiguem em humanos quais as relações práticas entre exercícios físicos, Irisina e variáveis metabólicas. **Objetivo:** avaliar os efeitos do treinamento de força em conjunto com o aeróbio (treinamento combinado – TC) sobre os níveis basais de Irisina circulante e marcadores relacionados a RI e SM em homens de meia idade com obesidade grau 1. **Metodologia:** Vinte e dois homens (Idade:  $49,13 \pm 5,75$  anos e IMC:  $30,86 \pm 1,63$  Kg/m<sup>2</sup>) foram distribuídos em grupo treinamento combinado (TC, n=12) e grupo controle (GC, n=10). O TC foi composto por treinamento de força (6 exercícios/3 séries/ 6-10 repetições /60-90seg de pausa entre as séries) e aeróbio (30 minutos de caminhada/corrida à 50-85% do VO<sub>2</sub>max) realizados na mesma sessão, com frequência de 3x por semana. O comportamento alimentar, teste de uma repetição máxima (1-RM), análise do volume máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub>máx), circunferência de cintura (CC), composição corporal, colesterol, perfil lipídico, insulina, glicemia, hemoglobina glicada, HOMA-IR, HOMA-B, índice QUICKI, Z score da síndrome metabólica (SM) e Irisina plasmática foram analisadas antes e após o período experimental (24 semanas, sendo as coletas pós realizadas ao menos 72 horas após a última sessão de treino). O teste t-Student foi utilizado para comparação entre as linhas de base, seguido da análise de modelo misto e do *post-hoc* de Tukey quando necessário. Foi aplicado ainda o teste de Pearson para analisar possíveis correlações de deltas. O nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$ . Para avaliar a magnitude dos efeitos sobre Irisina foi aplicado o *d effect size*, com o  $d \geq 1,2$  sendo considerado “large”. **Resultados:** O TC apresentou aumento da força muscular, VO<sub>2</sub>máx., massa magra e índice QUICKI, além de diminuição da gordura corporal, CC, níveis de insulina, glicemia, colesterol total, LDL, HOMA-IR e Z-score da SM, além de manter os níveis de Irisina. Já o GC teve diminuição de Irisina e da força muscular no exercício supino, além de aumento do HOMA-IR. Foram encontradas correlações inversas entre os deltas de Irisina e glicemia, colesterol total e CC, além de relação positiva com a soma das cargas dos testes de 1RM. **Conclusão:** O programa de TC foi capaz de manter os níveis de Irisina e proporcionar melhoras funcionais, metabólicas e de composição corporal, diminuindo as chances do desenvolvimento de Diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares entre seus praticantes. Pelos resultados das correlações, além da diminuição de Irisina com similar aumento do HOMA-IR no GC, é possível observar também em humanos a relação entre este peptídeo e variáveis relacionadas a homeostase metabólica.

**Palavras-chaves:** Irisina, FNDC5, obesidade, treinamento combinado, resistência à insulina





## ABSTRACT

**Introduction:** Irisin is a peptide that stimulates thermogenesis and lipolysis in the white adipose tissue by browning it, and seems to be related with metabolic homeostasis. Physical exercise is considered its primary stimulator, but protocols that best promote this effect are not clear, even when activities working muscle strength and aerobic fitness are added, which are recommended factors for the improvement of health. Although in animal and in vitro studies, Irisin seems to be related to important metabolic markers. However, studies that investigate, in humans, the relations between exercise, Irisin and metabolic markers are scarce. **Objective:** To evaluate the effects of strength training combined to aerobic training (combined training - CT) on basal levels of circulating Irisin and markers related to insulin resistance (IR) and metabolic syndrome (MS) in middle-aged men with obesity. **Methods:** Twenty-two men (age:  $49.13 \pm 5.75$  years and BMI:  $30.86 \pm 1.63$  Kg/m<sup>2</sup>) were distributed in combined training group (CT, n=12) and control group (CG, n=10). The CT consisted of strength training (6 exercises/3 series/ 6-10 repetitions/60-90 second pause between sets) and aerobic (30 minutes of walking or running in 50-85% of VO<sub>2</sub>max), performed in the same session, with frequency of 3 times per week. The feeding behavior, one maximum repetition (1-RM), maximum volume of oxygen (VO<sub>2</sub>max), waist circumference (WC), body composition, lipid profile, insulin, glucose, glycated hemoglobin, HOMA-IR, HOMA-B, QUICKI index, metabolic syndrome (SM) Z score and Irisin plasma were evaluated before and after the trial period (24 weeks, with post samples taken at least 72 hours after the last training session). The t-Student test was used for comparison between groups at baseline, followed by mixed model analysis was used, and *Tukey post-hoc* when necessary. Pearson's test was further applied to analyze the correlation between the percentage changes of the variables. The significance level was  $p < 0.05$ . To evaluate the magnitude of effects on Irisin the d effect size was applied. **Results:** The CT presented increase of muscle strength, VO<sub>2</sub>max., lean mass and QUICKI index, and also the decrease of body fat, WC, insulin, glucose, total cholesterol, LDL, HOMA-IR and Z-score SM. The Irisin levels were maintained. The CG had decreased Irisin levels and muscle strength in the bench press exercise, besides an increase of HOMA-IR. Inverse correlation between the change in levels of Irisin and glucose, total cholesterol and WC were found, besides positive relations with the sum of 1 RM loads. **Conclusion:** The combined training was able to maintain the Irisin levels and provide functional, metabolic and body composition improvements, decreasing the chances of developing type 2 diabetes and cardiovascular disease. Through the results found in the correlations, as well as Irisin decrease and HOMA-IR increase in CG, it is possible to observe, in humans, the relation between this peptide and variables related to metabolic homeostasis.

**Key-words:** Irisin, FNDC5, obesity, combined training, insulin resistance



## SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	xiii
AGRADECIMENTOS.....	xv
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xvii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	2
2.1 Obesidade, tecido adiposo e FNDC5/Irisina.....	2
2.2 FNDC5/Irisina: Aspectos gerais, Expressão/secreção e <i>Browning</i> .....	7
2.3 Composição bioquímica e viabilidade de detecção de FNDC5/Irisina.....	11
2.4 FNDC5/Irisina e achados relacionados à Genética/DNA.....	12
2.5 FNDC5/Irisina e as relações com Sistema Nervoso e Neurogênese.....	13
2.6 FNDC5/Irisina e Gasto energético.....	15
2.7 FNDC5/Irisina em populações e correlações com marcadores metabólicos e de composição corporal.....	15
2.8 Efeitos do tratamento com Irisina.....	20
2.9 FNDC5/Irisina e Alimentação.....	21
2.10 Exercícios: efeitos in vitro sobre FNDC5/Irisina.....	22
2.11 Efeitos de exercícios com animais sobre FNDC5/Irisina.....	23
2.12 Efeitos de exercícios com humanos sobre FNDC5/Irisina.....	25
3. JUSTIFICATIVA.....	34
3.1 Hipótese.....	35
4. OBJETIVOS.....	35
4.1 Geral.....	35
4.2 Específicos.....	35
5. METODOLOGIA.....	36
5.1 Sujeitos e desenho experimental.....	36
5.2 Antropometria e composição corporal.....	37

5.3 Amostras de sangue e análises bioquímicas.....	37
5.4 Avaliações indiretas.....	38
5.5 Avaliação da força muscular.....	39
5.6 Avaliação cardiorespiratória e da pressão arterial média.....	39
5.7 Avaliação da taxa metabólica de repouso.....	40
5.8 Avaliação nutricional.....	41
5.9 Protocolo de treinamento combinado.....	41
5.10 Análises estatísticas.....	42
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	43
7. CONCLUSÕES.....	63
REFERÊNCIAS.....	64
ANEXOS.....	75
Anexo 1.....	75
Anexo 2.....	77

**Aos meus pais Luiz e Cristina, e a toda minha família, por todo amor, carinho, suporte e confiança depositados em mim durante toda a vida.**



**Gostaria de agradecer especialmente a Deus e aos meus pais, além de todos os familiares e amigos por mais uma etapa cumprida.**

**Agradeço ainda as professoras Cláudia Cavaglieri e Mara Patrícia, a todos os demais professores e colaboradores da FEF, além de todos os membros do FISEX e alguns do LICRI que desde a minha chegada a UNICAMP sempre me auxiliaram nessa etapa de formação. Por fim, a FAPESP e CNPQ pelo auxílio financeiro ao trabalho e a minha bolsa de estudos.**





## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA = análise de variância  
AMPK = proteína quinase ativada  
AMP = monofosfato de adenosina  
AMPc = monofosfato cíclico de adenosina  
ATP = trifosfato de adenosina  
BDNF = Fator neurotrófico derivado do cérebro  
BMP7 = proteína morfogenética óssea 7  
CC = circunferência de cintura  
DM2 = Diabetes tipo 2  
DXA = raio-x de dupla absorção  
ELISA = método de imunabsorbância ligado à enzima  
ERK = quinases reguladas por sinais extracelulares  
ERR alfa = Receptor alfa-relacionado com estrogênio  
FGF 21 = Factor de crescimento de fibroblastos 21  
FNDC5 = Fibronectina de tipo III, proteína com conteúdo de domínio 5  
FSP 27 = Proteína específica de gordura 27  
GC = grupo controle  
HDL = Lipoproteína de alta densidade  
HOMA = modelo de avaliação hemostático  
IGF 1 = fator de crescimento semelhante à insulina  
IMC = índice de massa corporal  
LDL = Lipoproteína de baixa densidade  
MAPK = proteínas quinases ativada por mitógeno  
Myf5 = Fator miogênico 5  
PAM = Pressão arterial média  
PET-CT = tomografia por emissão de pósitron com tomografia computadorizada  
PCR = proteína C reativa  
PGC1 alfa = co-ativador do proliferador de peroxisoma gama do receptor 1 alfa  
RA's = registros alimentares  
RBP4 = Proteína de ligação ao retinol 4  
RI = resistência insulínica  
SM = síndrome metabólica  
STAT 3 = Transdutor de sinal e ativador de transcrição 3  
TAB = tecido adiposo branco  
TABe = tecido adiposo bege  
TAM = tecido adiposo marrom  
TC = treinamento combinado  
TMR = taxa metabólica de repouso

TNF alfa = Fator de necrose tumoral alfa  
UCP 1 = Proteína desacopladora mitocondrial 1  
VO<sup>2</sup>máx. = volume máximo de oxigênio  
VLDL = Lipoproteína de muito baixa densidade  
1RM = uma repetição máxima

## 1.INTRODUÇÃO

Os exercícios físicos são meios comprovados de proporcionar benefícios globais aos seus praticantes, atuando como agente promotor da saúde por meio da melhora, prevenção e auxílio ao tratamento de diversas patologias (ACSM, 2009).

Muito se sabe sobre as interferências fisiológicas e biomoleculares que podem ser ocasionadas pela prática rotineira de atividades físicas, em especial aquelas sistematizadas. Porém muitos pontos relacionados à prescrição de exercícios físicos e a manipulação de variáveis relacionadas como tipo, volume, intensidade e frequência, para a ocorrência ou otimização de benefícios e efeitos, além da promoção da aderência e interferências em determinadas populações ainda se encontram sobre fortes lacunas (GARBER et al., 2011).

Na população obesa em especial, os entendimentos relacionados aos malefícios da presença do excesso da gordura corporal aumentaram substancialmente nos últimos 20 anos, inicialmente pela constatação de que o tecido adiposo atua como um órgão endócrino e posteriormente pela influência que o excesso de peso tem em proporcionar um estado inflamatório crônico de baixo grau, o qual acarreta no desenvolvimento de doenças crônicas degenerativas (SUN et al., 2011; FEBBRAIO, 2014).

Neste sentido, um fato tem despertado a atenção da comunidade científica desde 2012, foi a descoberta de Irisina por Bostrom et al., (2012), molécula essa que parece estar relacionada a muitos dos efeitos benéficos proporcionados pela prática de exercícios físicos, já que sua principal função descrita foi a de estimular a termogênese e geração de energia por meio da lipólise, colaborando assim com fatores relacionados a perda de peso e prevenção/tratamento de doenças como a diabetes tipo 2 (DM2) e a própria obesidade.

Como muitas dúvidas ainda se fazem presentes em relação à regulação, efeitos e aspectos gerais de Irisina, bem como a complexidade e malefícios que a presença do excesso de gordura corporal pode trazer, o presente trabalho buscou através de uma revisão de literatura geral sobre o assunto e por um estudo original que investiga a relação Irisina/metabolismo glicêmico/exercícios físicos/obesidade, agregar conhecimento a tocante em questão.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Obesidade, tecido adiposo e FNDC5/Irisina**

O sobrepeso e a obesidade são um grave problema de saúde pública mundial, já que há uma alta incidência e uma grande quantidade de comorbidades associadas ao excesso de peso (FANTUZZI, 2005).

Dados atuais apontam que no mundo aproximadamente 36,9% dos homens e 38% das mulheres adultas tem sobrepeso ou obesidade, com o índice de massa corporal (IMC) acima de 25 Kg/m<sup>2</sup>, o que representa algo em torno de 2,1 bilhões de pessoas com peso excessivo (NG et al., 2014). No Brasil, resultados referentes a 2013 apontam que cerca de 50,8% da população estão com peso em excesso e que desses, 17,5% são obesos (BRASIL, 2014). Juntos, esses números mostram um grave problema de saúde pública mundial, não só pelo seu status epidêmico, mas também pelas diversas comorbidades que podem acompanhar aqueles que têm uma massa corporal elevada.

Sendo reconhecida como doença desde 1985, a obesidade é caracterizada como uma patologia complexa de origem multifacetada e fisiopatologia própria, acompanhada ainda de comorbidades e capacidades desabilitantes em função do acúmulo excessivo de gordura corporal presente no tecido adiposo (RACETTE et al., 2003).

O tecido adiposo é o principal reservatório energético do organismo através do armazenamento de energia em forma de triglicerídeos, os quais são formados pela união de três ácidos graxos a uma molécula de glicerol (AHIMA et al., 2006).

O controle das células adiposas se dá principalmente por ações do sistema nervoso autonômico através da atuação dos componentes do sistema nervoso simpático e suas ações catabólicas como a lipólise, ou ainda por influências do sistema parassimpático e seus efeitos anabólicos com a captação de glicose e de ácidos graxos pelo tecido adiposo (PÉNICAUD et al., 2000).

De importância vital na homeostase orgânica quando em quantidades fisiológicas ideais, em mamíferos o tecido adiposo está presente em diversos segmentos do organismo, sendo localizado principalmente nos compartimentos subcutâneo e visceral, podendo ser dividido até pouco tempo atrás conforme sua localização e especificidade celular em dois tipos, o tecido adiposo branco (TAB) e o tecido adiposo marrom (TAM) (SEALE et al., 2013).

O TAB apresenta funções abrangentes, por constituir depósitos localizados em diversas regiões do organismo, como em órgãos e outras estruturas internas, tendo como principais funções a proteção mecânica contra choques e traumatismos externos, o auxílio a um adequado deslizamento entre vísceras e feixes musculares, sem comprometer a integridade e funcionalidade dos mesmos, além de ainda ser um excelente isolante térmico pela distribuição mais abrangente, incluindo derme e tecido subcutâneo, o que o credencia como essencial na manutenção da temperatura corporal por sua grande abrangência (SUN et al., 2011).

Outras funções atribuída ao TAB são a sua capacidade de armazenar energia com necessidade de pouca água, fornecendo mais calorias por grama em comparação ao carboidrato (9 kcal.g-1 vs. 4 kcal.g-1), colaborando assim para o balanço energético (PÉNICAUD et al., 2000). Ainda fazem parte das ações da gordura corporal o fornecimento de matéria prima para a síntese de vitaminas lipossolúveis, lipoproteínas, e alguns hormônios (FONSECA-ALANIZ et al., 2006).

A partir da década de 90, o TAB começou a ter sua importância maximizada com a constatação de que sua parcela localizada principalmente nas regiões corporais subcutâneas e viscerais tinha a função de produzir e secretar uma grande quantidade de substâncias chamadas de adipocinas (SUN et al., 2011).

As adipocinas são estimuladas principalmente a partir da leptina, monócitos, macrófagos e linfócitos infiltrados, tendo influências importantes no metabolismo e diversos sistemas orgânicos, conseqüentemente interferindo em fatores como o apetite, imunidade, balanço energético, sensibilidade insulínica e angiogênese (FEBBRAIO, 2014). Por estar envolvido nessa grande variedade de processos fisiológicos, o tecido adiposo vem sendo caracterizado como um órgão endócrino metabólico dinâmico (ANTUNA-PUENTE et al., 2008).

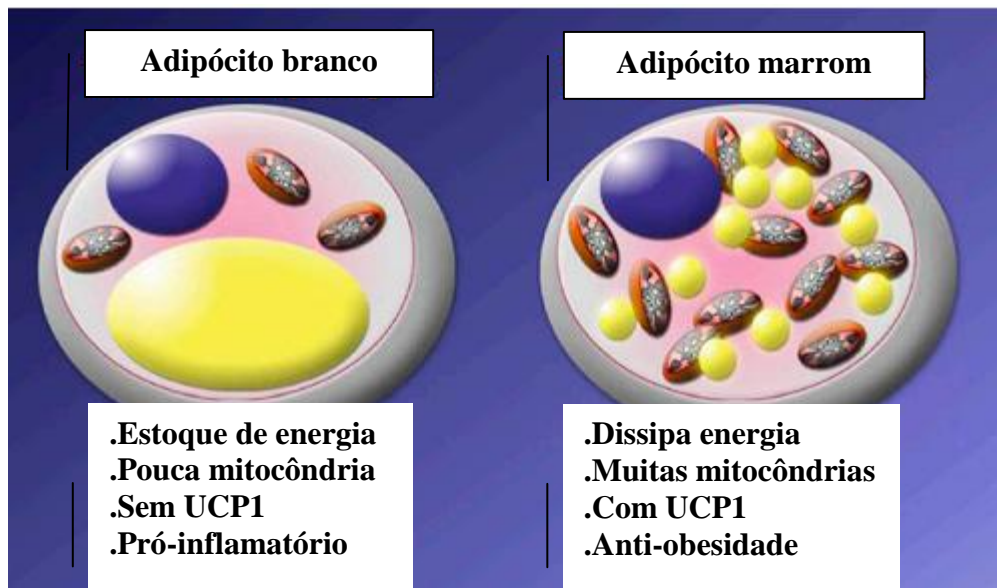
Com o excesso de gordura corporal ocorrerá a hipóxia e morte de células adiposas, acarretando em uma necessidade de remodelamento e conseqüente aumento da secreção de adipocinas (SUN et al 2011). Esse processo acaba induzindo um estado inflamatório crônico de baixo grau que ocasionará disfunções e doenças como a resistência à insulina (RI), DM2, hipertensão arterial, dislipidemias, aterosclerose, alguns tipos de cânceres, dentre outras (ANTUNA-PUENTE et al., 2008; FEBBRAIO 2014).

Junto a esses novos achados sobre o TAB, também foi aumentada a importância dada ao TAM desde 2009 (SPIELGELMAN, 2013). Até essa época acreditava-se que o TAM era inativo ou inexistente com o passar da idade (SEALE, 2013), porém com o surgimento de novas técnicas e instrumentos de análise, foi observado que o TAM continuava presente em adultos na região interescapular e era metabolicamente ativo em situações como a exposição ao frio (VAN DER LANS et al., 2013).

Esse fato aumentou a importância dada às células adiposas marrons, em função de que quando estimuladas proporcionam um importante gasto energético total pela sua maior quantidade de mitocôndrias e consequente capacidade de metabolizar grandes substratos lipídicos e glicídicos para produzir calor, o que poderia ajudar no combate ao excesso de peso e patologias atreladas (SEALE, 2013; VAN DER LANS et al., 2013).

Essa geração de calor corporal pelo TAM se dá a custo de grande produção de energia, sempre mediada pela proteína desacopladora 1 (UCP 1), a qual é encontrada na membrana mitocondrial interna (SPIELGELMAN, 2013). Esta proteína tem como função catalisar o excesso de prótons da membrana, devolvendo-os para matriz, promovendo assim uma redução do gradiente na produção de trifosfato de adenosina (ATP) e o aumento da produção de calor (SEALE, 2013; SPIELGELMAN, 2013). As diferenças básicas entre TAB e TAM são mostradas na figura 1.

**Figura 1. Diferenças entre TAB e TAM**



(adaptado de SPIELGELMAN, 2013)

Além dessas essas novas descobertas sobre o TAM, novos achados demonstraram haver um tipo de célula adiposa intermediária presente no meio TAB (WU et al., 2012). Estas células apresentam uma linhagem distinta, com características de TAB em sua forma basal e a expressão do Fator miogênico 5- (Myf5-), porém ao ser estimulada por determinados fatores como a prática de exercícios físicos e a consequente necessidade energética, a mesma desenvolve características de TAM pela presença do (Myf5+) (WU et al., 2012; SEALE, 2013).

Essa semelhança de células de gordura branca se dá pela baixa expressão basal da UCP1, porém em resposta ao monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) há elevação de UCP1 e consequente aumento nas taxas de respiração mitocondrial, assim como ocorre na gordura marrom (WU et al., 2012). Assim, seu padrão de expressão gênica tem a capacidade única de alternar entre o armazenamento ou dissipação de energia (SEALE, 2013).

Em função de sua coloração passar de branca para a castanha/bege no aumento de UCP1, esse tipo de célula passou a ser chamada de gordura bege ou tecido adiposo bege (TABe) (VAN DER LANS et al., 2013). A ocorrência do escurecimento das células do TAB também tem sido chamada na literatura de *browning* (SPIELGELMAN, 2013).

Pouco se sabia sobre a etiologia das células bege, porém com os achados de Bostrom et al., (2012), os quais a partir da observação do aumento nos adipócitos bege positivos para UCP1 no depósito do tecido adiposo inguinal subcutâneo, suspeitaram da existência de um fator solúvel que ativaria esse escurecimento do TAB. Essa hipótese foi comprovada com a descoberta de um fator nomeado de Irisina, nome advindo da Deusa grega Iris (mensageira), já que seu papel primário parecia ser o de realizar uma comunicação entre o músculo e o tecido adiposo (BOSTROM et al., 2012).

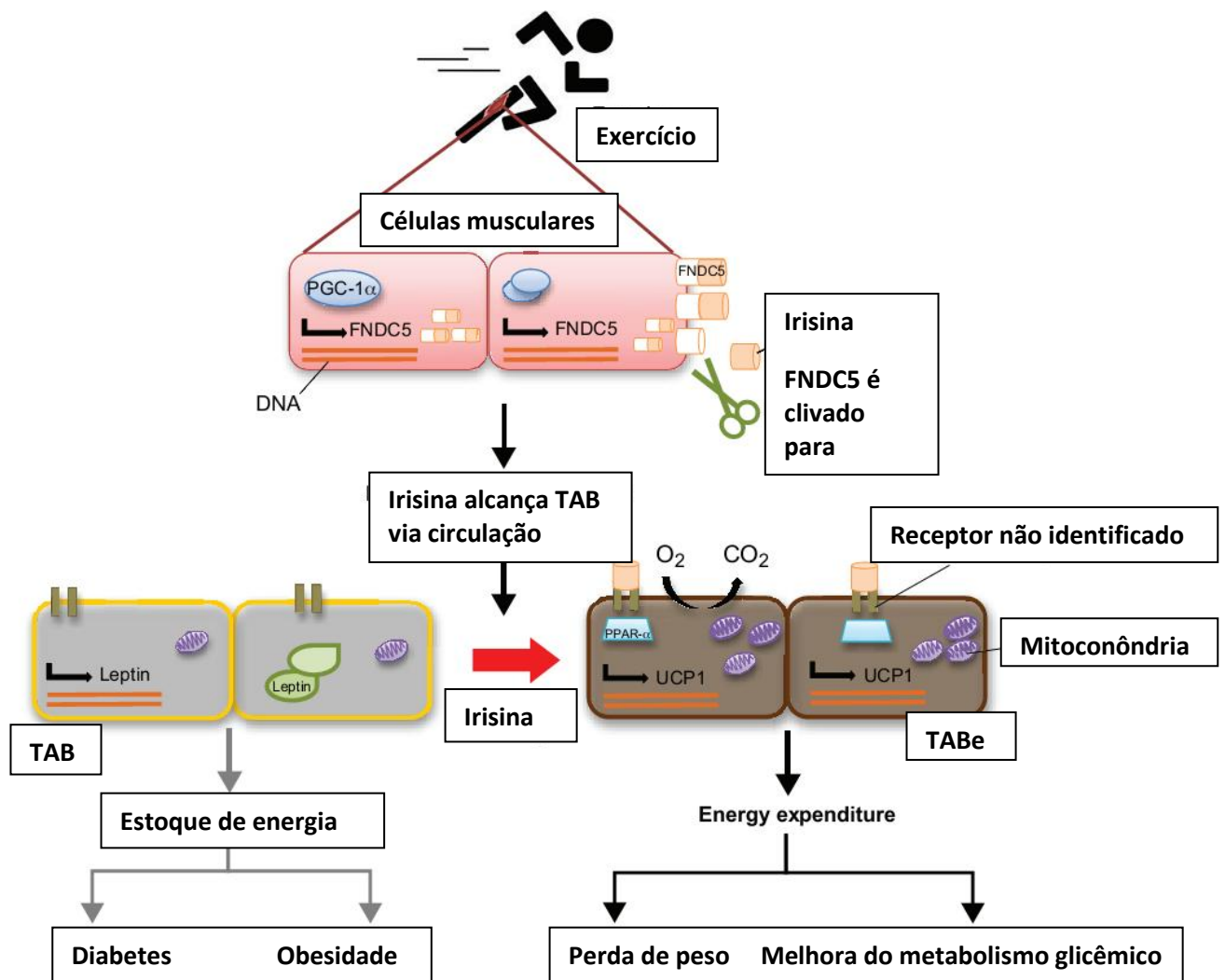
Bioquimicamente a secreção de Irisina se dá a partir da expressão do co-ativador do proliferador de peroxisoma gama do receptor 1 $\alpha$  (PGC1 $\alpha$ ), o qual estimulará a expressão do fragmento proteolítico chamado Fibronectina de tipo III, proteína com conteúdo de domínio 5 (FNDC5), que após clivado da origem a Irisina como mostrado na figura 2 (BOSTROM et al., 2012; CASTILLO-QUAN, 2012).

