

**Katarzyna Musiałik,
Damian Skrypnik,
Paweł Bogdański**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Alfa2-Heremans-Shmid-glikoproteina (fetuina-A) — nowy biomarker rozwoju otyłości

**Alfa2-Heremans-Shmid glycoprotein (fetuin-A)
— new biomarker of obesity development**

STRESZCZENIE

W XXI wieku za prawdziwą za epidemię na skalę światową można uznać otyłość. U podłoża nadmiernej masy ciała leży nieprawidłowy metabolizm produktów tkanki tłuszczowej zwanych adipocytokinami. W piśmiennictwie wiele uwagi poświęcone zostało właśnie jednej z nich — fetuinie-A (AHSG, znanej też jako alfa2-Heremans-Shmid glikoproteina). Odpowiada ona za gospodarkę wapniowo-fosforanową oraz fosforylację receptora insulinowego. Jej niedobór powoduje kalcyfikację komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Fetuina-A należy do negatywnych białek ostrej fazy. Istnieją dowody na związek fetuiny-A z obwodową chorobą naczyń (PAD). Jej niskie stężenie stanowi unikalny wskaźnik rozwoju PAD u pacjentów z cukrzycą typu 2. Korelując ze stanem zapalnym oraz zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, stężenie fetuiny-A może także stanowić nowy biomarker ryzyka rozwoju otyłości. Wnikliwej analizie poddano SNPs genu *AHSG*. Pacjenci z genotypem 256Ser/Ser charakteryzują się niższym stężeniem fetuiny-A niż osoby o genotypie Thr/Thr. Swoisty polimorfizm jej genu może stanowić potencjalną przyczynę trudności w redukcji nadmiernej masy ciała. Doświadczenia prowadzone nad częściową inhibicją genu fetuiny-A być może w przyszłości pozwolą wdrożyć nową celowaną terapię otyłości.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2014, tom 5, nr 1, 16–19)

Słowa kluczowe: otyłość, fetuina-A, polimorfizm genu

ABSTRACT

According to WHO data from 2013 obesity became a real epidemic of XXI century. One of the causes of obesity can be incorrect metabolism of fat tissue products called adipocytokines, one of them is fetuin-A. In many scientific papers a lot of place and interest is devoted to fetuin-A (AHSG, called also alfa2-Heremans-Shmid glycoprotein). In human organisms fetuin-A takes part in calcium-phosphate homeostasis. Fetuin-A interacts with the insulin receptor tyrosine kinase and induces insulin resistance. AHSG belongs to the negative group of acute phase proteins. There is a strong connection between fetuin-A and PAD — peripheral arterial disease.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Katarzyna Musiałik
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego UM im. Karola Marcinkowskiego
ul. Szamarzewskiego 84,
60–569 Poznań,
tel.: 60 729 95 65,
faks: 61 847 85 29
e-mail: kasia-musialik@wp.pl

Low concentration of fetuin-A is associated with cardiovascular mortality in diabetic patients. Fetuin-A may influence carbohydrate balance — that is why it might be regarded as a new biomarker of obesity risk development. Single nucleotide polymorphisms — SNPs of AHSF1 should be process further analysis. Patients with genotype 256Ser/Ser present lower fetuin-A levels in comparison to patients with genotype Thr/Thr. Gene polymorphism might be a potential cause of difficulties in body mass reduction. Experiments conducted on partial AHSF1 gene inhibition may lead us, in the future, into a new therapy of obesity.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2014, vol. 5, no. 1, 16–19)

Key words: obesity, fetuin-A, single nucleotide gen polymorphisms

WSTĘP

Pomimo wkroczenia w XXI wiek etiopatogeneza wielu chorób wciąż pozostaje niejasna. Wśród nich za prawdziwą epidemię na skalę światową można uznać otyłość. Stanowi ona źródło wielu problemów, zarówno w krajach wysokorozwiniętych, jak i w rozwijających się [1].

Zrozumienie mechanizmów przyczyniających się do rozwoju oraz sprzyjających utrzymywaniu się nieprawidłowej masy ciała stanowi ważny element na drodze poszukiwań nowych rozwiązań terapeutycznych. Wyjaśnienie tego zagadnienia umożliwi wdrożenie skutecznych oraz bezpiecznych dla pacjentów metod leczenia. Warto zaznaczyć, że na chwilę obecną na polskim rynku brakuje oficjalnie zarejestrowanych leków stosowanych w terapii otyłości. U podłoża nadmiernej masy ciała leży najprawdopodobniej nieprawidłowy metabolizm produktów tkanki tłuszczowej zwanych adipocytokinami. Należą do nich między innymi: leptyna, adiponektyna, rezystyna, osteopontyna czy też fetuina. W ostatnim czasie w piśmiennictwie wiele uwagi poświęcono właśnie fetuinie-A (AHSF1, znana też jako alfa2-Heremans-Shmid glikoproteina). Została ona po raz pierwszy opisana w latach sześćdziesiątych ubiegłego stulecia. Jej nazwa pochodzi od łacińskiego słowa *fetus*, czyli płód, gdyż w surowicy krwi niemowląt odnotowano wielokrotnie wyż-

szy stosunek stężenia fetuiny-A do albuminy niż ma to miejsce w przypadku osób dorosłych. W organizmie ludzkim odpowiada ona za gospodarkę wapniowo-fosforanową oraz fosforylację receptora insulinowego. Jej niedobór powoduje nasiloną kalcyfikację w obrębie komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych [2, 3].

