

The role of myokine Irisin on bone metabolism

Jin-Wook Lee*, Chan-Yang Kim**

Abstract

Several studies have recently demonstrated that skeletal muscle is an endocrine organ releasing and expressing myokines acting in an endocrine or paracrine manner. Irisin is a hormone-like myokine induced after physical exercise by muscle fibers. It was primarily recognized as a molecule able to advance the “browning response” in white adipose tissue, however, it has been recently identified that irisin also has a fundamental role in the control of bone mass. We study evidence for its possible skeletal effects, including the fundamental role that irisin is involved in the control of bone mass, with beneficial effects on geometry and cortical mineral density. As loss of muscle mass and bone density occurs with immobility, metabolic disease and aging, future studies researching the efficacy of irisin in reversing muscle wasting and restoring bone would be important to proving irisin as a molecule that combines helpful effects for treating muscular atrophy and osteoporosis in elderly people.

▶ Keyword: Irisin, bone metabolism, osteocyte, osteoblast, osteoclast

I. Introduction

골다공증(osteoporosis)은 낮은 골 질량을 특징으로 동화작용 호르몬의 감소와 염증반응 호르몬 등의 증가에 의해 점진적 근육감소 및 신체기능 저하가 나타나 쉽게 골절을 일으키는 질환이며[1], 규칙적인 신체활동이 노화와 관련된 근감소증(sarcopenia) 및 골다공증 등 골 건강을 개선하는데 중요한 역할을 한다[2,3].

뼈는 근 수축 및 중력부하에 의해 발생하는 기계적 힘의 결과로 뼈에 인접한 연부조직에 의해 영향을 받는데 골밀도와 체질량 사이의 양의 상관관계를 밝힌 연구와[4], 테니스 선수들의 우세 손이 비 우세손 보다 골 질량이 높다는 연구가[5] 이와 같은 주장들을 뒷받침하고 있다.

근육과 뼈는 해부학적 관련성과 기계적 상호작용뿐만 아니라 인체의 생리적 측면에서도 근거리분비 및 내분비신호를 통해 서로 상호작용을 나타낸다[6,7]. 뼈의 기계 수용기라고도 하는 골세포(osteocyte)는 이러한 기계적 자극에 반응하는 세포로 부하에 대한 신호를 전달해 골아세포(osteoblast)와 파골세포(osteoclast)를 유도하는 호르몬을 분비한다[8,9]. 이러한

세포역학신호변환 이론(mechano-transduction theory)은 뼈와 근육사이에서 매우 중요한 상호작용 효과를 설명 할 수 있다. 그러나 이러한 이론만으로는 근육과 뼈와의 관계를 완전하게 설명할 수 없으며 골격근이 내분비기관으로써 골 조직에 영향을 주는 마이오카인 생성과 분비를 통해 그 역할을 할 것으로 보고하고 있다[10,11].

선행연구들에 의하면 골유래 인자인 osteocalcin, IGF-1, Prostaglandin E2, FGF-23등이 양성반응을 나타냄으로써 골격근에 영향을 미치는 것으로 보고되는데[12] 근육에서 분비되는 IL-6, IL-8, IL-15와 같은 인터루킨이 간접적으로 영향을 미치고 아이리신(irisin) 같은 마이오카인들은 직접적으로 뼈에 영향을 준다고 알려져 있다[13,14,15].

마이오카인(myokine)은 근수축시 근육에서 분비되어 주변의 지방조직, 간, 췌장, 뼈 등에 영향을 주며[16] IL-6, FGF21, myostatin과 같은 마이오카인이 자가분비와 근거리분비 방법으로 뼈와 근육을 연결하는 네트워크 역할을 하는 것으로 보고하고 있다[17-20]. 이렇듯 근육과 뼈의 질량과 구조는

• First Author: Jin-Wook Lee, Corresponding Author: Chan-Yang Kim

*Jin-Wook Lee (rugby14@hanmail.net), Dept. of Exercise Prescription Rehabilitation, Dankook University

**Chan-Yang Kim (chanyang.kim86@gmail.com), graduate school, Dankook University

• Received: 2019. 05. 30, Revised: 2019. 08. 13, Accepted: 2019. 08. 14.

