



Original

Niveles séricos de la adipomioquina irisina en pacientes con enfermedad renal crónica

Ana Rodríguez-Carmona^a, Miguel Pérez Fontán^{a,d,*}, Susana Sangiao Alvarellos^b, Teresa García Falcón^a, María Lara Pena Bello^b, Andrés López Muñiz^a y Fernando Cordido^{c,d}

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de A Coruña, La Coruña, España

^b Instituto de Investigación Biomédica (INIBIC), Universidad de A Coruña, La Coruña, España

^c Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de A Coruña, La Coruña, España

^d Departamento de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de A Coruña, La Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de julio de 2015

Aceptado el 11 de mayo de 2016

On-line el 30 de agosto de 2016

Palabras clave:

Irisina

Enfermedad renal crónica

Filtrado glomerular

Diálisis Peritoneal

Hemodiálisis

Bicarbonato

R E S U M E N

Antecedentes: La irisina es una adipomioquina con posibles efectos antiobesidad y antidiabéticos. Esta hormona ha sido insuficientemente estudiada en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada.

Objetivo: Realizar un análisis exploratorio de los niveles séricos de irisina en pacientes con diferentes modalidades de tratamiento de la ERC.

Método: Según diseño transversal, estimamos niveles de irisina en 95 pacientes con ERC manejados conservadoramente (ERCA), con diálisis peritoneal (DP) o con hemodiálisis, comparándolos con un grupo control de 40 individuos sanos. También investigamos las correlaciones entre irisina sérica y variables demográficas, clínicas, metabólicas y de composición corporal.

Resultados: Los niveles de irisina fueron más bajos en cualquier grupo de pacientes que en los controles. El análisis univariante desveló correlaciones moderadas entre irisina, por un lado, y masa grasa (pero no magra), filtrado glomerular (GFR) y albúmina y bicarbonato plasmático, por otro. El análisis multivariante confirmó que los pacientes con ERCA (diferencia 111,1 ng/mL), en DP (25,9 ng/mL) o hemodiálisis (61,4 ng/mL) (todos $p < 0,0005$) presentaban niveles ajustados más bajos de irisina que los controles. Asimismo, los pacientes en DP presentaban niveles más altos de la hormona que los de hemodiálisis (diferencia 39,4 ng/mL; $p = 0,002$) o ERCA (24,4 ng/mL; $p = 0,036$). El análisis multivariante también identificó bicarbonato plasmático ($B = 3,90$ por mM/L; $p = 0,001$) y GFR ($B = 1,89$ por mL/min; $p = 0,003$) como predictores independientes de los niveles de irisina. Por el contrario, no observamos correlación ajustada entre irisina y marcadores de composición corporal.

Conclusiones: Los niveles de irisina son bajos en pacientes con ERC, y muestran correlación consistente con GFR y bicarbonato plasmático. Los pacientes en DP presentan niveles más

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Miguel.Perez.Fontan@sergas.es (M. Pérez Fontán).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.05.019>

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

altos de irisina que los manejados conservadoramente o con hemodiálisis. Nuestro estudio confirma una inconsistencia general en los análisis de asociación entre irisina sérica, por un lado, y marcadores metabólicos y de composición corporal, por otro.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Serum levels of the adipomyokine irisin in patients with chronic kidney disease

A B S T R A C T

Keywords:

Irisin
Chronic kidney disease
Glomerular filtration rate
Peritoneal dialysis
Haemodialysis
Bicarbonate

Background: Irisin is an adipomyokine with claimed anti-obesity and anti-diabetic effects. This hormone has been insufficiently studied in patients with advanced chronic kidney disease (CKD).

Objective: To perform an exploratory analysis of serum irisin levels in patients undergoing different CKD treatments.

Method: Following a cross-sectional design, we estimated serum levels of irisin in 95 patients with CKD managed conservatively (advanced CKD), with peritoneal dialysis (PD) or with haemodialysis, and compared our findings with a control group of 40 healthy individuals. We investigated the correlations between serum irisin and demographic, clinical, body composition and metabolic variables.

Results: Irisin levels were lower in all the CKD groups than in the control group. The univariate analysis revealed limited correlations between irisin, on the one hand, and fat (but not lean) mass, glomerular filtration rate (GFR) and plasma albumin and bicarbonate, on the other. The multivariate analysis confirmed that advanced CKD patients managed conservatively (difference 111.1 ng/ml), with PD (25.9 ng/ml) or haemodialysis (61.4 ng/ml) (all $P < .0005$) presented lower irisin levels than the control group. Furthermore, PD patients presented higher serum levels of irisin than those on haemodialysis (difference 39.4 ng/ml, $P = .002$) or those managed conservatively (24.4 ng/ml, $P = .036$). The multivariate analysis also identified plasma bicarbonate ($B = 3.90$ per mM/l, $P = .001$) and GFR ($B = 1.89$ per ml/minute, $P = .003$) as independent predictors of irisin levels. Conversely, no adjusted correlation between irisin and body composition markers was found.