Synteza AHSF1 u osób dorosłych zachodzi głównie w wątrobie (> 95%), a jej stężenie w surowicy krwi waha się w granicach 0,4–1,0 g/l. W ubiegłym stuleciu Lebreton wykazał silną zależność pomiędzy fetuiną-A, a procesem zapalnym [4]. Białka biorące udział w tym procesie można ogólnie podzielić na dwie główne grupy: pozytywne oraz negatywne białka ostrej fazy (BOF). Fetuina-A należy do negatywnych (ujemnych) białek ostrej fazy, co oznacza, że jej stężenie ulega obniżeniu w trakcie trwania w organizmie stanu zapalnego [5]. Zaobserwowano także odwrotną korelację pomiędzy osoczowym stężeniem fetuiny-A a stężeniami białka hsCRP (*high sensitivity C reactive protein*) oraz fibrynogenem [6]. Doniesienia naukowe wykazały związek pomiędzy fetuiną-A a zwiększoną śmiertelnością w grupie pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W grupie osób dializowanych odnotowano niskie osoczowe stężenie tego biomarkera.

W organizmie ludzkim fetuina-A pełni funkcję fizjologicznego inhibitora kinazy

▶▶ W organizmie ludzkim fetuina-A pełni funkcję fizjologicznego inhibitora kinazy tyrozynowej receptora insulinowego ◀◀

▶▶ Synteza fetuiny-A u osób dorosłych zachodzi głównie w wątrobie (> 95%) ◀◀

▶▶ Chorzy z DM2 charakteryzują się zniżeniem osoczymym stężeniem fetuiny-A ◀◀

▶▶ Niskie osocze stężenie tego białka może stanowić unikalny biomarker rozwoju PAD u pacjentów z cukrzycą typu 2 ◀◀

tyrozynowej receptora insulinowego, który bezpośrednio wiąże się z ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, insulinoopornością oraz zespołem metabolicznym.

Wzmoczoną kalcyfikację ściany naczyń wieńcowych, a tym samym zaawansowany proces miażdżycowy szczególnie często można obserwować u pacjentów z cukrzycą typu 2 (DM2, *diabetes mellitus type 2*) [7]. Chorzy z DM2 charakteryzują się zniżeniem osoczymym stężeniem fetuiny-A. Postuluje się, że fetuina-A może zostać uznana za nowy, niezależny czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 [8]. Zdania naukowców dotyczące osocze stężenia fetuiny-A w grupie pacjentów z DM 2 pozostają jednak rozbieżne. Część autorów zaobserwowała, że w tej populacji wartość stężenia fetuiny-A jest wyższa niż u osób zdrowych [9, 10]. Najnowsze doniesienia potwierdzają jednak, że osocze stężenie fetuiny-A pozostaje zniżenie niższe w populacji pacjentów z DM2, co sprzyja insulinooporności i dodatkowo przyspiesza proces aterosklerozy [11].

Podobnie badania własne autorów wykazały, że w grupie osób z nieprawidłowym metabolizmem węglowodanów (upośledzoną tolerancją glukozy oraz nieprawidłową glikemią na czczo) stężenia fetuiny-A były obniżone w porównaniu z grupą kontrolną. Zagadnienie to wymaga przeprowadzenia dalszych, wielośrodkowych badań.

Istnieją także dowody na związek fetuiny-A z obwodową chorobą naczyń o aterosklerozy podłożu (PAD, *peripheral arterial disease*). Niskie osocze stężenie tego białka może stanowić unikalny biomarker rozwoju PAD u pacjentów z DM2. Hipotezę tę dodatkowo potwierdza fakt, że zaburzenia gospodarki węglowodanowej sprzyjają rozwojowi procesu zapalnego, a tym samym

miażdżycy naczyń krwionośnych [12]. Ustalenie dokładnej funkcji fetuiny-A oraz jej roli w rozwoju stopy cukrzycowej oraz PAD w grupie pacjentów z DM2 wymaga jednak przeprowadzenia dalszych badań [13].