서로 밀접한 관계를 갖고 있어 “뼈-근육 단위”의 개념에 대한 관심이 집중되고 있다.

새롭게 증명되어지고 있는 마이오카인 중 하나인 아이리신은 운동에 대한 반응으로 근육에서 분비되는 대사질환을 치료하는 타겟 인자로 운동 중 에너지대사 조절기전인 PGC-1 α 의 증식으로 FNDC5 단백질을 자극하여 분비된다[13]. Colaianni et al. [14]의 연구에서 아이리신이 골조직을 직접 표적으로 하고 골대사 과정 중 골수 간질세포 및 뼈를 형성하는 골아세포 분화를 향상시킨다고 하였으며, 낮은 용량의 아이리신을 투여 할 경우 골 구조, 강도 및 골밀도를 개선 할 수 있다는 결과를 발표했다. 더욱이 골 재형성(bone-remodeling) 과정에서의 아이리신 수용체가 최근 밝혀지면[21] 골대사 과정에서의 아이리신 역할에 대한 관심이 높아지고 있다.

따라서 이 논문에서는 마이오카인 아이리신에 대해서 소개하고 지금까지 밝혀진 연구결과들을 통해 골대사 과정에서의 아이리신의 역할과 기전들에 대하여 고찰하고자 한다.

II. Preliminaries

1. The Myokine Irisin

아이리신은 다양한 운동의 형태로 골격근에서 순환계로 분비되는 마이오카인 호르몬으로 PGC-1 α 의 발현을 유도한 후 AMPK 활성화 및 FNDC5 생산을 유도하여 절단 후 아이리신을 분비한다[13].

운동으로 인한 골격근의 수축은 운동신경(motor neuron)을 자극해 Ca²⁺을 증가시켜 Calcineurin 과 CaMKs(calcium/calmodulin-dependent protein kinases)를 유도하고, CREB, NFAT, MEF2C 및 MEF2D를 포함한 여러 전사조절인자와 보조 활성화인자의 인산화상태를 변화시킨다 <Fig. 1>[22]. 이는 PGC-1 α 의 일시적 증가를 유도하며 꾸준한 운동을 적용 할 경우 지속적인 PGC-1 α 의 증가를 유도해 지속적으로 아이리신이 분비된다고 보고하고 있다[23].

PGC-1 α 는 골격근, 갈색 지방조직 및 심장과 같은 미토콘드리아가 풍부한 조직에서 주로 발현되어 지방산 산화를 촉진하고 미토콘드리아 생·합성을 자극하여 에너지 항상성에 중요한 전사프로그램을 조절하는데<Fig. 1>[24], 이와 같은 근거들을 바탕으로 아이리신이 인슐린 감수성 및 신호전달과 같은 다양한 대사 매개 변수를 향상시키고 백색지방세포의 갈변화 반응을 촉진 하며 미토콘드리아의 밀도 증가, 혈관생성(angiogenesis), 근섬유 변환(muscle fiber-type switching)을 특징으로 하는 UCP-1(uncoupling protein-1) 발현에 따른 더 높은 에너지 소비와 글루코스 항상성의 향상을 가져온다고 밝히고 있다[13]. Vaughan et al.[25]의 연구에 의하면 r-아이리신을 쥐에게 24시간동안 처리 한 결과 PGC-1 α , NRF1 및 TFAM의 발현을 유의하게 증가시켜 미토콘드리아 함량과 산소

소비를 증가시켰으며, Zhang et al.[26]의 연구 또한 r-아이리신을 정상 및 비만 쥐에게 3500 μ g/kg 2주간 매일 투여 한 결과 백색지방의 갈변화와 UCP-1의 발현증가를 확인해 체중감소 및 글루코스 항상성이 개선되었음을 관찰하였다.

