

Irisin: A Candidate for the Treatment of Depression

Leyla Haghighi Kaffash¹, Mojgan Agahheris^{2*}

1. Master of Science in General Psychology, Faculty of Psychology, Payam Noor University, Tehran, Iran
2. Professor of Health Psychology, Faculty of Psychology, Payam Noor University, Tehran, Iran

Received: 2024/06/02

Accepted: 2024/06/16

Abstract

Introduction: Irisin, a myokine released in response to physical activity, has garnered interest due to its potential connection to depression. This study aims to comprehensively review the existing research on the relationship between irisin and depression.

Materials and Methods: A systematic search was conducted to identify studies investigating irisin levels in individuals with depression. Keyword searches for "irisin" and "depression" were performed in databases such as Google Scholar, Google, and PubMed from 1990 to 2024.

Results: The findings suggest that irisin can traverse the blood-brain barrier, activating intracellular pathways that may alleviate depression symptoms by regulating glucose metabolism through glycolysis, the Krebs cycle, and glycogen pathways. Furthermore, irisin is implicated in activating the BDNF pathway, which may play a role in mediating its effects on depression. However, human studies present conflicting results regarding irisin levels and their relationship to depression.

Conclusion: While promising results have been observed in cell and animal studies, further research involving human subjects is necessary to fully understand the complex relationship between irisin and depression. Additional investigations are recommended to enhance our understanding of this field.

***Corresponding Author:** Mojgan Agahheris

Address: Department of psychology, Payame Noor University, Tehran, Iran

Tel: 02188901833

E-mail: agah.mohgan@yahoo.com

Keywords: Irisin, Major depression, PGC1 α

How to cite this article: Haghighi Kaffash L., Agahheris M. Irisin: A Candidate for the Treatment of Depression, Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, 2025; 31(6):843-853.

Introduction

Depression significantly impacts the daily lives of millions worldwide, affecting approximately 20% of the global population. This condition increases the risk of various comorbidities, including diabetes, cardiovascular issues, and respiratory ailments. Moreover, individuals grappling with depression face an elevated risk of suicide, which can be up to 20 times higher than that of those without this mental health condition.

Research has indicated that engaging in regular exercise can alleviate the symptoms of major depression. However, the precise mechanisms linking physical activity to symptom improvement remain elusive. Myokines, hormones released by muscle cells in response to exercise, are believed to play a pivotal role in this process.

One such myokine, irisin, increases following physical activity. Evidence suggests that irisin may serve as the molecular mediator connecting the benefits of exercise to the improvement of depression symptoms. This myokine can cross the blood-brain barrier, reaching critical cognitive brain regions. Furthermore, irisin activates signaling pathways associated with the pathogenesis of depression and protects neurons from harmful factors. Additionally, irisin is expressed in various brain regions, indicating its potential role in regulating neuronal cell metabolism.

This study aims to conduct a narrative review of existing research investigating the relationship between irisin and depression, shedding light on the potential mechanisms underlying their interaction.

Methodology

This study is a narrative review that examines the research on the relationship between irisin and depression. Articles published in English from 1966 to 2024 were included in the review. A systematic search for relevant literature was conducted using keywords such as "irisin" and "major depression" in databases including Google, Google Scholar, and PubMed. The inclusion criteria focused on evaluating the association between irisin and depression.

Results

Irisin and Energy Metabolism

Depression has been associated with disruptions in energy metabolism within brain cells. Altered brain energy metabolism correlates with depressive symptoms, including impaired glucose metabolism and significant changes in the tricarboxylic acid cycle, which produces adenosine triphosphate (ATP) in individuals with mild depressive disorder. Additionally, glycogen, the primary energy source in the brain, accumulates in the brain cells of depressed patients, indicating a disruption in glucose homeostasis. Depressed individuals also exhibit elevated blood glucose levels compared to healthy controls, with high blood glucose contributing to fatigue symptoms.

A decrease in ATP production in astrocytes is directly associated with the onset of depression, as these cells play a vital role in supporting neuronal metabolism. Exercise modulates metabolic activity in brain cells by increasing the release of irisin, which is believed to mitigate depressive behaviors in the frontal cortex. By activating the PGC-1 α pathway and boosting FNDC5 expression, irisin can alleviate depressive symptoms through the PGC-1 α -FNDC5/irisin pathway in brain regions involved in learning, mood regulation, attention, and the reward system. Previous studies suggest that administering irisin can activate genes linked to neuroplasticity and enhance energy utilization in the prefrontal cortex and hippocampus of depressed individuals, ultimately improving depressive symptoms.

Irisin and Synaptic Plasticity

Recent research indicates that irisin may enhance the release of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in key brain regions such as the ventral tegmental area, hippocampus, and limbic circuit, which are essential for regulating the reward system, learning, mood, and motivation. By increasing BDNF expression, particularly in the hippocampus, irisin may modulate depression symptoms through BDNF secretion. BDNF has been extensively studied as a critical biomarker in major depressive disorders, with serum levels inversely correlated with depression severity.

Released during physical activity, BDNF protects neurons and glial cells against damage.

Moreover, BDNF secretion is closely linked to FNDC5/irisin expression in the hippocampus, where increased FNDC5/irisin levels enhance BDNF activation and neuroprotective effects. Research shows that FNDC5/irisin expression in various brain regions is influenced by BDNF levels, promoting hippocampal neurogenesis and memory function. This interplay highlights potential therapeutic implications for targeting these pathways in treating depression and related disorders.

Animal Models

Multiple studies have provided compelling evidence linking irisin to depression in animal models. For instance, in rodents exposed to chronic unpredictable stress, FNDC5/irisin levels in the hippocampus decreased. Conversely, administering irisin reduced immobility times during tail suspension and forced swimming tests in rats. A study by Wang et al. (2016) explored irisin's role in modulating depressive-like behaviors in rats subjected to chronic unpredictable stress (CUS). Results indicated that CUS influenced irisin expression in the prefrontal cortex and cerebrospinal fluid (CSF) of mice. Treatment with irisin significantly improved sucrose preference and reduced immobility time in CUS rats. Additionally, irisin treatment enhanced mitochondrial complex activity and glucose transport, indicating its role in regulating depression-like behaviors through energy metabolism modulation.