Conclusions: Serum irisin levels are low in patients with CKD and show a consistent correlation with GFR and plasma bicarbonate levels. PD patients present higher levels of irisin than those managed conservatively or with haemodialysis. Our study confirms a general inconsistency of the association between serum irisin levels, on the one hand, and body composition and metabolic markers, on the other.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En los últimos años, el tejido muscular se ha ido revelando como un importante órgano endocrino, implicado en la regulación de múltiples procesos fisiológicos¹⁻³. La irisina⁴ es una adipomioquina que parece participar en la regulación del metabolismo energético y otros procesos fisiológicos. Su función más conocida, y probablemente más importante, es causar degradación de la masa grasa, convirtiéndola en tejido adiposo pardo⁴. La consecuencia principal es un aumento en el gasto energético, provocado por la naturaleza termogénica de la grasa parda. Este fenómeno contribuye a la regulación de la temperatura corporal como efecto más inmediato, pero otras consecuencias potenciales incluyen la pérdida de peso y tanto un descenso en los niveles plasmáticos como una

mejoría en la tolerancia a la insulina. Por tanto, la irisina podría tener un efecto beneficioso como agente antidiabético y antiobesidad^{5,6}.

Los efectos de la enfermedad renal crónica (ERC) sobre la síntesis y secreción de irisina, así como su influencia en los complejos trastornos metabólicos que presentan los pacientes con esta enfermedad, no han sido investigados suficientemente. Algunos estudios han reportado niveles relativamente bajos de irisina sérica en pacientes con ERC avanzada⁷⁻⁹, pero el efecto comparado de diferentes modalidades de tratamiento no ha sido adecuadamente estudiado. Además, las correlaciones observadas entre irisina y diferentes marcadores clínicos, bioquímicos y metabólicos en estos pacientes son objeto de controversia.

Hemos emprendido un análisis exploratorio transversal de una muestra amplia de pacientes con ERC bajo

diferentes modalidades de tratamiento. Nuestro objetivo fue llevar a cabo un análisis comparativo de los niveles de irisina, así como desvelar asociaciones potenciales con diferentes marcadores demográficos, clínicos, bioquímicos, metabólicos y de composición corporal.

Población y método

Siguiendo un diseño transversal, investigamos los niveles séricos de irisina en una muestra extraída consecutivamente del conjunto de pacientes prevalentes con ERC bajo tratamiento conservador (ERCA), diálisis peritoneal (DP) o hemodiálisis (HD), en nuestro centro. Aplicamos los siguientes criterios de inclusión/exclusión:

1. Edad entre 18 y 80 años.
2. ERC, con filtrado glomerular estimado (GFR) <40 mL/min.
3. Sin eventos clínicos significativos durante al menos 3 meses antes de la inclusión.
4. Plena capacidad para entender los objetivos y condiciones del estudio.
5. Consentimiento informado por escrito.

La variable principal del estudio fue la irisina sérica. Investigamos la correlación de esta variable con las siguientes:

- a) Demográficas: edad, sexo, diabetes, comorbilidad (escala de Charlson), modalidad de tratamiento (ERCA, DP, HD), tiempo en diálisis, tensión arterial (en el momento de la extracción de muestras) y tratamiento con estatinas, antagonistas del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA) y factores estimuladores de la eritropoyesis (FEE).
- b) Composición corporal: peso corporal, índice de masa corporal (peso/talla²), agua corporal total, cociente de agua intra-/extracelular, sobrehidratación y masas grasa y magra (corregidas para superficie corporal [SC]). Los últimos 5 parámetros se estimaron mediante un dispositivo de bioimpedancia multifrecuencia (BIA) (BCM, Fresenius, Heidelberg, Alemania).
- c) Laboratorio: GFR (media de aclaramientos renales de urea y creatinina), proteinuria, hemoglobina, albúmina, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, bicarbonato, calcio, fosfato (autoanalizador), hormona paratiroidea (PTH) (IRMA, Nichols Inst, San Juan Capistrano, EE. UU.), interleucina 6 (ELISA, Abcam, Cambridge, Reino Unido) y proteína C reactiva (PCR) (Inmunoturbidimetría, Roche, Mannheim, Alemania).
- d) Hormonales: glucemia, péptido C (Chemiluminiscencia. Immulite 2000, Siemens, Munich, Alemania), insulina (RIA, CIS Bio Int. Cedex, Francia), índice HOMA (según Matthews)¹⁰, hormona de crecimiento (RIA, Nichols), IGF1 (Inmunoensayo, Nichols), leptina (ELISA, R&D Systems, Minneapolis, EE. UU.) y 25OH vitamina D (Quimioluminiscencia, Centaur, Siemens, Erlangen, Alemania).
- e) Para seleccionar el método de estimación de niveles de irisina, realizamos un análisis preliminar de la concordancia entre 2 kits ELISA disponibles comercialmente (EK-067-29 de Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, EE. UU. y AG-45A-0046 de Adipogen International, San Diego, EE. UU.).

