

## Exercise hormone (Irisin)

Mehran Moghaddamfar<sup>1</sup>, Sattar Gorgani-Firuzjaee<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Laboratory Sciences, Faculty of Paramedicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Abstract

**Introduction:** Almost 15% of world populations suffer from obesity. Obesity and insulin resistance are the key pathogenesis risk factors of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cardiovascular disease. Exercise training can accelerate metabolism and help to prevent the obesity and diabetes through induction of Irisin and triggers conversion of white adipose tissue to brown adipose tissue.

**Methods and Materials:** This review article has been performed by searching the Irisin, FNDC5, obesity and insulin resistance keywords in various databases such as SID, Google scholar, Magiran and Pubmed websites.

**Results:** The exercise increases the production of PGC-1 $\alpha$  in the muscle. Previous studies demonstrated that PGC-1 $\alpha$  up-regulates the production of FNDC5, which cleave and secrete an Irisin into blood circulation. Irisin (exercise hormone) is responsible for uncoupling protein 1 (UCP1) induction, which plays an important role through increasing heat generation and mitochondrial membrane induction of UCP1, increase heat generation via metabolism.

**Discussion and Conclusion:** Elevated Irisin production alleviate the obesity, glucose tolerance, and decreases insulin resistance. Although exercise increase Irisin and it increases brown adipocyte, it is unclear that why weight reduction cannot be seen with exercise. Bostrom et al., as research pioneers about Irisin, confirm a positive effect of Irisin on obesity and insulin resistance by inducing the group of mice to obesity, diabetes, and injecting FNDC5 to them.

**Keywords:** Irisin, FNDC5, Obesity, Insulin resistance

\* (Corresponding author) Sattar Gorgani-Firuzjaee, Department of Laboratory Science, Faculty of Paramedicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran. E mail: s.gorgani@ajaums.ac.ir

## معرفی هورمون ورزش (Irisin)

مهران مقدم فر<sup>۱</sup>، ستار گرگانی فیروزجایی<sup>۱\*</sup>

<sup>۱</sup> گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران

### چکیده

**مقدمه:** در حال حاضر ۱۵٪ مردم دنیا از چاقی رنج می‌برند. چاقی و مقاومت به انسولین نقش مهمی را در بیماری زای دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی-عروقی ایفا می‌کنند. ورزش، از طریق تولید Irisin و تبدیل بافت چربی سفید به چربی قهوه‌ای به افزایش سوخت و ساز بدن کمک می‌کند و می‌تواند مانع بسیار خوبی برای جلوگیری از چاقی و دیابت باشد.

**مواد و روش‌ها:** این مقاله یک مطالعه مروری است که با جستجو در سایت‌های SID، Google Scholar و Magiran و... با کلید واژه‌های Irisin، FNDC5، چاقی و مقاومت به انسولین گردآوری و آنالیز شده است.

**یافته‌ها:** هنگام ورزش در ماهیچه‌ها PGC-1 $\alpha$  تولید می‌شود که سبب تحریک ترشح FNDC5 می‌شود، این پروتئین پس از شکستن، به خون ترشح می‌گردد که هورمون Irisin یا «هورمون ورزش» نام‌گذاری شده است. Irisin نیز موجب بیان ژن UCP1 می‌شود که این پروتئین از طریق افزایش اتلاف انرژی و گرم‌زایی میتوکندریایی نقش خود را ایفا می‌کند.

**بحث و نتیجه‌گیری:** ترشح Irisin در انسان باعث بهبود چاقی، تحمل گلوکز و کاهش مقاومت به انسولین می‌شود. که البته با وجود مطالعات گسترده در این زمینه، هنوز مشخص نشده که با وجود اینکه ورزش باعث افزایش Irisin در بدن و موجب افزایش چربی قهوه‌ای می‌شود چرا کاهش وزن اندکی با انجام ورزش مشاهده می‌شود. بوستروم و همکارانش به عنوان پایه گذاران پژوهش‌های مرتبط با Irisin، با ابتلای گروهی از موش‌ها به چاقی و دیابت و تزریق FNDC5 به آن‌ها، تأثیر مثبت Irisin بر چاقی و شاخص مقاومت انسولینی را تأیید کردند. بنابراین تصور می‌گردد که ورزش حتی بدون لاغر کردن می‌تواند سلامتی انسان را از طریق Irisin بهبود بخشد.