In a study by Lima-Filho et al. (2023), FNDC5 expression was examined in postmortem brain tissue from individuals with major depressive disorder (MDD) and mouse models of depression. The research revealed reduced FNDC5 expression in the frontal cortex of MDD subjects. Inducing depression-like behavior in rats through lipopolysaccharide administration resulted in decreased FNDC5 expression in the frontal cortex but not in the hippocampus. Chronic corticosterone treatment increased FNDC5 expression in the frontal cortex without affecting the hippocampus. Overall, these findings suggest a potential pathological mechanism for MDD involving decreased central FNDC5/irisin levels.

Human Studies

Several studies have indicated decreased plasma irisin levels in patients with depression following stroke or coronary artery disease, although this association was not observed in obese women with depression. A 2018 study by Tu et al. examined serum irisin levels and their connection to post-stroke depression (PSD) in Chinese patients with acute ischemic stroke (AIS) over six months. Patients with depression had lower serum irisin levels compared to those without depression.

In a 2020 study by Erzin et al., irisin levels were assessed in three control groups: individuals with major depression, and those with depressive bipolar disorder. Results revealed no significant difference in irisin levels among the groups; however, within the patient group, irisin levels negatively correlated with disease duration and the number of depressive episodes. Additionally, Hoffman et al. (2016) found no significant association between irisin levels and depression, nor between perceived stress, anxiety, and irisin levels. A case-control study by Mucher et al. (2021) on elderly athletes and control subjects found that irisin levels in elderly athletes were not significantly correlated with age but showed an inverse relationship with mild depression and low-grade white matter lesions in the brain.

Discussion

Numerous studies have investigated the relationship between irisin and depression, and this review comprehensively examines their association. The molecular pathways associated with irisin have been thoroughly evaluated, indicating that irisin holds promising therapeutic potential for depression in future research. Human studies align with findings from cell culture and animal models, highlighting exciting avenues for further exploration.

Conclusion

Several mechanisms may explain the beneficial effects of irisin on depression. These effects could involve changes in glucose metabolism pathways, such as glycolysis and the Krebs cycle, along with improvements in glycogen metabolism and modifications in ATP production processes within astrocytes. Additionally, the connection between irisin and depression can be elucidated through its

influence on the PGC-1 α pathway and the expression of the FNDC5 gene, which strengthens the BDNF pathway. BDNF, in turn, may mediate irisin's positive effects on depression by protecting neuronal cells.

Acknowledgment

The authors are grateful to all the people who made this research possible with their cooperation.

Conflict of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

ایریسین: یک کاندید برای درمان افسردگی

لیلا حقیقی کفاش^۱، مژگان آگاه هریس^{۲*}

۱. کارشناس ارشد روان‌شناسی عمومی، دانشکده روان‌شناسی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران
۲. استاد روانشناسی سلامت، دانشکده روان‌شناسی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۳/۲۷

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۱۳

چکیده

زمینه و هدف: ایریسین یک میوکاین است که در پاسخ به فعالیت فیزیکی از سلول‌های عضلانی ترشح می‌شود. در سال‌های اخیر ارتباط بین ایریسین و افسردگی مورد مطالعه قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش، تعدادی از مطالعات موجود در زمینه ایریسین از طریق جستجوی الکترونیکی با وارد کردن کلیدواژه‌های ایریسین و افسردگی در بانک‌های اطلاعاتی نظیر Google scholar، Google و PubMed بین سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۴ نقد و بررسی شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که ایریسین از سد خونی- مغزی عبور می‌کند و منجر به فعال‌سازی برخی از مسیرهای درون سلولی می‌شود که با تغییر متابولیسم گلوکز از طریق مسیر گلیکولیز، چرخه کربس، گلیکوژن موجب بهبود علائم افسردگی می‌شود. همچنین، ایریسین موجب فعال‌سازی مسیر BDNF می‌شود که ممکن است برخی از تأثیرات ایریسین بر افسردگی را وساطت کند. نتایج مطالعات بر انسان نتایج قابل متناقض را در ارتباط با سطح ایریسین و افسردگی گزارش کرده‌اند.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد اگرچه مطالعات در سطح سلول و مدل‌های حیوانی بسیار امیدوارکننده هستند لیکن مطالعات در انسان نیاز به بررسی‌های بیشتر دارند؛ از این رو، مطالعات بیشتر برای درک ارتباط بین ایریسین و افسردگی پیشنهاد می‌شود.

* نویسنده مسئول: دکتر
مژگان آگاه هریس
نشانی: دانشکده روان‌شناسی،
دانشگاه پیام نور، تهران، ایران
تلفن: ۰۲۱۸۸۹۰۱۸۳۳
رایانامه:
agah.mohgan@yahoo.
com
شناسه ORCID: 0000-
0002-2949-0192
شناسه ORCID نویسنده اول:
0033-5643-0007-0009

کلیدواژه‌ها:

ایریسین، افسردگی اساسی،
PGC1α

مقدمه

شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد ورزش می‌تواند علائم افسردگی اساسی را بهبود ببخشد (۷). تاکنون چندین مطالعه آینده‌نگر گزارش کرده‌اند که ورزش منظم می‌تواند علائم افسردگی را در بیماران برطرف سازد. لیکن، هنوز مکانیسم-هایی که ورزش را به بهبود علائم افسردگی مرتبط می‌سازد، به‌درستی مشخص نشده‌اند. تصور بر آن است که برخی از هورمون‌ها که در پاسخ به فعالیت فیزیکی از سلول‌های عضلانی ترشح می‌شوند و میوکاین نامیده می‌شوند در بهبود علائم افسردگی نقش دارند.

ایریسین یک میوکاین است که از برش دومن فیبرونکتین

افسردگی یک اختلال روان‌پزشکی رایج است که زندگی روزمره میلیون‌ها نفر انسان را در جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد. برآورد شده است ۲۰ درصد از جمعیت جهان از افسردگی رنج می‌برند (۱، ۲). افسردگی خطر ابتلا به بیماری‌های مختلف از قبیل دیابت ملیتوس، بیماری‌های قلبی-عروقی و بیماری‌های تنفسی را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، افسردگی از علل اصلی مرگ‌ومیر به‌شمار می‌رود (۳). مطالعات نشان داده‌اند که ابتلا به افسردگی احتمال خودکشی را تا ۲۰ برابر بالا می‌برد (۴-۶).