Como media, el kit EK-067-29 proporcionaba estimaciones un 41% más altas que el kit AG-45A-0046. Finalmente, se seleccionó el kit AG-45A-0046 por la mayor consistencia interna de las estimaciones, que se hicieron por duplicado. Las muestras de sangre se llevaron a tubos separadores y se centrifugaron a 3.000 g durante 15 min a 4 °C. Se almacenó el suero a -80 °C hasta el análisis.

Las variables se presentan como medias (\pm desviación estándar [DE]) salvo las de distribución anormal (mediana con amplitud). Las comparaciones univariantes se generaron mediante ANOVA, pruebas de Kruskal Wallis y distribución χ^2 . Las correlaciones univariantes se estimaron mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Las correlaciones ajustadas entre irisina sérica y diferentes variables se investigaron mediante modelos de regresión múltiple por pasos (*stepwise*). Utilizamos una muestra aleatoria de 40 individuos sanos, equilibrados para edad, sexo e índice de masa corporal, como grupo control de referencia. Utilizamos el *software* SPSS 19.0 para manejo de datos.

Resultados

Se solicitó participación en el estudio a 105 pacientes. Siete de ellos negaron consentimiento y otros 3 fueron excluidos por padecer eventos clínicos durante la fase de selección. Así, el grupo de estudio lo compusieron 95 pacientes. Las principales variables demográficas y de composición corporal se presentan en la [tabla 1](#), mientras que las variables bioquímicas y relativas a tratamientos se presentan en la [tabla 2](#). Los pacientes en HD presentaban una permanencia media más larga en diálisis que los de DP, así como valores más bajos de peso corporal y masa grasa, y un mayor nivel medio de sobrehidratación que los otros 2 grupos de estudio ([tabla 1](#)). Las diferencias observadas para valores de GFR fueron las esperadas ([tabla 2](#)). El grupo de controles sanos estaba compuesto por 20 varones y 20 mujeres, con una edad de $56,6 \pm 8,7$ años y un índice de masa corporal de $27,6 \pm 4,6$ kg/m².

La [tabla 3](#) muestra las principales variables hormonales escrutadas. Los niveles séricos de irisina resultaron más bajos en cualquier grupo de pacientes que en los controles sanos. Además, las comparaciones entre pacientes revelaron niveles más bajos de la adipomioquina en pacientes en HD que en los tratados con DP ([fig. 1](#)). Para el conjunto de pacientes, los niveles de irisina fueron similares en diabéticos ($108,0 \pm 32,4$ ng/mL) y no diabéticos ($113,3 \pm 45,4$ ng/mL) ($p=0,77$). La [tabla 4](#) muestra las principales correlaciones univariantes de irisina. Se observó una asociación directa moderada con masa grasa (BIA), tensión arterial diastólica y GFR. La asociación más notable fue la observada entre irisinemia y bicarbonatemia, relativamente consistente en los distintos grupos, aunque no alcanzara significación estadística para los pacientes en DP. Por el contrario, los niveles de irisina no mostraron asociación con tratamientos con estatinas, antagonistas del eje RAA o FEE. Tampoco observamos asociaciones consistentes entre los niveles de irisina y los marcadores hormonales escrutados ([tabla 4](#)).

El análisis multivariante confirmó que, tras ajustar por edad, sexo y masa corporal, los niveles de irisina eran

