

A fetuin-A szerepe cardiovascularis betegségekben

Vörös Krisztián dr.¹ ■ Cseh Károly dr.² ■ Kalabay László dr.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Családorvosi Tanszék, ²Népegészségtani Intézet, Budapest

A máj által termelt fetuin-A (eredeti nevén α_2 -Heremans-Schmid-glikoprotein) szerteágazó funkciókkal bíró molekula. Bár negatív akutfázis-fehérje, szerepe a szubklinikus gyulladásban vitatott. Gátolja az inzulinreceptor autofoszforilációját, szérumkoncentrációja korrelál az inzulinrezisztenciával. A zsírszövetek működészavarát okozza. Szérum-szintje összefügg az elhízással és a nem alkoholos zsírmájbetegséggel. Bár ezen tulajdonságai alapján azt várnánk, hogy az atherosclerosis progresszióját segíti, cardiovascularis betegségekben játszott szerepe ennél összetettebb. A fetuin-A a szöveti és a vascularis kalcifikáció természetes gátlómolekulájaként az atherosclerosisban védő szerepet tölt be. A szerzők a fetuin-A artériakalcifikációban és cardiovascularis betegségekben betöltött szerepét és prognosztikai értékét tekintik át, kitérve az ellentmondásosnak tűnő irodalmi eredmények magyarázatára és a lehetséges jövőbeni kutatási irányokra is. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(1), 16–23.

Kulcsszavak: fetuin-A, inzulinrezisztencia, adipocytadiszfunkció, artériakalcifikáció, cardiovascularis betegségek

The role of fetuin-A in cardiovascular diseases

Fetuin-A (also known as α_2 -Heremans-Schmid glycoprotein) is a multifunctional molecule secreted by the liver. It is a negative acute phase reactant with a debated role in subclinical inflammation. Fetuin-A is an inhibitor of the insulin receptor and its serum level correlates with insulin resistance. The protein has been implicated in adipocyte dysfunction and it is associated with obesity and non-alcoholic fatty liver disease. Although all these properties seem to promote atherosclerosis, the role of fetuin-A in cardiovascular diseases is more complex. As a natural inhibitor of tissue and vascular calcification, fetuin-A also acts as a protective factor in atherosclerosis. The potential role and prognostic value of fetuin-A in arterial calcification and cardiovascular diseases is discussed in this review, along with explanations for seemingly contradicting results in the literature and possible directions for future research.

Keywords: fetuin-A, insulin resistance, adipocyte dysfunction, arterial calcification, cardiovascular disease