아이리신의 이러한 역할은 제2형 당뇨병(T2DM)과 같은 비만 및 대사성질환에 대한 치료제로써 잠재적인 역할을 할 수 있을 것으로 사료된다.

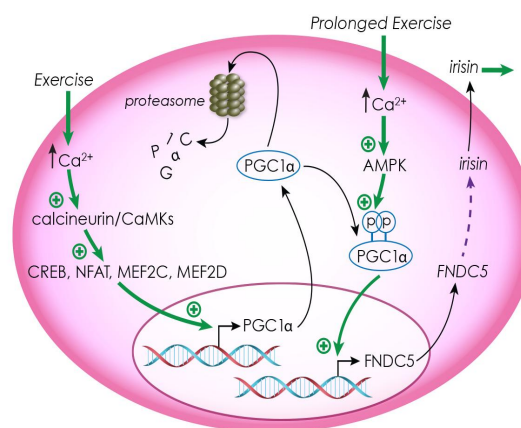


Fig. 1. Mechanism for synthesis and secretion of irisin[24].

2. Irisin and the Bone

골 대사 과정에 영향을 주는 아이리신은 피질골 질량 향상의 결과로 골 감소에 긍정적인 영향을 미친다[27]. Colaianni et al, [14]의 동물실험을 통해 MC3T3-E1 세포에서 Wnt/ β -catenin signaling을 활성화로 골아세포 분화가 증가되었음을 증명하였으며, 이후 쥐에게 주 100 μ g kg⁻¹ 용량의 아이리신을 주입한 결과 피질골의 향상과 골 강도가 향상되었음을 보고했다[15]. 특히 Wnt/ β -catenin pathway의 억제자 역할을 하는 sclerostin[28]이 아이리신 처리 후 감소가 되었음을 관찰했다[15].

골아세포 분화에 대한 아이리신의 작용은 Erk(extracellular signal-regulated kinase) 인산화가 일어남으로써 골아세포에 대한 아이리신이 수용체 매개 됨이 확인 되고 골 세포 배양을 통해 r-아이리신의 적용이 ALP(Alkaline Phosphatase)의 수와 nodules of mineralized matrix 증가를 통해 골아세포 분화를 확인하였으며, 특히 분화를 매개하는데 있어 중요한 역할을 하는 Atf4 m-RNA의 상향조절과 밀접한 관련성을 나타내었다[4]. 추가로 48시간 더 배양 후 골아세포의 분화에 중요하게 관여하는 Runx2와 Osterix mRNA 와 Wnt signaling과 관련된 LRP5, β -catenin이 함께 상향 조절되었음을 밝혀 아이리신의 골 대사에 대한 작용을 입증하였다. 또한 Qiao et al, [29]의 연구에서도 아이리신이 p38 MAPK(mitogen-activated protein kinase)와 Erk의 활성화를 통해 배양된 골아세포에서 증식, 분화, 알칼라인 포스파타아제 활성화 및 무기화작용을 촉진시키는 것을 밝혔다. 이와 관련해 사람을 대상으로 한 연구에서는 폐경 후 여성을

대상으로 골다공증성 골절과 혈중 아이리신 수치의 상관관계를 분석한 결과 서로 부적 상관관계가 있음을 밝혔고[30], 운동선수과 비 운동선수의 아이리신과 골밀도의 상관관계 분석 결과 운동선수의 골밀도와 아이리신에서 양의 상관관계를 보였다[31]. 또한 축구 선수들의 혈중 아이리신과 골밀도에서도 양의 상관관계를 보고해[32] 아이리신이 사람의 생체 내 골 피질과 구조개선에 긍정적인 역할을 할 것으로 보고 있다.

최근 kim et al. [21]의 연구를 통해 아이리신의 $\alpha V/\beta 5$ integrins 수용체가 새롭게 발견되면서 아이리신이 골 대사과정에서의 골 재형성(bone-remodeling)의 시작과 골 흡수에 중요한 역할을 할 것으로 보고되고 있다. 이러한 선행연구를 바탕으로 운동에 의해 유도되는 아이리신은 골아세포와 과골세포의 항상성을 조절과 골 조직의 주요 표적 작용으로 골 재형성(bone-remodeling)에 중요한 역할을 할 것으로 사료된다<Fig. 2>[33].