Segundo Bostrom et al., (2012), o estímulo para a secreção de Irisina se daria principalmente pela contração muscular em atividades como a prática de exercícios físicos, sendo essa relação demonstrada molecularmente em ratos e o aumento na circulação sanguínea em função da prática de

exercício também sendo visto em humanos. Interessantemente, esses autores mostraram ainda que a estimulação forçada da secreção de Irisina em ratos que foram induzidos a obesidade por dieta aumentou o gasto energético e evitou que esses animais ganhassem peso e consequentemente desenvolvessem RI.

Da descoberta de Irisina em 2012 até o presente momento dezenas de estudos (156 achados no PubMed a partir da palavra-chave “Irisin”) surgiram a fim de explorar esse promissor agente relacionado à regulação metabólica e perda de peso, e serão em sua maioria descritos a seguir conforme as abordagens enfocadas em cada trabalho.

**Figura 2. Exercício induz o browning por meio de PGC1 alfa**



(Adaptado de CASTILLO-QUAN, 2012)



## 2.2 FNDC5/Irisina: Aspectos gerais, Expressão/secreção e Browning

Da inicial descoberta da secreção de Irisina por células musculares em contração, a fim de sinalizar o TAB/TABe para a necessidade energética, achados de Wu et al., (2012) e Lee et al., (2014), também mostraram que a Irisina sinaliza a termogênese de TAM, principalmente a partir da exposição ao frio.

Ainda em relação a mudanças de temperaturas Aydin et al., (2013a) observaram um aumento na Irisina no soro e na saliva de indivíduos obesos grau 1 e eutróficos submetidos a altas temperaturas, fato esse especulado de se acontecer por esses autores em função dos processos fisiológicos de transdução de energia que resultam em uma constante perda de energia a partir da superfície do corpo em forma de calor para a manutenção da temperatura corporal.

Por ser secretada principalmente pelos músculos e agir em outros sistemas orgânicos, a Irisina se juntou a um grupo de peptídeos que são secretados pela musculatura esquelética e são chamados de Miocinas (Bostrom et al., 2012). Juntas, as miocinas proporcionam efeitos benéficos em todo o organismo, influenciando fatores como a hipertrofia muscular, oxidação e *browning* do tecido adiposo, osteogênese, além de exercerem ação antitumoral e anti-inflamatória, melhorar a função pancreática e a sensibilidade insulínica (ECKARDT et al., 2014).

A fim de entender melhor o mecanismo de secreção de Irisina, Gouni-Berthold et al., (2013) verificaram a relação da mesma com o medicamento sinvastatina e observaram que o uso dessa substância elevou a expressão de FNDC5 muscular e a concentração de Irisina *in vivo* e *in vitro*, provavelmente pelo aumento do estresse oxidativo mitocondrial e do dano nas células musculares. Esses efeitos são similares ao proporcionados pela contração muscular, porém de forma momentânea e fisiologicamente benéfica para o organismo no caso dos exercícios físicos, diferentemente do efeito colateral negativo ocasionado pelo uso desse fármaco (GOUNI-BERTHOLD et al., 2013).

Já Gutierrez-Repiso et al., (2014) ao tratarem células do tecido adiposo com Leptina encontraram uma significativa diminuição da expressão de FNDC5, o que sugerem que sua regulação pode ter interferência ou controle por essa adipocina. Outro achado que pode reforçar essa hipótese foi o observado por Rodrigues et al., (2014), os quais a partir do tratamento de animais (que não produzem leptina) e células adiposas com Leptina, observaram que no músculo essa adipocina em níveis fisiológicos pode estimular a Irisina, muito provavelmente pelo aumento da massa muscular,

diferentemente do visto no TAB, onde foi encontrado um efeito inibitório sobre a expressão de FNDC5 e marcadores de browning (RODRIGUES et al., 2014).

Pela presença de Irisina entre mamíferos, semelhança genética entre roedores e humanos, juntamente com seu padrão de estímulo, secreção e ação fazem com que essa miocina se assemelhe a características de certos hormônios, faltando para isso à descoberta de seu receptor (SPIEGELMAN, 2013).

Baseados nisso, Anastasilakis et al., (2014a) verificaram os níveis de Irisina em um período de 24 horas em 122 jovens militares, e encontraram um determinado ritmo circadiano com um pico na corrente sanguínea ocorrendo por volta das 9 horas da manhã.

Interessantemente, Moreno-Navarrete et al., (2013) e Roca-Rivada et al., (2013) observaram que Irisina estava presente em grandes quantidades em indivíduos com obesidade mórbida e que ela também seria uma adipocina, fato este também comprovado em ratos com excesso de peso por Robert et al., (2013), esses achados proporcionaram estranheza devido ao seu papel inicialmente descrito e acabou levando a suspeita de uma possível existência de resistência á Irisina, similar ao ocorrido com a insulina e a leptina na presença do excesso de peso.

Em ratos, os compartimentos de gordura visceral e principalmente o subcutâneo expressam e secretam FNDC5, sendo que curtos períodos de exercícios induzem a secreção em ambos os locais (ROCA-RIVADA et al., 2013). Já em humanos, na análise da expressão “global” de genes na gordura visceral, subcutânea e epigástrica de obesos com IMC acima de 40 kg/m<sup>2</sup>, foi visto que PGC1alfa e FNDC5 foram abundantemente expressos nos 3 locais (GERHARD et al., 2013).

Outros locais também foram identificados como expressores de FNDC5/Irisina, porém o tecido adiposo e principalmente os músculos são os principais (HUH et al., 2012). Além da musculatura esquelética, a musculatura lisa, o coração e o tecido conectivo de ratos parecem ter influência nos níveis circulantes de Irisina (AYDIN et al., 2013b).

Moreno-Navarrete et al., (2013) acharam também que a expressão de FNDC5 no tecido adiposo subcutâneo e visceral diminui significativamente na associação de obesidade e DM2, e ainda que no músculo a expressão de FNDC5 é cerca de 200 vezes maior que no tecido adiposo, havendo ainda relação com PGC1alfa e genes mitocondriais. Roca-Rivada et al., (2013) mostraram ainda que

em torno de 72% de FNDC5/Irisina circulante tem origem dos músculos e que as fibras do tipo 1 ou músculos com maior prevalência desse tipo de fibra expressam maiores quantidades.

Fora o plasma e o soro sanguíneos, também foi encontrada a presença de Irisina no leite materno, além de sua produção nas glândulas salivares, sebáceas e écrinas, sendo que na saliva há uma quantidade maior que no soro (AYDIN et al., 2013b, AYDIN et al., 2013c; AYDIN et al., 2014).

Posteriormente alguns novos trabalhos também buscaram investigar os efeitos de Irisina sobre o *browning* no TAB, e os foram resultados divergentes. Roca-Rivada et al., (2013) por exemplo, não encontraram aumento de UCP 1, porém uma explicação para isso poderia ser o local da extração tecidual para análise, a qual foi realizada em região diferente do estudo de Bostrom et al., (2012).

Já Raschke et al., (2013a), ao analisarem pré-adipócitos isolados de células do tecido adiposo subcutâneo humano, as quais foram estimuladas por FNDC5, Irisina e pela proteína morfogenética óssea 7 (BMP7), sendo essa última uma proteína indutora de genes relacionados a gordura marrom, verificaram que somente os estimulados por BMP7 se diferenciaram com características de adipócitos bege e exibiram a expressão de genes relacionados.

Em relação à administração de melatonina oral (também conhecida pela relação com o *browning*) em ratos diabéticos e magros, foi verificado um aumento do *browning* do TAB de ambos os grupos, com manutenção da temperatura corporal e aumento de UCP1 e PGC1alfa. Entretanto não foram observadas mudanças no comportamento de locomoção e nem nos níveis de Irisina circulante dos animais tratados (JIMENEZ-ARANDA et al., 2013).

Choi et al., (2014), ainda pesquisaram a Irisina circulante em asiáticos do sexo feminino e masculino com a presença ou não de células adiposas marrons (analisado por tomografia por emissão de pósitron e tomografia computadorizada (PET-CT)), e em pessoas com e sem sarcopenia (usando o raio x de dupla absorção (DXA)), como resultados não foram encontrada diferenças nos níveis de Irisina entre nenhum dos grupos de sujeitos analisados.

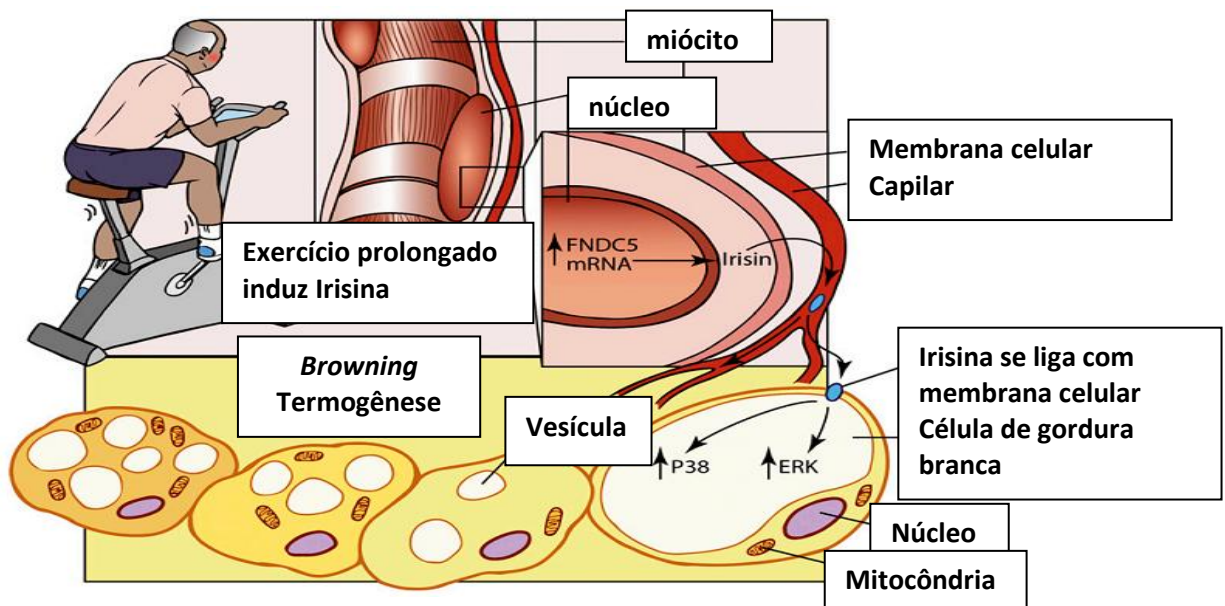
Entretanto outros achados confirmam a relação Irisina/*browning*, Shan et al., (2013) por exemplo, observaram que ratos nocautes para miostatina tem aumento no TAB da expressão de genes relacionados ao TAM e de marcadores de adipocitos bege, tendo esses efeitos em parte uma relação com o aumento da expressão muscular de FNDC5 e Irisina.

Em camundongos com obesidade, Zhang et al., 2014 verificaram que aqueles que receberam Irisina tiveram perda de peso, aumento da tolerância à glicose e da expressão de genes específicos de gordura marrom/bege no TAB subcutâneo (ZHANG et al., 2014). Adicionalmente, células adiposas que foram tratadas com Irisina recombinante aumentaram a expressão de UCP1 pela indução das vias p38 proteínas quinases ativadas por mitógeno/quinases reguladas por sinais extracelulares (p38 MAPK/ERK), as quais são proteínas que fazem a comunicação entre receptores de membrana e o núcleo/DNA celular. (ZHANG et al., 2014).

Também utilizando o tratamento com Irisina em cultura celular de adipócitos e miócitos humanos com o objetivo de observar os efeitos sobre marcadores de hipertrofia e *browning*, Huh et al., (2014a) observaram que em miócitos a expressão de FNDC5 e a secreção de Irisina aumentaram durante a diferenciação miogênica, mediados principalmente pela mesma estimulação da via p38 MAPK/ERK. A relação de Irisina com as vias p38 MAPK/ERK é mostrada por Wu e Spiegelman (2014) na figura 3.

Já nos adipócitos foi vista uma indução de UCP1 e consequente aumento do gasto energético, da expressão de enzimas metabólicas e de metabólicos intermediários, resultando na inibição do acúmulo de lipídios e redução da diferenciação de pré-adipócitos, sugerindo um adicional mecanismo de supressão da massa gorda (HUH et al., 2014a).

**Figura 3. Relação de Irisina com as vias p 38 MAPK/ERK.**



(Adaptado de WU e SPIELGELMAN, 2014)

Já analisando a relação do aumento da termogênese e de tremores pela exposição ao frio, Lee et al., (2014) constataram que Irisina é estimulada proporcionalmente a intensidade de tremores induzidos pela exposição ao frio ou ainda pela a prática de exercício, estímulos esses que aumentam a expressão de proteínas relacionadas ao TAM e a termogênese, sugerindo que o mecanismo que regula a secreção de Irisina no exercício tem relação com a contração muscular estimulada por tremores. Interessantemente esses efeitos ocorrem somente nos adipócitos da região do pescoço e no TAB subcutâneo, sendo esse último em menor magnitude que a região cervical (LEE et al., 2014).

Ainda verificando a relação entre o TAM cervical e o *browning* de TAB, WU et al., 2014 tiveram achados interessantes ao observar um antagonismo regulatório nesses dois tecidos quando utilizado exercícios e ou dieta hiperlipídica em ratos. Com o uso de exercícios, foi visto um aumento do *browning* e de genes relacionados, como PGC1alfa, FNDC5 e UCP 1, no TAB (apenas subcutâneo) e ainda uma diminuição da massa e da capacidade de termogênese do TAM, efeitos esses minimizados quando utilizado em conjunto o exercício e a dieta rica em gordura e oposto ao observado no consumo excessivo de gordura e sedentarismo (WU et al., 2014).

### **2.3 Composição bioquímica e viabilidade de detecção de FNDC5/Irisina**

Desde sua descoberta algumas questões têm sido levantadas sobre a composição bioquímica e detecção de Irisina. Inicialmente Bostrom et al., (2012) observaram que o FNDC5 em humanos era composto por 212 aminoácidos e que após sua clivagem para a formação de Irisina sua composição se reduzia para 112 aminoácidos, o que proporcionava a característica de uma proteína “*full-length*” com peso molecular de 12 KDa. Posteriormente Roca-Rivada et al., (2013) encontraram características diferentes em relação ao peso molecular, principalmente conforme o local da secreção, parecendo haver no tecido adiposo uma “contaminação” por outras proteínas, que apesar de não prejudicar seu papel fisiológico poderia atrapalhar sua detecção.

Em análises do RNA e DNA de FNDC5, Raschke et al., (2013a) verificaram sua presença em roedores e na maioria dos primatas, mas constataram que em humanos parece haver uma mutação no seu sequenciamento o que acarretaria uma versão mais curta da proteína e conseqüente prejuízo na sua detecção. Além disso, em um experimento *in-vitro* realizado pelos mesmos autores foi observado que células musculares de humanos estimuladas eletricamente aumentavam a expressão de PGC1 alfa, mas não de FNDC5. Assim, foi questionada a confiabilidade dos trabalhos que se basearam na versão “*full-*

*length*” e ainda foi especulado que na versão curta de FNDC5 seria difícil haver sua clivagem e consequente lançamento de Irisina (RASCHKE et al., 2013a).

Apesar de FNDC5 estar presente entre os mamíferos, Komolka et al., (2014) observaram que em gados essa proteína era encontrada, porém com grande variabilidade de transcrição, estando presente na musculatura, fígado e tecido adiposo, mas não na circulação sanguínea.

Entretanto diversos estudos colocam essas hipóteses contra a viabilidade de FNDC5/Irisina em dúvida, pois sua detecção foi encontrada no soro, plasma e tecidos, não só pelo método ELISA, mas por outros mais sofisticados (WU et al., 2013; PARK et al., 2013; CHOI et al., 2013; VAMVINI et al., 2013; GOUNI-BERTHOLD et al., 2013; SWICK et al., 2013; WRANN et al., 2013; LEE et al., 2014; STENGEL et al., 2013; ZHANG et al., 2014).

Possíveis diferenças ou incongruências de resultados podem estar relacionadas a anticorpos antigos (que atualmente não estão mais no mercado), características biológicas e responsividade dos sujeitos analisados (TIMMONS et al., 2012), tempo da coleta para verificar determinado efeito, tecido utilizado (já que conforme a célula verificada pode haver diferenças de resultados, como no caso das fibras musculares, onde as do tipo 1 parecem expressar FNDC5/Irisina em maior quantidade que as do tipo 2) (ROCA-RIVADA et al., 2013 e CZARKOWSKA-PACZEK et al., 2014). O período de armazenamento das amostras também pode interferir, já que Hecksteden et al., (2014) observaram que FNDC5/Irisina parecem se degradar com o tempo, mesmo em amostras satisfatoriamente armazenadas.

Embora os achados primários façam a relação de Irisina como um hormônio, Erickson et al., (2013) apontaram questionamentos de que ela não seria um hormônio, mas sim um receptor transmembranar de FNDC5, os quais são polipeptídeos imersos na bicamada lipídica da célula de eucariotos, que têm afinidade por moléculas sinalizadoras endógenas (hormônios e neurotransmissores) e exógenas (drogas). Porém Schumacher et al., (2013) ao analisarem a estrutura inicialmente proposta de FNDC5/Irisina sugerem um possível mecanismo para a ativação de um receptor pela Irisina em função de sua formação ser composta de uma molécula a partir de duas menores.

## **2.4 FNDC5/Irisina e achados relacionados à Genética/DNA**

Na análise da relação de FNDC5/Irisina com fatores genéticos, dois trabalhos investigaram a possível presença de polimorfismo nessas proteínas e relacionaram os resultados com doenças ou

marcadores metabólicos. No primeiro Staiger et al., (2013) identificaram 4 polimorfismos de FNDC5 em indivíduos com fatores de risco para o DM2, e observam que um dos polimorfismos foi relacionado a resistência e outro a sensibilidade insulínica. Já Tanisawa et al., (2014) analisaram a associação dos níveis circulantes de Irisina com aptidão cardiorrespiratória, marcadores do metabolismo glicêmico e polimorfismo de FNDC5 em 163 japoneses de 21 a 79 anos, e não encontraram nenhum polimorfismo associado com Irisina, apesar de verificaram que certos genótipos e fenótipos estão relacionados a aptidão física e a alguns marcadores metabólicos.

Rana et al., (2014), buscaram ainda relacionar o comprimento dos telômeros, um importante marcador de envelhecimento, com Irisina em 81 sujeitos eutróficos na meia idade e constataram a presença de correlações inversas com idade, gordura corporal total e abdominal e com leptina, além de relação positiva com altura, massa muscular e Irisina, tendo a regressão múltipla revelando ainda que essa variável pode ser predita por idade e níveis de Irisina.

## **2.5 FNDC5/Irisina e as relações com o Sistema Nervoso e Neurogênese**

Uma vez que evidências científicas mostraram que Irisina estava relacionada ao controle metabólico e o gasto energético, e esses fatores são modulados pelo sistema nervoso, certos autores buscaram explorar essas inter-relações.

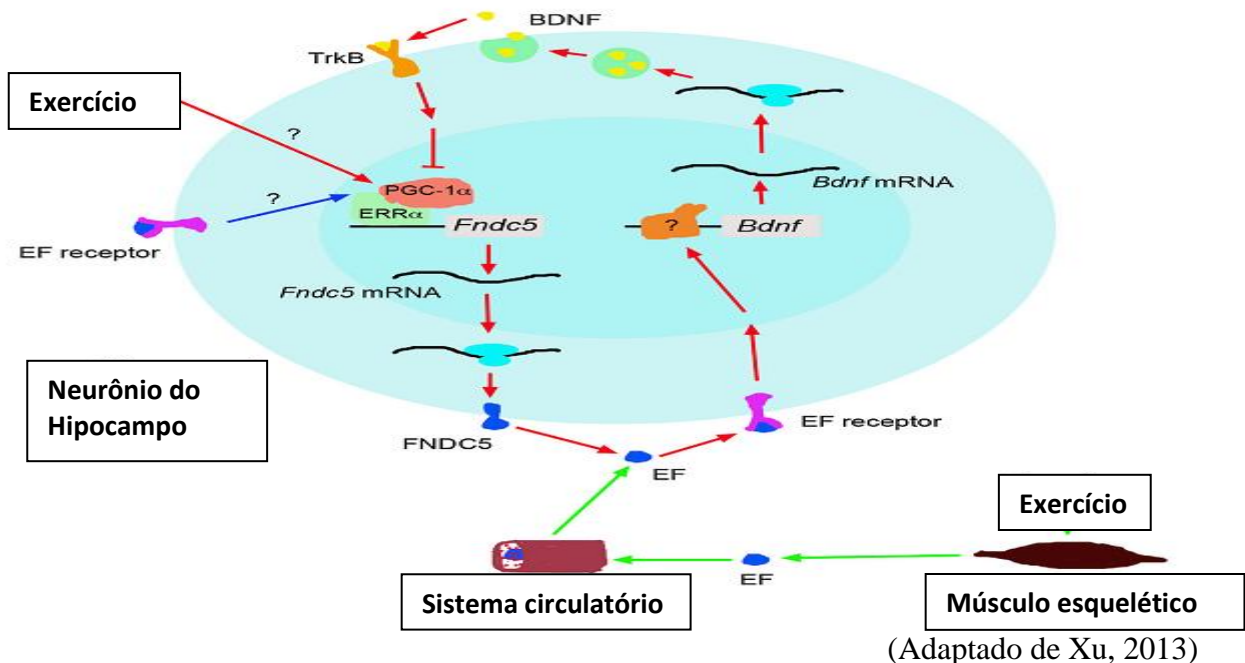
O primeiro trabalho sobre o tema foi o de Dun et al., (2013), o qual observou a imunoreatividade de Irisina no músculo, coração e nas células de Purkinje do cerebelo, sugerindo a partir disso, que possa haver um mecanismo neural de controle do metabolismo de adipocitos, já que as células de Purkinje estão envolvidas com mecanismos simpáticos e termogênese. Piya et al., (2014) identificaram ainda a presença de Irisina no hipotálamo em neurônios paraventriculares co-localizados junto com o peptídeo Y, além da detecção da mesma no fluído cerebrospinal e em neurônios paraventriculares, indicando também um tipo de controle nervoso de Irisina no metabolismo, além da já observada influência periférica.

A partir da detecção de Irisina no cérebro certas linhas de pesquisa começaram a investigar a relação dessa nova miocina com neurogênese. Nesse sentido, Moon et al., (2013), pesquisaram *in-vitro* o estímulo fisiológico e supra-fisiológico da Irisina em fatores primários relacionados a neurogênese, como a via transdutor de sinal e activador de transcrição 3/proteína quinase ativada/ERK (STAT3/AMPK/ERK). Como resultados verificaram que em doses fisiológicas não havia mudanças,

entretanto em doses supra-fisiológicas observaram um aumento de STAT 3, apesar desse fator não ter estimulado os responsáveis secundários para neurogênese.