**کلمات کلیدی:** Irisin، FNDC5، چاقی، مقاومت به انسولین

### مقدمه

بین دریافت و مصرف انرژی باعث می‌شود که افراد دچار کمبود وزن، اضافه وزن و یا چاقی شوند (۵، ۶).

بافت چربی در بدن به دو دسته تقسیم می‌شود: بافت چربی قهوه‌ای (BAT) و بافت چربی سفید (WAT)؛ که WAT از طریق ذخیره سازی انرژی اضافی، انرژی هموستاز را تنظیم می‌کند در حالی که BAT با به کار بردن یک فعالیت ترموژنیک و تنظیم درجه حرارت بدن با استفاده از اتلاف انرژی از طریق تولید گرما این کار را انجام می‌دهد (۷، ۸). در گذشته تصور می‌شد که بافت چربی قهوه‌ای

دیابت و چاقی از شایع‌ترین اختلالات متابولیکی می‌باشند (۱). هرگاه دریافت انرژی به صورت مزمن بیش از مصرف آن باشد چاقی به وجود می‌آید. در حال حاضر ۱۵٪ مردم دنیا چاق هستند. اپیدمی چاقی به علت گسترش زندگی بدون تحرک و دسترسی آسان به غذاهای خوش طعم و با چربی بالا ایجاد شده است (۲). چاقی و مقاومت به انسولین نقش مهمی را در بیماری زای دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی و عروقی ایفا می‌کنند (۳، ۴). در واقع عدم تعادل

تحریک بسیاری از فرایندهایی مانند بیورژنز میتوکندریایی، آنژیوژنز، تغییر نوع تار عضلانی و جلوگیری از آتروفی عضلانی می‌گردد. بنابراین اثرات مفید ناشی از بیان PGC-1 $\alpha$  ممکن است خارج از بافت عضلانی نیز مشاهده گردد (۱۵، ۱۶). تیمونس و همکارانش بر روی ۲۰۵ فرد سالم و مبتلا به دیابت نوع ۲ به مدت ۶ هفته تمرین استقامتی و قدرتی را اجرا کردند. یافته‌ها بیانگر بیان بیشتر FNDC۵ در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد (۱۷). در جوندگان، افزایش بیان FNDC۵ با وجود رژیم غذایی پر چرب سبب افزایش انرژی مصرفی می‌شود. و باعث کاهش ابتلا به چاقی و مقاومت به انسولین در آنان می‌گردد (۱۱). علاوه بر این با تزریق FNDC۵ به موش‌های چاق علیرغم رژیم غذایی پر چرب و پرکالری، میزان تحمل گلوکز در این حیوانات بهبود یافته و آن‌ها به دیابت مبتلا نمی‌شوند (۱۸).

محققین با تزریق *irisin* به چربی سفید بدست آمده از موش، متوجه تغییرات ژنتیکی در سلول‌ها و تبدیل شدن به چربی قهوه‌ای و افزایش تنفس آن‌ها شدند (۱۹). پس بنابراین هم *irisin* و هم پیش سازش FNDC۵ نقش مهمی در بیماری زایی بیماری‌های متابولیکی (دیابت نوع ۲ و چاقی) ایفا می‌کنند (۶).

### مواد و روش‌ها

این مقاله یک مطالعه مروری است که با جستجو در سایت‌های SID، Google Scholar و magiran و... با کلید واژه‌های *Irisin*، FNDC۵، چاقی و مقاومت به انسولین به دست آمده همچنین مقاله حاضر از جمع بندی و مطالعه تعدادی از مقالات به دست آمده از موتورهای جستجو فوق است.

