

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA 3 NA LIBERAÇÃO DE IRISINA
PELO MÚSCULO ESQUELÉTICO**

Felipe de Almeida Rocha¹, Alexandre Duarte Baldin²

RESUMO

Introdução: O tecido muscular esquelético é tido como órgão endócrino, pois com exercício físico intenso, ocorrem contrações musculares e, assim libera substâncias que promovem efeitos hormonais, sendo uma delas conhecida como irisina, podendo modular tecido adiposo branco em tecido adiposo marrom, que passa a aumentar termogênese. O ômega 3 vem sendo estudado como estratégia para maior liberação de irisina para promover aumento na termogênese, principalmente em pessoas obesas. **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa em que se buscou artigos em quatro bases bibliográficas de pesquisa, sendo elas PubMed, Scielo, Lilacs e dissertações de mestrados e teses de doutorados em repertórios de universidades federais. Foram selecionados artigos e trabalhos publicados entre os anos de 2010 e 2020, escritos nas línguas em inglês, português e espanhol. **Conclusão:** Foi possível concluir que administração do óleo essencial ômega 3, traz diversos benefícios para a saúde da população, principalmente em tratamento para população com obesidade. No que diz respeito à irisina, estudos com camundongos mostraram efeitos benéficos na suplementação de ômega 3, elevando a irisina sérica. No entanto, são necessários estudos controlados em humanos para melhor análise.

Palavras-chave: Ômega 3. Irisina. Biogênese Mitochondrial. Oxidação.

ABSTRACT

Effects of omega 3 supplementation on irisin release by skeletal muscle

Introduction: Skeletal muscle tissue is seen as an endocrine organ, as with intense physical exercise, muscle contractions occur and thus release substances that promote hormonal effects, one of which is known as irisin, which can modulate white adipose tissue into brown adipose tissue, which increases thermogenesis. Omega 3 has been studied as a strategy for greater release of irisin to promote an increase in thermogenesis, especially in obese people. **Materials and Methods:** A narrative review in which articles were searched in four bibliographic research bases, namely PubMed, Scielo, Lilacs and also master's and doctoral dissertations in federal university directories. Articles and works published between 2010 and 2020 were selected, written in English, Portuguese and Spanish. **Conclusion:** It was possible to conclude that the administration of the essential oil omega 3, brings several benefits for the health of the population, mainly in treatment for the population with obesity. With regard to irisin, studies with mice have shown beneficial effects in omega 3 supplementation, increasing serum irisin. However, controlled studies in humans are still needed for better analysis.

Key words: Omega 3. Irisin. Mitochondrial Biogenesis. Oxidation.

1 - Especialista em Nutrição e Fisiologia aplicados ao Exercício Físico pela Faculdade de Ensino Superior de São Miguel do Iguaçu, Brasil; Especialista em Nutrição Esportiva pelas Faculdades Metropolitanas Unidas de São Paulo-FMU, Brasil; Especialista em Fisiologia do Exercício pela Faculdade Venda Nova do Imigrante - FAVENI, Brasil; Nutricionista e Graduando em Bacharelado em Educação Física pelo Centro Universitário Padre Anchieta de Jundiaí - UNIANCHIETA, Brasil.

2 - Doutor e Mestre em Ciências Médicas e Graduado em Educação Física pela Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil; Especialista em Metodologias e Gestão para Educação à Distância pela Faculdade Anhanguera de Campinas-FAC, Brasil. Docente do Centro Universitário Padre Anchieta de Jundiaí - UNIANCHIETA, Brasil.

INTRODUÇÃO

O tecido muscular estriado esquelético vem sendo estudado durante alguns anos como um potente órgão endócrino.

Durante o exercício físico intenso, ocorrem contrações musculares e, assim, as fibras musculares têm a capacidade de produzir substâncias que promovem efeitos hormonais, conhecidas como miocinas (Rodríguez-Carmona e colaboradores, 2016).

Estas substâncias têm a capacidade de atuar como endócrinas, parácrinas ou autócrinas em diversos tecidos do organismo, como o fígado, intestino, adiposo, cardíaco, cerebral, ósseo, dentre outros (Young, Valaris e Wrann, 2019; Carvalho e Gomes, 2020).

Uma dessas miocinas que o tecido muscular pode produzir a fim de atuar como um fator hormonal é a irisina, que de acordo com estudos realizados em roedores, parece 1) modular uma alteração metabólica no tecido adiposo branco, convertendo-o em tecido adiposo marrom, ou escurecido, que passa a aumentar termogênese; 2) auxiliar na redução da resistência insulínica (Bostrom e colaboradores, 2012).

Estes efeitos podem trazer diversos benefícios para um público que sofre com o excesso de peso corporal, como o sobrepeso e a obesidade, caracterizados pelo acúmulo de tecido adiposo, o que acaba caracterizando um balanço energético positivo, ou seja, maior ingestão calórica do que gasto energético (Singhal, 2014).

Com o propósito de se prevenir e tratar a obesidade, diversos métodos têm sido utilizados para este fim.

Como um dos efeitos da irisina parece ser a promoção do aumento da termogênese (Celi, 2017), pode ser um importante método de se estimular a queima de gordura corporal, podendo assim servir de prevenção e tratamento da obesidade. Porém, como não há suplementação desta miocina, tem se estudado diversas formas de aumentar sua síntese endógena por vias alternativas (Miranda, 2017).

Uma sugestão que vem sendo estudada e adotada por alguns pesquisadores é a utilização de ômega 3, um ácido graxo essencial poli-insaturado que possui muitas atividades biológicas (Bhullar, Putman e Mazurak, 2016).