شد و مقالات با توجه به ارتباط موضوعی با عنوان پژوهش، اعتبار مجله منتشرکننده و به‌روزر بودن مطالب، دسته‌بندی شدند. سپس کلیه مقالات به نرم‌افزار مرجع‌دهی اندنوت شدند و مقالات تکراری در تمامی پایگاه‌های داده، شناسایی و حذف گردید و برحسب نیاز در قسمت‌های مختلف پژوهش از آن‌ها استفاده شد. کلیه اطلاعات و داده‌ها به روش کیفی تجزیه و تحلیل شدند.

۳. یافته‌ها

۳.۱. ایریسین و متابولیسم انرژی

شواهد نشان می‌دهند افسردگی با تغییر متابولیسم انرژی در سلول‌های مغز همراه است (۱۸، ۱۹). پارک^۲ و همکارانش نشان دادند که داروی پاروکستین تأثیرات ضدافسردگی خود را ممکن است از طریق افزایش فعالیت آنزیم فسفوفروکتوکیناز (PFK) اعمال کند (۲۰). این آنزیم مهم‌ترین آنزیم تنظیمی در مسیر گلیکولیز است که وظیفه آن تأمین انرژی برای سلول‌های مغزی است. اختلال در متابولیسم انرژی مغز با علائم افسردگی همراه مرتبط است (۲۱-۲۳). متابولیسم گلوکز در بیماران مبتلا به افسردگی مختل می‌شود (۲۴). چرخه اسید تری کربوکسیلیک که آدنوزین تری فسفات (ATP) را تولید می‌کند در بیماران مبتلا به اختلال افسردگی خفیف به‌طور قابل‌توجهی تغییر می‌یابد (۲۵). گلیکوژن که منبع اصلی انرژی مغز است و فعالیت عصبی را تنظیم می‌کند در سلول‌های مغز بیماران افسرده تجمع می‌یابد (۲۶، ۲۷). این یافته نشان‌دهنده اختلال در هموستاز گلوکز در بیماران مبتلا به افسردگی است (۲۴). از سوی دیگر گزارش شده است سطح گلوکز خون در بیماران مبتلا به افسردگی نسبت به افراد عادی، افزایش می‌یابد (۲۸، ۲۹) و سطوح بالای گلوکز در خون منجر به علائم خستگی در بیماران مبتلا به اختلال افسردگی خفیف می‌شود (۳۰). کاهش تولید ATP در آستروسیت‌ها به‌طور مستقیم با پیشرفت افسردگی مرتبط است (۳۱). آستروسیت‌ها مواد مغذی متابولیکی را برای نورون‌ها فراهم می‌کنند (۳۲). اختلال عملکرد در میتوکندری باعث ایجاد اختلال در متابولیسم انرژی در مغز افراد افسرده می‌شود (۳۳).

ورزش می‌تواند فعالیت متابولیک را در سلول‌های مغزی تعدیل کند (۳۴). تصور می‌شود با افزایش ترشح ایریسین منجر به بهبود رفتارهای افسردگی در قشر جلوی مغز شود. ورزش مسیر PGC-1 α را فعال می‌کند و متعاقباً بیان FNDC5

نوع III حاوی ۵ (FNDC5) در سلول‌های عضلانی تولید می‌شود. بیان گیرنده FNDC5 و ترشح ایریسین از سلول‌های عضلات در پاسخ به ورزش افزایش می‌یابد (۷-۱۰). شواهد بسیار مختلفی وجود دارند که نشان می‌دهند احتمالاً ایریسین میانجی مولکولی است که آثار مفید ورزش را با بهبود افسردگی مرتبط می‌سازد زیرا: ۱- ایریسین ترشح‌شده از سلول‌های عضلانی قادر است از سد خونی مغزی عبور کند و به مناطقی از مغز برسد که در شناخت اهمیت دارند (۱۱). از این رو احتمال وساطت تأثیرات ورزش بر سلول‌های مغز توسط ایریسین بسیار محتمل است. ۲- ایریسین برخی از مسیرهای سیگنالینگ را که در پاتوژنز افسردگی نقش دارند فعال می‌کند. برای مثال، مسیر گیرنده فعال کننده فعال گاما-۱ α است که در تشکیل حافظه مرتبط با عامل نوروتروفیک مشتق از مغز^۱ نقش دارد و در پاتوژنز افسردگی دخیل است، توسط ایریسین فعال می‌شود. ۳- ایریسین در برابر عوامل آسیب‌رسان از نورون‌ها محافظت می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که ایریسین سلول‌ها را در برابر سمیت آمیلوئید بتا پپتید ۴۲ حفظ می‌کند (۱۲، ۱۳)، التهاب عصبی را کاهش می‌دهد (۱۴) و در نهایت فرایندهای نوروپاتوژنز را در بیماری‌های تخریب‌کننده اعصاب تضعیف می‌کند (۱۴). علاوه بر همه موارد فوق، ایریسین در چندین ناحیه از مغز شامل سلول‌های پورکینز، نورون‌های مخچه، هیپوکمپ مغز و مایع مغزی نخاعی بیان می‌شود و از این رو تصور می‌شود این میوکاین در تنظیم متابولیسم سلول در این قسمت از نورون‌های مغز دخیل باشد (۱۵-۱۷).

در این مطالعه ما سعی داریم تا یک مرور روایتی بر مطالعاتی داشته باشیم که ارتباط بین ایریسین و افسردگی را مورد بررسی قرار داده‌اند.

۲. مواد و روش

مطالعه حاضر از نوع مرور روایتی است. در این پژوهش، مروری بر پژوهش‌های صورت‌گرفته در بررسی ایریسین و افسردگی شده است که در آن مقالات انتشاریافته به زبان انگلیسی از سال ۱۹۶۶ تا ۲۰۲۴ میلادی به کار برده شده است. کلیدواژه‌های استفاده‌شده در این مطالعه، شامل ایریسین و افسردگی اساسی بودند که در بانک‌های اطلاعاتی نظیر Google Scholar، Google و PubMed مورد نقد و بررسی قرار گرفتند. معیارهای ورود به مقاله، ایریسین و تأثیر آن بر افسردگی بود. بخش‌های مختلف مقالات به‌دقت ارزیابی

FNDC5/ایریسین بیان شده در ناحیه وسیع مغز توسط سطوح BDNF تعدیل می شود و نورونز هیپوکامپ و عملکرد حافظه را ارتقا می دهد (۱۷).