### یافته‌ها

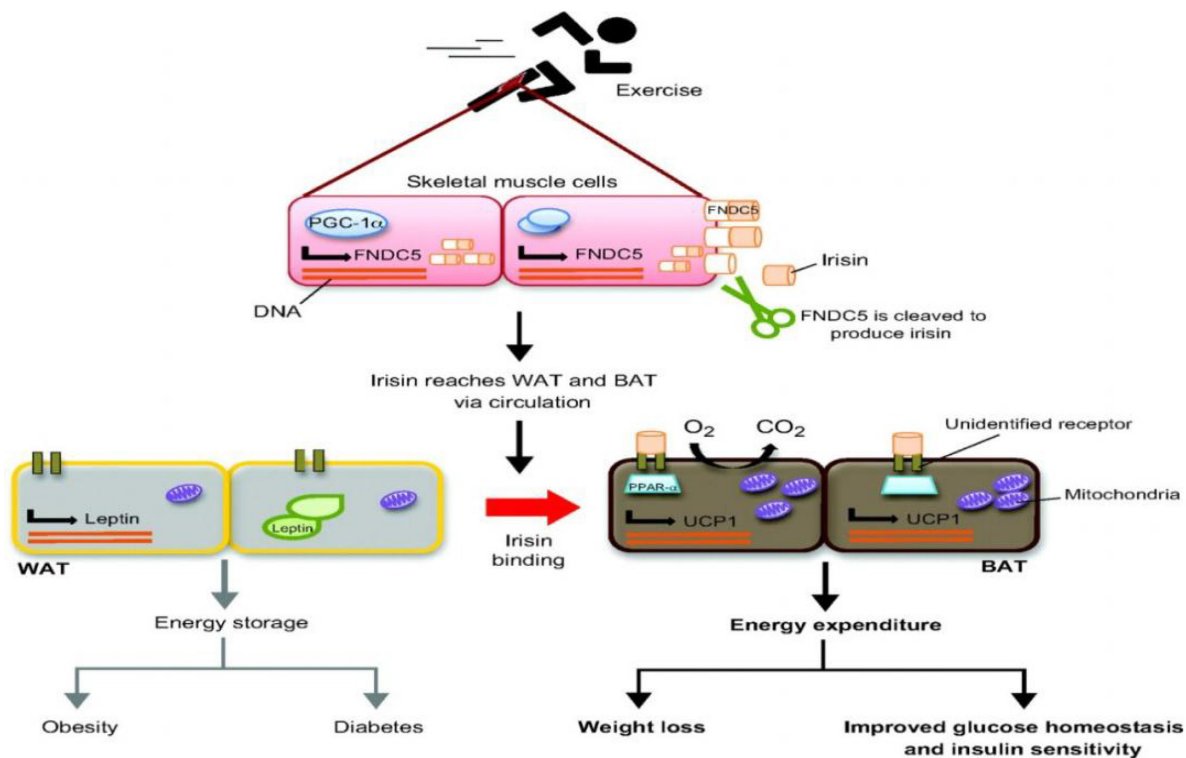
نوزادان با چربی قهوه‌ای متولد می‌شوند ولی این چربی به تدریج ناپدید می‌شود. در سال ۲۰۰۹ مطالعات متعدد نشان داد که در بخش‌هایی از بدن بزرگسالان هم سلول‌های چربی قهوه‌ای را می‌توان یافت (۱۱). در همان سال تیمی به سرپرستی دکتر اسپینگلمن، استاد بیولوژی سلولی دانشکده پزشکی هاروارد، *irisin* را در موش و انسان کشف کرد. آنان همچنین توانستند به چگونگی تبدیل سلول‌های چربی سفید به قهوه‌ای پی ببرند. این تبدیل باعث می‌شود که بدن

در بدن انسان بالغ وجود ندارد اما از سال ۲۰۰۹ مشخص شد که در افراد بالغ نیز چربی قهوه‌ای وجود دارد اما به مقدار کم ولی در بعضی از افراد بیش از سایرین است. هنگام ورزش کردن در طی فرایندهایی، پروتئینی در بدن به نام *irisin* تولید می‌شود که می‌تواند چربی سفید را به چربی قهوه‌ای تبدیل کند و با این مکانیسم سبب کاهش ابتلا به چاقی و دیابت و سایر مشکلات سلامتی شود (۹، ۱۰). در نتیجه ممکن است که *irisin* و ورزش تعیین کننده مقدار چربی قهوه‌ای در بدن باشند (۱۱). پس بنابراین فرضیه‌ای به وجود می‌آید که BAT می‌تواند حساسیت به انسولین را بهبود ببخشد و سبب کاهش وزن شود (۶).