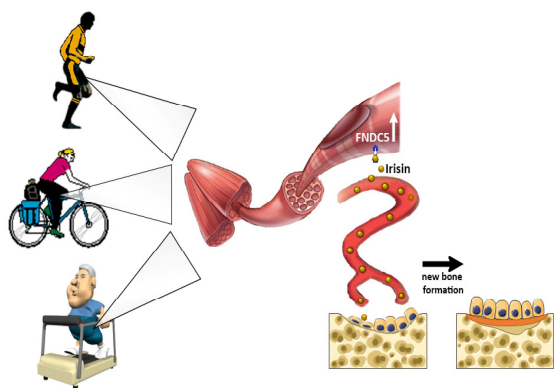


Fig. 2. The myokine Irisin, produced by skeletal muscle and released in to the circulation during physical activity, stimulates new bone formation[33].

3. Analysis of Preceding Studies on irisin and bone metabolism

Colainni et al. [15]의 연구에 따르면 재조합된 아이리신을 쥐에게 투여한 결과 bone mass, geometric biomechanical properties가 기계적 부하를 적용한 쥐 보다 더 증가되었음을 관찰했으며, 2017년 colainni et al. [27]의 후속 연구 자료에 의하면 일정기간 unloading한 쥐에게 아이리신을 처리한 결과 쥐의 골밀도와 크기가 향상되었고 또한 골단백질, 근육과 근섬유의 크기도 함께 증가되었음을 보고했다.

인간을 대상으로 한 BMD와의 상관관계를 분석한 연구에서는 palermo et al. [34]과 Anastasilakis et al. [30]은 폐경기 여성에게서 골다공증성 골절과 연관성이 매우 높고 또한 sclerostin과도 부적상관관계가 있는 것으로 보고했다[35].

기계적 부하가 많은 운동선수 아이리신 수준을 분석한 연구에서는 비 운동선수보다 더 높은 아이리신 수준을 보였다[31-32]. 운동 적용에 따른 아이리신의 변화는 저항성운동에서 지구성운동보다 그리고 저항과 지구성운동을 복합적용한 운

동보다 더 높은 수준의 아이리신이 관찰되었으며[36], 저항도 보다는 고강도의 운동에서 더 높은 수치를 보였다[37]. 성장기인 6-8세를 대상으로 한 연구에서도 아이리신과 골밀도가 양의 상관관계를 보였다[38]. <Table.1>

4. Irisin and the Muscle

아이리신과 근육과의 상호작용에 대한 생리적 역할은 생체 내 반응으로 나타나는데, Colaianni et al. [15]의 연구에서 r-아이리신 주입 한 쥐에게서 대조군에 비해 더 많은 수의 FNDC5 섬유가 관찰되었으며, 사람의 근육세포에서 아이리신에 의해 조절되는 유전자 및 단백질 발현을 조사한 결과, 높은 수치의 IGF-1(insulin-like growth factor-1)과 낮은 수치의 마이오스타틴(myostatin)이 관찰되었으며[39], 이와 같은 결과는 Erk pathway를 통해 근육합성의 유도와 세포분화 유도가 조절 될 수 있음을 증명하고 있다. 또한 아이리신의 전구체(FNDC5)가 마이오스타틴 유전자가 제거된 쥐들의 골격 근육에서 높게 발현된다는 연구[40]를 통해 증가된 근육의 질량 또한 증가된 아이리신 합성이 나타날 수 있음을 보여준다. 마이오스타틴은 AMPK-PGC1 α -FNDC5 경로를 활성화해 백색 지방 조직의 갈변화를 유도하는 역할을 하는데[40], 이는 아이리신의 분비와도 일치한 경로로 두 호르몬 모두 골격근에서 합성되며 분비는 신체 활동에 의해 역으로 조절 된다[41].