O ômega 3, pode regular o metabolismo energético por 1) reduzir o acúmulo de ácidos graxos; 2) aumentar a

captação de ácidos graxos livres; 3) melhorar a função das mitocôndrias; e 4) promover a oxidação lipídica (Liu e colaboradores, 2019; Okada e colaboradores, 2018; Miotto e colaboradores, 2019; Yoshino e colaboradores, 2016).

Sendo assim, esta pesquisa se mostra de grande importância em vista da prevalência de indivíduos obesos e com algum distúrbio metabólico em que se encontram.

Por isso, é importante desenvolver técnicas e métodos para prevenção e tratamento, pois como um dos efeitos de irisina parece ser o aumento da termogênese, poderia ser possível potencializar o processo de emagrecimento e combater a obesidade e distúrbios metabólicos, como outros efeitos benéficos em diferentes sistemas.

Assim, o objetivo desta pesquisa foi verificar como a suplementação de ômega 3 atua na sinalização metabólica e fisiológica para estímulo de irisina pelo tecido muscular esquelético, para que o processo de emagrecimento seja potencializado em associação com o exercício físico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura em que se buscou artigos em quatro bases bibliográficas de pesquisa, sendo elas PubMed, Scielo, Lilacs e trabalhos acadêmicos como teses e dissertações.

A seleção dos artigos e trabalhos obedeceu ao critério de 10 anos de publicação, sendo de 2010 e 2020, onde o inglês, português e espanhol foram as línguas compostas.

Princípio para síntese de Irisina

Para que a miocina irisina seja sintetizada e liberada para a corrente sanguínea, é necessário ocorrer diversas reações bioquímicas no tecido muscular. Nestas reações bioquímicas, um fator essencial para a síntese de irisina é a expressão de um gene chamado Fibronectin Type III Domain Containing 5 (FNDC5), gene este que é abundante no músculo esquelético (Colaianni e colaboradores, 2017).

Este gene FNDC5 é uma proteína de membrana glicosilada do tipo I, e passa por uma mudança bioquímica onde é clivado por uma enzima (ainda não identificada), convertendo-a em irisina (Young, Valaris e

Wrann, 2019; Carvalho e Gomes, 2020; Yin e colaboradores, 2020) (figura 1). Porém, há a necessidade do entendimento de como o

processo de sinalização inicial ocorre até a produção propriamente dita de irisina.

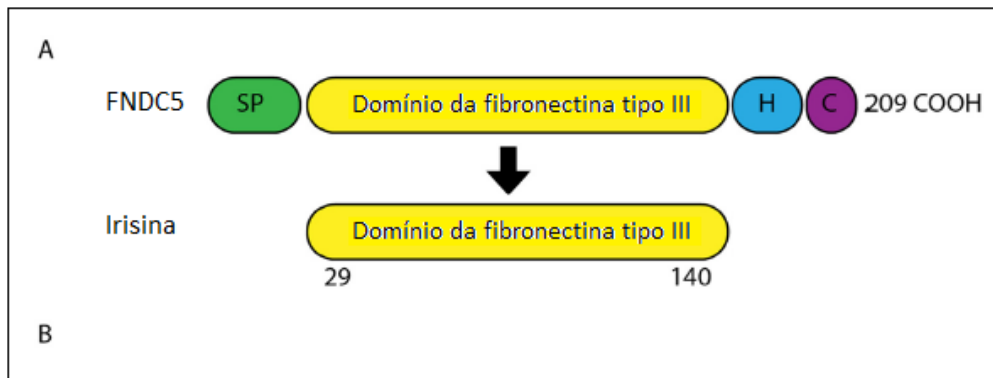


Figura 1 - Proteína FNDC5 e seu produto irisina após clivagem enzimática.

Fonte: (Young, Valaris e Wrann, 2019).

Mecanismo de sinalização

Durante a atividade física intensa, as células tendem a ter um gasto energético onde ocorre queda de adenosina trifosfato (ATP), levando à desfosforilação do ATP, o qual é convertido em adenosina monofosfato (AMP), devido ao estresse metabólico induzido pelo exercício físico (Landim, 2017), e este estado de estresse também intensifica a liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático (Kurdiova e colaboradores, 2014).

A redução energética celular e o aumento na liberação de cálcio, leva ao aumento da razão AMP/ATP, ou seja, mais AMP do que ATP, ativando uma via metabólica conhecida como proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), sendo ela uma enzima sensorial que restaura o equilíbrio de energia, estimulando vias que produzem ATP, como a β -oxidação e a glicólise (Ribeiro e colaboradores, 2014).

Com a ativação da enzima AMPK, ocorre uma cadeia de sinalizações bioquímicas, e uma delas é a expressão do mediador de biogênese mitocondrial

Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC1- α) (Limona, 2011; Oliveira, 2014).

Dessa forma, com o aumento da expressão de PGC1- α resulta, por conseguinte, no aumento da expressão de FNDC5 (Esgalhado e colaboradores, 2018), que conforme já citado é um precursor da irisina.

Depois de formada, a irisina é liberada pelos músculos para a corrente sanguínea e pode se ligar a receptores de diversos tecidos (Rivada, 2013) (figura 2).

Um destes tecidos é o adiposo, após se ligar aos receptores de membrana deste tecido, a irisina estimula a produção de uma enzima chamada proteína desacopladora 1 (UCP1), e a proliferação desta enzima promove uma reação metabólica em células adipócitas do tipo branco, fazendo com que ocorra a mudança para células adipócitas do tipo marrom (Esgalhado e colaboradores, 2018), onde novas unidades mitocondriais serão sintetizadas, porém com o propósito de gasto energético e não para geração de ATP, promovendo assim um efeito termogênico (Barreto, 2014), (figura 3).