PGC-1 $\alpha$  در هنگام ورزش کردن در بدن تولید می‌شود طبق تحقیقات Bostrom در سال ۲۰۱۲ موش‌هایی که PGC-1 $\alpha$  در آن‌ها افزایش یافته بود در برابر چاقی مرتبط با سن و دیابت مقاومت نشان می‌دادند (۱۱). PGC-1 $\alpha$  موجب تحریک ترشح موادی از عضله اسکلتی می‌گردد که بر عملکرد سایر بافت‌ها تأثیر گذار است. یکی از مهم‌ترین این مواد، FNDC۵ است (۱۱). این پروتئین پس از شکستن، در خون ترشح می‌گردد که هورمون *irisin* نام گذاری شده است. *irisin* در بافت چربی قهوه‌ای موجب بیان ژن UCP۱ می‌شود. بافت چربی قهوه‌ای به خاطر بیان پروتئین UCP۱ و افزایش تراکم میتوکندریایی، نقش گرم‌زایی را ایفا می‌کند (۱۲).

به طور کلی در هنگام ورزش کردن در ماهیچه‌ها تولید PGC-1 $\alpha$  افزایش می‌یابد که این مسئله سبب افزایش ساخت FNDC۵ می‌شود که این پروتئین در نهایت باعث تولید *irisin* می‌شود. *irisin* برخلاف اکثر موادی که در ماهیچه تولید می‌شود وارد جریان خون می‌شود و خود را به سلول‌های چربی می‌رساند و در داخل سلول‌های چربی با ایجاد پیام‌های بیوشیمیایی خاصی چربی سفید را به چربی قهوه‌ای تبدیل می‌کند (۱۳، ۱۴). و با توجه به مطالعات هندسچین و اسپینگلمن که تغییر فنوتیپ بافت چربی از چربی سفید به قهوه‌ای را مطرح کرده‌اند و از طرفی، با توجه به تأثیر مثبت تمرینات مقاومتی در کاهش وزن و چربی بدن و نقش گرم‌زایی بیشتر این نوع تمرینات نسبت به سایر انواع تمرینات، این فرضیه در ذهن شکل می‌گیرد که به نظر می‌رسد تمرینات مقاومتی نیز تأثیر بارزی بر تغییر فنوتیپ بافت چربی داشته باشد (۱۲).

محققان نشان دادند که در اثر تمرین PGC-1 $\alpha$  بیان می‌شود و موجب



شکل ۱- ورزش سبب افزایش PGC-1α در ماهیچه‌ها و در نتیجه افزایش بیان FND5 می‌شود؛ FND5 شکسته می‌شود و به قسمت‌هایی تقسیم می‌شود یکی از مهم‌ترین این قسمت‌ها Irisin است. که سبب تبدیل WAT به BAT و همچنین تولید UCP1 و در نتیجه انرژی زایی و افزایش تنفس در ورزشکار می‌شود؛ که این فرآیند به ظاهر ساده سبب جلوگیری از چاقی و دیابت و در نتیجه بهبود سلامتی فرد می‌گردد (۲۵).

بافت چربی زیر جلدی و نه احشایی و همبستگی منفی بین سطوح آیریزین و مقاومت به انسولین در افراد چاق بودند (۲۲).

چو و همکارانش در سال ۲۰۱۳ میزان سطوح سرمی Irisin افراد در آستانه دیابت نوع ۲ را مورد مطالعه قرار دادند و دریافتند که مقدار این مایوکاین با پیشرفت بیماری دیابت کاهش می‌یابد (۲۳). همچنین لیو و همکارانش در سال ۲۰۱۳ با بررسی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و مقایسه آن با افراد سالم از پایین بودن سطح سرمی Irisin در مبتلایان به دیابت خبر دادند (۲۴).

بر طبق تحقیقات صورت گرفته بیش از ۱۰۰۰ ژن شناسایی شده است که با ورزش در عضله اسکلتی فعال می‌گردند، که ممکن است هر یک به خودی خود نقشی در بهبود سلامتی ناشی از ورزش داشته باشند (۱۷). ورزش، هماهنگ کننده‌ی خوبی برای تعامل مایوکاین‌ها می‌باشد و اثرات مفید مستقیم و غیر مستقیم بر متابولیسم بسیاری از بافت‌ها و ارگان‌ها مانند مغز و سیستم قلبی-عروقی به همراه دارد. بنابراین، مصرف Irisin به طور حتم، به درستی جایگزین خوبی برای دستیابی به همه‌ی مزایای ورزش نخواهد بود. اما این جایگزینی، در بیمارانی که نمی‌توانند ورزش

در حین ورزش انرژی بیشتری بسوزانند. سلول‌های چربی قهوه‌ای حتی بعد از اینکه ورزش پایان یافت هم به سوزاندن چربی ادامه می‌دهند (۲۰).