5. Irisin Regulate the Bone-Muscle-iBAT

마이오스타틴은 주로 골격근에서 발현되며 근육 성장과 발달, 지방축적을 조절하는데 중요한 역할을 하는 호르몬으로 근육세포 억제 작용을 주로하며 운동에 의해 억제된다[41]. 마이오스타틴이 knockout된 쥐에게서 골격근의 AMPK-PGC-1 α -FNDC5 경로를 활성화시켜 갈변화가 되었음을 관찰했다[40]. 특히 갈변화에 대한 실험에서 아이리신에 대한 중화항체를 배양액에 첨가했을 때 갈변효과가 사라져 갈변과정에서의 아이리신의 핵심적인 역할을 강조했다[40]. 마이오스타틴은 골격근 성장에 필요한 자가분비와 근거리분비의 억제 역할 뿐 아니라 골 대사에 부적 상관관계로 근육량과 골격형태를 연결하는 중요한 역할을 담당한다[42]. <Fig. 3>에서 보는 바와 같이 골격근 대사작용과 에너지 항상성의 관계를 고려할 때 갈변화 유도 형태가 골에 미치는 영향은 매우 중요하다[43]. 이는 Rahman et al. [44]의 연구를 통해 갈색 지방의 유도 가능한 형태가 골격에 동화작용을 한다고 보고되었고 또한 지방 조직에서 FoxC2를 과발현 하는 유전자변형 쥐들에 대한 연구에서 더 높은 골 질량을 나타냈으며, 이는 wingless related MMTV integration site 10b (WNT10b)와 insulin-like growth factor binding protein 2(IGFBP2)의 골 동화작용에 중추적인 역할을 하는 분자에 의해 적절하게 자극되어 유발되었음을 증명했다.

Table.1. Analysis of Preceding Studies on irisin and bone metabolism

First author (year)	Subjects	Interventions	Outcomes
Colainni et al (2015) [15]	Animal(mice)	mice treated with vehicle mice treated with recombinant irisin	☐ Mice treated with recombinant irisin improves bone mass, geometric, biomechanical properties compared to mice treated with vehicle
Colainni et al (2017) [27]	Animal (hind-limb suspended mice)	Irisin treated to musculoskeletal unloading	☐ Irisin treated to musculoskeletal unloading improves cortical and trabecular bone mineral density and bone volume ☐ Reduction of sclerostin and increase of osteoprotegerin ☐ Preservation of muscle mass, fiber size
Klangjareonchai et al (2014) [35]	Human (Adult men)	Correlation analysis between irisin and sclerostin	☐ Negative correlation
Palermo et al (2015) [34]	Human (post-menopausal women & previous osteoporotic fractures)	Correlation analysis between irisin and vertebral fragility fracture	☐ An inverse correlation between irisin levels and vertebral fragility fractures
Singhal et al (2014) [31]	Human (athletes vs non-athletes)	Correlation analysis between irisin and bone mineral density	☐ Positive correlation between irisin and bone mineral density
Colainni et al (2017) [32]	Human (athletes)	Correlation analysis between irisin and bone mineral density	☐ Positive correlation between irisin and bone mineral density
Tsuchiya et al (2015) [36]	Human	Resistance exercise endurance exercise resistance and endurance exercise	☐ Resistance exercise resulted in significantly greater irisin responses
Tsuchiya et al (2014) [37]	Human	high-intensity exercise low-intensity exercise	☐ Irisin level react to high-intensity exercise
Anastasialakis et al (2014) [30]	Human (postmenopausal women)	Correlation analysis between irisin and bone mineral density	☐ Circulating irisin levels were associated with previous osteoporotic fracture
Soininen et al (2018) [38]	Human (children age 6-8)	Correlation analysis between irisin and bone mineral density	☐ Positive correlation between irisin and bone mineral density