Tabla 1 – Variables demográficas y de composición corporal

	ERCA	Diálisis peritoneal	HD	p
N	30	35	30	
Edad (años)	57,0 (12,4)	60,8 (12,3)	56,1 (13,3)	0,29
Sexo (% varones)	60,0	61,1	50,0	0,62
Diabetes (%)	10 (33,3)	16 (44,4)	12 (40)	0,87
Escala de Charlson	4,5 (1,8)	5,3 (2,0)	5,4 (1,9)	0,11
Peso corporal (kg)	78,1 (12,5)	75,5 (11,5)	64,7 (13,7)	0,0005 ^a
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28,6 (4,3)	28,2 (3,9)	24,6 (3,7)	0,001 ^a
TA sistólica (mmHg)	142,9 (18,1)	144,1 (19,3)	141,9 (23,5)	0,91
TA diastólica (mmHg)	82,6 (11,4)	83,0 (13,0)	79,1 (13,5)	0,16
Tiempo en diálisis (meses)	NA	29,8 (29,2)	60,7 (52,3)	0,0005 ^a
Agua corporal total (L) (BIA)	34,8 (6,2)	34,3 (6,9)	31,3 (7,4)	0,10
Agua intra/extracelular (BIA)	0,92 (0,11)	0,97 (0,14)	0,98 (0,13)	0,12
Masa grasa (kg) ^b (BIA)	15,4 (5,4)	15,0 (4,7)	11,5 (8,4)	0,008 ^a
Masa magra (kg) ^b (BIA)	13,6 (5,9)	12,5 (2,7)	11,7 (3,2)	0,20
Sobrehidratación (L) (BIA)	0,70 (1,15)	1,40 (1,72)	1,83 (2,37)	0,059

BIA: bioimpedancia multifrecuencia; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada (GFR estimado <30 mL/min); HD: hemodiálisis; NA: no aplicable; TA: tensión arterial.

Comparaciones por ANOVA y análisis χ^2 .

^a Diferencia significativa entre HD y los otros 2 grupos (Scheffé).

^b Corregido para superficie corporal.

más bajos en pacientes ERCA (diferencia media 111,1 ng/mL, IC 95%: 83,0/139,2; $p < 0,0005$), tratados con DP (25,9 ng/mL; IC 95%: 15,1/36,7; $p < 0,0005$) o HD (61,4 ng/mL; IC 95%: 45,2/77,6; $p < 0,0005$) que en controles sanos. Al considerar solo pacientes, el análisis multivariante de bicarbonato plasmático, GFR y modalidad de tratamiento de la ERC eran los únicos predictores consistentes de irisina sérica (tabla 5). Además, los pacientes en DP presentaban niveles más altos de irisina que los ERCA o tratados con HD. Estas diferencias persistían tras ajustar por masa grasa y magra (BIA).

Discusión

La irisina es un péptido de degradación compuesto por 112 aminoácidos, que se forma cuando el dominio 5 de la fibronectina tipo III es degradado por proteasas⁴. Se categorizó inicialmente como una mioquina, ya que se consideraba que se sintetizaba esencialmente en los músculos esquelético y cardíaco, pero investigaciones más recientes indican que la grasa^{11,12} y, en grado variable, otros tejidos periféricos⁵ también son capaces de secretar este factor. La irisina mantiene

Tabla 2 – Variables de laboratorio y tratamientos

	ERCA	Diálisis peritoneal	HD	p
N	30	35	30	
GFR (mL/m)	18,4 (8,3) ^a	5,8 (4,3)	0,9 (1,3)	0,0005
Proteinuria (g/24 h)	1,8 (1,8) ^a	1,1 (1,4)	0,2 (0,4)	0,0005
Hemoglobina (g/dL)	11,3 (1,7)	11,6 (1,4)	11,5 (1,6)	0,77
FEE (%)	8 (26,7) ^a	22 (61,1)	27 (90,0)	0,0005
Albúmina, plasma (g/dL)	4,0 (0,4) ^a	3,7 (0,4)	3,7 (0,7)	0,007
Colesterol, plasma (mg/dL)	161,6 (40,2)	155,9 (44,4)	139,1 (28,5) ^a	0,0005
HDL colesterol (mg/dL)	42,3 (10,9)	41,1 (14,7)	43,3 (11,1)	0,50
LDL colesterol (mg/dL)	90,9 (38,9)	93,8 (39,8)	88,8 (35,5)	0,79
Triglicéridos, plasma (mg/dL)	146 (60,445) ^a	106 (49,233)	108 (33,242)	0,020
Acido úrico, plasma (mg/dL)	7,6 (1,5) ^a	5,9 (1,1)	6,2 (1,2)	0,0005
Bicarbonato, plasma (mM/L)	23,2 (4,6)	28,1 (3,5) ^a	24,5 (2,6)	0,0005
Calcio, plasma (mg/dL)	9,3 (0,5)	9,0 (0,6)	9,1 (0,8)	0,42
Fosfato, plasma (mg/dL)	4,8 (1,1)	4,8 (0,9)	4,9 (1,2)	0,94
PTH, plasma (pg/mL)	306,8 (194,6)	309,8 (220,8)	438,0 (370,4)	0,10
Interleucina 6, plasma (pg/mL)	1,1 (0,5; 31,0)	2,8 (0,5; 35,0)	3,0 (1,0; 66,0)	0,29
PCR, plasma (mg/dL)	0,33 (0,10; 11,30)	0,45 (0,11; 6,40)	0,50 (0,10; 12,40)	0,15
Antagonistas del eje RAA (%)	15 (50,0)	15 (41,7)	8 (26,7)	0,17
Estatinas (%)	25 (83,3)	26 (72,2)	19 (63,3)	0,22

Los valores indican medias (DE) excepto triglicéridos, PCR e interleucina 1, expresados como mediana (amplitud), ANOVA.