Najnowsze doniesienia z 2013 roku potwierdzają fakt, że u osób z DM2 oraz zaawansowanym zespołem stopy cukrzycowej stężenie fetuiny-A pozostaje wyższe niż w populacji pacjentów z DM2 bez rozwiniętych powikłań angiometabolicznych oraz w grupie kontrolnej [14]. Spostrzeżenia te potwierdzają badania Loranta, który obserwował wyższe stężenie fetuiny-A u chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i PAD [15]. W chwili obecnej znane są co najmniej 4 polimorfizmy genu dla AHSG [16]. Dokładna analiza dotycząca polimorfizmu genu AHSG została przeprowadzona przez Stenvinkel i wsp. Badali oni następujące polimorfizmy pojedynczego genu dla fetuiny-A (SNPs, *single nucleotide polymorphisms*): Thr248Met (C na T), Thr256Ser (C na G), Asp276Asn (G na A) oraz Arg317Cys (C na T). Stenvinkel zaobserwował związek pomiędzy SNPami AHSG Thr256Ser a stężeniem fetuiny-A w surowicy krwi badanej populacji. Pacjenci z genotypem 256Ser/Ser charakteryzowali się zniżeniem stężeniem fetuiny-A niż osoby o genotypie Thr/Thr. Ponadto w populacji pacjentów z hsCRP > 10 mg/L i SNPami AHSG Thr256Ser obserwowano niższe osocze stężenie fetuiny-A w porównaniu z grupą osób z takimi samymi allelami, ale bez wykładników stanu zapalnego. Dodatkowo, jeżeli stężenie białka hsCRP w surowicy krwi badanych osób przekraczało wartość 20 mg/l, pacjenci 256Ser z allelami (Thr/Ser i Ser/Ser) charakteryzowali się zniżeniem wyższym całkowitym wskaźnikiem śmiertelności niż pacjenci z podobnymi wartościami hsCRP, ale genotypem non-Ser (Thr/Thr) [17].

Niepodważalnym pozostaje wpływ fetuiny-A na rozwój powikłań angiometabolicz-

nych w grupie pacjentów z DM2, insulinoopornością oraz zespołem metabolicznym. Pozostając w swoistej zależności ze stanem zapalnym oraz zaburzeniami gospodarki węglowodanowej fetuina-A może także stanowić nowy biomarker ryzyka rozwoju otyłości. W literaturze, jak dotychczas, nie odnotowano wielu doniesień dotyczących potencjalnej roli tego białka w patogenezie oraz rozwoju nieprawidłowej masy ciała. Dalszej wnikliwej analizie należy także poddać SNPs AHSG. Swoisty polimorfizm genu fetuiny-A może stanowić potencjalną przyczynę przyrostu oraz trudności w redukcji nadmiernej masy ciała. Hipotezy te wymagają jednak przeprowadzenia dalszych, wielośrodkowych, szczegółowych badań. Doświadczenia prowadzone nad częściową inhibicją genu dla fetuiny-A być może w przyszłości pozwolą wdrożyć nową celowaną terapię otyłości.

PIŚMIENNICTWO

1. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic (Who Technical Report Series). World Health Organization data from end of May 2013.
2. Reynolds J.L., Skepper J.N., McNair R. i wsp. Multifunctional role for serum protein fetuin A in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 2920–2930.
3. Ix J.H., Shlipak M.G., Brandenburg V.M., Ali S., Ketteler M., Whooley M.A. Association between human fetuin A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2006; 113: 1760–1767.
4. Lebreton J.P., Joisel F., Raoult J.P., Lannuzel B., Rogez J.P., Humbert G. Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J. Clin. Invest.* 1979; 64: 1118–1129.
5. Ketteler M. Fetuin-A and extraosseous calcification in uremia. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2005; 14: 337–342.
6. Wang A.Y., Woo J., Lam C.W. i wsp. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 1676–1685.
7. Bogdanski P., Pupek-Musialik D., Dytfeld J. i wsp. Influence of insulin therapy on expression of chemokine receptor CCR5 and selected inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2007; 45: 563–567.
8. Stefan N., Fritsche A., Weikert C. i wsp. Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2008; 57: 2762–2767.
9. Mehrotra R., Westenfeld R., Christenson P. i wsp. Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney International* 2005; 67: 1070–1077.
10. Fisher E., Stefan N., Saar K. i wsp. Association of AHSG gene polymorphisms with fetuin-A plasma levels and cardiovascular diseases in the EPIC-Potsdam study. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2009; 2: 607–613.
11. Mori K., Emoto M., Inaba M. Fetuin-A: a multifunctional protein. *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.* 2011; 5: 124–146.
12. Eraso L.H., Ginwala N., Qasim A.N. i wsp. Association of lower plasma fetuin-A levels with peripheral arterial disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 408–410.
13. Jude E.B., Oyibo S.O., Chalmers N., Boulton A.J. Peripheral Arterial Disease in Diabetic and non diabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001; 24: 1433–1437.
14. Ozenc S., Simsek K., Yildirim A.O. i wsp. Association between the development of diabetic foot and serum fetuin-A levels; *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2013; 123: 513–518.
15. Lorant D.P., Grujicic M., Hoebauss C. et al. Fetuin-A levels are increased in patients with type 2 diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Care* 2011; 34: 156–161.
16. Osawa M., Yuasa I., Kitano T. i wsp. Haplotype analysis of the human alpha2-HS glycoprotein (fetuin) gene. *Ann. Hum. Genet.* 2001; 65: 27–34.
17. Stenvinkel P., Wang K., Qureshi A.R. i wsp. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin; *Kidney International* 2005; 67: 2383–2392.