۳.۳. مدل های حیوانی

مدارک بسیار متعددی وجود دارد که نشان می دهند ایریسین با افسردگی در مدل های حیوانی مرتبط است. در جوندگان که تحت تیمار با پروتکل استرس غیرقابل پیش بینی مزمن قرار می گیرند، سطح FNDC5/ایریسین در هیپوکامپ کاهش می یابد (۵۷، ۵۸). در مقابل، تجویز داخل بطن مغزی ایریسین (۵/۰ نانوگرم) زمان های بی حرکتی در حالت آویزان بودن دم و آزمایش های شنای اجباری را در موش کاهش می دهد (۵۹). ونگ و همکارانش در یک مطالعه بر روی موش های صحرایی در سال ۲۰۱۶ نقش ایریسین را در تعدیل رفتارهای شبه افسردگی در موش های صحرایی که در معرض استرس غیرقابل پیش بینی مزمن (CUS) قرار گرفته بودند، بررسی کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که ایریسین توسط CUS در بافت های قشر جلوی مغز و مایع مغزی نخاعی (CSF) موش ها تنظیم می شود. نقایص رفتاری ناشی از CUS در موش ها با تزریق ایریسین نوترکیب به شیوه ای وابسته به دوز معکوس شد. تیمار با ایریسین در غلظت های ۱۰۰ نانوگرم در میلی لیتر یا بالاتر به طور قابل توجهی ترجیح ساکارز^۱ را افزایش داد و زمان بی حرکتی^۲ را در موش های صحرایی CUS کاهش داد. علاوه بر این، درمان با ایریسین همچنین فعالیت کمپلکس های میتوکندری I، II و IV و همچنین کراتین کیناز را افزایش داد که توسط CUS در قشر جلوی مغز موش ها مهار می شد. همچنین نشان داده شد که ایریسین به طور قابل توجهی سطوح انتقال گلوکز و فسفوریلاسیون را افزایش می دهد، همان طور که با افزایش هگزوکیناز نوع I و II (Hx-1) و Hx-2 و GLUT-4 و همچنین سطح ATP را در *in vivo* و *in vitro* منعکس می شود. همچنین آن ها گزارش کردند که مسیر AMPK در تنظیم ایریسین بر روی رفتارهای شبه افسردگی در موش CUS نقش دارد. آن ها نتیجه گیری کردند که ایریسین با تنظیم متابولیسم انرژی در قشر جلوی مغز، نقش مهمی در القای تأثیرات ضد افسردگی مانند در موش های صحرایی CUS دارد (۴۰).

لیما-فیلهو و همکارانش در سال ۲۰۲۳ تغییرات بیان FNDC5 را در بافت مغز پس از مرگ از افراد MDD و مدل های افسردگی موش بررسی کردند. آن ها نشان دادند بیان

را افزایش می دهد (۳۷-۳۵). ایریسین می تواند به طور مؤثر علائم افسردگی را با فعال کردن مسیر PGC-1 α /FNDC5/ایریسین در برخی نواحی مغز که در یادگیری، خلق و خو، توجه و سیستم پاداش دخیل است، بهبود بخشد (۳۸-۴۱). مطالعات قبلی نشان داده است که تجویز ایریسین می تواند ژن های مرتبط با نوروپلاستیسته را فعال کند و علائم افسردگی را از طریق بهبود مصرف انرژی در قشر جلوی مغز و هیپوکامپ مغز افراد افسرده از طریق فعال سازی PGC-1 α بهبود بخشد (۴۲).

۳.۲. ایریسین و پلاستیسته سیناپسی

مطالعات اخیر نشان می دهد که ایریسین می تواند ترشح BDNF در ناحیه تگمنتال شکمی، ناحیه هیپوکامپ و مدار لیمبیک را افزایش دهد (۳۸، ۴۳-۴۵). این نواحی در سیستم پاداش، سیستم یادگیری، خلق و خو و انگیزه نقش دارند. ناحیه تگمنتال شکمی، محور شکمی-مخطط، شکنج دندانه دار و هیپوکامپ نواحی هدف مهم در اختلال افسردگی اساسی و اضطراب هستند (۴۶-۴۸). با توجه به اینکه ایریسین بیان BDNF را در نواحی مختلف مغز مانند هیپوکامپ افزایش می دهد، ایریسین ممکن است با افزایش ترشح BDNF نقش کلیدی در تعدیل علائم افسردگی داشته باشد. نقش BDNF در افسردگی بسیار مطالعه شده است. BDNF با اتصال به گیرنده تروپومیزین گیرنده کیناز B (TrkB) فعالیت و پلاریزاسیون میکروگلیا را تنظیم و تأثیرات ضد التهابی اعمال می کند (۴۹). BDNF سیگنال های التهابی مانند کیناز تنظیم شده با سیگنال خارج سلولی، تقویت کننده زنجیره سیک فاکتور هسته ای کاپا سلول های B فعال، p38 و کیناز N ترمینال c-Jun را کنترل می کند (۵۰-۵۲) و سیگنال های مرتبط با عملکرد حافظه از جمله گلیکوژن را سنتاز کیناز ۳ و پروتئین اتصال دهنده به عنصر cAMP را تقویت می کند (۵۳). برخی از مطالعات نشان دادند که BDNF یک نشانگر حیاتی در اختلالات افسردگی اساسی است (۵۴) و سطح BDNF در سرم همبستگی منفی با نمره افسردگی دارد (۵۵، ۵۶). BDNF در حین ورزش ترشح می شود و از نورون ها و گلیا در برابر آسیب مغزی محافظت می کند (۱۷). علاوه بر این، ترشح BDNF با بیان FNDC5/ایریسین در هیپوکامپ مغز مرتبط است (۱۵، ۱۷). افزایش بیان FNDC5/ایریسین در هیپوکامپ مغز باعث افزایش فعال شدن BDNF و اثرات محافظتی عصبی بعدی می شود (۱۷). یک مطالعه نشان داد که