ERCA: enfermedad renal crónica avanzada; FEE: factores eritropoyéticos; GFR: filtrado glomerular estimado; HD: hemodiálisis; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; PCR: proteína C reactiva; PTH: hormona paratiroidea; RAA: renina-angiotensina-aldosterona.

^a Diferencia significativa frente a los otros 2 grupos (Scheffé).

Tabla 3 – Variables hormonales

	ERCA	Diálisis peritoneal	HD	Controles sanos	p
Glucemia (mg/dL)	98,4 (37,8)	114,0 (37,1)	101,3 (37,3)	95,5 (13,4)	0,11
Péptido C, plasma (ng/mL)	4,6 (3,7) ^a	9,5 (6,7)	9,0 (5,1)	-	0,001
Insulina, plasma (mcUI/mL)	20,5 (19,8)	21,1 (17,7)	13,4 (6,6)	7,1 (5,0) ^e	0,0005
Índice HOMA	3,65 (2,30)	5,21 (2,51) ^b	3,46 (2,50)	1,67 (1,40) ^f	0,011
GH, plasma (ng/mL)	0,52 (0,02;13,80)	0,83 (0,11; 13,54)	2,25 (0,28; 23,71) ^c	0,47 (0,05; 9,00) ^g	0,0005
IGF1, plasma (mg/dL)	209,6 (93,2)	260,6 (129,5)	199,3 (89,7)	139,0 (67,1) ^e	0,0005
Leptina, plasma (pg/mL)	141,2 (105,3)	161,1 (106,1)	74,9 (80,0) ^c	26,6 (12,7) ^f	0,004
25OH vit. D, plasma (ng/mL)	19,2 (12,8)	17,8 (10,4)	11,5 (6,2) ^c	-	0,010
Irisina, suero (ng/mL)	109,1 (34,3)	132,2 (45,3)	95,1 (41,2) ^d	215,6 (53,1) ^f	0,0005

ERCA: enfermedad renal crónica avanzada; HD: hemodiálisis; IGF1: insulin-like growth factor.

Los valores indican media (DE) excepto GH (hormona del crecimiento), expresada como mediana (amplitud), ANOVA.

^a p = 0,01 vs. DP y HD.

^b p < 0,05 DP vs. ERCA y HD.

^c p < 0,05 HD vs. ERCA y DP.

^d p = 0,006 DP vs. HD (Scheffé), otras diferencias entre pacientes NS.

^e p < 0,01 vs. ERCA y DP.

^f p < 0,001 vs. pacientes (cualquier grupo).

^g p = 0,003 vs. HD.

una notable homología molecular a través de diferentes especies de mamíferos¹³.

Los mecanismos que regulan la síntesis y posterior secreción de irisina no han sido totalmente elucidados. La creencia inicial de que el ejercicio y el acondicionamiento físicos estimulan la síntesis y secreción de irisina ha sido confirmada por la mayoría, pero no por todas las investigaciones posteriores⁵. Tanto el frío como el calor también parecen estimular la liberación de este factor. Por otra parte, se ha señalado que los niveles de irisina son más altos en varones que en mujeres, y que están elevados en pacientes obesos, con una correlación directa con la masa grasa y el índice de masa corporal⁶, aunque estas asociaciones no han sido confirmadas por otros estudios⁵. Se ha hipotetizado que la elevación de los niveles de irisina en obesos sería un mecanismo compensatorio de la acumulación progresiva de grasa corporal⁶ y, también, que la

irisina podría tener un papel en la mejoría del metabolismo hidrocarbonado que se observa tras la reducción de peso en obesos con síndrome metabólico¹⁴. Por último, algunos estudios han reportado niveles relativamente bajos de irisina en diabéticos tipo 2^{15,16} y en pacientes con hígado graso⁵.