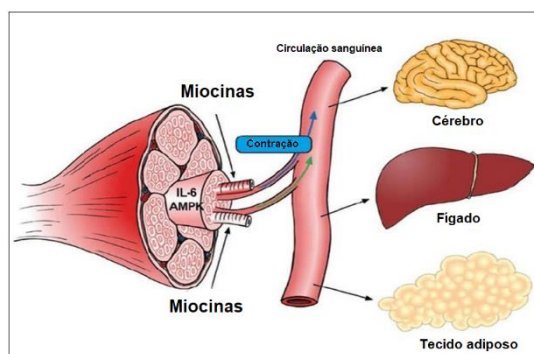


Figura 2 - Tecido muscular produz miocinas durante contração e libera para corrente sanguínea que se ligam a diversos tecidos.
 Fonte: (Rivada, 2013).

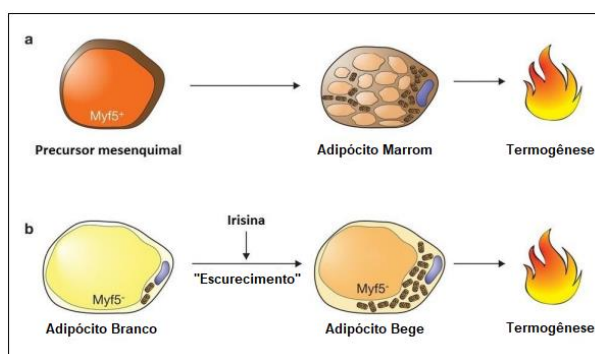


Figura 3 - Conversão de célula adipócita branca em marrom e termogênese.
 Fonte: (Rivada, 2013).

Mediadores de síntese mitocondrial

A PGC-1 α tem a capacidade de estimular a síntese de novas unidades mitocondriais, pela ativação de alguns receptores nucleares de miócitos como o receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR), receptores relacionados a estrógenos (ERR), e o fator respiratório nuclear 1 (NRF-1), entre outros, e dessa forma, a PGC-1 α mantém controle na homeostase energética pela expressão de genes (Oliveira, 2014; Bonfim, 2017).

A PGC-1 α também aumenta a atividade do fator de transcrição mitocondrial (TFAM) (Bonfim, 2017; Baldelli e colaboradores, 2014).

A irisina, a partir destes mediadores bioquímicos, pode intensificar a queima de gordura, pois o trabalho em conjunto destes fatores intermediários, aumenta a oxidação de ácidos graxos, aumenta a expressão de fatores respiratórios nucleares e estimula a biossíntese mitocondrial (Lima e colaboradores, 2013; Brogin Junior, 2017).

A figura 4 mostra um resumo esquemático de todo o processo descrito.

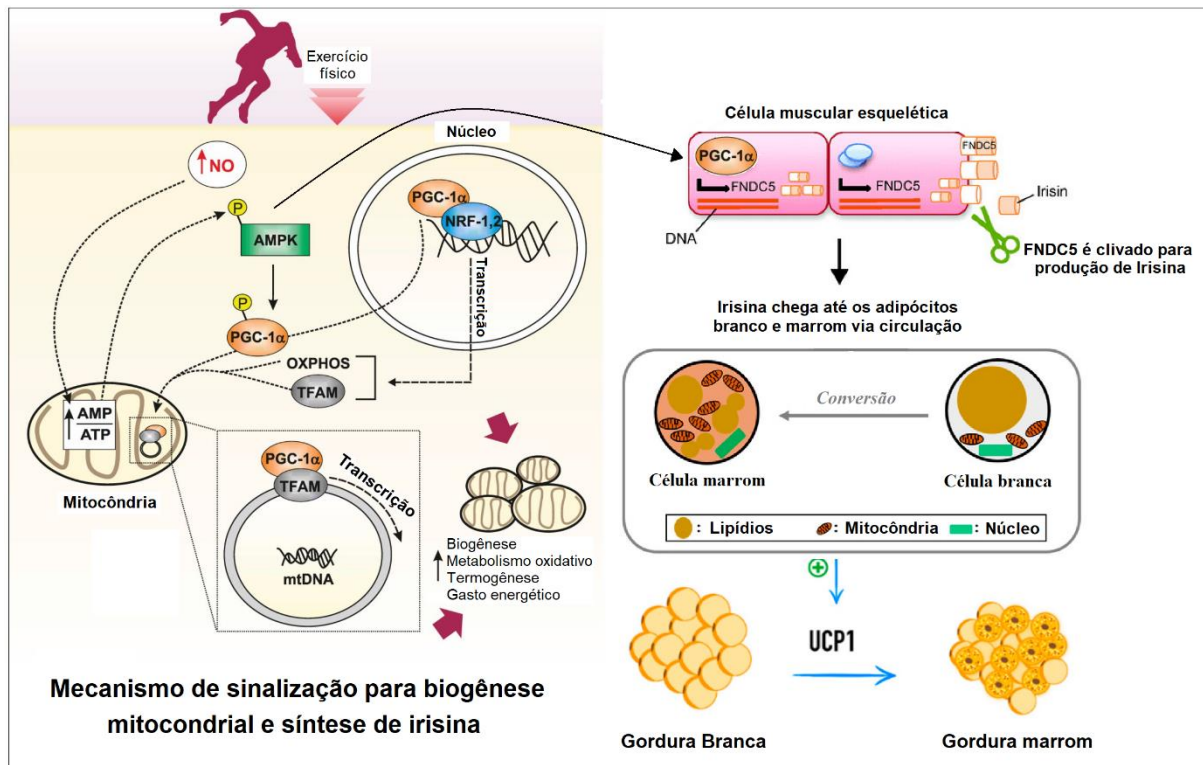


Figura 4 - Mecanismo de sinalização para biogênese mitocondrial e síntese de irisina.
 Fonte: (Baldelli e colaboradores, 2014; Jin e colaboradores, 2018; Castillo-Quan, 2012).