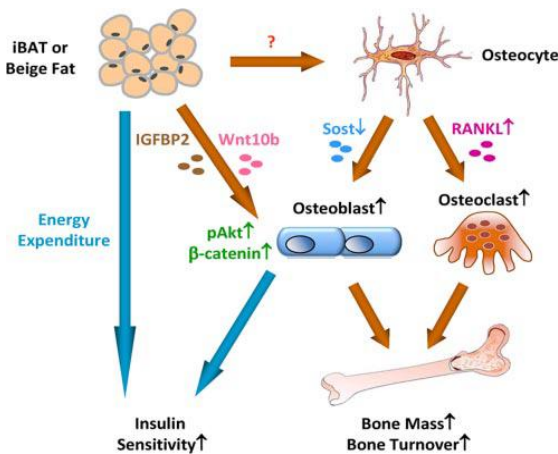


Fig. 3. iBAT on Bone[38]

III. Conclusions

운동에 의해 유발되는 마이오카인 아이리신이 골대사와 지방대사 모두에서 중요한 역할을 해 근육조직과 뼈 사이의 밀접한 관계를 뒷받침하고 있으며, 에너지 항상성 조절에서도 긍정적인 영향을 주는 또 다른 근거가 될 수 있을 것으로 생각된다.

규칙적인 운동은 삶의 형태를 조절해 에너지 섭취와 함께 중요한 균형 역할자로서 간주되어 왔을 뿐만 아니라 대사성 질환 예방에 중요하면서도 다양한 역할을 하고 있다.

단기 또는 지속적인 운동으로 인한 아이리신의 분비는 골대사 및 비만, 대사성질환에 긍정적인 역할을 할 것으로 사료되며, 특히 고용량(3500mg/kg/week)의 아이리신 치료로 백색지방세포의 갈변화를 관찰한 연구[26] 및 저용량(100mg/kg/week)의 아이리신 치료로 갈변화는 관찰하지 못했지만 골대사에 긍정적인 영향을 준 연구[15] 결과는 아이리신 작용에 대해 골 조직이 지방조직보다 더 민감하다는 것을 알 수 있으며 뼈-근육-지방의 연관성을 증명하고 있다.