Também investigando a relação com a neurogênese, Wrann et al., (2013) constataram que pela estimulação da via PGC1alfa-FNDC5-Irisina pelo exercício há um aumento da expressão e secreção do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o qual é um fator neurotrófico que aumenta a sobrevivência celular nervosa, a neurogênese e sinaptogênese, além de estimular a diferenciação e plasticidade neural e sináptica, fatores esses que interferem positivamente no aprendizado, cognição e memória. Nesse estudo foi identificado que o exercício aumenta a expressão de PGC1alfa em neurônios do hipocampo e essa elevação de PGC1alfa sinaliza a expressão do receptor alfa-relacionado com estrogênio (ERR alfa), com ambos (PGC1alfa e ERR alfa) aumentados ocorre um estímulo para a expressão de FNDC5 e conseqüentemente de Irisina, a qual irá para o ambiente extra-celular se ligando na mesma célula nervosa (com seu possível receptor) e desencadeando uma cascata interna de sinalização que estimulará um desconhecido fator de transcrição e a expressão de BDNF. Esse mesmo processo também acontece pelo lançamento de FNDC5/Irisina pelos músculos na corrente sanguínea, que após passar pela barreira hemato-encefálica desencadeia o mesmo processo de sinalização intracelular (WRANN et al., 2013). A figura 4 proposta por Xu, (2013), mostra em detalhes essas sinalizações bioquímicas.

**Figura 4. Sinalização bioquímica pela qual o exercício estimula a expressão de BDNF no hipocampo**





Tentando ainda estabelecer a regulação de FNDC5/Irisina por fatores autonômicos, Seifi et al 2014, verificaram as concentrações plasmáticas de Irisina e do fator de crescimento de fibroblasto 21 (FGF21) em jovens, antes e durante a estimulação simpática, e observaram que apenas FGF21 foi afetado com aumento por esse fator, indicando assim que FNDC5/Irisina parecem não serem regulados pelo sistema nervoso autonômico (SEIFI et al., 2014).

## **2.6 FNDC5/Irisina e Gasto energético**

Como os achados iniciais verificaram a relação de Irisina com o gasto energético, alguns outros estudos buscaram analisar esse contexto, Swick et al., (2013) observaram que mulheres eutróficas divididas em grupo “maior” e “menor” taxa metabólica de repouso (TMR) e não tiveram diferença entre níveis de Irisina, similarmente, Hofmann et al., (2014) também viram que mulheres com anorexia divididas em maior e menor Irisina circulante não tinham diferença entre suas TMR.

Em outros trabalhos, onde foi analisada a correlação entre Irisina e TMR os resultados são ambíguos, Scharhag-Rosenberger et al., (2014) por exemplo, não encontrando correlação com TMR, diferentemente de Pardo et al., (2014) que acham correlação direta com TMR. Swick et al., (2013), constataram ainda correlação dos níveis da Irisina apenas no grupo de mulheres que tinham maior TMR.

Porém, vale salientar que alguns estudos com animais e em cultura celular encontram a relação ou o aumento do gasto energético pelo tratamento com Irisina (BOSTROM et al., 2012, ZHANG et al., 2014; Vaughan et al., 2014).

## **2.7 FNDC5/Irisina em populações e correlações com marcadores metabólicos e de composição corporal**

Diversas correlações e associações têm sido encontradas entre FNDC5/Irisina com diversos variáveis e marcadores. Dentre as mais citadas e interessantes encontradas até o momento estão o IMC, PGC1alfa, massa muscular, glicemia, grelina, fator de crescimento semelhante a insulina (IGF1), idade, circunferência de cintura, insulina, colesterol, adiponectina, folistatina, oxitocina, DM2, modelo de avaliação hemostático – resistência à insulina (HOMA-IR), sensibilidade à insulina, triglicerídeos circulantes, enzimas hepáticas, pressão arterial sistólica e diastólica, espessura da carótida pela relação das camadas intima/média, risco cardiovascular, função reprodutiva, consumo de carboidratos e

proteínas, marcadores de “*browning*”, como os lipogênicos, vias relacionadas à insulina, marcadores mitocondriais, e genes/marcadores de macrófagos alternativos, além de relação negativa com Leptina, fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa), e proteína específica de gordura 27 (FSP27), um repressor conhecido de genes castanhos. (HUH et al., 2012; CHOI et al., 2013; MORENO NAVARRETE et al., 2013; ZHANG et al., 2013; PARK et al., 2013; VAMVINI et al., 2013; SANCHIS-GOMAR et al., 2014; LAWSON et al., 2014; SESTI et al., 2014; GARCES et al., 2014; LOPEZ-LEGARREA et al., 2014; KURDIOVA et al., 2014a).

Vários trabalhos foram realizados para analisar o comportamento de FNDC5/Irisina em diversas populações, principalmente aquelas com doenças metabólicas ou fatores de risco para as mesmas, ou então com massas corporais extremas para mais ou para menos.

Huh et al., (2012) foram os primeiros a mostrar uma presença maior de Irisina circulante em obesos mórbidos, similarmente ao visto por Crujeiras et al., (2014). Posteriormente, Stengel et al., (2013) observaram que mulheres com baixo peso, em função de anorexia, tinham níveis diminuídos de Irisina quando comparados com eutróficos, e que obesos com IMC acima de 40 kg/m<sup>2</sup> tinham níveis maiores que os demais. Roberts et al., (2013) encontraram ainda maior expressão de FNDC5 muscular em animais obesos, apesar de a Irisina circulante ter tendência a ser maior nos ratos magros, achado esse similar ao de Roca-Rivada et al., (2013) que viram que ratos obesos expressam maiores níveis de FNDC5 no TAB que ratos com peso normal.

Pardo et al., (2014) verificaram ainda os níveis de irisina circulante em mulheres com baixo peso/anorexia, eutróficas e obesas, e ainda a expressão/secreção de FNDC5 no tecido adiposo visceral e subcutâneo de obesas e eutróficas, como resultados foi observado que obesas tem maiores níveis de Irisina quando comparados com os outros dois grupos, além de maior taxa metabólica basal e maior expressão e secreção de FNDC5, indicando que a massa gorda e peso parecem também influenciar esses peptídeos.

Entretanto dois estudos acharam resultados diferentes, inicialmente Aydin et al., (2013a) encontraram menores níveis de Irisina na saliva e soro de obesos. Posteriormente, Gutierrez-Repiso et al., (2014) observaram que eutróficos tem maiores níveis circulantes de Irisina e expressam mais FNDC5 que obesos, adicionalmente, comparando apenas os sujeitos obesos foi constatado que aqueles com obesidade andróide tem níveis diminuídos em relação aos indivíduos com obesidade gineóide.

Em relação aos efeitos da cirurgia bariátrica sobre FNDC5 e Irisina, Gutierrez-Repiso et al., (2014) constataram que obesos submetidos a essa intervenção têm manutenção nos níveis de Irisina, diferentemente dos achados de Huh, et al., (2012), que encontraram uma redução na circulação de Irisina e na expressão de FNDC5 muscular, juntamente com a diminuição do peso.

Vale salientar que níveis de FNDC5/Irisina aumentados em obesos fez emergir algumas ideias, como um possível estado de resistência a Irisina já citado anteriormente, a presença de um mecanismo para tentar compensar os distúrbios metabólicos proporcionados pelo excesso de peso ou ainda que por ter uma maior massa corporal e percentual de gordura, esses sujeitos consequentemente teriam níveis aumentados desses peptídeos (GARCES et al., 2014).

Entre essas doenças metabólicas relacionadas ao excesso de peso e que parecem proporcionar níveis diminuídos de FNDC5/Irisina, está a DM2. Embora alguns pesquisadores como Timmons et al., (2012) não acharam correlações da expressão de FNDC5 com IMC, glicose ou insulina em grupo de diabéticos tipo 2, muitos outros verificam essa relação. Choi et al., (2013), foram os primeiros a mostrar que os níveis circulantes de Irisina em portadores de DM2 são significativamente menores que os de não diabéticos, achado similar aos de Moreno-Navarrete et al., (2013), Liu et al., (2013a). Zhang et al., (2014), além da diminuição de Irisina, também encontrou uma maior quantidade Proteína de ligação ao retinol 4 (RBP4) e constatou ainda que a presença de doença vascular em conjunto a DM2 influencia ainda mais a queda de Irisina e o aumento de RBP4.

Ainda nessa relação de Irisina com o metabolismo glicêmico, um amplo estudo de Kurdiova et al., (2014b) buscou verificar a expressão de FNDC5 e de Irisina no músculo esquelético, tecido adiposo subcutâneo, além de Irisina plasmática e estimulada *in-vitro* em células musculares de indivíduos eutróficos, com sobrepeso/obesidade, pré-diabéticos e diabéticos tipo 2, sendo o IMC dos últimos 3 grupos similares). Além disso, também foi analisada a expressão de FNDC5 e Irisina estimuladas pela insulina no clamp hiperinsulinêmico em pessoas com sobrepeso/obesidade e ainda o efeito também *in vitro* de ácidos graxos livres e glicose (DM2 efeito mimético) sobre FNDC5. Como resultados Kurdiova et al., (2014b) encontraram que no jejum a Irisina circulante é maior em eutróficos, sem diferenças entre obesos e pré diabéticos, porém diminuída em torno de 40% em diabéticos, padrão esse similar ao encontrado no estímulo pelo clamp. A expressão de FNDC5 muscular em pré-diabéticos foi aumentada quando comparado aos eutróficos, porém no tecido adiposo de diabéticos e pré-diabéticos a expressão foi 40-45% menor que obesos e eutróficos. *In vitro* a

expressão de FNDC5 e secreção de irisina foram maiores em miotubos de DM2 quando comparado com eutróficos, diferentemente do que encontrado *in vivo*, porém com a estimulação por ácido graxo livre palmitato e glicose houve diminuição da expressão de FNDC5. Esses resultados indicam que há diferentes padrões de Irisina circulante, bem como de expressão e secreção de FNDC5 conforme o tecido corporal e o estado metabólico, além de uma possível interferência de fatores solúveis estimuladores de DM2 (KURDIOVA et al., 2014b).

Já na doença renal crônica, que é uma doença que acomete principalmente diabéticos e proporciona um gasto energético exacerbado, Wen et al., (2013) e Moraes et al., (2013) acharam níveis circulantes diminuídos de Irisina, Liu et al., (2013b) e Ebert et al., (2014a), além da mesma constatação também observaram que conforme o estágio da doença avança maior é a diminuição encontrada

Na SM, distúrbio metabólico que também tem a RI como um dos pontos base, Park et al., (2013) acharam que pessoas acometidas pela síndrome tem maiores níveis basais de Irisina, diferentemente de Yan et al., (2014), que ao analisarem um número expressivo de sujeitos verificaram níveis diminuídos naqueles com SM. Já analisando os níveis de Irisina e FGF 21 em sujeitos com síndrome metabólica infectados com o vírus da AIDS, parece que essa população tem níveis aumentados dos valores desses dois marcadores (transformados em log), quando comparados com pessoas saudáveis (SRINIVASA et al., 2014).

Em mulheres com diabetes gestacional, Ebert et al., (2014b) constataram a presença de maiores níveis de Irisina circulante no período pós parto de mulheres com diabetes, diferentemente de Kuzmicki et al., (2014) e Yuksel et al., (2014) que encontraram níveis diminuídos. Ainda com gestantes, Caglar et al., (2014) acharam que os níveis no sangue arterial umbilical foram menores em mulheres com restrição idiopática no crescimento fetal. Por fim, Al-Daghri et al., (2014) apontam que níveis de irisina parecem ser herdados das mães pelos filhos recém nascidos.

A esteatose hepática também tem relação com a RI, Polyzos et al., (2014) ao analisarem indivíduos com essa patologia encontraram níveis de Irisina significativamente diminuídos. Zhang et al., (2013) além de verificarem os mesmos resultados, dividiram em quartis dos sujeitos analisados conforme os níveis de triglicerídeos hepáticos, e observaram que conforme maior a quantidade de triglicerídeos no fígado, menores eram os níveis de Irisina (ZHANG et al., 2013).

Com relação às doenças cardiovasculares, verificou-se que Irisina circulante em níveis elevados é um preditor de síndrome coronária aguda ou de eventos cardiovasculares adversos maiores (ARONIS et al., 2014), assim como há uma diminuição relacionada com infarto do miocárdio em ratos (KULOGLU et al., 2014) e humanos infartados (AYDIN et al., 2014 e EMANUELE et al., 2014). Também tem sido encontrada correlação entre níveis de Irisina, disfunção endotelial (XIANG et al., 2014) e risco cardiovascular (PANAGIOTOU et al., 2014).

Ainda em relação ao risco cardiovascular, a homocisteína, a qual é um composto químico que pode lesionar o revestimento endotelial das artérias e promover a formação de trombos, foi analisada junto com Irisina em diabéticos tipo 2 e pessoas com glicemia normal, como resultados Alis et al., (2014), encontraram uma elevação de homocisteína e diminuição de Irisina nos diabéticos, bem como uma correlação inversa entre os dois marcadores.

Por ter relação com termogênese e gasto energético Ruchala et al., (2014), buscaram verificar os níveis de Irisina em pacientes com hiper e hipotireoidismo, e como esperado foi visto que os acometidos por hipotireoidismo tem uma tendência a terem níveis de Irisina menores que os sujeitos com hipertireoidismo, mesmo com quantidade semelhante de massa magra e IMC o que pode demonstra um possível relação de Irisina com o estado tireometabólico.

Á partir dos resultados citados pelos estudos que buscaram comparar os níveis de expressão, secreção e circulação de FNDC5/Irisina, é possível inferir que indivíduos com sobrepeso ou obesidade leve têm relativamente os mesmos níveis que eutróficos, porém com a presença de obesidade mórbida parece haver um aumento desses peptídeos, diferentemente do que acontece na presença estabelecida de doenças metabólicas como a DM2, já que as pessoas acometidas por elas têm menores níveis de FNDC5/Irisina.

Entre gêneros algumas pesquisas apontam direcionamentos, como menores níveis em meninos eutróficos (AL-DAGHRI et al., 2013) e em homens adultos (ANASTASILAKIS et al., 2014a), diferentemente do observado por Crujeiras et al., (2014) os quais constataram a presença de níveis maiores em pessoas do sexo masculino. Especificamente em mulheres foi encontrada diminuição em atletas amenorreicas (SINGHAL et al., 2014), níveis maiores na fase luteal do que na folicular do período reprodutivo (GARCES et al., 2014) e associação com faturas osteoporóticas prévias (ANASTASILAKIS et al., 2014b). Já na síndrome do ovário policístico foram vistos níveis elevados de Irisina (CHANG et al., 2014).

Em relação à idade Huh et al., (2014b), viram que pessoas de várias idades e níveis de aptidão física que se exercitaram em uma única sessão de treino tiveram as mesmas respostas secretórias de Irisina posteriores a prática do exercício, embora basalmente os níveis de idosos sejam menores que os de jovens. Ainda com relação à idade, Emanuele et al., (2014) acharam que centenários saudáveis tem maiores níveis circulantes até do que jovens saudáveis.

Por fim, Joung et al., (2014) mostraram que indivíduos acometidos por adversidades (físicas, emocionais, sexual, negligência) antes dos 18 anos tem maiores níveis de Irisina, leptina e proteína C reativa (PCR), além de menor adiponectina quando comparados com grupo menor adversidade, uma hipótese para isso é que adversidades também estão relacionadas com doenças metabólicas e excesso de peso.

## **2.8 Efeitos do tratamento com Irisina**

Bostrom et al., (2012), ao estimularem a secreção de Irisina e consequentemente aumentarem seus níveis circulantes constataram que ratos obesos perderam peso e diminuíram a chance de desenvolver DM2 pois melhoravam a sensibilidade insulínica. Esse resultado motivou outros trabalhos com o objetivo de verificarem o tratamento com Irisina e são descritos a seguir.

Zhang et al., (2014) ao aplicarem Irisina recombinante em camundongos, também observaram perda de peso e a melhora da homeostase glicêmica com o aumento da tolerância a glicose, além da elevação da expressão de genes estimuladores de *browning* no TAB subcutâneo e de Betatrofina, hormônio esse recém descoberto e que promove a proliferação de células beta pancreáticas. Já em células adiposas que também foram tratadas com Irisina recombinante houve aumento da expressão de UCP1 pelo estímulo de uma via com a seguinte sequência: p38 – MAPK – ERK - PGC1alfa - FNDC5-Irisina (ZHANG et al., 2014).

Ainda em células adiposas e também em hepatócitos, Wang et al., 2014, observaram que Irisina não afetou o metabolismo de ácidos graxos livres e triglicerídeos nessas células, apesar de elevar a expressão de PGC1alfa e UCP1 nos adipócitos.

Também em células, porém musculares, o tratamento de Irisina com vários tempos de duração promoveu uma elevação do metabolismo oxidativo, o desacoplamento mitocondrial e consequente aumento da biogênese mitocondrial (VAUGHAN et al., 2014). Ainda em células musculares, Huh et

al., (2014) observaram que Irisina recombinante aumentou o metabolismo de glicose e lipídios, além da expressão de certos genes de controle metabólico e de algumas enzimas, efeitos esses mediados principalmente pela diminuição de ATP e consequente fosforilação de AMPK.

Interessantemente, Song et al., 2014 ao tratarem células endoteliais com Irisina constataram uma proliferação das mesmas mediada pela via ERK, e ainda um efeito protetor de apoptose induzida por altas concentrações de glicose.

Em relação a certos tipos de cânceres, Irisina foi aplicada em doses fisiológicas e farmacológicas em células de tumores relacionados ao excesso de peso (endométrio, colo, tireoide e esôfago), e não foi encontrada nenhuma relação ou estímulo na proliferação celular (MOON et al., 2014). Já Gannon et al., (2014), observaram que há uma diminuição no número, migração e viabilidade de células malignas quando tratadas com Irisina, em partes por um direcionamento para apoptose pela inibição de caspatase e supressão de NFkappa Beta.

## **2.9 FNDC5/Irisina e Alimentação**

Sharma et al., (2012) publicaram o primeiro trabalho objetivando verificar a relação da alimentação com FNDC5/Irisina, e observaram que a restrição calórica apesar de melhorar a RI não alterou os níveis de Irisina. Posteriormente Roca-Rivada et al., (2013) encontraram uma redução na secreção de FNDC5 no TAB de ratos submetidos a um jejum prolongado e um aumento após a alimentação dos mesmos.

Ainda com restrição calórica sujeitos com SM submetidos a dois modelos de dieta restritivas por 8 semanas, tiveram uma redução significativa nos níveis de Irisina juntamente com uma perda de peso (DE LA IGLESIA et al., 2014). Em estudo do mesmo grupo, após 24 semanas do emagrecimento por dieta, os sujeitos que engordaram novamente tiveram seus níveis de Irisina voltados novamente próximo ao basal, levando a conclusão que a Irisina pode refletir a massa gorda. (CRUJEIRAS et al., 2014). Nesses mesmos sujeitos desses dois estudos anteriores, a redução do peso corporal e da irisina ocorreu em paralelo com a melhora nos marcadores glicêmicos, e ainda, aqueles com maiores níveis desse peptídeo no momento pré-dieta tiveram uma interferência positiva maior na homeostase glicêmica (LOPEZ-LEGARREA et al., 2014).

Já relacionando a qualidade da dieta com Irisina e alguns marcadores inflamatórios como a PCR e leptina em 151 sujeitos homens e mulheres acima de 35 anos, sendo 43,7% deles obesos, foi visto que apenas o PCR é menor naqueles que tem uma melhor dieta (PARK et al., 2014).

Em estudos que pesquisaram os efeitos da suplementação sobre FNDC5/Irisina, foi visto que a ingestão de vitamina D, não proporcionou mudanças na Irisina circulante (CAVALIER et al., 2014). Similarmente, o uso de extrato de alho na dieta de ratos obesos não teve efeito sobre a expressão de FNDC5 muscular e na Irisina circulante (SEO et al., 2014), assim como o consumo de café (PETER et al., 2014).

Por fim, foi analisado o comportamento de Irisina ao longo de um dia e não foram observadas mudanças em seus níveis pela alimentação, além dela não estar associada com o consumo calórico ou a qualidade da dieta (ANASTASILAKIS et al., 2014a).

## **2.10 Exercícios: efeitos miméticos *in vitro* sobre FNDC5/Irisina**

Três trabalhos buscaram analisar os efeitos da manipulação celular por meio de substâncias que têm efeito mimético ao exercício físico. O primeiro deles utilizando um análogo de monofosfato de adenosina (AMP), ácidos graxos livres e adrenalina usados em conjunto e de forma isolada, sobre células musculares de ratos analisadas em diversos momentos (pré/ 0, pós 1, 3, 6, 8, 12 e 24 horas quando as substâncias foram usadas isoladamente, ou pré/0, pós 3 e 24hrs quando as substâncias foram usadas em conjunto), não encontrou aumento na expressão de FNDC5 ou na secreção de Irisina, apesar de acharem diminuição de interleucina 15 e aumento de interleucina 6 (SÁNCHEZ et al., 2013).

Também em células musculares, porém agora utilizando cafeína, ionomicina e forskolina, não houve efeito sobre a expressão de FNDC5, embora PGC1 alfa e alguns genes metabólicos acabaram aumentando (NORHEIN et al., 2014). Novamente utilizando forskolina em conjunto com ionomicina, por 1 hora ao dia durante a diferenciação em células musculares de sujeitos eutróficos, obesos pré-diabéticos e diabéticos tipo 2, Kurdiova et al., (2014a) encontraram aumento de PGC1alfa, porém FNDC5 e Irisina reduziram.

Interessantemente, células musculares de animais treinados ainda induziram diferenciação de osteoblastos e expressão de fosfatase alcalina e colágeno I *in vitro*, diferentemente das células de sedentários (COLAIANNI et al., 2014).



## 2.11 Efeitos de exercícios com animais sobre FNDC5/Irisina

Na tabela 1 são mostrados os efeitos dos exercícios em animais sobre a expressão, secreção e ou circulação de FNDC5 e Irisina.

**Tabela 1. Efeito dos exercícios com animais sobre FNDC5/Irisina.**

<b>Autor, (ano)</b>	<b>Amostra</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Análise</b>	<b>Resultados</b>
Bostrom et al., (2012)	Camundongos	3 semanas de prática de natação ou <i>free Wheel running</i>	Expressão e secreção de FNDC5 e Irisina, além dos níveis circulantes de Irisina	Aumento da expressão, secreção e níveis circulantes de FNDC5/Irisina
Fain et al., (2013)	Porcos com e sem hipercolesterol	16 a 20 semanas de atividades aeróbias (esteira a 70% FCmáx., 5 x na sem. 45 min. na esteira, com intensidade e volume aumentado semanalmente, totalizando nas últimas sessões 105 min. de atividade	Expressão de FNDC5 muscular (coração, deltoide, tríceps) e na gordura subcutânea e epicardial, além de níveis de Irisina plasmática	Com exceção dos animais com hipercolesterol, que tiveram Irisina circulante aumentada, nenhuns dos outros marcadores foram alterados
Roca-Rivada et al., (2013)	Ratos	Curtos períodos de exercícios	Expressão de FNDC5 e secreção de Irisina pelo tecido adiposo visceral e subcutâneo, e em células musculares após a 1º e 3º semana de exercício.	Aumento no tecido adiposo visceral e principalmente o subcutâneo, além de manutenção no tecido muscular na 1º semana. Aumento no tecido muscular na 3º semana, e queda em ambos os tecidos do TAB.
Aydin et al., (2013b)	Ratos jovens e idosos	Natação	Expressão muscular de FNDC5 e Irisina circulante	Pré-treino não foi detectada a expressão de FNDC5. Pós-treino há um pequeno aumento da expressão e circulação, sendo esses resultados mais expressivos em jovens.