در تحقیقاتی که توسط لیکتنبلیخ و همکارانش صورت گرفت نشان داده شد که مقدار بافت چربی قهوه‌ای در افراد چاق نسبت به افراد گروه شاهد به طور معنی داری کمتر است (۲۱).

بوستروم و همکارانش (۲۰۱۲) که بر روی موش‌های تراریخته به منظور تولید PGC-1α فعالیت می‌کردند نتیجه گرفتند که این گروه از حیوانات در تعادل انرژی پایه تغییرات زیادی دارند (۱۱). یافته‌های آنان نشان داد که بافت چربی سفید زیر جلدی که مستعد تبدیل شدن به بافت چربی قهوه‌ای است به طور معنی داری با بیان UCP1 افزایش یافته است (۱۱).

مورنو و همکاران، ۵۶ فرد چاق دیابتی و غیردیابتی را مورد بررسی قرار دادند. نتایج حاصل از پژوهش آن‌ها بیانگر کاهش بیان ژن بافت چربی زیر جلدی، شکمی و احشایی با چاقی و ارتباط با مارکرهای بافت چربی قهوه‌ای، کاهش بیان عضلانی ژن FND5 در بیماران دیابتی چاق، ارتباط بیان عضلانی FND5 با بیان FND5 و UCP1

ابتلای گروهی از موش‌ها به چاقی و دیابت و تزریق FNDC۵ به آن‌ها، تأثیر مثبت Irisin بر چاقی و شاخص مقاومت انسولینی را تأیید کردند (۱۱). نوع تمرین انجام شده بر میزان بیان این ژن‌ها مؤثر است اما حداقل مقدار لازم فعالیت بدنی جهت توسعه سلامت بدنی هنوز کاملاً مشخص نیست (۱۱).

در یک نتیجه گیری کلی یافته‌های این مطالعه نشان داد که ترشح Irisin در انسان باعث بهبود چاقی، تحمل گلوکز و کاهش مقاومت به انسولین می‌شود. که البته با وجود مطالعات گسترده در این زمینه، هنوز مشخص نشده که با وجود اینکه ورزش باعث افزایش Irisin در بدن و Irisin موجب افزایش چربی قهوه‌ای می‌شود چرا کاهش وزن اندکی با انجام ورزش مشاهده می‌شود (۲۰). اگرچه موش‌های مورد آزمایش در پژوهش بوستروم و همکارانش با وجود رژیم غذایی پر چرب در برابر اضافه وزن مقاومت کردند و میزان قند خون آن‌ها ثابت ماند (۱۱). بنابراین ورزش حتی بدون لاغر کردن می‌تواند سلامتی انسان را از طریق Irisin و مکانیسم‌های متعدد دیگر بهبود بخشد.

و تحرک داشته باشند ممکن است تا حدودی موجب بهره‌مندی از مزایای Irisin شود (۲۶).

رئیس و همکاران در بررسی تأثیر حاد تمرین مقاومتی بر میزان پروتئین آیریزین و بیان ژن‌های FNDC۵ عضلانی و UCP۱ بافت چربی موش‌های صحرایی نر به این نتیجه رسیدند که میزان پروتئین آیریزین پلاسما پس از یک جلسه تمرین مقاومتی افزایش معناداری یافت. همچنین، میزان بیان نسبی mRNA ژن‌های FNDC۵ و UCP۱ نیز پس از تمرینات افزایش معنادار یافت (۲۷).

### بحث و نتیجه‌گیری

هدف از این تحقیق شناخت بیشتر Irisin و تأثیر آن بر چاقی و دیابت بود. مطالعات صورت گرفته روی انسان‌ها نتایج متفاوتی را نشان می‌دهند. بنابراین نقش آیریزین در کنترل بیماری دیابت هنوز به طور کامل مشخص نشده است (۲۸). در پژوهش‌هایی که به بررسی همزمان Irisin و مقاومت انسولینی پرداخته‌اند، اغلب موارد از تأثیر متقابل این دو عامل بر هم صحبت کرده‌اند (۲۹، ۳۰). Bostrom و همکارانش به عنوان پایه گذاران پژوهش‌های مرتبط با Irisin، با