Ômega 3 e o processo de queima de gordura

Ômega 3 é uma gordura poli-insaturada composta pelos ácidos graxos Eicosapentaenoico (EPA) (C20: 5 n-3) e Docosahexaenoico (DHA) (C22: 6 n-3) que são encontrados em fontes de origem animal, principalmente em animais marinhos, como peixes de águas profundas como o Salmão e Merluza, e ácido α -linolênico (ALA) (C18: 3 n-3), encontrados em alimentos de origem vegetal, como linhaça e semente de girassol (Fappi e colaboradores, 2019).

São conhecidos como óleos essenciais devido aos seres humanos não serem capazes de produzirem endogenamente, sendo necessário a ingestão ou suplementação de alimentos fontes ou capsulas de ômega 3, respectivamente.

É importante, pois pode prevenir e tratar doenças cardiovasculares e até mesmo a obesidade (Pessoa e colaboradores, 2018). Isto pode ser visto no estudo de Dangardt e colaboradores (2012), onde 25 adolescentes (14 meninas e 11 meninos) com média de idade de 15 anos foram suplementados com ômega 3, tendo como resultado aumento de EPA e

DHA endógeno e a também a diminuição de triglicérides no tecido muscular esquelético.

Conforme já mencionado por Liu e colaboradores (2019), o ômega 3 tem a capacidade de promover a redução dos depósitos de ácidos graxos, aumentar a captação de ácidos graxos circulantes e regular a oxidação lipídica por melhorar a função mitocondrial. Isto é possível devido ao ômega 3 ter a capacidade de se ligar a um receptor de membrana chamado G-protein coupled receptor 120 (GPR120) (Kim e colaboradores, 2015).

A ligação do ômega 3 neste receptor modula a expressão gênica de algumas proteínas, em específico duas - PRDM16 (PR Domain Containing 16 protein), a qual quando expressa no tecido adiposo induz geneticamente a formação de gordura marrom, bem como aumentar a expressão de PGC-1 α (Kajimura, Seale e Spiegelman, 2010), e FGF21 (fibroblast growth factor 21), a qual está envolvida no metabolismo lipídico, estimular a beta oxidação e inibir a lipogênese (Fernández-Galilea e colaboradores, 2019; Tezze, Romanello e Sandri, 2019) - que tem a característica de promover o escurecimento de células adipócitas, ou seja, intensificar a

biogênese mitocondrial. Dessa forma, o ômega 3 pode interagir com determinadas proteínas, como a PPAR (Liu e colaboradores, 2019; Ansari e colaboradores, 2017), e pode agir como um ativador de outras proteínas como PGC-1 α e AMPK (Liu e colaboradores, 2019;

Capistrano Junior e Gurgel, 2017), aumentando assim a expressão gênica destas que por sua vez aumenta a expressão da proteína FNDC5, que ao ser clivada produz irisina.

O mecanismo de ação do ômega 3 é mostrado na figura 5.