Continuação tabela 1. Efeito dos exercícios com animais sobre FNDC5/Irisina

Autor, (ano)	Amostra	Intervenção	Análise	Resultados
Czarkowska-Paczek et al., (2014)	60 ratos	Efeitos agudos (60 min. a velocidade de 1680 m/h na esteira) em um número expressivo de ratos sedentários e treinados (6 semanas de exercícios aeróbios com carga progressiva, esteira 5 x por sem. 10 a 60 min. de 1200m/hora a 1680 m/hora)	Expressão de FNDC5 e níveis de Irisina em músculos vermelhos/oxidativos e brancos/glicolítica, além dos níveis circulantes no soro, tendo como momentos de coletas pré, pós e 3 horas pós	Agudo: Diminuição de FNDC5 logo após o exercício em músculos brancos, mas não nos vermelhos de ratos treinados, e retorno aos níveis basais 3 horas após o exercício apenas em músculos dos sedentários. Irisina ainda aumentou após 3 horas apenas na musculatura vermelha comparado com o imediatamente pós-exercício e diminuiu em músculo branco, além de não mudar na circulação
Brenmoehl et al., (2014).	Camundongos	<i>Free wheel running</i> (3 semanas) e esteira (agudo, esteira com intensidade de 15 a 38 m/min.)	Expressão, secreção e circulação de PGC1alfa-Fndc5/Irisina	Irisina aumenta imediatamente após o exercício agudo na esteira, apesar de nenhuma mudança em FNDC5 e apenas aumento de PGC1alfa. Exercício crônico não muda as resposta das variáveis analisadas.
Colaiani et al., 2014	Camundongos	3 semanas de <i>free Wheel running</i>	Expressão de Irisina em mioblastos	Aumento da expressão de Irisina em mioblastos.
Seo et al., 2014	Ratos	Exercício aeróbio (esteira, de 15 a 60 min, 5 dias na semana); exercício (mesmo protocolo) + extrato de alho (2,86 g/kg) , ambos por 4 semanas	Marcadores metabólicos e de composição corporal, expressão de FNDC5 muscular e Irisina circulante	Melhora metabólica e de composição corporal em ambos os grupos, porém sem mudanças em FNDC5 e Irisina

Continuação tabela 1. Efeito dos exercícios com animais sobre FNDC5/Irisina

Autor, (ano)	Amostra	Intervenção	Análise	Resultados
Peterson et al., 2014	Ratos obesos e magros	Exercício aeróbio (esteira, por 9 semanas, 5x na semana, 10 minutos, intensidade aumentada progressivamente de 10 m/min. para 20 m/min nos obesos e 24 m/min. nos magros)	Expressão de FNDC5 no músculo diafragmático após 48 horas da última sessão de treino e jejum noturno de 16 horas.	Sem mudanças nos níveis de FNDC5 de nenhum dos grupos
Wu et al., 2014	Ratos obesos e magros (ambos os grupos com sedentários e treinados)	Exercício aeróbio (75 a 85% do consumo máximo de oxigênio (VO <sub>2</sub> máx.) 5x. semana, 1 hora por dia, por 8 semanas e intensidade aumentada a cada 2 semanas)	Expressão de PGC1 alfa, FNDC5 no músculo, TAM e TAB, além de Irisina circulante (esta última logo após e 24 após sessão de treino final)	Aumento de PGC1 alfa e FNDC5 apenas no TAB subcutâneo de ambos os grupos que treinaram

A partir desses achados parece que fatores como ser treinado ou sedentário, tipo de músculo/fibra muscular ou tecido adiposo observado, além de tipo de exercício, período da análise e idade parecem influenciar os efeitos sobre animais.

## 2.12 Efeitos de exercícios com humanos sobre FNDC5 e Irisina

A seguir são mostrados os resultados dos estudos com exercícios físicos aplicados em humanos com o objetivo de analisar os efeitos de FNDC5/Irisina. Os resultados são demonstrados em tabelas conforme o tipo de exercício físico ou atividade realizada. Na tabela 2 estão os resultados relacionados aos exercícios aeróbios, seguidos da tabela 3 (exercícios intervalados), tabela 4 (exercícios de força), tabela 5(exercícios combinados de força e aeróbio), tabela 6 (exercícios na plataforma vibratória) e tabela 7 (FNDC5/Irisina conforme a aptidão física e níveis de atividade física).

**Tabela 2. Efeitos dos exercícios aeróbios em humanos sobre FNDC5/Irisina**

<b>Autor, (ano)</b>	<b>Amostra</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Análise</b>	<b>Resultados</b>
Bostrom et al., (2012)	10 indivíduos saudáveis	10 semanas de treino aeróbio em bicicleta, 4 a 5 vezes na semana, com tempo de 20 a 35 minutos a 65% do VO <sub>2</sub> máx. em homens saudáveis	Níveis circulantes de Irisina	Aumento níveis circulantes de Irisina
Timmons et al., (2012)	1° = 24 jovens  2° = comparação entre 20 homens jovens e idosos treinados ou não	1° = 6 semanas de intenso exercício aeróbio (ciclismo)  2° = comparação basal	Expressão de FNDC5 em ambos os protocolos	Com exceção dos idosos treinados no 2° estudo que apresentaram maior expressão de FNDC5 que os sedentários, os demais resultados não mostraram elevação da expressão desse peptídeo
Besse-Patin et al., (2013)	11 obesos grau 1	8 semanas de treino aeróbio parcialmente supervisionados (corrida e ciclismo, 5 x na semana composto por 20 min. de aquecimento a 35% VO <sub>2</sub> máx. seguidos de 40 minutos a 85% VO <sub>2</sub> max)	Expressão de Irisina	Sem aumento da expressão de Irisina
Aydin et al., (2013a)	Indivíduos obesos grau 1 e eutróficos	Exercício aeróbio agudo (5,5 km percorridos, em 45 minutos, média de 7,3 km/h)	Irisina circulante e salivar	Aumento de Irisina apenas nos níveis salivares
Pekkala et al., (2013)	1° 17 homens de meia idade  2° 9 sujeitos na meia idade	1° = Efeitos do exercício aeróbio agudo (1 hora de ciclismo a 50% do VO <sub>2</sub> máx.).  2° = 21 semanas, 2 x na semana, executando ciclismo entre 30 a 90 minutos com várias intensidades durante a sessão	Expressão muscular de FNDC5 e Irisina circulante nos momentos pré e pós 3 horas de prática	Sem mudanças agudas e crônicas em FNDC5 e Irisina

Continuação tabela 2. Efeitos dos exercícios aeróbios em humanos sobre FNDC5/Irisina

<b>Autor, (ano)</b>	<b>Amostra</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Análise</b>	<b>Resultados</b>
Anastasilakis et al., (2014a)	122 jovens saudáveis	Efeito agudo de 30 minutos de atividades aeróbias	Irisina circulante	Aumento significativo de Irisina logo após a prática
Lee et al., (2014)	10 pessoas de ambos os sexos ( $27 \pm 5$ anos, IMC $22 \pm 2$ kg/m <sup>2</sup> , massa gorda $24\% \pm 9\%$ )	2 protocolos de exercícios aeróbio agudos (1° na intensidade máxima do consumo de VO <sub>2</sub> máx., e o 2° em 40% do VO <sub>2</sub> máx. por 1 hora)	Irisina circulante	Irisina no 1° protocolo teve uma tendência de aumento (p 0,07), já no 2° houve aumento significativo, sugerindo que exercícios aeróbios mais longos melhor estimulam essa miocina.
Daskalopoulou et al., (2014)	35 sujeitos de ambos os sexos, com níveis de atividade física moderada	3 protocolos agudos de exercícios aeróbios (1° exercício máximo até a exaustão, 2° carga relativa por 10 min. a 70% do VO <sub>2</sub> máx., 3° carga absoluta (75w/10 min.))	Irisina circulante aos 3 minutos pós (tempo esse baseado em um estudo piloto com uma sessão de exercício máximo (esteira até a exaustão) e posterior dosagens de Irisina nas 24 horas subsequentes, sendo encontrado uma tendência ao pico na circulação aos 3 minutos pós-exercício (+35%)	Aumento de Irisina circulante nos 3 protocolos de treino, porém o realizado com a carga máxima foi o que proporcionou maiores ganhos
Tsuchiya et al., (2014)	6 jovens eutróficos, sedentários que consumiram refeições padronizadas no dia do treino	Duas intensidades de exercícios aeróbios (1° corrida por 40 min. a 80% VO <sub>2</sub> máx., 2° 20min a 40% do VO <sub>2</sub> máx.)	Irisina circulante nos momentos pré, imediatamente pós, pós 3, 6 e 19 horas	Aumento de Irisina nos momentos 6 h e 19 horas no 1° protocolo e queda significativa no 2°

Continuação tabela 2. Efeitos dos exercícios aeróbios em humanos sobre FNDC5/Irisina

<b>Autor, (ano)</b>	<b>Amostra</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Análise</b>	<b>Resultados</b>
Kraemer et al., (2014)	7 homens e 5 mulheres jovens fisicamente ativos	Efeito agudo do exercício aeróbio prolongado (90 min. de esteira a 60% do VO <sub>2</sub> máx.)	Irisina circulante nos momentos pré, 54 min. e 90 de exercício e 20 minutos após.	Aumento significativo no 54° min. e diminuição próxima aos níveis basais no 90°min. e 20° min. pós
Huh et al., (2014b)	1°Adolescentes  2° Indivíduos jovens e idosos,	1°Efeito agudo de 2000 metros de natação com intensidade moderada  2° Efeitos agudos do exercício aeróbio (45 minutos a 70-75% VO <sub>2</sub> máx. seguidos de 90% do VO <sub>2</sub> máx. até a exaustão)	Irisina circulante	1°Tendência de aumento de Irisina logo após e 1 hora pós- prática e volta aos níveis basais 24 horas pós.  2° Aumento de Irisina
Hecksteden et al., (2014)	sujeitos sedentários eutróficos e com sobrepeso, tendo idade entre 30 e 60 anos	26 semanas de treinamento aeróbio (caminhada/corrida por 45 min com intensidade de 60% da FC de reserva)	Irisina circulante basal (pelo menos 48 horas pós ultima sessão de treino)	Sem mudanças nos níveis de Irisina
Blüher et al., (2014)	65 sujeitos entre 7 e 18 anos de ambos os sexos	1 ano de exercício predominantemente aeróbio (150 min. por semana sendo 90 min, supervisionados e 60 min, por conta)	Irisina circulante	Aumento nos níveis de Irisina circulante (média de 12%), independente de gênero ou idade

**Tabela 3. Efeitos dos exercícios intervalados em humanos sobre FNDC5/Irisina**

<b>Autor, (ano)</b>	<b>Amostra</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Análise</b>	<b>Resultados</b>
Huh et al., (2012)	Jovens saudáveis	Efeito agudo de 3 séries de corrida 80 metros com 20 min. de intervalos, e efeito crônico desses mesmos indivíduos submetidos a 8 semanas desse mesmo protocolo)	Irisina circulante	Aumento de Irisina circulante 30 min. após a 1º sessão de treino. Sem diferenças 30 min. após a última sessão do período de 8 semanas de treino.
Raschke et al., (2013)	6 indivíduos sedentários com 40.86 ±2.1 anos e IMC: 26.16 ±1.8 kg/m <sup>2</sup>	10 semanas, 3 x na sem. com 4 séries de 4 min. (1 min. a mais de 90% da FC pico seguidos de 3 minutos de recuperação a 70% da FC pico)	Expressão de FNDC5 muscular	Sem mudanças na expressão de FNDC5
Scalzo et al., (2014)	19 jovens saudáveis de ambos os sexos.	3 semanas, 3x na sem. com 4 a 8 séries de 30 segundos de corrida máxima, com 4 minutos de intervalo entre séries.	Expressão de FNDC5 e Irisina circulante	Sem mudanças em FNDC5. Irisina circulante diminuiu em homens e aumentou em mulheres.
Makela et al., (2014)	19 jovens adultos de ambos os sexos	3 semanas de treinamento de corrida intervalada (3 x na sem., 3 a 4 vezes de 30 segundos de esforço máximo e 3 min. de recuperação)	Irisina circulante e expressão de FNDC5 feita com 12 horas de jejum e após 48 horas da última sessão de treino	Diminuição FNDC5 e Irisina, sendo essa última variável com resultados diferentes entre os gêneros, com diminuição nos homens e aumento em mulheres
Huh et al., (2014b)	Adolescentes e jovens	1º Efeito agudo de 6 séries de 50 metros de natação, com intervalo de 5 minutos entre séries.  2º Efeito de 8 semanas de exercício intervalado (4 a 6 séries de 80 metros de corrida, 3 vezes na semana)	1º Irisina circulante  2º Expressão muscular de FNDC5	1º Aumento logo após e 1 hora pós na Irisina circulante, e volta aos níveis basais 24 horas pós  2º Aumento da expressão de FNDC5

**Tabela 4. Efeitos dos exercícios de força em humanos sobre FNDC5/Irisina**

<b>Autor, (ano)</b>	<b>Amostra</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Análise</b>	<b>Resultados</b>
Timmons et al., (2012)	43 homens entre 20 e 80 anos	20 semanas de treinamento resistido	Expressão de FNDC5	Sem elevação de FNDC5
Pekkala et al., (2013)	1° e 2° = 10 jovens e 11 idosos	1° Exercício resistido agudo composto por 5 x 10 repetições até a falha ( <i>no leg press</i> )  2° Extensão de perna realizado em alta intensidade com 5 séries de 10 repetições	1° Expressão de FNDC5 e Irisina circulante no momentos pré e pós 1 e 48 horas de exercício.  2° <i>Time-course</i> de Irisina circulante no pré, 1°, 15° e 30° minutos pós	1° FNDC5 aumentou pós 1 e 48 horas, porém apenas em jovens  2° Sem diferenças entre nenhum momento quando comparado ao pré
Raschke et al., (2013)	7 homens sedentários com 28.36 ±4.2 anos, e IMC: 23.16 ±2.4 kg/m <sup>2</sup>	Treinamento de força por 11 semanas, 3 x por semana	Expressão muscular de FNDC5	Sem mudança na expressão de FNDC5 muscular
Moraes et al., (2013)	Pacientes de ambos os sexos que faziam hemodiálise (idade: 44.8 ± 14.1 anos e IMC: 23.5 ± 3.9 kg/m <sup>2</sup> )	6 meses da prática de exercício resistido (60 a 70% de 1 RM, aumento progressivo sempre que havia adaptação em 4 exercícios com elástico “ <i>band</i> ”, número de repetições dependendo da intensidade, intervalo de 1 minuto entre séries do mesmo exercício e 3 minutos entre cada exercício)	Irisina circulante	Sem diferenças nos níveis de Irisina em relação ao pré
Scharhag-Rosenberger et al., (2014)	Indivíduos eutróficos de meia idade	6 meses de treinamento resistido (3 x na sem. com “altas repetições” de acordo com ACSM)	Irisina circulante	Manutenção de Irisina no grupo treino e aumento no grupo controle



Continuação tabela 4 efeitos dos exercícios de força em humanos sobre FNDC5/Irisina

<b>Autor, (ano)</b>	<b>Amostra</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Análise</b>	<b>Resultados</b>
Ellefsen et al., (2014)	Mulheres adultas jovens e sedentárias	12 semanas de treinamento de força (3 x por sem. com 8 exercícios para o corpo todo, com 7 a 10 repetições máximas e carga aumentada sempre que possível)	Expressão de FNDC5 em dois músculos e Irisina circulante	Sem mudança em FNDC5 muscular e na Irisina circulante  Expressão de FNDC5 foi maior no bíceps que no vasto lateral, porém níveis se correlacionam em ambos os músculos  Correlação de FNDC5 no momento pré com fibras musculares aeróbias, fato esse não ocorrido no pós-treino
Hecksteden et al., (2014)	sujeitos sedentários eutróficos e com sobrepeso, com idade entre 30 e 60 anos	26 semanas de treinamento resistido (8 exercícios em máquinas, tendo 2 séries de 15 repetições com 100% de 20 repetições máximas)	Irisina circulante basal (pelo menos 48 horas pós ultima sessão de treino)	Sem mudanças na Irisina circulante

**Tabela 5. Efeitos dos exercícios combinados (aeróbio e força) em humanos sobre FNDC5/Irisina**

<b>Autor, (ano)</b>	<b>Amostra</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Análise</b>	<b>Resultados</b>
Pekkala et al., (2013)	9 sujeitos na meia idade	21 semanas, 2 x na sem. de treino aeróbio (ciclismo entre 30 a 90 minutos com várias intensidades durante a sessão), e mais 2 dias de realização de 5 exercícios de força	Expressão de FNDC5 e Irisina circulante	Sem mudanças em FNDC5 e Irisina

Continuação tabela 5. Efeitos dos exercícios combinados (aeróbio e força) em humanos sobre FNDC5/Irisina

Autor, (ano)	Amostra	Intervenção	Análise	Resultados
Norheim et al., (2014)	Sujeitos sedentários eutróficos (IMC: 23.5 ± 2.0) com glicemia normal ou pessoas com excesso de peso (IMC 29.0 ± 2.4) com pré-diabetes ou intolerância a glicose	12 semanas (2 x na sem. prática de exercícios de força no corpo todo e mais 2 dias de realização de atividades aeróbias, ambas os treinos com 60 minutos)  Além disso, foi visto o efeito de uma sessão de treino aeróbio (10 minutos de aquecimento e mais 45 minutos de bike a 70% do VO <sub>2</sub> máx., esse último teste feito no pré e repetido antes do pós treino) antes e após o período de treino acima em todos os sujeitos.	1º Efeito (basal) do TC sobre a expressão muscular de FNDC5 e Irisina circulante.  2º Expressão muscular de FNDC5 e Irisina circulante no pré, imediatamente após e 2 hrs após a sessão, e ainda biopsia do tec. adiposo subcutâneo realizada 30 e 60 minutos após essa mesma sessão.	O grupo pré-diabetes tem maior nível circulante de Irisina e expressão basal FNDC5 maiores, sendo que esse gene aumenta após 12 semanas de treino.  No efeito da sessão aguda pré e pós TC, há um aumento na Irisina circulante no pós exercício dos eutróficos na sessão aguda pré e aumento no pós exercício da sessão aguda pós TC de ambos os grupos, tendo ainda a expressão de FNDC5 correlação com níveis de Irisina.  Já no tecido adiposo subcutâneo há apenas tendência do aumento sobre expressão de FNDC5, tendo ainda os pré diabéticos um menor nível de FNDC5 basal que os eutróficos
Kurdiova et al., (2014b)	16 sujeitos de ambos os sexos com sobrepeso e obesos que mantiveram a mesma alimentação no período de estudo	Efeitos agudos e crônicos da combinação de atividades resistida e aeróbias (12 semanas, 3 x na semana, sessão de 1 hora, composta por 10 min. de aquecimento, seguidos de exercícios de força com intensidade inicial de 50 a 60% de 1 RM e progressão semanal de carga; e ainda atividades aeróbias como dança, corrida e bike entre 70 a 85% da FC Max	Expressão de FNDC5 e Irisina circulante basal e após 60 a 70 minutos da sessão aguda.	Nem aguda e nem cronicamente houve alteração da expressão de FNDC5 muscular e Irisina circulante

**Tabela 6. Efeitos dos exercícios sobre plataforma vibratória em humanos sobre FNDC5/Irisina**

<b>Autor, (ano)</b>	<b>Amostra</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Análise</b>	<b>Resultados</b>
Greulich et al., (2014)	40 pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, divididos em grupo controle (só fisioterapia) e grupo fisioterapia em conjunto com o uso de plataforma vibratória, avaliados no dia de entrada no hospital e no dia da alta	Plataforma vibratória (3 x 2 min. por dia, tendo o tempo variável conforme internação)	Irisina circulante	Aumento nos níveis de Irisina circulante pela plataforma vibratória
Huh et al., (2014c)	14 mulheres jovens saudáveis e sedentárias	Efeito agudo e crônico do exercício isométrico realizado em plataforma vibratória (6 semanas, 2 x na semana, sessão composta por 7 exercícios isométricos e realizada entre 11 a 18,5 minutos, tendo a intensidade da vibração aumentada na sessão e durante as semanas de treinamento)	Irisina circulante no pré e pós da primeira e última sessão de treino (5 min. após o término da sessão e basal).	Irisina aumentou agudamente pelo delta percentual na primeira (+9,5%) e na última (+18,1%) sessão de treino, embora basalmente após o programa de treino não tenha sido encontrada nenhuma mudança

**Tabela 7. Níveis de Irisina relacionados à atividade física e aptidão física**

<b>Autor, (ano)</b>	<b>Amostra</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Análise</b>	<b>Resultados</b>
Lecker et al., (2012)	Pacientes com insuficiência cardíaca	Teste de VO <sub>2</sub> máx.	Irisina circulante	Maiores VO <sub>2</sub> máx. tem níveis mais elevados de Irisina
Hofmann et al., (2014)	39 mulheres hospitalizadas com anorexia nervosa	Nível de atividade física	Irisina circulante	Sem diferença nos níveis de Irisina em grupo maior ou menor atividade física

Assim como no caso dos resultados verificados nos exercícios em animais, parece que ser treinado ou sedentário, tipo de músculo/fibra muscular ou tecido adiposo observado, além de tipo de exercício, período da análise, idade e estado de saúde parecem influenciar os efeitos observados.

### **3. Justificativa**

Embora ocorram algumas divergências de resultados, é inegável a relação de Irisina com o metabolismo de lipídios e da glicose, bem como da massa corporal.

Algumas doenças ou disfunções como a obesidade, SM e DM2 e consequente quadro de RI estão entre aquelas nas quais os efeitos benéficos de Irisina podem agir no sentido de melhora ou prevenção, porém seus efeitos práticos em humanos ainda não são claros.

O exercício físico tem sido relatado como o principal estimulador da secreção de Irisina, mas suas influências nesse sentido ainda deixam margens de dúvidas, principalmente quanto a protocolos utilizados e tempo de coletas.

Diretrizes gerais são descritas sobre o exercício físico por posicionamentos de instituições internacionais, porém são apresentadas de forma genérica, fazendo com que modelos de treinamento baseados nestas recomendações sejam experimentados na tentativa de aperfeiçoar os benefícios e estimular a assiduidade, já que embora os benefícios do treinamento físico sejam consensuais ainda há um número muito grande de pessoas que não conseguem agregar em sua atividade diária ou semanal o mínimo de atividade física recomendada, por isso protocolos de treino que sejam atrativos e não demandam muito tempo e mesmo assim ainda consigam assimilar benefícios por seus praticantes também são fundamentais.

Essas recomendações estimulam a prescrição de programas de treinamento amplos que agreguem atividades que trabalhem o componente de aptidão física aeróbia e de força muscular, já que ambos trazem benefícios nos mais diversos domínios e variáveis (bio-psico-social), sendo o uso em conjunto dessas duas atividades chamado de treinamento combinado (TC) ou concorrente.

São escassos os estudos relacionados aos efeitos do TC sobre variáveis relacionadas à DM2 e SM em indivíduos obesos ainda não diabéticos, os quais pelos aspectos metabólicos negativos que o excesso de peso pode prejudicar, tem um fator de risco aumentado para o desenvolvimento de patologias ou distúrbios relacionados à homeostase glicêmica.

Com isso, abordagens que visem verificar o efeito preventivo do exercício aeróbio e de força sobre marcadores da homeostase metabólica, em especial as relacionadas ao metabolismo glicêmico, bem como das relações dos resultados encontrados com a Irisina se fazem necessários, partindo da seguinte pergunta/hipótese:

### **3.1 Hipótese**

Indivíduos obesos sedentários tem maior risco de desenvolver certas doenças e provavelmente tendem a ter piores valores dos marcadores metabólicos/clínicos a serem analisados. Com o programa de treinamento proposto poderá ocorrer aumento dos níveis de Irisina e a melhora dos demais componentes analisados em função dos efeitos benéficos proporcionados pela prática em conjunto dos exercícios de força e aeróbio, em um programa de treinamento prescrito conforme recomendações internacionais que objetivam a manutenção e melhora da saúde, e que possibilitem ainda o estímulo a uma prática atrativa e aderente para se atingir o mínimo recomendado de atividade física.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Geral**

Analisar os efeitos do TC sobre os níveis basais de Irisina circulante e marcadores clínicos relacionados à resistência a insulina e síndrome metabólica em homens de meia idade com obesidade grau 1, sem intervenção da dieta.

### **4.2 Específicos**

1-Verificar os efeitos de 24 semanas de TC sobre os níveis circulantes de Irisina, e marcadores antropométricos, bioquímicos, metabólicos, hemodinâmicos e indiretos relacionados à resistência insulínica e síndrome metabólica em homens de meia idade com obesidade grau 1.

2-Monitorar e avaliar os efeitos do TC sobre a aptidão aeróbia e de força muscular.

3-Avaliar, sem intervenção, a ingestão calórica e a composição dos macronutrientes ingeridos pelos sujeitos da pesquisa no período pré e pós-estudo.

4-Verificar possíveis correlações entre os níveis de Irisina e as demais variáveis analisadas no momento pré-estudo e em relação às mudanças ocorridas entre o período pré e pós-estudo.

## 5.METODOLOGIA

### 5.1 Sujeitos e desenho experimental

Após ampla divulgação de chamada para voluntários, os interessados passaram por entrevista inicial (anamnese) para verificar se atendiam os critérios de inclusão e exclusão.

Para serem incluídos os sujeitos precisavam ter IMC entre 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>, idade entre 40 e 59 anos, não ser ativo (baseado em questionário) e/ou ter participado de programa de treinamento no período de 12 meses anterior a entrevista, não ter alguma doença ou outros complicadores que pudessem ser fatores de risco ou comprometessem a adesão para a prática regular da atividade física proposta, tais como: doença arterial coronariana, hipertensão arterial, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças ósteo-articulares limitantes, ou fazer uso de qualquer medicação que pudesse interferir nas respostas fisiológicas aos testes ou ao treino.