El efecto de la enfermedad renal sobre los niveles séricos de irisina no ha sido adecuadamente investigado. Los niveles de irisina podrían mantener una correlación inversa con el grado de proteinuria en la diabetes tipo 2¹⁷. Wen et al.⁷ observaron niveles de irisina hasta un 60% más bajos en 38 pacientes no diabéticos con ERC que en 19 controles sanos equilibrados para edad y sexo. Los autores señalaban que la sarcopenia y la inhibición inducida por indoxil sulfato de la expresión de *fibronectin type III domain-containing protein 5* (FNDC5) en células musculares podrían explicar este fenómeno. Un análisis exploratorio superficial de valores bioquímicos seleccionados mostró tan solo correlación leve directa con niveles plasmáticos de HDL colesterol. En otro estudio⁸ sobre 532 pacientes con ERC (incluyendo 169 en HD) se observó correlación directa (r ajustada = 0,277) entre niveles de irisina y GFR. En este estudio los niveles de irisina observados eran similares en diabéticos y no diabéticos, más altos en mujeres que en varones, y mostraban asociación ajustada significativa con edad (inversa), colesterol- HDL y colesterol- LDL e índice HOMA (directa). Finalmente, Liu et al.⁹ estudiaron a 365 pacientes con diabetes tipo 2 y diferentes niveles de GFR, y confirmaron la existencia de una asociación inversa entre irisina sérica y GFR. Este estudio también detectó correlación inversa entre edad e irisina sérica que, notablemente, parecía desaparecer en pacientes con niveles más bajos de GFR. Por último, este análisis no detectó asociación con sexo, aunque observó tendencias, poco consistentes, de correlación entre irisinemia y masas magra y grasa.

En conjunto, los intentos de caracterizar los patrones de secreción de irisina y su correlación con marcadores clínicos y metabólicos han sido poco exitosos, y estas inconsistencias paracen afectar también a los pacientes con ERC. Hay varias posibles explicaciones para las discrepancias observadas. En primer lugar, la irisina es habitualmente medida

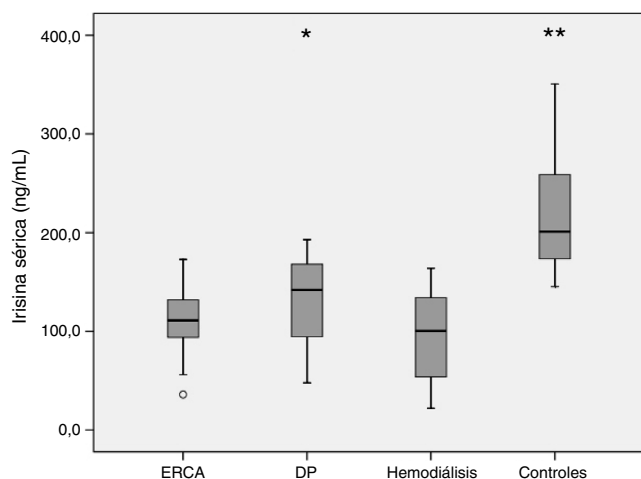


Figura 1 – Niveles séricos de irisina según modalidad de tratamiento de enfermedad renal.

DP: diálisis peritoneal; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada.

* p = 0,006 diálisis peritoneal vs. hemodiálisis.

** p < 0,001 vs. cualquier otro grupo.

Tabla 4 – Correlaciones univariantes entre irisina sérica y principales variables

	Todos	ERCA	Diálisis peritoneal	HD
Edad	0,09 (0,42)	0,35 (0,08)	-0,07 (0,71)	-0,01 (0,95)
Sexo	0,15 (0,18)	0,13 (0,54)	0,11 (0,57)	0,19 (0,36)
Escala de Charlson	0,025 (0,83)	0,36 (0,08)	-0,21 (0,21)	0,14 (0,51)
Índice de masa corporal	0,14 (0,21)	0,09 (0,66)	-0,03 (0,90)	0,09 (0,66)
Masa magra por SC (BIA)	-0,12 (0,29)	0,001 (0,99)	-0,23 (0,26)	-0,25 (0,23)
Masa grasa por SC (BIA)	0,21 (0,07)	0,10 (0,52)	0,10 (0,64)	0,12 (0,55)
GFR	0,21 (0,07)	0,40 (0,05)	0,15 (0,35)	0,37 (0,07)
Proteinuria	0,00 (0,99)	-0,04 (0,84)	0,13 (0,52)	0,31 (0,12)
Albúmina (plasma)	-0,25 (0,030)	-0,15 (0,45)	0,15 (0,46)	0,12 (0,56)
Bicarbonato (plasma)	0,44 (0,0005)	0,46 (0,02)	0,28 (0,16)	0,72 (0,001)
Proteína C reactiva (plasma)	-0,15 (0,20)	-0,15 (0,49)	-0,30 (0,13)	-0,03 (0,90)
Interleucina 6 (plasma)	-0,16 (0,20)	-0,18 (0,42)	-0,28 (0,19)	0,08 (0,72)
Glucemia	0,01 (0,94)	-0,03 (0,90)	-0,29 (0,14)	0,04 (0,86)
Insulina (plasma)	0,10 (0,39)	-0,39 (0,04)	0,11 (0,60)	0,21 (0,30)
Índice HOMA	-0,24 (0,20)	-0,37 (0,05)	-0,06 (0,78)	0,11 (0,59)
Péptido C (plasma)	-0,05 (0,67)	-0,38 (0,05)	-0,06 (0,77)	0,11 (0,61)
GH (plasma)	-0,12 (0,28)	-0,06 (0,80)	-0,14 (0,49)	0,07 (0,73)
IGF1 (plasma)	-0,04 (0,73)	-0,47 (0,019)	-0,10 (0,70)	0,08 (0,68)
Leptina (plasma)	0,18 (0,23)	0,14 (0,52)	0,16 (0,43)	0,12 (0,58)