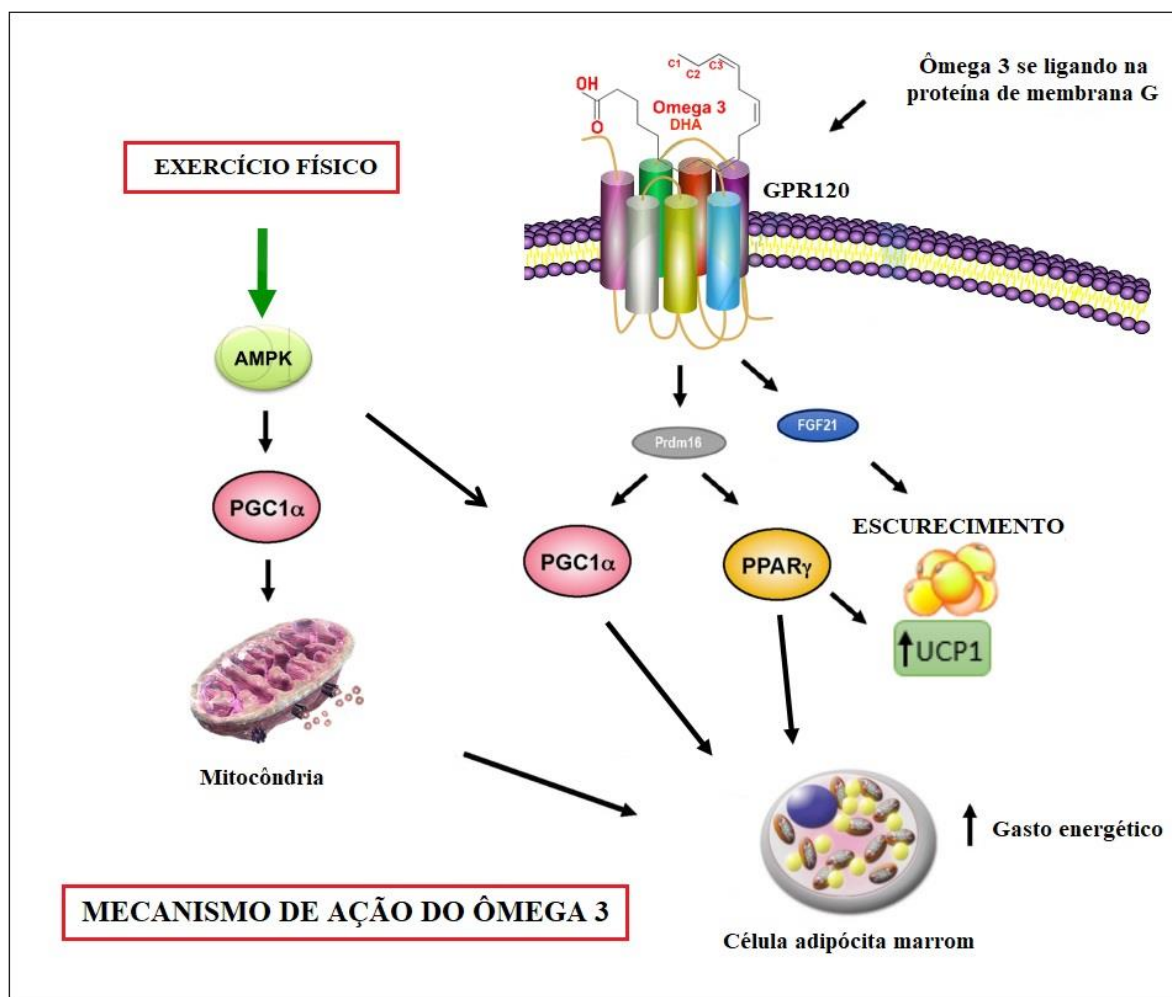


Figura 5 - Mecanismo de ação do ômega 3 na sinalização celular.

Fonte: (Kim e colaboradores, 2015; Kajimura e colaboradores, 2010; Fernández-Galilea e colaboradores, 2019; Tezze, Romanello e Sandri, 2019).

Muitos estudos estão sendo realizados acerca da miocina irisina, porém poucos estudos avaliaram o nível sérico de irisina diante da suplementação de ômega 3. A tabela 1 mostra alguns estudos que foram realizados,

e é possível notar como a suplementação de ômega contribuiu para o aumento de marcadores bioquímicos, precursores de irisina.

RBNE

Revista Brasileira de Nutrição Esportiva

Tabela 1 - Estudos dos efeitos da suplementação de ômega 3 nos marcadores bioquímicos.

Estudo	Método	Amostra	Dose	Tempo de intervenção	Resultados
Shirvani e Rahmati-Ahmabad, 2019	Suplemento de Óleo de Linhaça por gavagem oral antes do exercício e esteira com baixa velocidade. Medição de <i>Irisina</i> por ensaio de imunoborção enzimática.	40 ratos <i>Wistar</i> separados em 4 grupos. 1 – Treino e Óleo de Linhaça 2 – Controle Óleo de Linhaça 3 – Treino e Soro Fisiológico 4 – Controle Soro Fisiológico	300 mg / kg	10 sessões de até 18 min em 2 semanas. 10 semanas de HIIT, 30 min por sessão e velocidade aumentada a cada 2 semanas	↑ <i>Irisina</i> no grupo suplementado e treinado
Kim e colaboradores, 2019	Análise Western Blot (expressão de proteínas específicas de membrana)	Mioblastos C2C12 de camundongo	50uM/3h	1 vez após diferenciação de <i>miotubulos</i> (7 dias)	↑ AMPK
Liu e colaboradores, 2019	Suplementação com Óleo de Soja. Análise do músculo Sóleo	18 Ratos machos <i>Sprague-Dawley</i> (seis semanas de idade) Separados em 3 grupos: 1 – Dieta Padrão 2 – Dieta <i>High Fat</i> 3 – Dieta <i>High Fat</i> + 5% de óleo de soja	5% da dieta	8 semanas	Grupo suplementado: ↑ AMPK ↑ PGC-1α ↑ PPAR
Abedpoor e colaboradores, 2018	Suplementação com BCAA Treinamento em esteira de 45 minutos 5 vezes por semana	36 Ratos C57BL/6 machos (4 semanas) Separados em 6 grupos: 1 – 20mg com treino 2 – 60mg com treino 3 – Apenas treino 4 – 20mg sem treino 5 – 60mg sem treino 6 – Sem treino e sem BCAA	500 uL/dia	8 semanas	↑ PGC-1α ↑ TFAM ↑ PPAR ↑ FNDC5
Martins e colaboradores, 2018	Suplementação de Ômega 3 por Gavagem	Ratos C57B1/6 (8 semanas) Separados em 4 grupos: 1 – Dieta <i>Normolipídica</i> 2 – Dieta <i>Hiperlipídica</i> 3 – Dieta <i>hiperlipídica</i> + W-3 4 – Dieta <i>normolipídica</i> + W-3	2g/kg	3 vezes por semana durante 12 semanas	Suplementados: ↑ AMPK ↑ PGC-1α ↑ PPAR ↑ NRF1 ↓ EROS
Ansari e colaboradores, 2017	Suplementação com Ômega 3	43 pacientes com diabetes tipo 2 30 a 65 anos 22 suplementados 21 grupo controle	3 cápsulas/dia (1250 mg/cápsula e 600 mg de EPA)	3 meses	↑ <i>Irisina</i> ↓ HbA1C
Ates e colaboradores, 2016*	Análise sérica de <i>Irisina</i> na faixa de medição 0,5-30 ng / mL.	74 indivíduos 37 saudáveis 37 com hipotireoidismo	Jejum	8 horas de Jejum	↓ FNDC5 (inflamação folicular da tireoide) ↑ <i>Irisina</i> em Hipotireoidismo (fator de risco) ↑ TSH ↑ Obesidade ↓ Síntese de Colesterol hepático ↑ AMPK ↓ peso corporal ↓ gordura branca
Tang e colaboradores, 2016	Alimentação com ração dietética normal e <i>High Fat</i> por meio de uma bomba osmótica e suplementação com <i>irisina</i> sintética.	Camundongos C57BL / 6J machos de quatro semanas de idade	12 nmol /d/ kg	16 semanas	↓ Síntese de Colesterol hepático ↑ AMPK ↓ peso corporal ↓ gordura branca
Vaughan e colaboradores, 2012	Suplementação com Ômega 3	Células <i>Rabdomiosarcoma</i> humanas	25 uM or 50 uM for	24 or 48 hours	↑ <i>Irisina</i> ↑ PGC-1α ↑ GLUT4

* Em indivíduos que apresentam hipotireoidismo o nível de *irisina* sérica mostrou um efeito negativo para a saúde destes, onde a alta quantidade sanguínea foi considerada como um fator de risco para obesidade. |

Os resultados obtidos com os estudos mostrados na tabela 1, sugerem que ao ser administrado a suplementação de ômega 3 ou óleos que são fontes deste tipo de ácido graxo poli-insaturado, leva ao aumento de marcadores bioquímicos como as proteínas AMPK, PGC-1α, PPAR e TFAM como nos estudos de Liu e colaboradores (2019), Martins e colaboradores (2018), Kim e colaboradores (2019) e Abedpoor e colaboradores (2018).