Estando dentro desses critérios, os indivíduos eram encaminhados para avaliação clínica inicial e teste ergométrico de esforço (ECG), realizado por médico cardiologista, para verificar se apresentavam resultados fisiológicos nas variáveis clínicas e do teste de esforço.

Assim, participaram do estudo 22 homens de meia idade ( $49,13 \pm 5,75$  anos), com IMC ( $30,86 \pm 1,63$  kg/m<sup>2</sup>), sendo aleatoriamente distribuídos em grupo controle (GC; n= 10) e grupo Treinamento Concorrente (TC; n= 12).

Como critério de continuidade, foi estabelecido para os participantes de TC que os mesmos participassem de ao menos 85% das sessões de treino e não tivessem mais do que 2 ausências seguidas. Já no GC os voluntários deveriam executar todas as avaliações e seguir as orientações necessárias no período controle, sendo eles acompanhados mensalmente quanto à manutenção dos hábitos alimentares e de atividade física.

O projeto foi submetido e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (parecer n° 1278/2011) (anexo 1). Todos os sujeitos foram informados sobre os objetivos e riscos do projeto antes de assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 2).

Foram realizadas avaliações cardiorrespiratórias, de força muscular, antropométricas, de composição corporal, autonômicas, metabólicas e bioquímicas antes (momento 1 - M1) e após 24 semanas do período experimental (M4). No período de 8 semanas (M2) e 16 semanas (M3), a fim de acompanhar e ajustar o treinamento, foram realizadas novamente avaliações cardiorrespiratórias e de força muscular, além de registros alimentares com o intuito de garantir que o padrão alimentar estava sendo mantido. O Desenho experimental é mostrado no gráfico 1.

**Gráfico 1. Desenho experimental**



## 5.2 Antropometria e composição corporal

Foram avaliados a circunferência de cintura (CC), o peso, a altura e o calculado o IMC. A composição corporal foi analisada pela técnica de espessura do tecido celular subcutâneo, sendo aferidas as seguintes dobras cutâneas: abdominal, suprailíaca, axilar-média, subescapular, tricipital, bicipital, peitoral, perna medial e coxa. As medidas foram realizadas por um único avaliador com um adipômetro científico (*Lange, Cambridge Scientific Industries, Cambridge, MD, EUA*) (Slaughter et al., 1984). A gordura corporal relativa (% gordura) foi calculada (Siri, 1993) a partir da estimativa da densidade corporal (JACKSON e POLLOCK, 1978).

## 5.3 Amostras de sangue e análises bioquímicas

As amostras de sangue (~20 mL) foram obtidas da veia anticubital no período da manhã, (07:00 - 9:00 horas), após 12 horas de jejum, antes do período experimental (momento 1) e 72 horas

após a última sessão de treino (momento 4). Todos os indivíduos foram orientados a não consumir cafeína e álcool 24 horas antes da coleta.

Todas as amostras coletadas nos momentos de avaliação foram processadas e centrifugadas para extração do plasma/soro, onde estes foram congelados em freezer -80°C para a realização das análises de Irisina. Ainda houve a coleta de tubos à vácuo seco ou contendo EDTA que foram enviados a um laboratório de análises clínicas localizado na cidade de Campinas. Neste local foi realizado a partir do plasma a análise da glicemia em mg/dL (método GOD-Trinder) e a insulina em mcUI/mL (método quimioiluminescencia), ambos no equipamento Architect I2000. Tendo como material o soro foi dosado o triglicérides em mg/dL, colesterol total em mg/dL (método enzimático-trinde), HDL (Lipoproteína de alta densidade) em mg/dL (método acelerador-detergente seletivo), VLDL (Lipoproteína de muito baixa densidade) em mg/dL e LDL (Lipoproteína de baixa intensidade) em mg/dL (método formula Friedewald), todos no aparelho Labmax260 – lits labtest.

As concentrações séricas de Irisina foram determinadas em duplicata pelo método de imunoabsorbância ligado à enzima (ELISA) de acordo com as especificações do kit de alta sensibilidade para a Irisina de humanos (UNITED STATES BIOLOGICAL, Swampscott, Massachusetts, USA). A sensibilidade da amostra foi de 1 ng/ml. O alcance do teste (*range*) foi de 0,001-5 ug/ml. O cálculo das concentrações obtidas foram feitas pela equação de 4 parâmetros utilizando software (Graphpad Prism). Toda essa análise foi realizada no laboratório de Fisiologia do Exercício da Faculdade de Educação Física da Unicamp, por avaliador experiente, seguindo todas as especificações descritas pelo fabricante do kit.

#### **5.4 Análises indiretas**

A partir dos resultados da Glicose, e Insulina foi realizado o cálculo do índice HOMA-IR, através da fórmula  $[HOMA-IR = IJ (\mu U/mL \times GJ (mmol/L)/22,5]$  e do HOMA-B  $[HOMA-beta = (20 - IJ) / (GJ - 3,5)]$ , onde IJ corresponde à insulina de jejum e GJ à glicemia de jejum (DA SILVA et al., 2007).

Também foi avaliada a sensibilidade a insulina usando o índice QUICKI, a partir da seguinte fórmula:  $Quicki = 1 \div (\text{Log insulín} + \text{Log glicose})$  (Katz et al., 2000).

O Z score da síndrome metabólica foi realizado com 5 variáveis relacionadas a síndrome metabólica (SM) de acordo com o critério do Adult Treatment Panel III, (2002), além disso foi acrescentado ao mesmo o HOMA-IR, já que a resistência à insulina é considerada o principal fator para a ocorrência de SM. A média de HOMA-IR foi baseada nos valores médios de adultos brasileiros em estudo de Geloneze et al., (2006). Cada voluntário teve seu Z score calculado baseado no valor



referencial da variável (tabela 8), subtraído pelo seu nível individual neste item e sendo esse resultado dividido pelo desvio padrão do grupo neste aspecto (CONCEIÇÃO et al., 2013), isso feito para todas as seis variáveis analisadas e deu origem a seguinte equação:

$$Z \text{ score} = [(40 - \text{HDL})/8,36 + (\text{Triglicerídeos} - 150)/73,22] + [(\text{glicemia em jejum} - 100)/9,58] + [(\text{circunferência de cintura} - 102)/4,70] + [(\text{pressão arterial média} - 100)/10,72] + [(\text{HOMA-IR} - 2,71)/1,14].$$

**Tabela 8. Valores de referência usados para o Z score da síndrome metabólica.**

Variável	Valores de referência
HDL	40 mg/dL para homens
Triglicerídeos	150 mg/dL
Glicemia em jejum	100 mg/dL
Circunferência de cintura	102 cm para homens
Pressão arterial média	100 mm/Hg
HOMA-IR	2,71

(ADULT TREATMENT PANEL III, 2002; GELONEZE et al., 2006)

### 5.5 Avaliação da força muscular

Para a avaliação da força muscular, nos momentos 1, 2, 3 e 4, também para verificar o controle e efeitos do treino, utilizou-se o teste de uma repetição máxima (1-RM), seguindo as descrições de Brown et al., (2001), em três exercícios que fizeram parte dos programas de treinamento, envolvendo os segmentos do tronco, membros inferiores e membros superiores. A ordem de execução dos exercícios testados foi a seguinte: supino reto em banco horizontal, *leg press* 45° e rosca direta com a barra, respectivamente, realizados nos equipamentos NakaGym (São Paulo, Brazil). O intervalo entre os exercícios foi de três minutos.

### 5.6 Avaliação cardiorrespiratória e pressão arterial média

Este teste foi realizado nos momentos 1, 2, 3 e 4 do estudo a fim de avaliar os efeitos do treino nesta variável e ainda para ajustar a intensidade de exercício aeróbio realizado no TC.

Para esta avaliação os voluntários executaram um protocolo de esforço em esteira ergométrica (Quinton, modelo TM55, EUA), com coleta contínua dos gases expirados a cada a respiração (CPX Ultima, Medgraphics, EUA).

O protocolo consistiu em uma velocidade inicial de aquecimento de 4km/h por 2 minutos, seguidos de acréscimos de 0,3km/h a cada 30 s, com uma inclinação constante de 1% (JONES e DOUST, 1996) até a exaustão física. Em seguida foi realizado um período de 4 minutos de recuperação sendo o primeiro minuto a 5 km/h, reduzindo-se 1km/h a cada minuto. Durante a realização deste protocolo foi utilizado uma interface Polar® para a aquisição da frequência cardíaca.

Foi realizada também a medida da pressão arterial através do método auscultatório (manômetro de coluna de mercúrio), na posição em pé na esteira ergométrica no pré e pós-esforço máximo atingido, com um minuto de recuperação.

A escala de Percepção Subjetiva do Esforço (Escala de Borg) foi aplicada a cada minuto durante o teste da capacidade cardiorrespiratória para obtenção de informações a respeito da sensação subjetiva do esforço executado à medida que a carga de trabalho aumentava.

A aptidão cardiorrespiratória foi determinada pelos valores médios dos últimos 30 segundos do teste ( $VO_2$  média 30s), ventilação (VE), frequência cardíaca (FC) e velocidade atingidos na exaustão física, bem como os valores correspondentes ao limiar ventilatório (LV), detectado como o primeiro ponto de inflexão das curvas de produção de  $CO_2$  ( $VCO_2$ ) e da ventilação (VE), ou seja, onde ocorreu a perda da linearidade destas variáveis em relação ao incremento linear do consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) (WASSERMAN et al., 1973). O ponto de compensação respiratória (RCP) foi identificado em duplicata mediante o uso do equivalente ventilatório de oxigênio ( $VE/VO_2$ ), equivalente ventilatório de dióxido de carbono ( $VE/VCO_2$ ), considerando o aumento abrupto do  $VE/VCO_2$ , de acordo com os critérios propostos por McLellan (1985).

Antes do teste cardiorespiratório, a pressão arterial foi aferida após cerca de 10 minutos de descanso, utilizando um esfigmomanômetro de mercúrio e estetoscópio. Os indivíduos estavam em posição supina e mesmo profissional fez as medições. Todas as medições foram realizadas em duplicata e a média das duas avaliações foi usada. Para o cálculo da pressão arterial média (PAM) foi utilizada a fórmula  $PAM = PAD + [0,333 \times (PAS - PAD)]$ , em que a PAD é a pressão arterial diastólica e PAS é a pressão arterial sistólica (CONCEIÇÃO et al., 2013).

### **5.7 Avaliação da taxa metabólica de repouso**

A determinação da TMR foi realizada por meio do consumo de oxigênio ( $O_2$ ) e da produção de gás carbônico ( $CO_2$ ), utilizando-se calorimetria indireta de circuito aberto pelo sistema de análise de gases (Ultima CPX, MedGraphics, EUA) e calculada em valores diários (kcal/dia) pela equação de

Weir:  $RMR = [(3,941 * O_2) + (1,106 * CO_2)] * 1.440$ , onde:  $O_2$  = valor médio consumido (litros/minuto) e  $CO_2$  = valor médio expirado (litros/minuto) (WEIR et al., 1949).

O teste foi realizado no Laboratório de Fisiologia do Exercício (FISEX) da Faculdade de Educação Física da Unicamp, em condições laboratoriais e após período de jejum de 12 horas. Para este teste, os voluntários usavam uma máscara facial conectada ao analisador de gases, permanecendo em silêncio, na posição supina, evitando mexer-se e não dormir, durante 30min, para que fosse captada a respiração.

O analisador de gases era calibrado antes de cada teste. Para o cálculo da RMR foram desprezados os 10 min iniciais, para a estabilização das variáveis fisiológicas no estado de repouso.

### **5.8 Avaliação nutricional**

Os voluntários foram instruídos a manter seus hábitos alimentares por todo o estudo. A fim de garantir que essa recomendação estava sendo seguida, fichas de registros alimentares (RA's) foram entregues (nos momentos 1, 2, 3 e 4) aos voluntários por nutricionistas treinados que os explicaram individualmente a preencherem estes registros com o auxílio de um modelo de RA e modelo fotográfico de medidas caseira. Foi solicitado que informassem todos os alimentos e bebidas ingeridas durante os dias estabelecidos (dias diferentes e não-consecutivos; dois dias de semana e um dia de final de semana).

No ato do recebimento dos RAs preenchidos após uma semana da data solicitada, a equipe de nutricionistas verificou, com a presença dos voluntários, se o preenchimento foi ou não satisfatório para que as informações de consumo pudessem ser recopiladas com maior precisão. Os RAs foram analisados pelo programa informático Dietpro versão 5i. Para a estimativa do consumo dos nutrientes, foi optado a utilização dos bancos de dados de informações nutricionais da tabela TACO/UNICAMP como prioridade e USDA para complementação daqueles alimentos não existentes na primeira tabela. A avaliação do consumo alimentar foi realizada a partir da média dos dados dos três recordatórios (INSTITUTE OF MEDICINE, 2012).

### **5.9 Protocolo de treinamento combinado**

O protocolo de TC realizado por 24 semanas, 3 vezes na semana (segunda, quarta e sexta feira) foi composto pela realização do treinamento de força (TF) e o treinamento aeróbio (TA) na

mesma sessão, divididos em três etapas (E1, E2 e E3). Na E1 os participantes realizaram o TF através de uma periodização linear com seis exercícios (Leg press, Extensão do joelho, Flexão do joelho, Supino reto, Puxador alto, Rosca direta), aplicados com 3 séries de 10 repetições e pausa de 1 minuto cada, onde a duração da sessão foi de aproximadamente 30 minutos (ACSM, 2009). A ordenação dos exercícios foi alternada por segmento nessa fase. Em seguida os participantes se deslocavam para a pista de atletismo e realizavam 30 minutos de TA, com exercícios de caminhada ou corrida com variação da intensidade, sendo 5 minutos abaixo do LV, 10 minutos no LV, 10 minutos acima do LV e abaixo do RCP, 5 minutos abaixo do LV, intensidades correspondentes a 50-85%  $VO_{2max}$  ou FC reserva (GARBER et al., 2011).

Na E2 do TC a sessão de TF foi realizada com os mesmos exercícios e séries da E1, porém, com 8 repetições e pausa de 1 minuto e 30 segundos (ACSM, 2009), tendo a duração aproximada de 30 minutos. Nessa etapa a ordenação dos exercícios foi realizada por articulação. Para o TA, ajustes nas zonas de intensidade de treinamento e no tempo de permanência em cada uma delas foram realizadas no qual, a prescrição foi de 5 minutos abaixo do LV, 10 minutos acima do LV e abaixo do RCP, 10 minutos no RCP e 5 minutos abaixo do LV, totalizando 30 minutos de sessão aeróbia.

Na E3 do TC, as sessões de TF continuam com os mesmos exercícios das etapas anteriores, entretanto, realizadas com 6 repetições e descanso de 1 minuto e 30 segundos entre as séries. Nessa etapa a ordenação dos exercícios foi estrutural, onde se priorizou a execução de grupos musculares maiores e grupos menores posteriormente. Para o TA, a prescrição utilizada é: 3 minutos no LV, 12 minutos acima do LV e abaixo do RCP, 10 minutos no RCP, 5 minutos no LV, totalizando 30 minutos.

Nas 3 etapas do TC a duração total das sessões foi de aproximada em 60 minutos.

A intensidade do TA foi determinada pela velocidade de corrida encontrada no ponto do LV e RCP durante o teste cardiorrespiratório, uma vez que o mesmo é realizado em esteira com inclinação de 1% para reproduzir as condições de treinamento na pista de atletismo (JONES e DOUST, 1996).

Reajustes semanais nas cargas utilizadas no TF foram mediados através da aplicação de testes de repetições máxima na última sessão de cada semana, e em todas as etapas as cargas de treinamento foram aplicadas com aproximadamente 70 a 85% do 1RM determinado durante os momentos de avaliação. Com esse procedimento, um aumento progressivo da sobrecarga do treinamento foi mantido por todas as semanas do estudo.

### **5.10 Análises estatísticas**

Os dados são apresentados em médias e desvio padrão. Para verificar possíveis diferenças entre os momentos pré e os deltas% de cada grupo utilizou-se o test t student. Análise de variância

(ANOVA) para medidas repetidas foi usada para determinar diferenças significativas entre (tratamento/tempo x grupos). Quando encontrada significância de efeito e interação, foi aplicado o Tukey post hoc.

Os deltas percentuais de mudanças entre os valores obtidos entre os momentos pré e pós também foi realizado e utilizou-se novamente o test t student para verificar possíveis diferenças existentes.

Para analisar possíveis correlações entre Irisina e as demais variáveis no momento pré e nos percentuais de mudanças entre os momentos pré e pós foi aplicado o coeficiente de correlação de Pearson.

O nível de significância utilizado foi  $P < 0.05$ . Para as análises o software utilizado foi o SAS 9.2.

Foi utilizado ainda o d effect size para verificar a magnitude de mudanças na variável dependente Irisina, o qual teve um nível de mudança considerado grande (large) os valores obtidos  $d \geq .1,2$  e ainda com o intervalo de confiança não passando pelo zero. Esse cálculo foi feito no effect size calculator.

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão são apresentados a seguir em forma de artigo, o qual será submetido à revista “International Journal of Sports Medicine”.

### Title:

### THE EFFECTS OF COMBINED TRAINING ON IRISIN LEVELS AND MARKERS RELATED TO INSULIN RESISTANCE AND METABOLIC SYNDROME IN OBESE MEN

### ABSTRACT

**Introduction:** Irisin is a peptide that stimulates thermogenesis and lipolysis in the white adipose tissue by browning it, and seems to be related to important aspects of metabolic homeostasis. Physical exercise is considered its primary stimulator, but protocols that best promote this effect are not clear, even when activities working muscle strength and aerobic fitness are added, which are recommended factors for the improvement of health. Along with this, although in animal and in vitro studies, Irisin seems to be related to important metabolic markers. However, studies that investigate, in humans, the relations between exercise, Irisin and metabolic markers are scarce. **Objective:** To evaluate the chronic effects of strength training combined to aerobic training (combined training - CT) on basal levels of circulating Irisin and clinical markers related to insulin resistance (IR) and metabolic syndrome (MS) in middle-aged men with obesity. **Methods:** Twenty-two men (age:  $49.13 \pm 5.75$  years and BMI:  $30.86 \pm 1.63$  Kg/m<sup>2</sup>) were distributed in combined training group (CT, n=12) and control group (CG, n=10). The CT consisted of strength training (6 exercises/3 series/ 6-10 repetitions/60-90 second pause

between sets) and aerobic (30 minutes of walking or running in 50-85% of  $VO_2max$ ), performed in the same session, with frequency of 3 times per week. The feeding behavior, one maximum repetition (1-RM) exercise, maximum volume of oxygen ( $VO_2max$ ), waist circumference (WC), body composition, lipid profile, insulin, glucose, glycated hemoglobin, Homeostatic Model Assessment–Insulin Resistance/Beta (HOMA-IR/HOMA-B), QUICKI index, metabolic syndrome Z score (SM) and Irisin plasma were evaluated before and after the trial period (24 weeks). The t-Student test was used for comparison between groups at baseline. To check the effect of training, the mixed model analysis was used, followed by *Tukey post-hoc* when necessary. Pearson's test was further applied to analyze the correlation between the percentage changes of the variables in CT. The significance level was  $p < 0.05$ . To evaluate the magnitude of effects on Irisin the d effect size was applied. **Results:** The CT presented increase of muscle strength,  $VO_2max$ , lean mass and QUICKI index, and also the decrease of body fat, WC, insulin, glucose, total cholesterol, LDL, HOMA-IR and Z-score SM. The Irisin levels were maintained. The CG had decreased Irisin levels and muscle strength in the bench press exercise, besides an increase of HOMA-IR. Inverse correlation between the change in levels of Irisin and glucose, total cholesterol and WC were found, besides positive relations with the sum of 1 RM loads. **Conclusion:** The combined training was able to maintain the Irisin levels and provide functional, metabolic and body composition improvements, decreasing the chances of developing type 2 diabetes and cardiovascular disease. Through the results found in the correlations with Irisin, as well as its decrease and the increase in HOMA-IR in CG, it is possible to observe, in humans, the relation between Irisin and clinical variables related to metabolic homeostasis.

**Key-words:** Irisin, obesity, combined training, glycemic and lipid metabolism

## Introduction

The existence of an intermediate fat cell, between the consolidated white and brown, is currently one of the aspects that has been calling attention of the scientific community in the context of the study of body fat (SPIEGELMAN, 2013). Basically, this cell shows similarity with the white adipose tissue with few mitochondria and storing energy function, but when stimulated by certain factors, there is an increased expression in the mitochondrial uncoupling protein 1 (UCP1), and consequent increased consumption of energy reserves and heat dissipation. This process has been called browning, since there is the darkening of the initially white cells (WU et al., 2012; SPIEGELMAN, 2013).

Little was known of beige cells etiology and development. However, Bostrom et al. (2012) found a soluble factor named Irisin, which would activate the browning of white cells in order to increase energy availability from lipolysis. The Irisin secretion is mainly due to stimulation of muscle contraction, with its secretion and subsequent cleavage in skeletal muscles from a proteolytic fragment of type I of membrane protein fibronectin type III domain-containing protein 5 (FNDC5), stimulated by

expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC1alpha) (BOSTROM et al.,2012).

Although some studies have not found the influence of exercise training on the FNDC5/Irisin levels (TIMMONS et al., 2012 e PEKKALA et al.,2013), exercise is seen as the main stimulator of the expression, secretion and increase of Irisin in the bloodstream (BOSTROM et al., 2012; e WRANN et al., 2013; LEE et al., 2014).

Interestingly, Bostrom et al. (2012) showed, in addition, that increased Irisin stimulation in rats with diet-induced obesity also increased energy expenditure, decreased body weight and protected those animals against insulin resistance (IR).

Although the relationship between Irisin and metabolic improvement appears in animal and in vitro studies (BOSTROM et al., 2012; ZHANG et al., 2013), in humans, there is lack of information about exercise/Irisin/metabolic improvement relations, even in obese individuals who, due to excessive fat, are more likely to present increases IR and markers of metabolic syndrome (MS) values.

Currently, the training protocol recommended to improve overall health and metabolic homeostasis, includes a practice of aerobic and strength exercise, which is called combined training (CT) (Garber et al., 2011), and are also scarce the effects of this training on Irisin levels.

Based on the differing results regarding the effect of exercise on Irisin, the small number of studies in humans that check the relationship between exercise and the new peptide and metabolic benefits, and yet the CT prescription to improving health, the aim of this study was to evaluate the chronic effects of CT on the basal levels of circulating Irisin and clinical markers related to IR and MS in obese middle-aged men.

## **METHODS**

**Subjects.** Inactive middle-aged male subjects with body mass index (BMI) between 30 and 34.9 kg/m<sup>2</sup> were recruited for the study. The individuals who met the inclusion and exclusion criteria, and were approved at the initial medical evaluation, were randomly assigned into combined training group (CT) and control group (CG). After dropouts and application of discontinuity criteria, twenty-two individuals completed the study, divided into CT (n= 12) and control group (CG (n= 10).

Before inclusion in the study, a complete medical examination was carried out, and subjects were excluded if they had acute illness, severe hypertension, diabetes mellitus, myocardial infarction and orthopedic limitations, or if they used any medication that could interfere in the test results. Participants

had not been engaging in regular exercise programs during the previous 12 months, according to the Baecke Habitual Physical Activity Questionnaire (Florindo & Latorre, 2003).

Only the subjects who performed 85% of the training sessions were included in the study (discontinuity criteria). All participants were informed about the importance of maintaining their previous nutritional patterns during the study. They were also informed about the purpose and risks of the study before written informed consent was obtained. The experimental protocol was approved by the Research Ethics Committee of the State University of Campinas.

### **Study design**

The cardiorespiratory fitness, muscle strength, resting metabolic rate (RMR), anthropometrics parameters, body composition, feeding behavior, measurements of Irisin and total cholesterol (TC), HDL cholesterol (HDL), LDL cholesterol (LDL), triglyceride (TG), insulin, glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), homeostatic model assessment – beta and insulin resistance (HOMA-B and HOMA-IR), Quick index, metabolic syndrome Z-score and mean blood pressure (MBP) were evaluated before and after the twenty-four weeks of the experimental period. In the eighth and sixteenth weeks, cardiorespiratory fitness and feeding behavior were evaluated again to adjust the training loads and to verify that the same feeding behavior was maintained.

**Anthropometry and body composition.** Body weight was measured on a scale (Filizola, São Paulo, Brazil) calibrated to the nearest 0.1 kg. Barefoot standing height was measured to the nearest 0.1 cm using a wall-mounted stadiometer. BMI was checked using the weight and height values. Waist circumference (WC) was measured using the anatomical landmarks commonly established. Body density was estimated using the skin-fold procedure according to Jackson et al, (1978) using a skin-fold caliper (Lange, Beta Technology, Santa Cruz, CA, USA) at the chest, abdomen, thigh, triceps, subscapular, supriliac, and mid axillary points. The percentage of body fat was obtained from body density using the Siri equation (SIRI, 1993). All assessments were performed by the same professional.