تو^۲ و همکارانش در سال ۲۰۱۸ سطح ایریسن را در سرم و بررسی ارتباط آن با افسردگی پس از سکتة مغزی (PSD) در یک مطالعه پیگیری ۶ ماهه در بیماران چینی با اولین سکتة مغزی ایسکمیک حاد (AIS) بررسی کردند. در این مطالعه، توزیع افسردگی در چارک‌های ایریسن بین ۴۹.۸ درصد (چارک اول) و ۹۰.۹ درصد (چارک چهارم) متغیر بود. در بیماران مبتلا به افسردگی، سطح ایریسن سرم در مقایسه با بیماران بدون افسردگی کمتر بود. در یک مدل چندمتغیره با استفاده از چارک اول (Q1) ایریسن در مقابل Q2-4 همراه با متغیرهای بالینی، نشانگر اطلاعات پیش‌بینی‌کننده و افزایش خطر PSD را تا ۷۵ درصد نشان داد. داده‌ها نشان می‌دهد که کاهش سطح سرمی ایریسن نشانگرهای بیولوژیکی قوی خطر ابتلا به PSD حتی پس از تنظیم توسط متغیرها است. ارزیابی^۳ و همکارانش در سال ۲۰۲۰ سطح ایریسن را در سه گروه کنترل، افراد مبتلا به افسردگی ماژور و افراد مبتلا به دوقطبی که افسرده هستند بررسی کردند. در این مطالعه از مقیاس همیلتون برای درجه‌بندی شدت افسردگی استفاده گردید. نتایج مطالعات آن‌ها نشان داد که بین این سه گروه از نظر سطح ایریسن، تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. لیکن سطح ایریسن در گروه بیماران با طول مدت بیماری و تعداد رخدادهای افسردگی ارتباط منفی و معنی‌دار داشت (۶۶). هم-چنین هافمن^۴ و همکارانش در سال ۲۰۱۶ با مطالعه بر روی ۹۸ زن چاق گزارش کردند که ارتباط معنی‌دار بین سطح ایریسن پلاسما و افسردگی وجود ندارد (۶۷). هم‌چنین آن‌ها گزارش کردند که بین استرس ادراک‌شده و اضطراب و سطح پلاسمایی ایریسن ارتباط معنی‌داری وجود ندارد (۶۷). موچر^۵ و همکاران در سال ۲۰۲۱ در مطالعه موردی-شاهدی که بر روی ۵۵ ورزشکار و ۵۷ فرد کنترل انجام دادند سطح ایریسن را با افسردگی در ورزشکاران مسن بررسی کردند. آن‌ها گزارش کردند که سطح ایریسن در ورزشکاران مسن با سن ارتباط معنی‌داری ندارد اما سطح پلاسمایی ایریسن با افسردگی خفیف و ضایعات ماده سفید درجه پایین در مغز رابطه معکوس دارد (۶۸).

۴. بحث و نتیجه‌گیری

تاکنون برخی از مطالعات به بررسی ارتباط بین ایریسن و افسردگی پرداخته‌اند. لیکن این مطالعه نخستین مطالعه‌ای

FNDC5 در قشر جلوی مغزی MDD هم با و هم بدون صفات روان‌پریشی کاهش پیدا می‌کند. همچنین نشان دادند که القای رفتار افسردگی مانند در موش‌های نر توسط لیپوپولی ساکارید بیان FNDC5 را در قشر پیشانی کاهش می‌دهد اما در هیپوکامپ تأثیری ندارد. برعکس، تجویز مزمن کورتیکوسترون بیان FNDC5 را در قشر فرونتال افزایش می‌دهد اما در هیپوکامپ تأثیری ندارد. انزوای اجتماعی در موش منجر به تغییر بیان FNDC5 در قشر فرونتال یا هیپوکامپ نشد. در نهایت، فلوکستین، اما نه سایر داروهای ضدافسردگی، بیان ژن FNDC5 را در قشر فرونتال موش افزایش داد. نتایج نشان‌دهنده مدولاسیون خاص منطقه‌ای FNDC5 در رفتار افسردگی مانند و توسط داروی ضدافسردگی در موش‌ها است. آن‌ها پیشنهاد کردند نتایج مربوط به کاهش بیان قشر جلوی مغز FNDC5 در افراد MDD با نتایج در موش‌ها متفاوت است و اهمیت تفسیر دقیق مشاهدات در موش‌ها را برجسته می‌کند. کاهش FNDC5 mRNA نشان می‌دهد که کاهش FNDC5/ایریسن مرکزی می‌تواند یک مکانیسم پاتولوژیک برای MDD باشد (۶۰). در مطالعه هو^۱ و همکارانش در سال ۲۰۲۰ بر روی موش‌هایی که در معرض پروپوفول قرار گرفته بودند نشان داد که ایریسن رفتار شبه‌افسردگی را در موش‌هایی که در معرض پروپوفول قرار داشتند، کاهش می‌دهد. از مرگ سلول‌های عصبی ناشی از پروپوفول در کشت‌های اولیه جلوگیری می‌کند، از آزادسازی سیتوکین‌ها از آستروسیت‌های در معرض پروپوفول جلوگیری می‌کند (۶۱).

۴.۳. مطالعات انسانی

مطالعات صورت‌گرفته، کاهش ایریسن پلاسما را در بیماران مبتلا به افسردگی پس از سکتة مغزی (۶۲) یا بیماری عروق کرونر قلب (۶۳) نشان داده است. این ارتباط در زنان چاق مبتلا به افسردگی مشاهده نشد (۶۴). ایریسن پلاسما ممکن است تحت تنظیم پیچیده‌ای توسط چندین بافت و حالت‌های متابولیکی قرار گیرد. شواهد اخیر نشان می‌دهد که ایریسن محیطی از سد خونی مغزی عبور می‌کند و به مناطق مغز مرتبط با شناخت می‌رسد (۶۵). اینکه آیا سطوح ایریسن خون با افسردگی در غیاب بیماری‌های همراه در انسان تغییر می‌کند و پیچیدگی‌های انتقال ایریسن پلاسما به مغز ناشناخته باقی مانده است.

مورد بررسی قرار دهند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از کلیه افرادی که با همکاری خود، اجرای این پژوهش را امکان‌پذیر کردند، سپاسگزارند.

ملاحظات اخلاقی

در این مقاله مروری، کلیه ملاحظات اخلاقی در خصوص جستجوی مقالات و نگارش نتایج تحقیق انجام شده است.

سهم نویسندگان

همه نویسندگان در طراحی مطالعه و اجرای آن نقش داشتند. همه نویسندگان با تأیید مطالب نهایی مطالعه، صحت آن را تأیید می‌کنند.