Ainda no estudo de Ansari e colaboradores (2017), Vaughan e colaboradores (2012) e Shirvani e Rahmati-Ahmabad (2019), foi observado que a própria

irisina teve aumento significativo no nível sérico.

Os resultados obtidos por Ansari e colaboradores (2017), ainda por Martins e colaboradores (2018) e por Tang e colaboradores (2016), mostram também que além destes marcadores bioquímicos ficarem mais expressos e/ou ativados com a suplementação de ômega 3, outros marcadores tiveram significativa redução como a hemoglobina glicada (HbA1C), espécies reativas de oxigênio (EROS), síntese de colesterol hepático e da gordura branca, sendo assim possíveis indicadores de redução de

glicemia ou melhora da sensibilidade à insulina, redução de tecido adiposo promovendo em consequência diminuição de inflamação. De acordo com o estudo de Ateş e colaboradores (2016), o nível sérico aumentado de irisina em patologias como o hipotireoidismo pode se tornar um preditivo para outros riscos relacionados à saúde, como a obesidade, porém, exigem mais estudos com este foco.

CONCLUSÃO

Alguns estudos analisaram o comportamento de proteínas FNDC5 e UCP1 diante a suplementação de outros compostos bioativos como Resveratrol e Aminoácidos de Cadeia Ramificada - Branched Chain Amino Acids (BCAA).

Poucos estudos com a suplementação de Ômega 3 avaliaram a secreção de irisina, principalmente em seres humanos.

Por outro lado, diversos outros estudos avaliaram seus precursores mediadores bioquímicos como AMPK, PGC1a, PPAR, dentre outros.

Diante de vários estudos realizados com animais e células humanas suplementadas com fontes de Ômega 3, mostra possíveis resultados benéficos, principalmente quando são associados com exercício físico.

Porém, ainda há a necessidade de mais estudos laboratoriais controlados, principalmente com seres humanos, para se ter maior compreensão dos benéficos e evidenciar os possíveis efeitos tanto na síntese quanto na secreção de irisina diante da suplementação de Ômega 3.

REFERÊNCIAS

1-Abedpoor, N.; Taghian, F.; Ghaedi, K.; Niktab, I.; Safaeinejad, Z.; Rabiee, F.; Tanhaei, S.; Nasr-Esfahani, M. H. PPAR γ /Pgc-1 α -Fndc5 pathway upregulation in gastrocnemius and heart muscle of exercised, branched chain amino acid diet fed mice. *Nutrition & Metabolism*. Vol. 15. Num. 59. 2018. p. 1-15.

2-Ansari, S.; Djalali, M.; Honarvar, N. M.; Mazaherioun, M.; Zarei, M.; Agh, F.; Gholampour, Z.; Javanbakht, M. H. The Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation on Serum Irisin in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *International*

Journal of Endocrinology and Metabolism. Vol. 15. Num. 1. 2017. p. 1-6.

3-Ateş, I.; Altay, M.; Topçuoğlu, C.; Yılmaz, F. M. Circulating levels of irisin is elevated in hypothyroidism, a case-control study. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. Vol. 60. Num. 2. 2016. p. 95-100.

4-Baldelli, S.; Barbato, D. L.; Tatulli, G.; Aquilano, K.; Ciriolo, M. R. The role of nNOS and PGC-1a in skeletal muscle cells. *Journal of Cell Science*. Vol. 127. Num. 22. 2014. p. 4813-4820.

5-Barreto, P. P. A. F. A. P. Alterações no metabolismo energético provocadas pela super expressão da proteína desacopladora mitocondrial 1 (UCP1) em tabaco induzem biogênese mitocondrial e resposta global a estresses. Tese de Doutorado. Universidade Estadual de Campinas. São Paulo. 2014.

6-Bhullar, A. S.; Putman, C. T.; Mazurak, V. C. Potential Role of Omega-3 Fatty Acids on the Myogenic Program of Satellite Cells. *Nutrition and Metabolic Insights*. Vol. 9. 2016. p. 1-10.

7-Bonfim, L. H. M. Efeito da expressão da enzima piruvato carboxilase no metabolismo, na função mitocondrial e na resposta à insulina em células musculares. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual de Campinas. São Paulo. 2017.

8-Bostrom, P.; Wu, J.; Jedrychowski, M. P.; Korde, A.; Ye, L.; Lo, J. C.; Rasbach, K. A.; Bostrom, E. A.; Choi, J. H.; Long, J. Z.; Kajimura, S.; Zingaretti, M. C.; Vind, B. F.; Tu, H.; Cinti, S.; Højlund, K.; Gygi, S. P.; Spiegelman, B. M. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. Vol. 481. Num. 7382. 2012. p. 463-469.