**Blood sampling.** Blood samples (~20 mL) were obtained from the antecubital vein in the morning (07:00–09:00 a.m.) after a 12-h overnight fast and 78 hours after the training period. The samples were collected, processed, divided into aliquots, and were readily stored at -80°C until later analysis. Serum samples were used for lipid profile and plasma samples were used for Irisin, glucose, insulin and HbA1c.



**Lipid profile, glucose and insulin.** Concentrations of TC, TG, HDL-C, and glucose were analyzed using an automatic analyzer (Technicon RA 1000 Chemistry Analyzer) and a commercially available kit (Laborlab, São Paulo, Brazil). The LDL-C was calculated according to the Friedewald equation (FRIEDEWALD et al., 1972). The insulin was determined by chemiluminescence using kits (Elecsys insulin kit, Roche Diagnostics GmbH, Indianapolis, IN, USA) and automatic biochemical analyzer (ARCHITECT i2000 SR, Abbot diagnostics, Illinois, USA). The HbA1c was verified by High Pressure Liquid Chromatography - High Performance (HPLC).

**Irisin measures.** Irisin values were determined in duplicate by an Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA), according to the specifications of the manufacturer (Quantikine High-Sensitivity Kit; UNITED STATES BIOLOGICAL, Swampscott, Massachusetts, USA). The values are presented in micrograms per milliliter (ug/mL). The sensitivity of sample was 1 nanogram per milliliter (ng/ml). The range of test was 0.001-5 ug/ml.

**Mean blood flow (MBF).** Blood pressure assessments were done after approximately 10 minutes of rest using a mercury sphygmomanometer and stethoscope. The subjects were in supine position and the same professional made the measurements. All measurements were taken in duplicate and the mean of the two assessments was used. The formula (MBP) assessment was:  $MBP = DBP + [0.333 \times (SBP - DBP)]$ , where DBP is diastolic blood pressure and SBP is systolic blood pressure (Conceição et al., 2013).

**HOMA-B and IR.** Beta-cell function and insulin resistance were calculated respectively by the formula [HOMA-beta =  $(20 - \text{fasting insulin}) / (\text{fasting glucose} - 3.5)$ ] and [HOMA-IR =  $(\text{fasting insulin} \times \text{plasma glucose}) / 22.5$ ], with fasting plasma insulin given in microunits per milliliter and fasting plasma glucose levels, in millimoles per liter (Matthews et al., 1985).

**Quick index.** Insulin sensibility was evaluated using the QUICKI index by the following equation:  $Quicki = 1 \div (\text{Log insulin} + \text{Log glucose})$  (Katz et al., 2000).

**Z-score of metabolic syndrome.** Z-score was used in the present study as a continuous score of the five metabolic syndrome variables and the HOMA-IR values (since insulin resistance is considered a major factor for the occurrence of MS). Z-score was calculated for each variable using individual subject data, and standard deviations of data for the entire group at baseline were based on the Adult Treatment Panel III criteria (2002) and Geloneze et al., (2006). The equation used for the calculation was the following:

Z-score =  $[(50 - \text{HDL})/14.1 + (\text{TG} - 150)/90.1] + [(\text{fasting blood glucose} - 100)/11.3] + [(\text{waist circumference} - 88)/7] + [(\text{mean arterial pressure} - 100)/14.1] + [(\text{HOMA-IR} - 2.71)/1.14]$ .

**Maximal-strength assessments.** Maximal strength was measured by a one-repetition maximum (1RM) test on bench press, leg press and arm curl exercises performed on NakaGym equipments (São Paulo, Brazil). The test protocol was based on Libardi et al., (2012). Before the beginning of the study, subjects performed a two familiarization trial with two sets of moderate intensity exercises, with 48 hours of rest between them. The purpose of the familiarization trials was to reduce learning effects and establish the reproducibility on three exercises tests.

**Cardiorespiratory test.** This test was performed before the beginning of the training period, after 8 and 16 weeks of training, to adjust exercise intensity, and at the end of 24 weeks of the training protocol. The subjects performed a maximum-effort protocol on a Quinton TM55 treadmill (Bothell, WA), where gas exchange data were collected continuously using an automated breath-by-breath metabolic cart (CPX; Medical Graphics, St. Paul, MN). The protocol test used was based on Libardi et al., (2012).

**Rest metabolic rate (RMR).** The determination of RMR was performed by oxygen consumption ( $\text{O}_2$ ) and carbon dioxide production ( $\text{CO}_2$ ), using indirect calorimetry at open circuit gas analysis system (CPX Ultima, MedGraphics, USA) and calculated in daily values (kcal / day) by the equation Weir:  $\text{RMR} = [(\text{O}_2 * 3.941) + (1.106 * \text{CO}_2)] * 1.440$  where:  $\text{O}_2$  = average amount consumed (liters / minute) and expired  $\text{CO}_2$  = average (liters / minute) (Weir et al, 1949) .

The test was performed under laboratory conditions and after fasting period of 12 hours. Volunteers used a gas analyzer connected to the face mask, remaining silent in the supine position, avoiding moving and sleeping for 30min. The gas analyzer was calibrated before each test. To calculate the RMR, the initial 10 min were despised, for the stabilization of physiological variables in the resting state.

**Evaluation of caloric and macronutrient intake.** The volunteers were instructed to maintain their eating habits throughout the study. To ensure that this recommendation was followed, diet records (DR) were delivered (before, 8, 16 and after 24 weeks) to volunteers by trained nutritionists, who explained individually how to complete these records with the aid of a DR model and photographic model home measures. The volunteers were requested to inform all food ingested during the prescribed days, (different and non-consecutive days; two week days and one weekend day).

After DR were completed (one week after the requested date), the team of nutritionists met the volunteers, and if completion was not satisfactory, consumer information could be compiled accurately. The DRs were analyzed by software Dietpro version 5i. For the estimation of nutrient intake, it was chosen to use the databases of nutritional information TACO / UNICAMP table as a priority for USDA and to complement those not existing in the first table foods. The food intake assessment was performed from the average data of three recalls (INSTITUTE OF MEDICINE, 2012).

**Combined training protocol.** In the CT protocol, subjects performed RT and ET in the same sessions using the ACSM, (2009) and Garber et al., (2011) recommendations. In the first 8 weeks, subjects performed three exercises for the lower body (leg press, leg extension, and leg curl) and three exercises for the upper body (bench press, lateral pulldown, and arm curl) composing RT protocol, consisting of three sets of 10- maximum repetition exercises with a 1-min rest, with the session lasting about 30 min. After that, the subjects were taken to an athletic track, where they performed 30 min of ET, which consisted of walking or running with varying intensities (5 min under VT intensity, 10 min at VT intensity, 10 min above VT and under RCP intensity, 5 min under VT intensity), with these intensities corresponding to 55%–85% of  $VO_{2peak}$ . After 8 weeks, the RT session was performed at eight-repetition maximum and with a 1-min-30-s rest period. At ET, the training session duration was maintained. However, there was an adjustment in the training zone intensity and time duration (5 min under VT intensity, 10 min above VT and under RCP intensity, 10 min at RCP intensity, 5 min under VT intensity). After 16 weeks, the RT session was performed at sixty-repetition maximum and with a 1-min-30-s rest period. At ET, the training session duration was maintained. However, there was an adjustment in the training intensity zone and time duration (3 min at VT intensity, 12 min above VT and under RCP intensity, 10 min at RCP intensity, 5 min at VT intensity). At all the moments, CT duration of the session was about 60 min.

**Statistical analysis.** Data are presented in values of means  $\pm$  SD. A test t-Student was used to analyze differences between groups in the baseline and to identify the differences among percentages of changes. The mixed model (condition x time) was used to determine significant differences between the respective groups (combined and control). Where a significant main effect and/or interaction was observed, the Tukey post hoc test was applied to determine the source of significance. The Pearson test was used to search the possible correlations of Irisin with other variables among percentages of modification. The significance level for these analyses was  $P < 0.05$ . The “d” effect size was still used to determine the magnitude change of Irisin levels, and a large magnitude for this analysis was  $d > 1,2$

with the confidence interval (CI) not going through the zero. The software packages used for all analyses were (SAS 9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## Results

### Anthropometry and body composition

Weight and BMI values have not changed significantly in pre and post tests in both groups. However, waist circumference, body fat and fat mass decreased significantly in the CT (p 0.0354; p 0.0005; p 0.0013 e p 0.0017 respectively), as well as there was an increase in lean mass in this group (p 0.0024) (Table 1).

**Table 1 – Comparing pre and post variables: anthropometric, body composition, functional and RMR in CG and CT**

Variable	Control Group			Combined Training		
	Pre	Post	Δ%	Pre	Post	Δ%
Age (years)	49.1±5.46	-	-	49.16±6.22	-	-
Height (m)	1.74±0.06	-	-	1.73±0.04	-	-
Weight (kg)	93.72±9.03	94.58±9.70	0.9	91.92±5.47	90.92±5.58	-1.07
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.86±1.52	31.15±1.92	0.9	30.87±1.79	30.53±1.63	-1.07
WC(cm)	101.41±4.15	103.26±4.98	1.66	102.32±5.26	99.62±4.85*	-2.6 †
BF (%)	32.71 ±5.41	32.54±6.31	-1.13	35.25±5.17	28.57±6.85*	-18.57 †
Lean mass (Kg)	62.,83±5.52	63.29±5.09	1.63	59.35±3.68	64.79±5.85*	9.26 †
Fat mass (Kg)	30.09±7.19	31.10±8.58	1.12	32.57 ±6.26	26.13±7.27*	-19.29 †
1RM LP (kg)	315.55±73.33	324.44±77.31	1.07	285 ±76.71	348 ±59.93*	26.95 †
1 RM BP (kg)	71±14.77	60.11±14.05*	-15.65	70.55±17.41	84.91±19.54*	21.87 †
1 RM Bb (kg)	29.88±4.93	30.77 ± 6.32	-3.68	30.18 ±4.56	36±4.77*	19.99 †
VO <sub>2</sub> máx (mL/kg <sup>-1</sup> /min <sup>-1</sup> )	27.17± 4.65	27.61± 3.86	2.23	26.81 ±3.62	29.87±3.91*	11.62 †
RMR (kcal)	1266±214	1338 ± 245	7.66	1496 ±202	1616 ±161	14.05

BMI= Body Mass Index; WC= Waist Circumference; BF=Body fat; 1RM= one repetition maximum, LP= Leg Press; BP= Bench press; Bb= Barbell; RMR= Resting Metabolic Rate. Values as mean and standard deviation; \*Difference pre and post (p < 0.05); †Difference among Δ % (p < 0.05)

### Caloric and macronutrients intake

No changes were observed in both groups in pre, 8, 16 and 24 weeks in caloric intake and carbohydrates, lipids and proteins consumption (table 2, only results pre and post values).

**Table 2 – Comparing pre and post values: Caloric intake and macronutrient consumption in CG and CT**

Variables	Control Group		Combined Training	
	pre	post	pre	post
	236.89	254.10	277.35	302.43
<b>Carbohydrates (g)</b>	± 49.79	± 85.59	± 86.18	± 78.98
	91.16	97.69	80.13	96.04
<b>Lipids (g)</b>	± 22.04	± 47.54	± 34.77	± 50.86
	92.44	93.04	103.69	157.47
<b>Proteins (g)</b>	± 29.44	± 33.84	± 40.88	± 121.99
<b>Caloric Intake (Kcal)</b>	2206.81	2284.69	2280.28	2773.54
	± 474.79	± 887.00	± 727.24	±1102.75

Values of means ± SD

### **Muscle strength, aerobic fitness and rest metabolic rate**

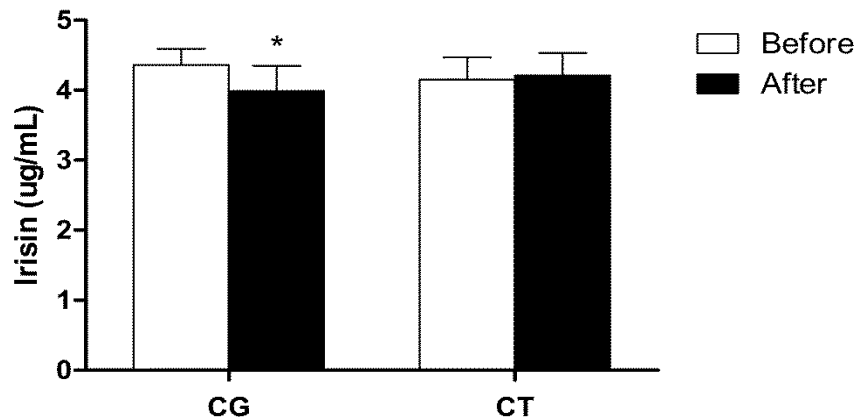
CT obtained significant increase in strength of all muscle segments analysed ( $p < 0.0001$ ), and GC presented a decrease in strength in supine exercise ( $p 0.0059$ ) (table 1). The  $VO_2$ max. test presented that CT increased significantly the aerobic fitness, when comparing pre and post training values ( $p < 0.0001$ ) (Table 1).

Resting energy expenditure did not change in either group (table 1).

### **Irisin**

Levels of circulating irisin in CT remained the same (pre:  $4.15 \pm 0.32$  post:  $4.21 \pm 0.32$  ( $p 0.9656$ )) and had a tendency to decrease in CG (pre:  $4.36 \pm 0.23$  post:  $3.99 \pm 0.36$ ) ( $p 0.0998$ ), which reflected the significantly different rates of change ( $\Delta\%$ ) observed between groups (GC:  $-8.78\%$  x TC:  $1.89\%$ ). In analyzing the magnitude of the Irisin changes (d effect size) in pre and post values, in both groups, the decrease observed in the control group was considered large ( $d=1.329$  ; CI:  $1.190 - 1.449$ ) (graphic 1).

**Graphic 1 – Magnitude of change in the Irisin levels in pre and post moments in CG and CT**



Values of means  $\pm$  SD Irisin in (ug/ml).

\*d effect size (large) pre and post= 1.329 (confidence interval: 1.190 a 1.449)

### **Insulin and glucose**

There is an insulin decrease tendency in CT (p 0.0775), which reflects the significantly different delta percentage between the groups. In blood glucose, a significant decrease (p 0.0071) is observed in CT (table 3 and graphic 2).

### **Lipid profile**

The CT has a significant decrease in total cholesterol (p 0.0333) and a trend towards decreased LDL (p 0.0745), which influenced different percentage changes between groups (table 3 and graphic 2).

The other variables related to lipid metabolism (triglycerides, VLDL e HDL) presented no differences between pre and post values in any of the groups (table 3 and graphic 2).

### **Mean blood pressure**

There were no significant changes between the pre and post values of hemodynamic marker in any group (table 3).

### **HOMA beta, HOMA IR and QUICKI index**

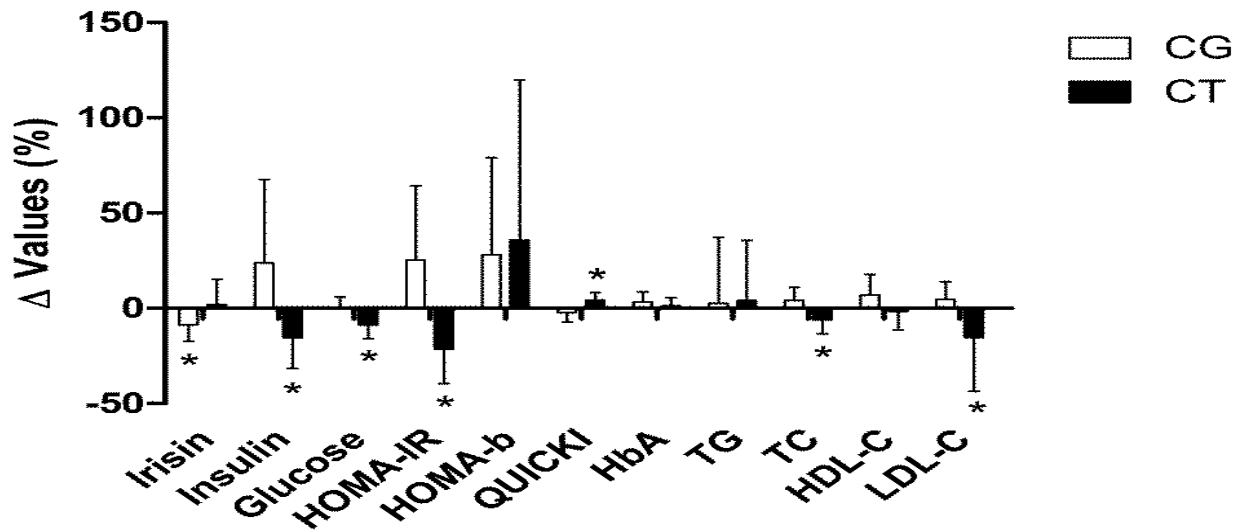
There were no changes in the function of pancreatic beta-cells in both groups. In the analysis of IR by HOMA-IR an increasing trend in CG (p 0.0702) and decrease in CT (p 0.0882) were observed, which reflects the significantly different percentages between the two groups. In the verification of insulin sensitivity by QUICKI index, the CT group presented a significant increase (p 0.0263) in the post values, when compared to pre (table 3 and graphic 2).

**Table 3 – Comparing pre and post variables: biochemical, hemodynamics, related lipid and glycemic metabolism and metabolic syndrome presence in CG and TC.**

Variable	Control Group			Combined Training		
	pre	pot	Δ %	pre	post	Δ %
<b>Insulin(mcUI/mL)</b>	11.1±5.64	13.52±5.68	23.7	11.72±4.33	9.73± 3.14	-15.45 †
<b>Glucose (mg/dL)</b>	95.33±8.70	95.1±10.77	0.08	94.00±10.54	85.67±10.83*	-8.79 †
<b>Hb<sub>A1c</sub> (%)</b>	5.34±0.48	5.52± 0.61	3.29	5.38± 0.78	5.43± 0.69	1.18
<b>HOMA-B</b>	108.61±59.61	123.55±61.29	28.05	140.62±68.23	177.56±95.96	35.09
<b>HOMA-IR</b>	2.63±1.11	3.14±1.27	25.37	2.48±0.68	1.97±0.73	-20.98 †
<b>QUICKI index</b>	0.33± 0.02	0.32± 0.02	-2.23	0.33± 0.02	0.34± 0.03*	4.17 †
<b>TG (mg/dL)</b>	146.11±58.19	173.3±129.58	2.57	161.83±84.69	164.92±109.08	4.03
<b>TC (mg/dL)</b>	181.56±30.64	187.00±35.24	2.88	184.92±35.36	173.50±34.61*	-6.06 †
<b>HDL(mg/dL)</b>	42.8±11.24	44.8±7.28	6.88	41.58±5.43	41.17±8.79	-1.68
<b>VLDL(mg/dL)</b>	31.76±13.59	27.4±12.75	-8.01	32.37±16.94	27.38± 10.46	-7.53
<b>LDL(mg/dL)</b>	109.00±27.31	114.71±33.63	4.6	110.97±29.23	101.80±30.16	-15.25 †
<b>MBP (mm/Hg)</b>	99.81±11.30	94.40±10.21	-4.99	97.93±14.09	94.58±6.18	-1.74
<b>Z score MS</b>	-1.22± 2.98	-0.63± 4.46	2.45	- 1.68± 2.08	-3.64± 2.37*	-103.15†

Hb<sub>A1c</sub>= Glycated Hemoglobin; HOMA-IR= Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance; HOMA-B= Homeostatic Model Assessment – beta; TG= Triglycerides; TC= Total Cholesterol HDL= High density lipoprotein; VLDL= Very Low Density Lipoprotein; LDL= Low Density lipoprotein; MBP= Mean Blood Pressure; Z score MS= Z score metabolic syndrome. Values as mean and standard deviation; \*Difference pre and post (p < 0.05); †Difference among Δ % (p < 0.05)

**Graphic 2. Change percentages of Irisin and variables related to lipid and glycemic metabolism and metabolic syndrome presence in CG and TC.**

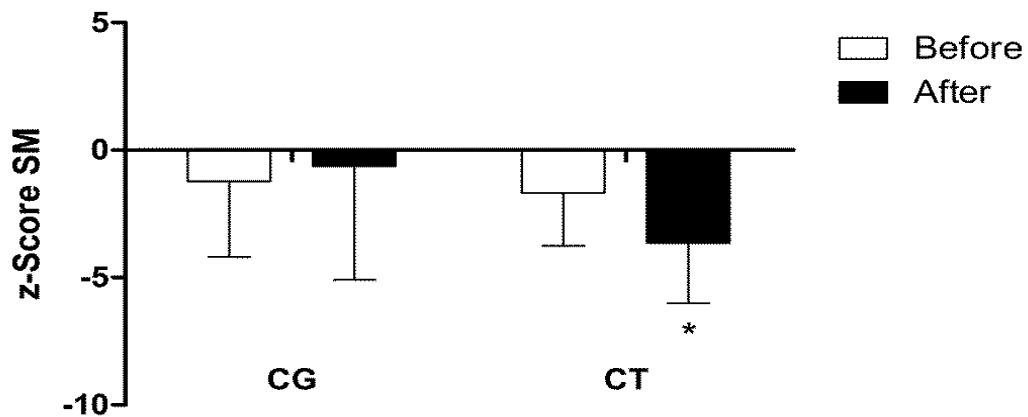


HOMA-IR= Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance; HOMA-B= Homeostatic Model Assessment – beta; TG= Triglycerides; TC= Total Cholesterol HDL= High density lipoprotein; VLDL= Very Low Density Lipoprotein; LDL= Low Density lipoprotein. Difference among Δ % CG and CT (p < 0.05)

**Metabolic syndrome Z score**

The CT group had a significant decrease in the risk of metabolic syndrome development analyzed by Z score (p 0.0401) (table 3 and graphic 3).

**Graphic 4: Comparing pre and post Z score metabolic syndrome in CG and CT.**



Values as mean and standard deviation; \*Difference pre and post (p < 0.05)

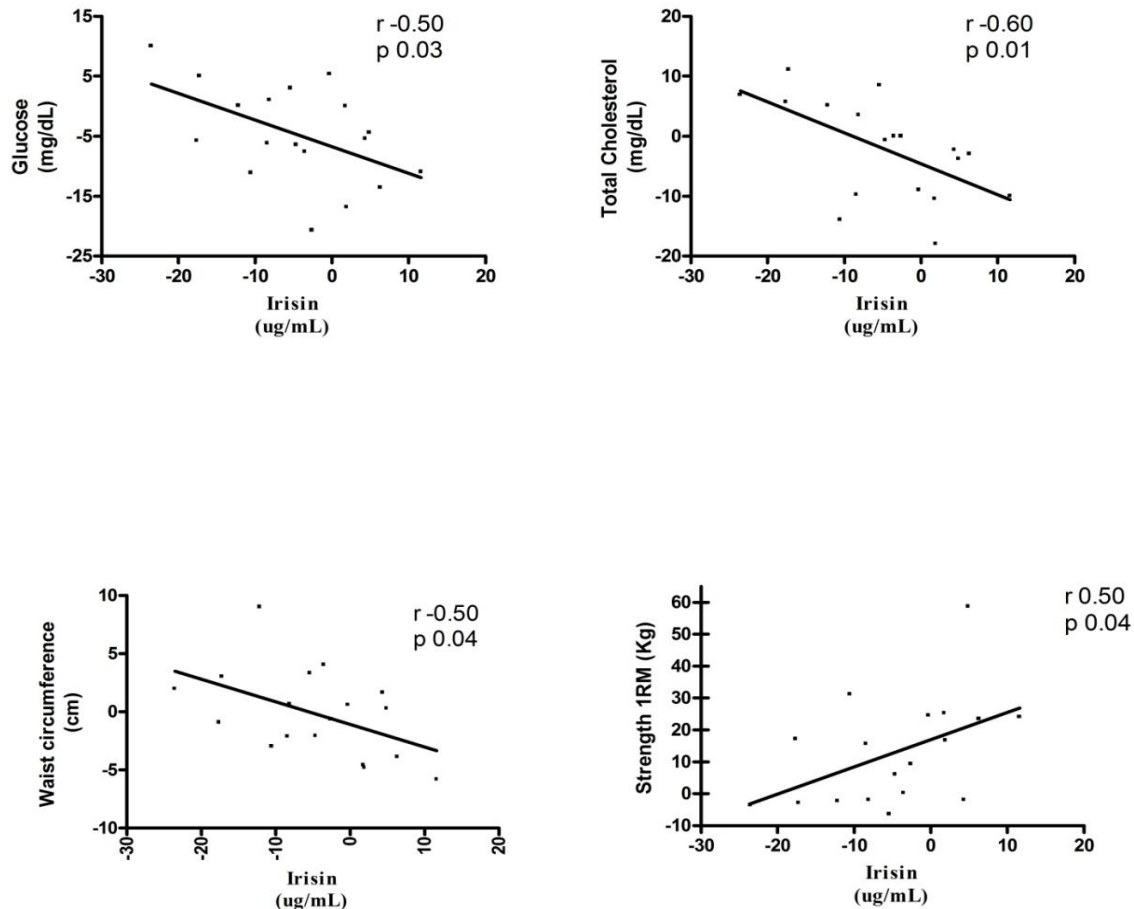
**Percentage changes correlations**

Analyzing the correlations between the Irisin percentage changes and other variables, trend correlations were found between Irisin and 1 RM of leg press (r 0.42 p 0.07) and barbell (r 0.41 p 0.08),



the sum the load of the three exercises 1RM and respective delta percentage, and observed a significant positive correlation between both. Negative correlation was also found between Irisin deltas and the percentage changes in blood glucose, total cholesterol and waist circumference (graphic 4).