### References

- Després J-P, Lemieux I, Prud'Homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *British medical journal*. 2001;322(7288):716.
- Wilding J. Science, medicine, and the future. *Obesity treatment. BMJ: British Medical Journal*. 1997;315(7114):997.
- Højlund K, Boström P. Irisin in obesity and type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2013;27(4):303-4.
- Hotta K, Kitamoto A, Kitamoto T, Mizusawa S, Teranishi H, So R, et al. Replication study of 15 recently published loci for body fat distribution in the Japanese population. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2013;20(4):336-50.
- Villarejo C, Fernández-Aranda F, Jiménez-Murcia S, Peñas-Lledó E, Granero R, Penelo E, et al. Lifetime obesity in patients with eating disorders: increasing prevalence, clinical and personality correlates. *European Eating Disorders Review*. 2012;20(3):250-4.
- Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, Yousef M, Vinodson B, et al. Maternal inheritance of circulating Irisin in humans. *Clinical Science*. 2014;126(12):837-44.
- Beranger GE, Karbiener M, Barquissau V, Pisani DF, Scheideler M, Langin D, et al. In vitro brown and "brite"/"beige" adipogenesis: human cellular models and molecular aspects. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) -Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2013;1831(5):905-14.
- Elsen M, Raschke S, Eckel J. Browning of white fat: does Irisin play a role in humans? *Journal of Endocrinology*. 2014;222(1):R25-R38.
- Chen J-q, Huang Y-y, Gusdon AM, Qu S. Irisin: a new molecular marker and target in metabolic disorder. *Lipids in health and disease*. 2015;14(1):1.
- Reinehr T, Eilers C, Lass N, Roth CL. Irisin and its relation to insulin resistance and puberty in obese children: a longitudinal analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(5):2123-30.
- Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-8.
- Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 $\alpha$  in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008;454(7203):463-9.
- Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Pöllänen E, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and Irisin release regulated by exercise and related to health? *The Journal of physiology*.

- 2013;591(21):5393-400.
- 14- Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Crujeiras AB, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PloS one*. 2013;8(4):e60563.
- 15- Xu X, Ying Z, Cai M, Xu Z, Li Y, Jiang SY, et al. Exercise ameliorates high-fat diet-induced metabolic and vascular dysfunction, and increases adipocyte progenitor cell population in brown adipose tissue. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2011;300(5):R1115-R25.
- 16- Wenz T, Rossi SG, Rotundo RL, Spiegelman BM, Moraes CT. Increased muscle PGC-1 $\alpha$  expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(48):20405-10.
- 17- Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature*. 2012;488(7413):E9-E10.
- 18- Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, Aguera Z, Jiménez-Murcia S, Baños R, et al. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *International journal of endocrinology*. 2014;2014.
- 19- Lecker SH, Zavin A, Cao P, Arena R, Allsup K, Daniels KM, et al. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5(6):812-8.
- 20- Seale P, Kajimura S, Spiegelman BM. Transcriptional control of brown adipocyte development and physiological function—of mice and men. *Genes & development*. 2009;23(7):788-97.
- 21- van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(15):1500-8.
- 22- Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(4):E769-E78.
- 23- Choi Y-K, Kim M-K, Bae KH, Seo H-A, Jeong J-Y, Lee W-K, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2013;100(1):96-101.
- 24- Liu J-J, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2013;27(4):365-9.
- 25- Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC-1 $\alpha$ -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Disease Models and Mechanisms*. 2012;5(3):293-5.
- 26- Pedersen BK. A muscular twist on the fate of fat. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(16):1544-5.
- 27- Reisi J, Rajabi H, Ghaedi K, Marandi S-M, Dehkhoda M-R. Effect of Acute Resistance Training on Plasma Irisin Protein Level and Expression of Muscle FNDC5 and Adipose Tissue UCP1 Genes in Male Rats. *Journal of Isfahan Medical School*. 2013;31(256).
- 28- Abdul-Ghani MA, Matsuda M, Balas B, DeFronzo RA. Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test. *Diabetes care*. 2007;30(1):89-94.
- 29- Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, Santiago NC, Zulet M, Martínez JA, et al. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *American Journal of Human Biology*. 2014;26(2):198-207.
- 30- Sesti G, Andreozzi F, Fiorentino T, Mannino G, Sciacqua A, Marini M, et al. High circulating irisin levels are associated with insulin resistance and vascular atherosclerosis in a cohort of nondiabetic adult subjects. *Acta diabetologica*. 2014;51(5):705-13.