حمایت مالی

برای انجام این مطالعه هیچ‌گونه کمک مالی از هیچ مرکز دولتی دریافت نشده است.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ نوع تضاد منافی را اعلام نمی‌کنند.

است که به بررسی همه‌جانبه ارتباط بین افسردگی و ایرینین پرداخته است. همچنین مسیرهای مولکولی مرتبط با ایرینین در این مطالعه بررسی شده‌اند. نتایج مطالعات موجود که در این مطالعه بررسی شدند نشان می‌دهد می‌توان از پتانسیل‌های درمانی ایرینین در تحقیقات آینده استفاده کرد. همچنین نتایج مطالعات انسانی، یافته‌های موجود در ارتباط با ایرینین و افسردگی در مدل‌های کشت سلول و مدل‌های حیوانی را تأیید می‌کنند. مکانیسم‌های مختلفی می‌توانند تأثیرات مفید ایرینین را بر افسردگی وساطت کنند. تأثیرات ایرینین ممکن است از طریق تغییر مسیرهای مرتبط با متابولیسم گلوکز نظیر مسیر گلیکولیز و چرخه کربس، بهبود متابولیسم گلیکوژن یا اصلاح فرایند تولید ATP در سلول‌های آستروسیت القا شوند. دومین مسیر که ارتباط بین ایرینین و افسردگی را توجیه می‌کند تأثیر ایرینین بر مسیر PGC-1 α و بیان ژن FNDC5 است که سبب تقویت مسیر BDNF می‌گردد. BDNF می‌تواند از طریق تأثیرات محافظتی خود بر سلول‌های نورون، تأثیرات مفید ایرینین بر افسردگی را وساطت کند لیکن باید در نظر داشت که ممکن است طول مدت بیماری در بررسی سطح ایرینین در بیماران مبتلا به افسردگی مؤثر باشد. در واقع ممکن است با پیشرفت بیماری، سطح ایرینین در بیماران کاهش یابد و در مراحل اولیه کاهش سطح ایرینین چندان معنی‌دار نباشد. با این وجود، مطالعات بیشتری مورد نیاز است تا تأثیرات ایرینین را در انسان‌ها از طریق مطالعات آینده‌نگر

References

- [1]. Bromet E, Andrade L, Hwang I, Sampson N, Alonso J, De Girolamo G. others.(2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. BMC Medicine.9(1):90. DOI: 10.1186/1741-7015-9-90
- [2]. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. Nature reviews Disease primers. 2016;2(1):1-20. Doi: 10.1038/nrdp.2016.65 .
- [3]. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. The lancet. 2013;382(9904):1575-86. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)61611-6 .
- [4]. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16065. Doi: 10.1038/nrdp.2016.65.
- [5]. De Felice FG, Gonçalves RA, Ferreira ST. Impaired insulin signalling and allostatic load in Alzheimer disease. Nat Rev Neurosci. 2022;23(4):215-30. Doi: 10.1038/s41583-022-00558-9.
- [6]. Selles MC, Oliveira MM, Ferreira ST. Brain Inflammation Connects Cognitive and Non-Cognitive Symptoms in Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2018;64(s1):S313-s27. Doi: 10.3233/JAD-179925.
- [7]. Jo D, Song J. Irisin acts via the PGC-1 α and BDNF pathway to improve depression-like behavior. Clinical Nutrition Research. 2021;10(4):292. Doi: 10.7762/cnr.2021.10.4.292.
- [8]. Wrann C, White J, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α . FNDC5 Pathway Cell Metab. 2013;18:649659. doi: 10.1016/j.cmet.2013.09.008.
- [9]. Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos II, et al. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014;99(11):E2154-E61 Doi: 10.1210/jc.2014-1437.
- [10]. Elsen M, Raschke S, Eckel J. Browning of white fat: does irisin play a role in humans. J endocrinol. 2014;222(1):R25-38. Doi: 10.1530/JOE-14-0189
- [11]. Phillips C, Baktir MA, Srivatsan M, Salehi A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. Frontiers in cellular neuroscience. 2014;8:170. Doi: 10.3389/fncel.2014.00170