9-Brogini Junior, W. Efeito de um agonista dos receptores ativados por proliferadores de peroxissomo gama (PPAR γ) sobre os efeitos do ácido linoleico conjugado (cla, trans-10, cis-12 e cis-9, trans11) na transcrição de genes lipogênicos em explantes mamários de ovelhas lactantes. Dissertação de Mestrado. Universidade do Estado de Santa Catarina. Santa Catarina. 2017.

- 10-Capistrano Junior, V. L. M.; Gurgel, D. C. Utilização do ômega-3 na síntese proteica e recuperação muscular. *Revista Brasileira de Nutrição Funcional*. Vol. 34. Num. 69. 2017. p. 26-37.
- 11-Carvalho, L. P. C.; Gomes, J. L. B. Comentário sobre: Bente Klarlund Peddersen, Atividade física e interação-ação músculo-cérebro. *Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício*. Vol. 19. Num. 2. 2020. p. 172-177.
- 12-Castillo-Quan, J. I. From white to brown fat through the PGC-1 α -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Disease Models & Mechanisms*. Vol. 5. Num. 3. 2012. p. 293-295.
- 13-Celi, F. S. Human Brown Adipose Tissue Plasticity: Hormonal and Environmental Manipulation. In: Spiegelman, B. *Hormones, Metabolism and the Benefits of Exercise. Research and Perspectives in Endocrine Interactions*. Springer. 2017. p. 1-11.
- 14-Colaianni, G.; Cinti, S.; Colucci, S.; Grano, M. Irisin and musculoskeletal health. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol. 1402. Num. 1. 2017. p. 5-9.
- 15-Dangardt, F.; Chen, Y.; Gronowitz, E.; Dahlgren, J.; Friberg, P.; Strandvik, B. High Physiological Omega-3 Fatty Acid Supplementation Affects Muscle Fatty Acid Composition and Glucose and Insulin Homeostasis in Obese Adolescents. *Journal of Nutrition and Metabolism*. Vol. 2012. 2012. p. 1-9.
- 16-Esgalhado, M. G. B. M.; Stockler-Pinto, M. B.; Cardozo, L. F. M. F.; Barboza, J. E.; Mafra, D. Does high intensity exercise affects irisin plasma levels in hemodialysis patients? A pilot study. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* Vol. 40. Num. 1. 2018. p. 53-58.
- 17-Fappi, A.; Neves, J. C.; Kawasaki, K. A.; Bacelar, L.; Sanches, L. N.; Silva, F. S.; Larina-Neto, R.; Chadi, G.; Zanoteli, E. Omega-3 multiple effects increasing glucocorticoid-induced muscle atrophy: autophagic, AMPK and UPS mechanisms. *Physiological Reports*. Vol. 7. Num. 1. 2019. p. 1-18.
- 18-Fernández-Galilea, M.; Félix-Soriano, E.; Colón-Mesa, I.; Escoté, X.; Moreno-Aliaga, M.J. Omega-3 fatty acids as regulators of brown/beige adipose tissue: from mechanisms to therapeutic potential. *Journal of Physiology and Biochemistry*. Vol. 76. Num. 2. 2019. p. 251-267.
- 19-Jin, Y.; Sumsuzzman, D. M.; Choi, J.; Kang, H.; Lee, S. R.; Hong, Y. Molecular and Functional Interaction of the Myokine Irisin with Physical Exercise and Alzheimer's Disease. *Molecules*. Vol. 23. Num. 12. 2018. p. 1-13.
- 20-Kajimura, S.; Seale, P.; Spiegelman, B. M. Transcriptional Control of Brown Fat Development. *Cell Metabolism*. Vol. 11. Num. 4. 2010. p. 257-262.
- 21-Kim, N.; Kang, M. S.; Nam, M.; Kim, A. S.; Hwang, G. S.; Kim, H. S. Eicosapentaenoic Acid (EPA) Modulates Glucose Metabolism by Targeting AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 20. Num. 19. 2019. p. 1-16.
- 22-Kim, N.; Lee, J. O.; Lee, H. J.; Kim, H. I.; Kim, J. K.; Lee, Y. W.; Lee, S. K.; Kim, S. K.; Park, S. H.; Kim, H. S. Endogenous Ligand for GPR120, Docosahexaenoic Acid, Exerts Benign Metabolic Effects on the Skeletal Muscles via AMP-activated Protein Kinase Pathway. *The Journal of Biological Chemistry*. Vol. 290. Num. 33. 2015. p. 20438-20447.
- 23-Kurdiova, T.; Balaz, M.; Mayer, A.; Maderova, D.; Belan, V.; Wolfrum, C.; Ukropec, j.; Ukropcova, B. Exercise-mimicking treatment fails to increase Fndc5 mRNA & irisin secretion in primary human myotubes. *Peptides*. Vol. 56. 2014. p. 1-7.
- 24-Landim, B. C. Ativação de AMPK com o uso de metformina em células normais e tumorais de próstata estimuladas por altas concentrações de insulina e ácido graxo. *Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Uberlândia. Minas Gerais*. 2017.
- 25-Lima, E. A.; Lima, M. M. D. A.; Marques, C. D. L.; Duarte, A. L. B. P.; Pita, I. R.; Pita, M. G. R. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists (PPARs): a promising prospect in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. Vol. 88. Num. 6. 2013. p. 1029-1035.