아이리신이 폐경기 이후 골 감소, 노화에 의한 골 감소, 기계적 부하의 부재에 대한 골 대사 및 대사질환 예방과 치료를 위한 전략으로 적절 할 것으로 사료되며 특히 이러한 현상들이 많이 나타나는 노인들에 대한 아이리신의 역할 구명 연구가 필요 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- [1] J. Y. Reginster, C. Beaudart, F. Buckinx, and O. Bruyère, "Osteoporosis and sarcopenia: two diseases or one?," *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, Vol. 19, No. 1, pp. 31, Jan 2015.
- [2] D. Dunstan, "Diabetes: exercise and T2DM—move muscles more often!," *Nat. Rev. Endocrinol*, Vol. 7, No. 4, pp. 189–190, March 2011.
- [3] B. Egan, and J. R. Zierath, "Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation," *Cell Metabolism*, Vol. 17, No. 2, pp. 162–184, Feb 2013.
- [4] G. Colaianni, T. Mongelli, S. Colucci, S. Cinti, and M. Grano, "Crosstalk between muscle and bone via the muscle-myokine irisin," *Current osteoporosis reports*, Vol. 14, No. 4, pp. 132–137, Aug 2016.
- [5] H. H. Jones, J. D. Priest, and W. C. Hayes, "Humeral hypertrophy in response to exercise," *Journal of Bone and Joint Surgery A*, Vol. 59, No. 2, pp. 204–208, 1977.
- [6] C. M. Girgis, N. Mokbel, and D. J. Digirolamo, "Therapies for musculoskeletal disease: can we treat two birds with one stone?," *Current osteoporosis reports*, Vol. 12, No. 2, pp. 142–153, June 2014.
- [7] C. Tagliaferri, Y. Wittrant, M. J. Davicco, S. Walrand, and V. Coxam, "Muscle and bone, two interconnected tissues," *Ageing research reviews*, Vol. 21, pp. 55–70, May 2015.
- [8] L. F. Bonewald, "Osteocytes as dynamic multifunctional cells," *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 1116, No. 1, pp. 281–290, Dec 2007.
- [9] L. F. Bonewald, and M. L. Johnson, "Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling," *Bone*, Vol. 42, No. 4, pp. 606–615, April 2008.
- [10] Y. Li, Y. Hiroi, and J. K. Liao, "Notch signaling as an important mediator of cardiac repair and regeneration after myocardial infarction," *Trends in cardiovascular medicine*, Vol. 20, No. 7, pp. 228–231, Oct 2010.
- [11] R. S. Rainbow et al, "Muscle cell-derived factors inhibit inflammatory stimuli-induced damage in hMSC-derived chondrocytes," *Osteoarthritis and cartilage*, Vol. 21, No. 7, pp. 990–998, July 2013.
- [12] J. N. Regan, T. Trivedi, T. A. Guise, and D. L. Waning, "The role of TGF β in bone-muscle crosstalk," *Current osteoporosis reports*, Vol. 15, No. 1, pp. 18–23, Feb 2017.
- [13] P. Boström et al, "A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis," *Nature*, Vol. 481, No. 7382, pp. 463–468, Jan 2012.
- [14] G. Colaianni et al, "Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro," *International journal of endocrinology*, Vol. 2014, pp. 8, Jan 2014.
- [15] G. Colaianni et al, "The Myokine Irisin increases cortical bone mass," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 112, No. 39, pp. 12157–12162, Sep 2015.
- [16] B. K. Pedersen, and M. A. Febbraio, "Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ," *Nature Reviews Endocrinology*, Vol. 8, No. 8, pp. 457–465, Apr 2012.
- [17] N. A. Sims, "Cell-specific paracrine actions of IL-6 family cytokines from bone, marrow and muscle that control bone formation and resorption," *The international journal of biochemistry & cell biology*, Vol. 79, pp. 14–23, Oct 2016.
- [18] S. Schnyder, and C. Handschin, "Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise," *Bone*, Vol. 80, pp. 115–125, Nov 2015.
- [19] B. K. Pedersen, "Muscle as a secretory organ," *Comprehensive Physiology*, Vol. 3, No. 3, pp. 1337–1362, July 2013.
- [20] L. F. Wu et al, "Relative abundance of mature myostatin rather than total myostatin is negatively associated with bone mineral density in Chinese," *Journal of cellular and molecular medicine*, Vol. 22, No. 2, pp. 1329–1336, Dec 2017.
- [21] H. Kim et al, "Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via α V Integrin Receptors," *Cell*, Vol. 175, No. 7, pp. 1756–1768, Dec 2018.
- [22] M. W. Berchtold, H. Brinkmeier, and M. Muntener, "Calcium ion in skeletal muscle: its crucial role for muscle function, plasticity, and disease," *Physiological reviews*, Vol. 80, No. 3, pp. 1215–1265, Jul 2000.
- [23] A. P. Russell, et al, "Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor- α in skeletal muscle," *Diabetes*, Vol. 52, No. 12, pp. 2874–2881, Dec 2003.
- [24] T. G. Brock, "Weight Loss: A New Star is Irisin, 2015
- [25] R. A. Vaughan, N. P. Gannon, C. M. Mermier, and C. A. Conn, "Irisin, a unique non-inflammatory myokine in stimulating skeletal muscle metabolism," *Journal of physiology and biochemistry*, Vol. 71, No. 4, pp. 679–689 Dec 2015.
- [26] Y. Zhang et al, "Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling," *Diabetes*, Vol. 63, No. 2, pp. 514–525 Feb 2014.
- [27] G. Colaianni et al, "Irisin prevents and restores bone