- [12]. Xia D-Y, Huang X, Bi C-F, Mao L-L, Peng L-J, Qian H-R. PGC-1 α or FNDC5 is involved in modulating the effects of A β 1-42 oligomers on suppressing the expression of BDNF, a beneficial factor for inhibiting neuronal apoptosis, A β deposition and cognitive decline of APP/PS1 Tg mice. *Frontiers in aging neuroscience*. 2017;9:65. Doi: 10.3389/fnagi.2017.00065.
- [13]. Wang K, Li H, Wang H, Wang J-h, Song F, Sun Y. Irisin exerts neuroprotective effects on cultured neurons by regulating astrocytes. *Mediators of inflammation*. 2018;2018. Doi: 10.1155/2018/9070341.
- [14]. Kempuraj D, Thangavel R, Natteru P, Selvakumar G, Saeed D, Zahoor H, et al. Neuroinflammation induces neurodegeneration. *Journal of neurology, neurosurgery and spine*. 2016;1(1). PMID: PMC5260818
- [15]. Dun SL, Lyu R-M, Chen Y-H, Chang J-K, Luo JJ, Dun NJ. Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience*. 2013;240:155-62. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.02.050
- [16]. Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, Tripathi G, Voyias PD, James S, et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2014;306(5):E512-E8. Doi: 10.1152/ajpendo.00308.2013
- [17]. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell metabolism*. 2013;18(5):649-59. Doi: 10.1016/j.cmet.2013.09.008
- [18]. Park DI, Novak B, Yan Y, Kaya ME, Turck CW. Paroxetine binding and activation of phosphofructokinase implicates energy metabolism in antidepressant mode of action. *Journal of Psychiatric Research*. 2020;129:8-14. Doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.05.033
- [19]. Jiang H, Niu F, Zheng Y, Xu Y. CART mitigates oxidative stress and DNA damage in memory deficits of APP/PS1 mice via upregulating β -amyloid metabolism-associated enzymes. *Molecular Medicine Reports*. 2021;23(4):1-12. Doi: 10.3892/mmr.2021.11919
- [20]. Park DI, Novak B, Yan Y, Kaya ME, Turck CW. Paroxetine binding and activation of phosphofructokinase implicates energy metabolism in antidepressant mode of action. *J Psychiatr Res*. 2020;129:8-14. Doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.05.033.
- [21]. Chan SY, Probert F, Radford-Smith DE, Hebert JC, Claridge TD, Anthony DC, Burnet PW. Post-inflammatory behavioural despair in male mice is associated with reduced cortical glutamate-glutamine ratios, and circulating lipid and energy metabolites. *Scientific Reports*. 2020;10(1):16857. Doi: 10.1038/s41598-020-74008-w.
- [22]. Nasca C, Dobbin J, Bigio B, Watson K, de Angelis P, Kautz M, et al. Insulin receptor substrate in brain-enriched exosomes in subjects with major depression: on the path of creation of biosignatures of central insulin resistance. *Molecular psychiatry*. 2021;26(9):5140-9. Doi: 10.1038/s41380-020-0804-7.
- [23]. Rezin GT, Amboni G, Zugno AI, Quevedo J, Streck EL. Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders. *Neurochemical research*. 2009;34:1021-9. Doi: 10.1007/s11064-008-9865-8
- [24]. Videbech P. PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2000;101(1):11-20. Doi: 10.1034/j.1600-0447.2000.101001011.x.
- [25]. Chen J-J, Xie J, Li W-W, Bai S-J, Wang W, Zheng P, Xie P. Age-specific urinary metabolite signatures and functions in patients with major depressive disorder. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(17):6626. Doi: 10.18632/aging.102133
- [26]. Obel LF, Müller MS, Walls AB, Sickmann HM, Bak LK, Waagepetersen HS, Schousboe A. Brain glycogen – new perspectives on its metabolic function and regulation at the subcellular level. *Frontiers in neuroenergetics*. 2012;4:3. Doi: 10.3389/fnene.2012.00003
- [27]. Bélanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell metabolism*. 2011;14(6):724-38. Doi: 10.1016/j.cmet.2011.08.016.
- [28]. Bekkbat M, Treadway MT, Goldsmith DR, Woolwine BJ, Haroon E, Miller AH, Felger JC. Gene signatures in peripheral blood immune cells related to insulin resistance and low tyrosine metabolism define a sub-type of depression with high CRP and anhedonia. *Brain, behavior, and immunity*. 2020;88:161-5. Doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.015.
- [29]. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *Journal of affective disorders*. 2012;142:S8-S21. Doi: 10.1016/S0165-0327(12)70004-6
- [30]. Demyttenaere K, De Fruyt J, Stahl SM. The many faces of fatigue in major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2005;8(1):93-105. Doi: 10.1017/S1461145704004729.
- [31]. Cao X, Li L-P, Wang Q, Wu Q, Hu H-H, Zhang M, et al. Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors. *Nature medicine*. 2013;19(6):773-7. Doi: 10.1038/nm.3162.
- [32]. Allaman I, Bélanger M, Magistretti PJ. Astrocyte-neuron metabolic relationships: for better and for worse. *Trends in neurosciences*. 2011;34(2):76-87. Doi: 10.1016/j.tins.2010.12.001..
- [33]. Madrigal JL, Olivenza R, Moro MA, Lizasoain I, Lorenzo P, Rodrigo J, Leza JC. Glutathione depletion, lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction are induced by chronic stress in rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 2001;24(4):420-9. Doi: 10.1016/S0893-133X(00)00208-6
- [34]. Wang L, Song J, Wang C, Lin P, Liang K, Sun Y, et al. Circulating levels of betatrophin and irisin are not associated with pancreatic β -cell function in previously diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *Journal of diabetes research*. 2016;2016 Doi: 10.1155/2016/2616539.
- [35]. Spiegelman BM, editor Transcriptional control of mitochondrial energy metabolism through the PGC1 coactivators. *Mitochondrial Biology: New Perspectives: Novartis Foundation Symposium 287*; 2007: Wiley Online Library. Doi: 10.1152/ajpendo.00666.2007
- [36]. Leick L, Wojtaszewski JF, Johansen ST, Kiilerich K, Comes G, Hellsten Y, et al. PGC-1 α is not mandatory for exercise- and training-induced adaptive gene responses in mouse skeletal muscle. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*. 2008;294(2):E463-E74.
- [37]. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(10):7153-64. Doi: 10.1074/jbc.M109.053942
- [38]. Zsuga J, Tajti G, Papp C, Juhasz B, Gesztelyi R. FNDC5/irisin, a molecular target for boosting reward-related learning and motivation. *Medical Hypotheses*. 2016;90:23-8. Doi: 10.1016/j.mehy.2016.02.020
- [39]. Carvalho AF, Rocha DQ, McIntyre RS, Mesquita LM, Koehler CA, Hyphantis TN, et al. Adipokines as emerging depression biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric research*. 2014;59:28-37. Doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.08.002.
- [40]. Wang S, Pan J. Irisin ameliorates depressive-like behaviors in rats by regulating energy metabolism. *Biochemical and biophysical research communications*. 2016;474(1):22-8. Doi: 10.1016/j.bbrc.2016.04.047.
- [41]. Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. Exercise as a treatment for depression: a meta-