BIA: bioimpedancia; GFR: filtrado glomerular estimado; GH: hormona del crecimiento; IGF1: insulin-like growth factor; SC: superficie corporal. Los valores indican coeficientes de correlación de Spearman (p). Otras variables, incluyendo tensión arterial (sistólica, diastólica, media), ácido úrico, colesterol, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, hemoglobina, calcio, fosfato, PTH y vitamina D, con valores no significativos. En negrita correlaciones estadísticamente significativas.

por ELISA, pero se han observado notables variaciones en los valores estimados cuando se han usado los diferentes kits comercializados¹⁸. Las limitaciones de conocimiento sobre la síntesis y secreción de irisina dificultan mucho la búsqueda

de explicaciones para estas discrepancias, y ha impedido hasta la fecha establecer rangos de normalidad de niveles séricos de irisina. Las inconsistencias en las estimaciones también ayudan a entender las múltiples contradicciones sobre las correlaciones entre irisinemia, por una parte, y variables como (por ejemplo) masa grasa o magra, resistencia a insulina o patrones lipídicos, entre otras. Por otra parte, los niveles de irisina han sido investigados en contextos muy heterogéneos, lo que añade confusión al análisis general. Por ejemplo, la diabetes o la obesidad podrían modificar significativamente el comportamiento fisiológico de la irisina. En conjunto, está claro que es necesaria más investigación para aclarar el significado de la irisina en la salud y la enfermedad.

Nuestro estudio confirma análisis previos que indicaban una correlación directa entre GFR e irisinemia. Como sería de esperar en este contexto, los niveles de irisina fueron más bajos en pacientes con ERC que en controles sanos (fig. 1). Esta diferencia afectaba tanto a pacientes ERCA como a tratados con DP o HD. Además, los pacientes en DP mostraron niveles más altos de irisina que los otros 2 grupos. En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que analiza específicamente esta cuestión. La explicación para las diferencias observadas no está clara. Los pacientes en HD presentaban una masa grasa relativamente baja, que podría contribuir a la diferencia, aunque este factor no mostró asociación independiente con la irisinemia en nuestro estudio. En el caso de los pacientes ERCA, el nivel significativamente más alto de GFR permitió a este grupo mantener niveles crudos de irisina comparables a los observados en DP. Por otra parte, los niveles de bicarbonato sérico resultaron más altos en pacientes en DP que en cualquier otro grupo de enfermos (tabla 2), y esta variable fue un predictor consistente de irisinemia. En nuestro conocimiento, esta asociación no ha sido investigada previamente, y no tenemos explicación clara para ella, aunque la acidosis metabólica

Tabla 5 – Correlaciones ajustadas entre irisina sérica y principales variables

Variable	B	95% IC	P
Diabetes mellitus	-0,52	-11,69, 10,73	0,93
Índice de masa corporal (kg/m ²)	1,24	-1,02, 3,50	0,28
Masa grasa (kg) (BIA)	1,24	-0,80, 3,29	0,23
Masa magra (kg) (BIA)	-0,27	-2,83, 2,30	0,84
GFR (mL/min)	1,89	0,65, 3,13	0,003
Proteinuria (g/24 h)	1,72	-5,70, 9,15	0,64
Colesterol, plasma (mg/dL)	0,13	-0,10, 0,37	0,29
Colesterol HDL, plasma (mg/dL)	0,66	-0,41, 1,74	0,28
Colesterol LDL, plasma (mg/dL)	0,02	-0,32, 0,36	0,90
Triglicéridos, plasma (mg/dL)	0,00	-0,15, 0,16	0,95
Bicarbonato, plasma (mM/l)	3,90	1,79, 6,01	0,001
Interleucina 6, plasma (pg/mL)	-0,56	-1,41, 0,30	0,20
Proteína C reactiva, plasma (mg/dL)	-1,14	-5,37, 3,10	0,59
Índice HOMA	1,03	-1,80, 3,87	0,47
Modalidad de tratamiento			
DP vs. ERCA	24,40	1,67, 47,14	0,036
DP vs. hemodiálisis	39,39	15,37, 63,40	0,002
Hemodiálisis vs. ERCA	-6,91	-17,58, 3,76	0,20

BIA: bioimpedancia; DP: diálisis peritoneal; ERCA: enfermedad renal crónica con manejo conservador; GFR: filtrado glomerular estimado; IC: intervalo de confianza.