- loss and muscle atrophy in hind-limb suspended mice,” *Scientific reports*, Vol. 7, No. 1, pp. 2811, June 2017.
- [28] X. Li et al, “Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength,” *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 23, No. 6, pp. 860–869, Dec 2009.
- [29] X. Y. Qiao et al, “Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways,” *Sci Rep*, Vol. 6, No. 18732, Jan 2016.
- [30] A. D. Anastasilakis et al, “Circulating irisin is associated with osteoporotic fractures in postmenopausal women with low bone mass but is not affected by either teriparatide or denosumab treatment for 3 months,” *Osteoporosis international*, Vol. 25, No. 5, pp. 1633–1642, May 2014.
- [31] V. Singhal et al, “Irisin levels are lower in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and non-athletes and are associated with bone density and strength estimates,” *PLoS ONE*, Vol. 9, No. 6, pp. e100218, June 2014.
- [32] G. Colaianni et al, “Irisin levels correlate with bone mineral density in soccer players,” *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, Vol. 31, No. 4–1, pp. 21–28, Oct 2017.
- [33] G. Colaianni et al, “Irisin and Bone: From Preclinical Studies to the Evaluation of Its Circulating Levels in Different Populations of Human Subjects,” *Cells*, Vol. 8, No. 5, pp. 451, May 2019.
- [34] A. Palermo et al, “Irisin is associated with osteoporotic fractures independently of bone mineral density, body composition or daily physical activity,” *Clin. Endocrinol*, Vol. 82, No. 4, pp. 1615–1619, Nov 2015.
- [35] T. Klangiaronchai et al, “Circulating sclerostin and Irisin are related and interact with gender to influence adiposity in adults with prediabetes,” *Int. J. Endocrinol*, Vol. 2014, Article ID 261545, 6 pages, 2014.
- [36] Y. Tsuchiya, D. Ando, K. Takamatsu, and K. Goto, “Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise,” *Metabolism* Vol. 64, No. 9, pp. 1042–1050, Sep 2015.
- [37] Y. Tsuchiya, et al, “High-intensity exercise causes greater irisin response compared with low-intensity exercise under similar energy consumption,” *Tohoku J. Exp. Vol.* 223, No. 2, pp. 135–140, 2014.
- [38] S. Soininen et al, “Body fat mass, lean body mass and associated biomarkers as determinants of bone mineral density in children 6–8 years of age—The Physical Activity and Nutrition in Children (PANIC) study,” *Bone*, Vol. 108, pp. 106–114, 2018.
- [39] J. Y. Huh 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*, Vol. 99, No. 11, pp. E2154–E2161, Nov 2014.
- [40] T. Shan, X. Liang, P. Bi, and S. Kuang, “Myostatin knockout drives browning of white adipose tissue through activating the AMPK-PGC1 α -Fndc5 pathway in muscle,” *The FASEB Journal*, Vol. 27, No. 5, pp. 1981–1989, Jan 2013.
- [41] M. G. MacKenzie, D. L. Hamilton, M. Pepin, A. Patton, and K. Baar, “Inhibition of myostatin signaling through Notch activation following acute resistance exercise,” *PLoS one*, Vol. 8, No. 7, pp. e68743, July 2013.
- [42] M. N. Elkasrawy, and M. W. Hamrick, “Myostatin (GDF-8) as a key factor linking muscle mass and skeletal form,” *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*, Vol. 10, No. 1, pp. 56–63, Mar 2010.
- [43] Y. Wan, “iBAT on Bone,” *Endocrinology*, Vol. 154, No. 8, pp. 2579–2580, Aug 2013.
- [44] S. Rahman et al, “Inducible brown adipose tissue, or beige fat, is anabolic for the skeleton,” *Endocrinology*, Vol. 154, No. 8, pp. 2687–2701, Aug 2013.

Authors



Jin-Wook Lee, Visiting Professor Ph.D. M.S. degrees in Physical Education from Dankook University. B.S. Korea University. Lee Ph.D. is currently a Visiting Professor in the Department of Exercise Prescription Rehabilitation, Dankook University. He is

interested in sports medicine, exercise prescription, sports Rehabilitation, exercise physiology.



chan-yang Kim, Master degree in sports rehabilitation from Dankook University. Ph.D candidate in Dankook University. He is studying sports medicine in Dankook University as a Ph. D candidate. He is interested in exercise injury and sports

rehabilitation. The most recent he is working on metabolic syndrome and bone metabolic risk factors.