- analysis adjusting for publication bias. *Journal of psychiatric research*. 2016;77:42-51. Doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.02.023
- [42]. Siteneski A, Cunha MP, Lieberknecht V, Pazini FL, Gruhn K, Brocardo PS, Rodrigues ALS. Central irisin administration affords antidepressant-like effect and modulates neuroplasticity-related genes in the hippocampus and prefrontal cortex of mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018;84:294-303. Doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.03.004.
- [43]. Maia TV. Reinforcement learning, conditioning, and the brain: Successes and challenges. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2009;9(4):343-64. Doi: 10.3758/CABN.9.4.343
- [44]. Yan Q-S, Feng M-J, Yan S-E. Different expression of brain-derived neurotrophic factor in the nucleus accumbens of alcohol-preferring (P) and nonpreferring (NP) rats. *Brain research*. 2005;1035(2):215-8. Doi: 10.1016/j.brainres.2004.12.039.
- [45]. Zsuga J, Biro K, Papp C, Tajti G, Gesztelyi R. The "proactive" model of learning: Integrative framework for model-free and model-based reinforcement learning utilizing the associative learning-based proactive brain concept. *Behavioral Neuroscience*. 2016;130(1):6. Doi: 10.1037/bne0000116.
- [46]. Ieraci A, Madaio AI, Mallei A, Lee FS, Popoli M. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met human polymorphism impairs the beneficial exercise-induced neurobiological changes in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(13):3070-9. Doi: 10.1038/npp.2016.120
- [47]. Nestler EJ, Carlezon Jr WA. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biological psychiatry*. 2006;59(12):1151-9. Doi: 10.1016/j.biopsych.2005.09.018
- [48]. Huys QJ, Pizzagalli DA, Bogdan R, Dayan P. Mapping anhedonia onto reinforcement learning: a behavioural meta-analysis. *Biol Mood Anxiety Disord*. 2013;3(1):12. Doi: 10.1186/2045-5380-3-12
- [49]. Qin L, Bouchard R, Pugazhenth S. Regulation of cyclic AMP response element-binding protein during neuroglial interactions. *J Neurochem*. 2016;136(5):918-30. Doi: 10.1111/jnc.13497. Epub 2016 Jan 11
- [50]. Suri D, Vaidya VA. Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: relevance to hippocampal structural and functional plasticity. *Neuroscience*. 2013;239:196-213. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.08.065
- [51]. Jeanneteau F, Deinhardt K, Miyoshi G, Bennett AM, Chao MV. The MAP kinase phosphatase MKP-1 regulates BDNF-induced axon branching. *Nat Neurosci*. 2010;13(11):1373-9. Doi: 10.1038/nn.2655. Epub 2010 Oct 10
- [52]. Dong Y, Pu K, Duan W, Chen H, Chen L, Wang Y. Involvement of Akt/CREB signaling pathways in the protective effect of EPA against interleukin-1 β -induced cytotoxicity and BDNF down-regulation in cultured rat hippocampal neurons. *BMC Neurosci*. 2018;19(1):52. Doi: 10.1186/s12868-018-0455-7.
- [53]. Li X, Jope RS. Is glycogen synthase kinase-3 a central modulator in mood regulation? *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(11):2143-54. Doi: 10.1038/npp.2010.105. Epub 2010 Jul 28.
- [54]. Ihara K, Yoshida H, Jones PB, Hashizume M, Suzuki Y, Ishijima H, et al. Serum BDNF levels before and after the development of mood disorders: a case-control study in a population cohort. *Transl Psychiatry*. 2016;6(4):e782. Doi: 10.1038/tp.2016.47.
- [55]. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008;11(8):1169-80. Doi: 10.1017/S1461145708009309. Epub 2008 Aug 28.
- [56]. Kheirouri S, Noorazar SG, Alizadeh M, Dana-Alamdari L. Elevated brain-derived neurotrophic factor correlates negatively with severity and duration of major depressive episodes. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 2016;29(1):24-31. Doi: 10.1097/WNN.000000000000089
- [57]. Babaei A, Nourshahi M, Fani M, Entezari Z, Jameie SB, Haghparast A. The effectiveness of continuous and interval exercise preconditioning against chronic unpredictable stress: Involvement of hippocampal PGC-1 α /FND5/BDNF pathway. *J Psychiatr Res*. 2021;136:173-83. Doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.02.006. Epub 2021 Feb 13
- [58]. Wu Y, Sun F, Guo Y, Zhang Y, Li L, Dang R, Jiang P. Curcumin Relieves Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Depression-Like Behavior through the PGC-1 α /FND5/BDNF Pathway. *Behav Neurol*. 2021;2021:2630445 Doi: 10.1155/2021/2630445. eCollection 2021.
- [59]. Siteneski A, Cunha MP, Lieberknecht V, Pazini FL, Gruhn K, Brocardo PS, Rodrigues ALS. Central irisin administration affords antidepressant-like effect and modulates neuroplasticity-related genes in the hippocampus and prefrontal cortex of mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;84(Pt A):294-303. Doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.03.004. Epub 2018 Mar 7.
- [60]. Lima-Filho R, Fortuna JS, Cozachenko D, Isaac AR, Lyra ESN, Saldanha A, et al. Brain FND5/Irisin Expression in Patients and Mouse Models of Major Depression. *eNeuro*. 2023;10(2). Doi: 10.1523/ENEURO.0256-22.2023
- [61]. Hou Z, Zhang J, Yu K, Song F. Irisin ameliorates the postoperative depressive-like behavior by reducing the surface expression of epidermal growth factor receptor in mice. *Neurochemistry International*. 2020;135:104705.. Doi: 10.1016/j.neuint.2020.104705. Epub 2020 Feb 8.
- [62]. Tu WJ, Qiu HC, Liu Q, Li X, Zhao JZ, Zeng X. Decreased level of irisin, a skeletal muscle cell-derived myokine, is associated with post-stroke depression in the ischemic stroke population. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):133. DOI: 10.1186/s12974-018-1177-6
- [63]. Han W, Zhang C, Wang H, Yang M, Guo Y, Li G, et al. Alterations of irisin, adropin, preptin and BDNF concentrations in coronary heart disease patients comorbid with depression. *Ann Transl Med*. 2019;7(14):298. Doi: 10.21037/atm.2019.05.77.
- [64]. Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Obbarius A, Rose M, Klapp BF, Stengel A. The exercise-induced myokine irisin does not show an association with depressiveness, anxiety and perceived stress in obese women. *J Physiol Pharmacol*. 2016;67(2):195-203. PMID: 27226179
- [65]. Islam MR, Valaris S, Young MF, Haley EB, Luo R, Bond SF, et al. Exercise hormone irisin is a critical regulator of cognitive function. *Nat Metab*. 2021;3(8):1058-70. Doi: 10.1038/s42255-021-00438-z. Epub 2021 Aug 20
- [66]. Erzini G, Yüksel RN, Usta MB, Topcuoğlu C, Örsel S. Assessment of irisin levels in patients with bipolar depression and unipolar depression. *Annals of Clinical and Analytical Medicine*. 2020;27:7-4.
- [67]. Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Obbarius A, Rose M, Klapp BF, Stengel A. The exercise-induced myokine irisin does not show an association with depressiveness, anxiety and perceived stress in obese PMID: 27226179
- [68]. Mucher P, Batmyagmar D, Perkmann T, Repl M, Radakovics A, Ponocny - Seliger E, et al. Basal myokine levels are associated with quality of life and depressed mood in older adults. *Psychophysiology*. 2021;58(5):e13799. Doi: 10.1111/psyp.13799. Epub 2021 Mar 2