**Graphic 4. Significant correlations between Irisin percentage changes and other variables**



(subjects of both groups)

## Discussion

To our knowledge, this is the first study that aimed to examine the chronic effects of CT on Irisin levels and clinical markers related to IR and MS in sedentary middle-aged men with grade 1 obesity, and further correlate changes occurred between these parameters. The main findings are related to the maintenance of circulating Irisin levels, increased muscle strength and VO<sub>2</sub>max, as well as the improvement of body composition and several markers related to metabolic homeostasis in individuals who trained, even without changes in dietary pattern. It was also possible to find decrease in the levels of circulating Irisin and muscle strength in the bench press 1 RM, and increased IR in the

CG subjects. There was negative correlations between Irisin changes and glucose, total cholesterol and WC, and positive correlation to the sum of the loads of the three exercise tests of 1 RM.

The absence of significant changes in energy intake and macronutrient distribution allows us infer that, as recommended, the volunteers kept their feeding behavior. Thus, it is possible to infer that our findings relate to the interference of the applied training (CT group), as well as of the natural aging process (in both groups) which provides, among several aspects, an increase in fat mass and a decrease in muscle mass. Such factors affect metabolic control negatively (GLEESON et al., 2011), but were minimized by CT.

Although we expect to increase Irisin in CT, one explanation for its maintenance may be that the occurrence of increased secretion of this peptide during or shortly after exercise practice (3 min post-exercise until a few hours later) (KRAEMER et al., 2013; DASKALOPOULOU et al., 2014; ANASTASILAKIS et al., 2014; BRENMOEHL et al., 2014; BLÜHER et al., 2014; HUH et al., 2014). Thus, we can infer that the metabolic benefits provided by Irisin are mainly from these peaks during /after exercise which, although do not often influence levels in chronic, may exert beneficial changes in metabolism, as reflected in several other markers analyzed here, further demonstrated by the inverse correlation between the percentage changes of Irisin and WC, blood glucose and total cholesterol. Because the present study evaluated the time after 24 weeks in at least 72 hours after the last training session, it may have interfered in the absence of Irisin changes in CT.

Another factor that may have influenced this direction is the low-volume training, but it met the recommended minimum exercise and beneficially influenced metabolic and functional aspects. One point that encouraged the completion of this training protocol was that many people around the world do not reach the minimum amount of recommended weekly physical activity (KOHL et al., 2012), which is based on low-volume training, performed at least every 48 hours, which seems to be more viable in everyday routine, promoting greater adherence and health benefits (GARBER et al., 2011).

However, the maintenance of circulating Irisin in the CT group can still be interpreted as a positive fact, since the decrease of its levels, as occurred in the CC, has been associated with glucose intolerance, IR, MS (CHOI et al., 2013; LIU et al., 2013; MORENO-NAVARRETE et al., 2013; YAN et al., 2014).

In fact, this metabolic deterioration can be observed in the CG with the increased IR verified by the results of HOMA-IR, obtained by individuals in this group. Along with this, the negative correlations between changes in blood glucose, WC and total cholesterol levels in relation to Irisin,

demonstrate that the worsening glycemic and metabolic control appear to be essential for the decreased levels of chronic Irisin. These results corroborate those of other studies, which demonstrated that patterns of expression, secretion and circulation of Irisin usually suffer negative influences when there is the presence of a poor metabolic state (MORENO-NAVARRETE et al., 2013; CHOI et al., 2013; Kurdiova et al., 2013).

Still in relation to glucose homeostasis, we can prove the effectiveness of training conducted by the significant decrease in blood glucose, even with average levels already within the normal range, besides the decrease in plasma concentration of insulin and HOMA-IR, and the increased insulin sensitivity indicated by the QUICKI index.

Besides the Irisin factor mentioned above, exercise can have positive effect on several aspects related to glucose homeostasis, such as the translocation of gluco transporters type 4 (GLUT4) independently from insulin, increase of glucose uptake and insulin sensitivity by the energy needs required for skeletal muscle and improvement of IR by factors such as decreased body fat stored and circulating, which are negatively involved in glucose metabolism through its inflammatory influence on insulin signaling (ECKARDT et al., 2014).

A positive significant correlation between the change in levels the of Irisin and the sum of the loads of all the tests of 1RM, besides the trend of correlation with tests of 1RM in leg press ( $r$  0.4;  $p$  0.07) and curl ( $r$  0.4;  $p$  0.08), showed that strength increased, probably due to the occurrence of muscle hypertrophy by strength training, which can stimulate increases of this peptide. These findings are related to the ones observed by Shan et al., (2013), which demonstrated that myostatin knockout mice had increased muscle mass as well as stronger expression of the pathway PGC1 $\alpha$ -FNDC5. Huh et al., (2014) also observed that Irisin can stimulate genes related to hypertrophy and strength.

At the same time, there was a decrease in 1RM strength in the bench press exercise in CG, together with decreased levels of Irisin, which reinforces the fact that the effects of a sedentary lifestyle and aging negatively affect not only metabolic aspects but also functional ones, such as strength, an important component of daily life and activities related to health (ACSM, 2009). We speculate that this decrease in strength only in the 1RM bench press exercise in CG, occurred by the specificity of the movement, as the horizontal adduction of the shoulder and elbow extension are not routinely used in daily activities and can suffer major influences of sedentary behavior and aging.

In the CT group, the increase in muscle strength and aerobic fitness indicates that the training proposed protocol, even with a reduced volume, positively influenced two important components of physical fitness for health (GARBER et al., 2011).

Another point that shows the effectiveness of the training was a positive influence on body composition by decreasing fat percentage and increasing lean mass, contrary to the expected for individuals in the aging process (GARBER, 2011), demonstrating again the effectiveness of the training protocol used in this study, and also explaining the maintenance of body weight and BMI for the loss of fat and increase muscle mass.

Although body composition analysis has not been carried by a gold standard assessment method, the decrease in WC can support all the other results which show a decrease in body fat, since studies such as Grandmark et al. (2010) found that the measured WC has an excellent correlation with evaluation methods of the highest reliability to evaluate the amount of body fat, such as computed tomography.

The fat from the waist region is associated with the development of several chronic non-communicable diseases (SUN et al., 2011), and the reduction of WC, demonstrated in the individuals of the CT group, made the average of this variable in this group change from level "very high" to "high", in terms of the risk of developing certain diseases (ADULT TREATMENT PANEL III, 2002).

Interestingly, the change percentage found in WC demonstrates an inverse correlation with changes in Irisin, characterizing body fat, particularly in the abdominal area, as a negative participant to circulating levels of Irisin, even with findings of Roca-Rivada et al., (2013) and Moreno-Navarrete et al., (2013), which showed the expression and secretion of Irisin by the adipose tissue of animals and humans respectively.

Roca-Rivada et al (2013) also speculate, since fat and mainly muscle are the major influencers in circulating levels of Irisin, there might be a communication of these two tissues to the secretory regulation of this peptide, which may interfere negatively in this aspect.

With decreasing Irisin in the CG, we could also expect a drop of RMR in that group, since Bostrom et al., (2012) e Zhang et al., (2014) found a relationship with Irisin energy expenditure in animals. However, this maintenance of RMR in the present study is similar to the findings of Swick et al., (2013); Pardo et al., (2014) and Scharhag-Rosenberger et al., (2014), which found no correlation between levels of Irisin with resting energy expenditure in the tested subjects, indicating that, at least in humans, circulating levels of Irisin do not seem to relate to the basal energy expenditure.

The CT also presented the maintenance of MBF, VLDL, HDL, triglycerides and HbA1c. An explanation for this occurrence may be that their average from the pre-training was already within the normal range, or very close to it (ADULT TREATMENT PANEL III, 2002), which may hinder

changes (BOUCHARD E RANKINEN, 2001). Bigger stimulus or volume of aerobic activity could possibly have interfered in changes in these markers.

However, even with reduced volume, there was a reduction in two components of the lipid profile, total cholesterol and LDL, which, along with the other positive effects in other markers evaluated, provided a global metabolic improvement, evidenced here by a significant decrease in metabolic syndrome Z score in CT, an evaluation method which enables the analysis of a group of markers associated with risk of developing cardiovascular disease and type 2 diabetes (Conceição et al., 2013).

Even with total cholesterol, its inverse correlation with the percentage changes in Irisin are similar to the findings of Zhang et al, 2013 and Polyzos et al, 2014, which show the inverse relationship and the negative influence of circulating lipids toward the Irisin.

Some limitations are presented in this work, such as the assessment of body composition and IR by methods that are not the gold standard, although clinically relevant, and also the absence of evaluations to investigate aspects of molecular expression and secretion of FNDC5/Irisin, as well as the effects of CT on these markers at other moments of the study.

In conclusion, 24 weeks of CT in middle-aged men with obesity grade 1, without changing the diet, was effective in maintaining the levels of Irisin, increasing aerobic fitness, muscle strength, lean mass and insulin sensitivity, and also in reducing fat mass, insulin levels, glucose levels, insulin resistance, total cholesterol, LDL and MS Z-score. Together, these effects decrease the chance of developing cardiovascular diseases and DM2, accrediting this training as an important means for the prevention of health problems related to weight excess and physical inactivity.

The inverse correlations between the Irisin percentage changes and WC, blood glucose and total cholesterol, along with decreasing Irisin, strength and worse IR in the subjects of CG, show the relationship of this new peptide with glucose homeostasis, stored and circulating fat, and consequently with the metabolic damage caused by physical inactivity and weight excess in obese middle-aged men in the aging process.

More studies are suggested in order to investigate the effects of CT on the "browning" of the adipose tissue, especially with regard to the molecular mechanisms of expression and secretion, not only of FNDC5 / Irisin, but also of other markers that may be related to these effects.

## References

Adult Treatment Panel III (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation** 2002; 17;106(25):3143-421

American College of Sports Medicine (ACSM). Progression models in resistance training. **Med Sci Sports Exerc** 2009; 41(3): 687-708

Anastasilakis AD, Polyzos SA, Saridakis ZG, Kynigopoulos G, et al. Circulating irisin in healthy, young individuals: Day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet and body composition. **J Clin Endocrinol Metab** 2014a. Sep;99(9):3247-55

Blüher S, Panagiotou G, Petroff D, Markert J, et al. Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. **Obesity (Silver Spring)** 2014; 22(7):1701-8

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; 11;481(7382):463-8

Bouchard C, Rankinen T. Individual differences in response to regular physical activity. **Med Sci Sports Exerc** 2001;33(6):S446-51

Brenmoehl J, Albrecht E, Komolka K, Schering L, et al. Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise. **Int J Biol Sci** 2014; 11;10(3):338-49

Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. **Diabetes Res Clin Pract** 2013;100(1):96-101

Conceição MS, Bonganha V, Vechin FC, Berton RP, et al. Sixteen weeks of resistance training can decrease the risk of metabolic syndrome in healthy postmenopausal women. **Clin Interv Aging** 2013;(8):1221-8

Daskalopoulou SS, Cooke AB, Gomez YH, Mutter AF, et al. Plasma Irisin Levels Progressively Increase in Response to Increasing Exercise Workloads in Young, Healthy, Active Subjects. **Eur J Endocrinol** 2014;171(3):343-52

Eckardt K, Görgens SW, Raschke S, Eckel J. Myokines in insulin resistance and type 2 diabetes. **Diabetologia** 2014 Jun;57(6):1087-99

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem** 1972;18(6):499-502

Florindo AF, Latorre MRDO. [Validation and reliability of the Baecke question-naire for the evaluation of habitual physical activity in adult men] Validação e reprodutibilidade do questionário de Baecke de avaliação da atividade física habitual em homens adultos. **Rev Bras Med Esporte** 2003;9(3):121–128 portuguese

Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte et al. Position Stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. **Med Sci Sports Exerc** 2011; 43(7):1334-59

Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, et al. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. **Diabetes Res Clin Pract** 2006;72:219-20

Gleeson, M Bishop, NC, Stensel DJ, Lindley MR, et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nat Rev Immunol** 2011;11 (9):607-15

Grandmark AMI, Rydh A, Renstrom F, Lucia-Rolfe E, et al. Computed tomography-based validation of abdominal adiposity measurements from ultrasonography, dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. **British Journal of Nutrition** 2010; 104:582–588

Huh JY, Dincer F, Mesfum E, Mantzoros CS. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. **Int J Obes (Lond)** 2014a; Mar 11

Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, 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** 2014b; 99(11):E2154-61

Institute of Medicine. **Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes.** Washington, DC : National Academy, 2005. Available in: <http://www.nap.edu>. access in: July 16, 2012.

Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. **Brit J Nutr** 1978; 40(3)497-504

Katz A, Nambi SS, Mather K. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI): A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:2402-10

Kohl HW, Craig CL, Lambert EV, Inoue S, et al. The pandemic of physical inactivity: global action for public health. **Lancet** 2012;21;380(9838):294-305

Kraemer RR, Shockett P, Webb ND, Shah U, et al. A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women. **Horm Metab Res** 2014; 46(2):150-4

Kurdiova T, Balaz M, Vician M, Maderova D, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. **J Physiol** 2014; 1;592(Pt 5):1091-107

Lee P, Linderman JD, Smith S, Brychta RJ, et al. Irisin and FGF21 Are Cold-Induced Endocrine Activators of Brown Fat Function in Humans. **Cell Metab** 2014; 4;19(2):302-9

- Libardi CA, De Souza GV, Cavaglieri CR, Madruga VA, et al. Effect of resistance, endurance, and concurrent training on TNF- $\alpha$ , IL-6, and CRP. **Med Sci Sports Exerc** 2012;44(1):50-6
- Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. **J Diabetes Complications** 2013b; 27(4):365-9
- Matthews D, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, et al. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9
- Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. **J Clin Endocrinol Metab** 2013; 98(4):E769-78
- Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, Aguera Z, et al. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. **Int J Endocrinol** 2014;857270
- Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? **J Physiol** 2013;1;591(21):5393-400
- Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, Geladari EV, et al. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Metabolism** 2014;63(2):207-17
- Roca-Rivada A, Castela C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Belén Crujeiras A, Seoane LM, Casanueva FF, Pardo M. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. **PLoS One**. 2013 Apr 11;8(4):e60563
- Scharhag-Rosenberger F, Morsch A, Wegmann M, Ruppenthal S, et al. Irisin Does Not Mediate Resistance Training-Induced Alterations in RMR. **Med Sci Sports Exerc** 2014;46(9):1736-43
- Siri, W.E. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. **Nutrition** 1993; 9(5):480-91
- Spielgeman BM. Regulation of Adipogenesis: Toward New Therapeutics for Metabolic Disease. **Diabetes** 2013;62:1774-83
- Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. **J Clin Invest** 2011;121(6):2094-101
- Swick AG, Orena S, O'Connor A. Irisin levels correlate with energy expenditure in a subgroup of humans with energy expenditure greater than predicted by fat free mass. **Metabolism** 2013;62(8):1070-3
- Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? **Nature** 2012; 30;488(7413):E9-10



Wrann CD, White JP, Salogiannnis J, Laznik-Bogoslavski D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 pathway. **Cell Metab** 2013; 5;18(5):649-59

Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. **Cell** 2012;20;150(2):366-76

Yan B, Shi X, Zhang H, Pan L, et al. Association of Serum Irisin with Metabolic Syndrome in Obese Chinese Adults. **PLoS One** 2014; 7;9(4):e94235

Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZM, Pan LL, et al. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. **J Hepatol** 2013;59(3):557-62

Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, et al. Irisin Stimulates Browning of White Adipocytes Through Mitogen-Activated Protein Kinase p38 MAP Kinase and ERK MAP Kinase Signaling. **Diabetes** 2014;63(2):514-25

## 7. CONCLUSÕES

Em conclusão, 24 semanas de TC em homens de meia idade com obesidade grau 1, sem alteração da dieta, foi eficaz em manter os níveis de Irisina, aumentar a aptidão aeróbia, força muscular, massa magra e a sensibilidade insulínica, além de diminuir a massa gorda, níveis de insulina, glicemia, RI, colesterol total, LDL colesterol e o Z-score da SM. Junto esses efeitos diminuem a chance do desenvolvimento de doenças cardiovasculares e DM2, credenciando esse treinamento como um importante componente na prevenção de morbidades relacionadas ao excesso de peso e sedentarismo.

As correlações inversas encontradas entre os percentuais de mudanças de Irisina com CC, glicemia e colesterol total, juntamente com a diminuição de irisina, força e piora da RI nos sujeitos do GC, evidenciam a relação desse novo peptídeo com a homeostase glicêmica, gordura estocada e circulante, e conseqüentemente com o prejuízo metabólico causado pelo sedentarismo e excesso de peso em homens obesos de meia idade.

Sugere-se mais estudos que investiguem os efeitos do TC sobre o “*browning*” do tecido adiposo, principalmente no que diz respeito a mecanismos moleculares de expressão e secreção não só de FNDC5/Irisina, mas de outros marcadores que podem estar relacionados a estes efeitos.

## REFERÊNCIAS

Adult Treatment Panel III (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation** 2002; 17;106(25):3143-421

Alaniz M.H.F.; Takada J.; Alonso-Vale M.I.; Lima F.B. O Tecido Adiposo Como Centro Regulador do Metabolismo. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2006; 50:216-229

Alis R, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H, Hernández-Mijares A, et al. Association between irisin and homocysteine in euglycemic and diabetic subjects. **Clinical Biochemistry** 2014 Sep 3.

Ahima R.S., Flier J.S.. Adipose tissue as an endocrine organ. **Obesity (Silver Spring)** 2006; 14 (5):242-49

Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, et al. Maternal inheritance of circulating irisin in humans. **Clin Sci (Lond)** 2014; 126(12):837-44

Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Rahman S, Amer OE, et al. Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects. **Eur J Clin Invest** 2013 Nov 5.

American College of Sports Medicine (ACSM). Progression models in resistance training. **Med Sci Sports Exerc** 2009; 41(3): 687-708

Anastasilakis AD, Polyzos SA, Saridakis ZG, Kynigopoulos G, et al. Circulating irisin in healthy, young individuals: Day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet and body composition. **J Clin Endocrinol Metab** 2014a. Sep;99(9):3247-55

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** 2014b; 25(5):1633-42

Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. **Diabetes Metab.** 2008; 34(1):2-11

Aronis KN, Moreno M, Polyzos SA, Moreno-Navarrete JM, et al. Circulating irisin levels and coronary heart disease: association with future acute coronary syndrome and major adverse cardiovascular events. **Int J Obes (Lond)** 2014 Jun 11

Aydin S, Aydin S, Kobat MA, Kalayci M, et al. Decreased saliva/serum irisin concentrations in the acute myocardial infarction promising for being a new candidate biomarker for diagnosis of this pathology. **Peptides** 2014; 56:141-5

Aydin S, Aydin S, Kuloglu T, Yilmaz M, et al. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. **Peptides** 2013a; 50:13-8.

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** 2013b; 15(52):68-73.

Aydin S, Kuloglu T, Aydin S. Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. **Peptides** 2013c; 47:66-70

Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, Castan-Laurell I, et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. **Int J Obes (Lond)** 2014; 38(5):707-13

Blüher S, Panagiotou G, Petroff D, Markert J, et al. Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. **Obesity (Silver Spring)** 2014; 22(7):1701-8

Bouchard C, Rankinen T. Individual differences in response to regular physical activity. **Med Sci Sports Exerc** 2001;33(6):S446-51

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; 11;481(7382):463-8

Brasil, 2014. Vigitel Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico 2013. (**VIGITEL**) 2014; 1-41.

Brenmoehl J, Albrecht E, Komolka K, Schering L, et al. Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise. **Int J Biol Sci** 2014; 11;10(3):338-49

Brown, L.E.; Joseph, P.; Weir, J.P. (ASEP) Procedures recommendation I: Accurate assessment of muscular strength and power. **JEP online** 2001; 4 (3): 1-21

Cağlar M, Göksu M, Isenlik BS, Yavuzcan A, Yılmaz M, Ustün Y, Aydin S, Kumru S. J Irisin in idiopathic foetal growth restriction. **Endocrinol Invest** 2014; 37(7):619-24

Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC-1 $\alpha$ -dependent myokine **irisin**: implications for diabetes and obesity. **Dis Model Mech** 2012; 5(3):293-5

Cavalier E, Mismetti V, Souberbielle JC. Evaluation of circulating irisin levels in healthy young individuals after a single 100,000IU vitamin D dose. **Ann Endocrinol (Paris)** 2014; 75(3):165-7

Chang CL, Huang SY, Soong YK, Cheng PJ, et al. Circulating irisin and GIP are associated with the development of polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2014 Jul.

Choi HY, Kim S, Park JW, Lee NS, et al. Implication of Circulating Irisin Levels with Brown Adipose Tissue and Sarcopenia in Humans. **J Clin Endocrinol Metab** 2014; 29: 2014-1195.

- Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. **Diabetes Res Clin Pract** 2013;100(1):96-101
- Colaïanni G, Cuscito C, Mongelli T, Oranger A, et al. Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro. **Int J Endocrinol**. 2014; 2014:902186
- Conceição MS, Bonganha V, Vechin FC, Berton RP, et al. Sixteen weeks of resistance training can decrease the risk of metabolic syndrome in healthy postmenopausal women. **Clin Interv Aging** 2013;(8):1221-8
- Crujeiras AB, Zulet MA, Lopez-Legarrea P, de la Iglesia R, et al. Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. **Metabolism** 2014; 63(4):520-31
- Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, Santiago NC, et al. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. **Am J Hum Biol** 2014; 26(2):198-207
- Czarkowska-Paczek B, Zendzian-Piotrowska M, Gala K, Sobol M, et al. One session of exercise or endurance training does not influence serum levels of irisin in rats. **J Physiol Pharmacol** 2014; 65(3):449-54
- Da Silva RC, Miranda WL, Chacra AR, Dib SA. Insulin resistance, beta-cell function, and glucose tolerance in Brazilian adolescents with obesity or risk factors for type 2 diabetes mellitus. **J Diabetes Complications** 2007; 21(2):84-92
- Daskalopoulou SS, Cooke AB, Gomez YH, Mutter AF, et al. Plasma Irisin Levels Progressively Increase in Response to Increasing Exercise Workloads in Young, Healthy, Active Subjects. **Eur J Endocrinol** 2014;171(3):343-52
- De la Iglesia R, Lopez-Legarrea P, Crujeiras AB, Pardo M, et al. Plasma irisin depletion under energy restriction is associated with improvements in lipid profile in metabolic syndrome patients. **Clin Endocrinol (Oxf)**. 2014; 81(2):306-11
- Dun SL, Lyu RM, Chen YH, Chang JK, et al. Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. **Neuroscience** 2013; 14(2401):55-62
- Ebert T, Focke D, Petroff D, Wurst U, et al. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. **Eur J Endocrinol** 2014a; 8;170(4):501-6
- Ebert T, Stepan H, Schrey S, Kralisch S, et al. Serum levels of irisin in gestational diabetes mellitus during pregnancy and after delivery. **Cytokine** 2014b; 65(2):153-8
- Eckardt K, Görgens SW, Raschke S, Eckel J. Myokines in insulin resistance and type 2 diabetes. **Diabetologia** 2014 Jun;57(6):1087-99

Ellefsen S, Vikmoen O, Slettaløkken G, Whist JE, et al. Irisin and FNDC5: effects of 12-week strength training, and relations to muscle phenotype and body mass composition in untrained women. **Eur J Appl Physiol** 2014; 114(9):1875-88

Emanuele E, Minoretti P, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Garatachea N, Lucia A. Serum irisin levels, precocious myocardial infarction, and healthy exceptional longevity. **Am J Med** 2014; 127(9):888-90

Erickson HP. Irisin and FNDC5 in retrospect: An exercise hormone or a transmembrane receptor? **Adipocyte** 2013; 1;2(4):289-93

Fain JN, Company JM, Booth FW, Laughlin MH, et al. Exercise training does not increase muscle FNDC5 protein or mRNA expression in pigs. **Metabolism** 2013;62(10):1503-11

Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **J Allergy Clin Immunol** 2005;115(5):911-9

Febbraio MA. Role of interleukins in obesity: implications for metabolic disease. **Trends in Endocrinology and Metabolism** 2014; 25(6):312-18

Florindo AF, Latorre MRDO. Validação e reprodutibilidade do questionário de Baecke de avaliação da atividade física habitual em homens adultos. **Rev Bras Med Esporte** 2003;9(3):121-128

Fonseca Alaniz MH, Takada J, Vale MIC, et al. O Tecido Adiposo Como Centro Regulador do Metabolismo. **Endocrinologia Metab** 2006; 50(2):216-29

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem** 1972;18(6):499-502

Gannon NP, Vaughan RA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, et al. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. **Int J Cancer** 2014; Aug 14.

Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte et al. Position Stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. **Med Sci Sports Exerc** 2011; 43(7):1334-59

Garcés MF, Peralta JJ, Ruiz-Linares CE, Lozano AR, et al. Irisin levels during pregnancy and changes associated with the development of preeclampsia. **J Clin Endocrinol Metab** 2014; 99(6):2113-9

Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, et al. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. **Diabetes Res Clin Pract** 2006;72:219-20

Gerhard GS, Styer AM, Strodel WE, Roesch SL, et al. Gene expression profiling in subcutaneous, visceral and epigastric adipose tissues of patients with extreme obesity. **Int J Obes (Lond)** 2014;38(3):371-8

Gleeson, M Bishop, NC, Stensel DJ, Lindley MR, et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nat Rev Immunol** 2011;11(9):607-15

Gouni-Berthold I, Berthold HK, Huh JY, Berman R, et al. Effects of lipid-lowering drugs on irisin in human subjects in vivo and in human skeletal muscle cells ex vivo. **PLoS One** 2013; 2;8(9):e72858.

Grandmark AMI, Rydh A, Renstrom F, Lucia-Rolfe E, et al. Computed tomography-based validation of abdominal adiposity measurements from ultrasonography, dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. **British Journal of Nutrition** 2010; 104:582–588

Greulich T, Nell C, Koepke J, Fechtel J, et al. Benefits of whole body vibration training in patients hospitalised for COPD exacerbations - a randomized clinical trial. **BMC Pulm Med** 2014; 11:14:60

Gutierrez-Repiso C, Garcia-Serrano S, Rodriguez-Pacheco F, Garcia-Escobar E, et al. FNDC5 could be regulated by leptin in adipose tissue. **Eur J Clin Invest** 2014; 44(10):918-925

Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, et al. Irisin and exercise training in humans - Results from a randomized controlled training trial. **BMC Med** 2013; 5(11):235

Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Kobelt P, et al. Irisin Levels are Not Affected by Physical Activity in Patients with Anorexia Nervosa. **Front Endocrinol (Lausanne)** 2014; 6(4):202

Huh JY, Dincer F, Mesfum E, Mantzoros CS. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. **Int J Obes (Lond)** 2014a; Mar 11

Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, 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** 2014b; 99(11):E2154-61

Huh JY, Mougios V, Skraparlis A, Kabasakalis A, et al. Irisin in response to acute and chronic whole-body vibration exercise in humans. **Metabolism** 2014c Jul;63(7):918-21.

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):1725-38

Institute of Medicine. **Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes.** Washington , DC : National Academy, 2005. Disponível em: <http://www.nap.edu>. Acesso em: 16julho2012.

Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. **Brit J Nutr** 1978; 40(3)497-504

Jiménez-Aranda A, Fernández-Vázquez G, Campos D, Tassi M, Velasco-Perez L, Tan DX, Reiter RJ, Agil A. Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats. **J Pineal Res.** 2013 Nov;55(4):416-23.

Jones, A.M.; Doust, J.H. A 1% treadmill grade most accurately reflects the energetic cost of outdoor running. **J Sports Sci**, v.14, p.321-27, 1996.

Joung KE, Park KH, Zaichenko L, Sahin-Efe A, et al. Early Life Adversity Is Associated With Elevated Levels of Circulating Leptin, Irisin, and Decreased Levels of Adiponectin in Midlife Adults. **J Clin Endocrinol Metab** 2014; 99(6):E1055-60

Katz A, Nambi SS, Mather K. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI): A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:2402-10

Kohl HW, Craig CL, Lambert EV, Inoue S, et al. The pandemic of physical inactivity: global action for public health. **Lancet** 2012;21;380(9838):294-305

Komolka K, Albrecht E, Schering L, Brenmoehl J, et al. Locus Characterization and Gene Expression of Bovine FNDC5: Is the Myokine Irisin Relevant in Cattle? **PLoS One** 2014; 31;9(1):e88060

Kraemer RR, Shockett P, Webb ND, Shah U, et al. A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women. **Horm Metab Res** 2014; 46(2):150-4

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

Kurdiova T, Balaz M, Mayer A, Maderova D, et al. Exercise-mimicking treatment fails to increase Fndc5 mRNA & irisin secretion in primary human myotubes. **Peptides** 2014a;16(56)C:1-7

Kurdiova T, Balaz M, Vician M, Maderova D, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. **J Physiol** 2014b; 1;592(Pt 5):1091-107

Kuzmicki M, Telejko B, Lipinska D, Pliszka J, et al. Serum irisin concentration in women with gestational diabetes. **J.Gynecol Endocrinol** 2014; 22:1-4

Lawson EA, Ackerman KE, Slattery M, Marengi D, et al. Oxytocin secretion is related to measures of energy homeostasis in young amenorrheic athletes. **J Clin Endocrinol Metab** 2014;99(5):E881-5

Lecker SH, Zavin A, Cao P, Arena R, et al. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. **Circ Heart Fail** 2012; 5(6):8-12

Lee P, Linderman JD, Smith S, Brychta RJ, et al. Irisin and FGF21 Are Cold-Induced Endocrine Activators of Brown Fat Function in Humans. **Cell Metab** 2014; 4;19(2):302-9

Libardi CA, De Souza GV, Cavaglieri CR, Madruga VA, et al. Effect of resistance, endurance, and concurrent training on TNF- $\alpha$ , IL-6, and CRP. **Med Sci Sports Exerc** 2012;44(1):50-6

- Liu JJ, Liu S, Wong MD, Tan CS, et al. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. **J Diabetes Complications** 2013a; S1056-8727(13):00214-6
- Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, et al . Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. **J Diabetes Complications** 2013b; 27(4):365-9
- Lopez-Legarrea P, de la Iglesia R, Crujeiras AB, Pardo M, et al . Higher baseline irisin concentrations are associated with greater reductions in glycemia and insulinemia after weight loss in obese subjects. **Nutr Diabetes** 2014; 24(4):e110
- Mäkelä KA, Gagnon DD, Leppäluoto J, Herzig KH. Irisin-'New Kid on the Block in energy regulation'? **Acta Physiol (Oxf)** 2014;211(1):5-7
- Matthews D, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, et al. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glu-cose and insulin concentration in man. **Diabetologia** 1985;28:412-9
- McLellan, TM. Ventilatory and plasma lactate response with different exercise protocols: a comparison of methods. **Int J Sports Med** 1985; 6 (1):30-35
- Moon HS, Dincer F, Mantzoros CS. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines. **Metabolism** 2013; 62(8):1131-6
- Moon HS, Mantzoros CS. Regulation of cell proliferation and malignant potential by irisin in endometrial, colon, thyroid and esophageal cancer cell lines. **Metabolism** 2014; 63(2):188-93
- Moraes C, Leal VO, Marinho SM, Barroso SG, et al. Resistance exercise training does not affect plasma irisin levels of hemodialysis patients. **Horm Metab Res** 2013;45(12):900-4
- Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. **J Clin Endocrinol Metab** 2013; 98(4):E769-78
- NG M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, et al. Regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet** 2014;28 (14)60460-8
- Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 $\alpha$ , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. **FEBS J** 2014; 281(3):739-49
- Panagiotou G, Mu L, Na B, Mukamal KJ, et al. Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk. **Metabolism** 2014;63(10):1265-71
- Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, Aguera Z, et al. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. **Int J Endocrinol** 2014;857270



- Park KH, Zaichenko L, Peter P, Davis CR, et al. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. **Metabolism** 2014; 63(2):233-41
- Park K, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2013;98(12):4899-907
- Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? **J Physiol** 2013;1;591(21):5393-400
- Pénicaud L.; Cousin B.; Leloup C.; Lorsignol A.; et al. The autonomic nervous system, adipose tissue plasticity, and energy balance. **Nutrition** 2000;16(10):903-8
- Peterson JM, Mart R, Bond CE. Effect of obesity and exercise on the expression of the novel myokines, Myonectin and Fibronectin type III domain containing 5. **PeerJ** 2014; 30(2):e605
- Peter PR, Park KH, Huh JY, Wedick NM, et al. Circulating irisin levels are not affected by coffee intake: a randomized controlled trial. **PLoS One** 2014;11;9(4):e94463
- Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, Tripathi G, et al. The Identification of Irisin in Human Cerebrospinal Fluid: Influence of Adiposity, Metabolic Markers and Gestational Diabetes. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2014;1;306(5):E512-8
- Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, Geladari EV, et al. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Metabolism** 2014;63(2):207-17
- Rana KS, Arif M, Hill EJ, Aldred S, et al. Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults. **Age (Dordr)** 2014;36(2):995-1001
- Racette SB, Deusinger SS, Deusinger RH. Obesity: overview of prevalence, etiology, and treatment. **Phys Ther** 2003; 83(3):276-88
- Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, Sommerfeld M, et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. **PLoS One** 2013a; 11;8(9):e73680
- Roberts MD, Bayless DS, Company JM, Jenkins NT, et al. Elevated skeletal muscle irisin precursor FNDC5 mRNA in obese OLETF rats. **Metabolism** 2013;62(8):1052-6
- Roca-Rivada A, Castela C, Senin LL, Landrove MO, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. **PLoS One** 2013; 11;8(4):e60563
- Rodríguez A, Becerril S, Méndez-Giménez L, Ramírez B, et al. Leptin administration activates irisin-induced myogenesis via nitric oxide-dependent mechanisms, but reduces its effect on subcutaneous fat browning in mice. **Int J Obes (Lond)** 2014; Sep 9
- Ruchala M, Zybek A, Szczepanek-Parulska E. Serum irisin levels and thyroid function-Newly discovered association. **Peptides** 2014;4(60)C:51-55

Sánchez J, Nozhenko Y, Palou A, Rodríguez AM. Free fatty acid effects on myokine production in combination with exercise mimetics. **Mol Nutr Food Res** 2013;57(8):1456-67

Sanchis-Gomar F, Alis R, Pareja-Galeano H, Sola E, et al. Circulating irisin levels are not correlated with BMI, age, and other biological parameters in obese and diabetic patients. **Endocrine** 2014;46(3):674-7

Scalzo RL, Peltonen GL, Giordano GR, Binns SE, et al. Regulators of human white adipose browning: evidence for sympathetic control and sexual dimorphic responses to sprint interval training. **PLoS One** 2014;6;9(3):e90696

Scharhag-Rosenberger F, Morsch A, Wegmann M, Ruppenthal S, et al. Irisin Does Not Mediate Resistance Training-Induced Alterations in RMR. **Med Sci Sports Exerc** 2014;46(9):1736-43

Seale P. Brown adipose tissue biology and therapeutic potential. *Frontiers in endocrinology*. **Cellular Endocrinology** 2013; 4

Seifi T, Ghaedi K, Tanhaei S, Karamali F, et al. Identification, Cloning, and Functional Analysis of the TATA-Less Mouse FNDC5 Promoter During Neural Differentiation. **Cell Mol Neurobiol** 2014;34(5):715-25

Seo DY, Kwak HB, Lee SR, Cho YS, et al. Effects of aged garlic extract and endurance exercise on skeletal muscle FNDC-5 and circulating irisin in high-fat-diet rat models. **Nutr Res Pract** 2014;8(2):177-82

Sesti G, Andreozzi F, Fiorentino TV, Mannino GC, et al. High circulating irisin levels are associated with insulin resistance and vascular atherosclerosis in a cohort of nondiabetic adult subjects. **Acta Diabetol** 2014; Mar 12

Schumacher MA, Chinnam N, Ohashi T, Shah RS, et al. The structure of irisin reveals a novel intersubunit  $\beta$ -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptor activation. **J Biol Chem** 2013; 22;288(47):33738-44

Shan T, Liang X, Bi P, Kuang S. Myostatin knockout drives browning of white adipose tissue through activating the AMPK-PGC1 $\alpha$ -Fndc5 pathway in muscle. **FASEB J** 2013; 27(5):1981-9

Sharma N, Castorena CM, Cartee GD. Greater insulin sensitivity in calorie restricted rats occurs with unaltered circulating levels of several important myokines and cytokines. **Nutr Metab (Lond)** 2012;15;9(1):90

Singhal V, Lawson EA, Ackerman KE, Fazeli PK, et al. Irisin levels are lower in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and non-athletes and are associated with bone density and strength estimates. **PLoS One** 2014;13;9(6):e100218

Siri, W.E. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. **Nutrition** 1993; 9(5):480-91

Song H, Wu F, Zhang Y, Zhang Y, et al. Irisin Promotes Human Umbilical Vein Endothelial Cell Proliferation through the ERK Signaling Pathway and Partly Suppresses High Glucose-Induced Apoptosis. **PLoS One** 2014;22;9(10):e110273

Spielgeman BM. Regulation of Adipogenesis: Toward New Therapeutics for Metabolic Disease. **Diabetes** 2013;62:1774-83

Slaughter, M.H.; Lohman, T.G.; Boileau, R.A. et al. Influence of maturation on relationship of skinfolds to body density: a cross-sectional study. **Hum Biol** 1984;56(4):681-9

Srinivasa S, Wong K, Fitch KV, Wei J, et al. Effects of lifestyle modification and metformin on irisin and FGF21 among HIV-infected subjects with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81 (2)

Staiger H, Böhm A, Scheler M, Berti L, et al. Common genetic variation in the human FNDC5 locus, encoding the novel muscle-derived 'browning' factor irisin, determines insulin sensitivity. **PLoS One** 2013; 25;8(4):e61903

Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, et al. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity--correlation with body mass index. **Peptides** 2013;39:125-30

Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. **J Clin Invest** 2011;121(6):2094-101

Swick AG, Orena S, O'Connor A. Irisin levels correlate with energy expenditure in a subgroup of humans with energy expenditure greater than predicted by fat free mass. **Metabolism** 2013;62(8):1070-3

Tanisawa K, Taniguchi H, Sun X, Ito T, et al. Common single nucleotide polymorphisms in the FNDC5 gene are associated with glucose metabolism but do not affect serum irisin levels in Japanese men with low fitness levels. **Metabolism** 2014;63(4):574-83

Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? **Nature** 2012; 30;488(7413):E9-10

Tsuchiya Y, Ando D, Goto K, Kiuchi M, et al. High-intensity exercise causes greater irisin response compared with low-intensity exercise under similar energy consumption. **J Exp Med** 2014;233(2):135-40

Vamvini MT, Aronis KN, Panagiotou G, Huh JY, et al. Irisin mRNA and circulating levels in relation to other myokines in healthy and morbidly obese humans. **Eur J Endocrinol** 2013; 21;169(6):829-34

Van der Lans AA, Hoeks J, Brans B, Vijgen G, et al. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. **J Clin Invest** 2013; 123(8):3395-403

Vaughan RA, Gannon NP, Barberena MA, Garcia-Smith R, et al. Characterization of the metabolic effects of irisin on skeletal muscle in vitro. **Diabetes Obes Metab** 2014;16(8):711-8

Wang C, Wang L, Li W, Yan F, et al. Irisin has no effect on lipolysis in 3T3-L1 adipocytes or fatty acid metabolism in HepG2 hepatocytes. *Endocrine* 2014; Oct 19

Wasserman, K.; Whipp, B.J.; Koyal, S.N.; Beaver, W.L. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 1973;35:236-243

Wen MS, Wang CY, Lin SL, Hung KC. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PLoS One* 2013;7;8(5):e64025

Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with especial references to protein metabolism. *J Physiol* 1949;62:20-7

Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 pathway. *Cell Metab* 2013; 5;18(5):649-59

Wu MV, Bikopoulos G, Hung S, Ceddia RB. Thermogenic capacity is antagonistically regulated in classical brown and white subcutaneous fat depots by high-fat diet and endurance training in rats: Impact on whole-body energy expenditure. *J Biol Chem* 2014; Oct 25

Wu J, Spiegelman BM. Irisin ERKs the Fat. *Diabetes* 2014;63(2):381-3

Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* 2012;20;150(2):366-76

Xiang L, Xiang G, Yue L, Zhang J, et al. Circulating irisin levels are positively associated with endothelium-dependent vasodilation in newly diagnosed type 2 diabetic patients without clinical angiopathy. *Atherosclerosis* 2014; 22;235(2):328-333

Xu B. BDNF (I)rising from exercise. *Cell Metab* 2013;5;18(5):612-4

Yan B, Shi X, Zhang H, Pan L, et al. Association of Serum Irisin with Metabolic Syndrome in Obese Chinese Adults. *PLoS One* 2014; 7;9(4):e94235

Yuksel MA, Oncul M, Tuten A, Imamoglu M, et al. Maternal serum and fetal cord blood irisin levels in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; S0168-8227(13)00459-2

Zhang M, Chen P, Chen S, Sun Q, et al. The association of new inflammatory markers with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications: a preliminary study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;(11):1567-72

Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, et al. Irisin Stimulates Browning of White Adipocytes Through Mitogen-Activated Protein Kinase p38 MAP Kinase and ERK MAP Kinase Signaling. *Diabetes* 2014;63(2):514-25

Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZM, Pan LL, et al. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *J Hepatol* 2013;59(3):557-62

# ANEXOS

## Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética da UNICAMP.



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

[www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa](http://www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa)

CEP, 08/02/12  
(Grupo III)

**PARECER CEP:** Nº 1278/2011 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).  
**CAAE:** 1181.0.146.000-11

### I - IDENTIFICAÇÃO:

**PROJETO: “EFEITOS DO TREINAMENTO CONCORRENTE SOBRE AS RESPOSTAS INFLAMATÓRIAS E MORFOFUNCIONAIS EM HOMENS E MULHERES OBESOS DE MEIA-IDADE”.**

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Cláudia Regina Cavaglieri

**INSTITUIÇÃO:** Faculdade de Educação Física/UNICAMP

**APRESENTAÇÃO AO CEP:** 07/12/2011

**APRESENTAR RELATÓRIO EM: 08/02/13** (O formulário encontra-se no *site* acima).

### II – OBJETIVOS.

Verificar durante 24 semanas as respostas pró e anti-inflamatórias e morfofuncionais decorrentes do treinamento aeróbio, treinamento de força e treinamento concorrente (aeróbio associado a força) em homens e mulheres obesos na meia-idade.

### III – SUMÁRIO.

A amostra será composta por 600 indivíduos do sexo masculino e feminino com obesidade grau I, II e III [índice de massa corpórea (IMC) >30Kg/m<sup>2</sup>] distribuídos em grupo controle (GC=50 indivíduos), treinamento aeróbio (TA=50), treinamento de força (TF=50) e treinamento concorrente (TC=50). A composição corporal, aptidão cardiorespiratória e indicadores de força muscular dos indivíduos serão determinados por avaliação antropométrica, teste cardiopulmonar e teste de uma repetição máxima (1RM), respectivamente. Amostras sanguíneas serão coletadas no início do estudo (M1), após oito (M2), 16 (M3) e 24 semanas (M4), onde nestas serão analisadas: resistina, adiponectina, leptina, interleucina (IL)6 (IL-6), IL-10, IL-15, prostaglandina (PGE2), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), proteína C-reativa (PCR), cortisol, testosterona, lactato desidrogenase (LDH), creatina kinase (CK) e hemograma completo. O programa de TA será composto por caminhadas e corridas a 50-85% de VO<sub>2</sub>max durante 60 minutos, o TF realizará 10 exercícios/3X6 a 10 repetições/1 min a 1 min e 30 segundos de pausa entre as séries e o TC será composto pela realização do treinamento de força (6 exercícios/3X10 repetições/1 min de pausa entre as séries) e treinamento aeróbio (30 minutos de caminhada ou corrida à 50-85% do VO<sub>2</sub>max) na mesma sessão. Todos os protocolos terão frequência de três vezes por semana, sendo dividido em três etapas (E1, E2 e E3), cada qual com oito semanas de duração e diferentes intensidades.

### IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES.

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

---

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP  
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126  
Caixa Postal 6111  
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936  
FAX (019) 3521-7187  
cep@fcm.unicamp.br





#### V - PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

#### VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES.

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

#### VII- DATA DA REUNIÃO.

Homologado na I Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 17 de janeiro de 2011.

**Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner**  
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

## **Anexo 2- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

#### **PROJETO DE PESQUISA: EFEITOS DO TREINAMENTO CONCORRENTE SOBRE AS RESPOSTAS INFLAMATÓRIAS E MORFOFUNCIONAIS EM HOMENS OBESOS DE MEIA-IDADE**

Responsável pelo projeto: Profa. Dra. Cláudia Regina Cavaglieri

Aprovação CEP: 1278/2011

Local do desenvolvimento do projeto: Faculdade de Educação Física/ Laboratório de Fisiologia do Exercício (FISEX) da Faculdade de Educação Física da UNICAMP.

Eu, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ anos de idade, RG \_\_\_\_\_, residente à Rua (Av.) \_\_\_\_\_, voluntariamente concordo em participar do projeto de pesquisa acima mencionado, que será detalhado a seguir, e sabendo que para sua realização as despesas monetárias serão de responsabilidade da instituição.

É de meu conhecimento que este projeto será desenvolvido em caráter de pesquisa científica que terá duração de 24 semanas e tem como objetivo avaliar diferentes tipos de treinamentos em indivíduos obesos. Os voluntários serão divididos em dois grupos: grupo treinamento concorrente (aeróbio + força) e grupo controle. O grupo controle realizará todas as avaliações e testes dos grupos de treino, entretanto não realizará exercícios físicos sistematizados durante a intervenção. Para esse último grupo serão oferecidas, posteriormente ao término da intervenção, atividades físicas orientadas por profissionais do FISEX-FEF/UNICAMP.

Para a participação na pesquisa será realizada inicialmente uma avaliação clínica e cardiológica, por médico especialista, para afastar qualquer risco ou contra-indicações da minha participação na pesquisa.

Estou ciente de que serei submetido a uma série de avaliações funcionais (composição corporal, capacidade aeróbia, flexibilidade e força muscular) e coletas sanguíneas para determinação do estado geral de saúde. Todas as avaliações serão realizadas por profissionais especializados e capacitados nas dependências do Laboratório de Fisiologia do Exercício da Faculdade de Educação Física/UNICAMP, seguindo todas as exigências que compõem a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sobre regulamentação em pesquisas em seres humanos.

Também fui informado que os testes e exames que realizarei, ocasionam o mínimo incomodo e não trazem risco para minha integridade física, sendo que poderei abandonar o projeto a qualquer momento.



Estou ciente de que estes testes serão realizados nas fases pré, durante e após o período experimental, o que despenderá certa quantidade de horas.

O programa de treinamento terá duração de 24 semanas, com 3 sessões semanais e aproximadamente 60 minutos/sessão. Os exercícios serão prescritos individualmente de acordo com as respostas obtidas nas avaliações iniciais. Este treinamento será supervisionado por profissionais de Educação Física e realizado nas dependências da Faculdade de Educação Física/Unicamp.

Estou ciente ainda, de que, as informações obtidas durante as avaliações laboratoriais e sessões de exercícios do programa de treinamento serão mantidas em sigilo e não poderão ser consultadas por pessoas leigas, sem a minha devida autorização. As informações assim obtidas, no entanto, poderão ser usadas para fins de pesquisa científica, desde que a minha privacidade seja sempre resguardada.

Li e entendi as informações precedentes, sendo que eu e os responsáveis pelo projeto já discutimos todos os riscos e benefícios decorrentes deste, onde as dúvidas futuras que possam vir a ocorrer poderão ser prontamente esclarecidas, bem como o acompanhamento dos resultados obtidos durante a coleta de dados.

Campinas, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201 \_\_\_\_ .

---

Sr. Voluntário

---

Profª. Dra. Cláudia Regina Cavaglieri  
Responsável pelo projeto – f. (19) 3521-6625

O contato do Comitê de Ética em Pesquisa abaixo é para dúvidas, denúncias e/ou reclamações relacionadas aos aspectos éticos da pesquisa, demais questionamentos devem ser efetuados junto ao pesquisador responsável.

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Caixa Postal 6111  
13083-970 Campinas, SP  
Fone: (019) 3521-8936  
cep@fcm.unicamp.br