- 26-Liu, S. H.; Chiu, C. Y. C.; Wang, L. P.; Chiang, M. T. Omega-3 Fatty Acids-Enriched Fish Oil Activates AMPK/PGC-1 Signaling and Prevents Obesity-Related Skeletal Muscle Wasting. *Marine Drugs*. Vol. 17. Num. 6. 2019. p. 1-11.
- 27-Llimona, F. Co-ativador de transcrição gênica PGC-1 na pancreatite aguda. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. São Paulo. 2011.
- 28-Martins, A. R.; Crisma, A. R.; Masi, L. N.; Amaral, C. L.; Marzuca-Nassar, G. N.; Bomfim, L. H. M.; Teodoro, B. G.; Queiroz, A. L.; Serdan, T. D. A.; Torres, R. P.; Mancini-Filho, J.; Rodrigues, A. C.; Alba-Loureiro, T. C.; Pithon-Curi, T. C.; Gorjao, R.; Silveira, L. R.; Curi, R.; Newsholme, P.; Hirabara, S. M. Attenuation of obesity and insulin resistance by fish oil supplementation is associated with improved skeletal muscle mitochondrial function in mice fed a high-fat diet. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. Vol. 55. 2018. p. 76-88.
- 29-Miotto, P. M.; McGlory, C.; Bahniwal, R.; Kamal, M.; Phillips, S. M.; Holloway, G. P. Supplementation with dietary ν -3 mitigates immobilization-induced reductions in skeletal muscle mitochondrial respiration in young women. *The FASEB Journal*. Vol. 33. Num. 7. 2019. p. 8232-8240.
- 30-Miranda, G. B. Efeitos da suplementação de taurina associada ao treinamento aeróbico intervalado sobre a concentração de irisina, o gasto energético e a composição corporal de mulheres obesas. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. São Paulo. 2017.
- 31-Okada, L. S. R. R.; Oliveira, C. P.; Stefano, J. T.; Nogueira, M.A.; Silva, I. D. C. G.; Cordeiro, F. B.; Alves, V. A. F.; Torrinhas, R. S.; Carrilho, F. J.; Puri, P.; Waitzberg, D. L. Omega-3 PUFA modulate lipogenesis, ER stress, and mitochondrial Q3 dysfunction markers in NASH e Proteomic and lipidomic insight. *Clinical Nutrition*. Vol. 37. Num 5. 2018. p. 1474-1484.
- 32-Oliveira, N. R. C. Os efeitos do exercício físico sobre parâmetros metabólicos e moleculares em músculo quadríceps de ratos adultos velhos ocorrem de maneira dependente da intensidade. Tese de Doutorado. Universidade do Extremo Sul Catarinense-UNESC. Santa Catarina. 2014.
- 33-Pessoa, D. P.; Mendes, A. L. R. F.; Santos, G. C. M.; Morais, V. D.; Moreira, M. R.; Sousa, V. S. S. Influência da suplementação de ômega 3 no rendimento físico de praticantes de exercício físico. *Revista Motricidade*. Vol. 14. Num. 1. 2018. p. 144-149.
- 34-Ribeiro, D. L.; Góes, R. M.; Pinto-Fochi, M. E.; Taboga, S. R.; Abrahamsson, P. A.; Dizeyi, N. AKT and AMPK Activation after High-Fat and High Glucose In Vitro Treatment of Prostate Epithelial Cells. *Hormone and Metabolic Research*. Vol. 46. Num. 7. 2014. p. 471-476.
- 35-Rivada, A. R. Identificación mediante proteómica de nuevas adipoquinas y mioquinas implicadas en la obesidade. Tese de Doutorado. Universidad de Santiago de Compostela. Corunha. 2013.
- 36-Rodríguez-Carmonaa, A.; Fontána, M. P.; Alvarellos, S. S.; Falcóna, T. G.; Bello, M. L. P.; Muniz, A. L.; Cordidoc, F. Niveles séricos de la adipomioquina irisina en pacientes con enfermedad renal crónica. *Revista de la Sociedad Española de Nefrología*. Vol. 36. Num. 5. 2016. p. 496-502.
- 37-Shirvani, H.; Rahmati-Ahmadabad, S. Irisin interaction with adipose tissue secretions by exercise training and flaxseed oil supplement. *Lipids in Health and Disease*. Vol. 18. Num. 1. 2019. p. 1-9.
- 38-Singhal, A. The Global Epidemic of Noncommunicable Disease: The Role of Early-Life Factors. Nestlé Nutrition Institute Workshop Series. Vol. 78. 2014. p. 123-132.
- 39-Tang, H.; Yua, R.; Liu, S.; Huwatibieke, B.; Li, Z.; Zhang, W. Irisin Inhibits Hepatic Cholesterol Synthesis via AMPK-SREBP2 Signaling. *EBioMedicine*. Vol. 6. 2016. p. 139-148.
- 40-Tezze, C.; Romanello, V.; Sandri, M. FGF21 as modulator of metabolism in health and disease. *Frontiers in Physiology*. Vol. 10. 2019. p. 1-18.
- 41-Vaughan, R. A.; Garcia-Smith, R.; Bisoffi, M.; Conn, C. A.; Trujillo, K. A. Conjugated linoleic acid or omega 3 fatty acids increase

mitochondrial biosynthesis and metabolism in skeletal muscle cells. *Lipids in Health and Disease*. Vol. 11. Num. 142. 2012. p. 1-10.

42-Yin, C.; Hu, W.; Wang, M.; Weicheng, Lv.; Jia, T.; Xiao, Y. Irisin as a mediator between obesity and vascular inflammation in Chinese children and adolescents. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. Vol. 30. Num. 2. 2020. p. 320-329.

43-Yoshino, J.; Smith, G. I.; Kelly, S. C.; Julliard, S.; Reeds, D. N.; Mittendorfer, B. Effect of dietary n-3 PUFA supplementation on the muscle transcriptome in older adults. *Physiological Reports*. Vol. 4. Num 11. 2016. p. 1-11.

44-Young, M. F., Valaris, S.; Wrann, C. D. A role for FNDC5/Irisin in the beneficial effects of exercise on the brain and in neurodegenerative diseases. *Progress in Cardiovascular Diseases*. Vol. 62. Num. 2. 2019. p. 172-178.

Recebido para publicação em 12/01/2023

Aceito em 25/02/2023