Análisis de regresión múltiple por pasos. Todos los pacientes. En negrita, variables con asociación independiente con irisina sérica. El mejor modelo incluye las variables significativas, ajustadas para edad y sexo. Los coeficientes de las demás variables (no significativos) representan la correlación individual de cada variable con irisina tras ajustar para el mejor modelo.

ha sido ya mencionada como determinante de la secreción de otras adipocinas¹⁹.

Este estudio adolece de limitaciones significativas, incluyendo su diseño exploratorio transversal, que no permite investigar la causalidad. La potencia estadística de la muestra es también limitada, lo que podría explicar algunas inconsistencias en los resultados, aunque este problema ya se observó en estudios con muestras más amplias.

En resumen, nuestro estudio confirma que los niveles séricos de irisina son relativamente bajos en pacientes con ERC, así como la asociación directa entre GFR y niveles de esta adipocina. Además, nuestros datos indican que la irisinemia mantiene una relación consistente e independiente con los niveles de bicarbonato plasmático en pacientes con ERC. Los pacientes en DP presentan niveles más elevados de irisina que los ERCA o tratados con HD. Finalmente, nuestros datos confirman una inconsistencia esencial en las asociaciones entre irisina sérica, por un lado, y marcadores metabólicos o de composición corporal, por el otro, ya observada en investigaciones previas. Serán necesarios más estudios para caracterizar el significado de los niveles anormales de irisina en la ERC.

Financiación

Este estudio se ha financiado parcialmente con becas del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III PI10/00088, PI13/00322 (FEDER de la Unión Europea) y de la Xunta de Galicia IN845B-2010/187, 10CSA916014PR, CN2012/312.

Conflictos de interés

Ninguno mencionable.

BIBLIOGRAFÍA

- Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:457-65.
- Pratesi A, Tarantini F, di Bari M. Skeletal muscle: An endocrine organ. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2013;10:11-4.
- Raschke S, Eckel J. Adipo-myokines: 2 sides of the same coin - Mediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediators Inflamm*. 2013, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/320724>
- Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481:463-8.
- Aydin S. Three new players in energy regulation: Preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014;56:94-110.
- Chen J, Huang Y, Gusdon AM, Qu S. Irisin: A new molecular marker and target in metabolic disorder. *Lipids Health Dis*. 2015;14:2, <http://dx.doi.org/10.1186/1476-511X-14-2>
- Wen MS, Wang CY, Lin SL, Hung KC. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PLoS ONE*. 2013;8:e64025.
- Ebert T, Kocke D, Petroff D, Wurst U, Richter J, Bachmann A, et al. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:501-6.
- Liu JJ, Liu S, Wong MD, Tan CS, Tavintharan S, Sum CF, et al. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *J Diab Compl*. 2014;28:208-13.
- Matthews DR, Hosker HP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
- Roca-Rivada A, Castela C, Senín LL, Landrove MO, Baltar J, Crujeiras AB, et al. FND5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS ONE*. 2013;8:e60563.
- Crujeiras AB, Pardo M, Casanueva FF. Irisin: Fact or artefact. *Clin Endocrinol*. 2014;82:467-74.
- Spiegelman BM. Regulation of adipogenesis: Toward new therapeutics for metabolic disease. *Diabetes*. 2013;62:1774-82.
- López-Legarrea P, de la Iglesia R, Crujeiras AB, Pardo M, Casanueva FF, Zulet MA, et al. Higher baseline irisin concentrations are associated with greater reductions in glycemia and insulinemia after weight loss in obese subjects. *Nutr Diabetes*. 2014;4:e110, <http://dx.doi.org/10.1038/nutd.2014.7>
- Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100:96-101.
- Zhang C, Ding Z, Guoqiang LV, Jianping LI, Zhou P, Zhang J. Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: A case-control study and meta-analysis. *J Diabetes*. 2016;8(1):56-62, <http://dx.doi.org/10.1111/1753-0407.12256>. Epub 2015 May 5.
- Wang HH, Zhang XW, Chen WK, Huang QX, Chen QQ. Relationship between serum irisin levels and urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015;29:384-9.
- Sanchis Gomar F, Alis R, Pareja Galeano H, Romagnoli M, Perez Quilis C. Inconsistency in circulating irisin levels: What is really happening? *Horm Metab Res*. 2014;46:591-6.
- Disthabanchong S, Niticharoenpong K, Radinahamed W. Metabolic acidosis lowers circulating adiponectin through inhibition of adiponectin gene transcription. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:592-8.