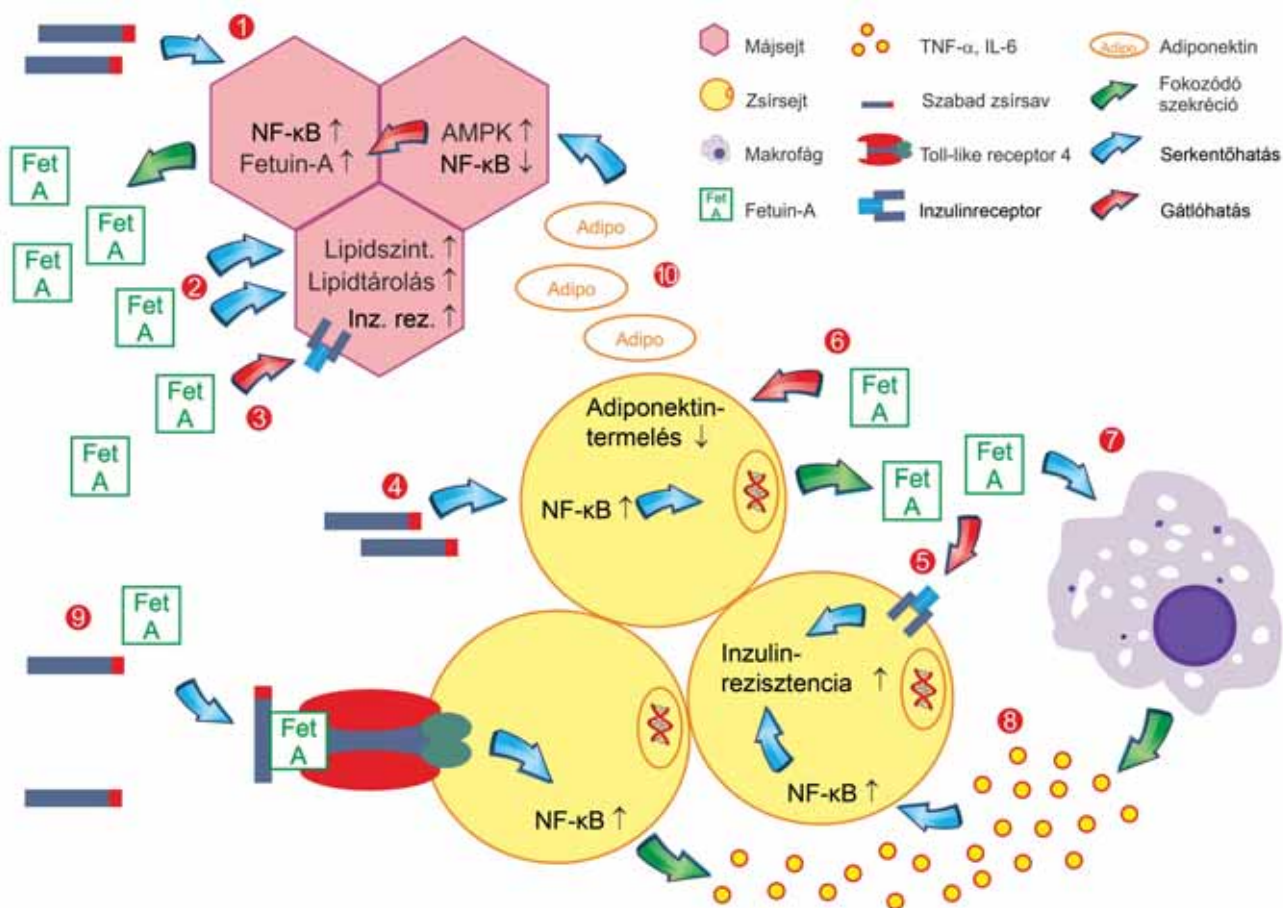
Vörös, K., Cseh, K., Kalabay, L. (2014). [The role of fetuin-A in cardiovascular diseases]. *Orv. Hetil.*, 155(1), 16–23.

(Beérkezett: 2013. október 29.; elfogadva: 2013. november 21.)

Rövidítések

CAC = coronariakalcifikáció; CAD = coronaria-artéria betegség; CIMT = carotis intima-media vastagság; CKD = krónikus veseelégtelenség; CRP = C-reaktív protein; CVD = cardiovascularis betegség; FFA = szabad zsírsav; GGT = gamma-glutamyltranszferáz; HbA_{1c} = glikolizált hemoglobin-A-1c; HOMA = (homeostatic model assessment) inzulinrezisztencia-mérési modell; IFG = emelkedett éhomi vércukorszint; IGT = csökkent glükóztolerancia; NAFLD = nem alkoholos eredetű zsírmáj; PAD = perifériás ér betegség; PPAR- γ = peroxiszóma-proliferátor-aktivált receptor- γ ; T2DM = 2-es típusú diabetes mellitus; TNF- α = tumornekrózis-faktor- α

A fetuin-A a plazmában magas koncentrációban megtalálható glikoprotein, amely a 3. kromozómán található *ahsg* gén terméke [1]. A születést követően kizárólag a májban termelődik. Számos májbetegségben (krónikus hepatitis, alkoholos és primer biliaris cirrhosis, primer hepatocellularis carcinoma) szintje markáns csökkenést mutat. Vizsgálata hasznosnak bizonyult ezen betegségekben [2, 3]. Szerepet játszik a megfelelő csontfejlődésben, az idegrendszer éréseben, egyes központi idegrendszeri betegségekben (sclerosis multiplex, Alzheimer-kór), illetve bizonyos daganatok kialakulásában is



1. ábra A fetuin-A szerepe és interakciói a máj és zsírszövet anyagcsere-folyamataiban

① A szabad zsírsavak hatására, az NF-κB transzkripció faktor aktivitásának növelése útján, a májsejtek fetuin-A-szintézise fokozódik. ② A termelődött fetuin-A hatására a májsejtekben fokozódik az mTOR proteinkináz aktivitása, amelynek következtében a SREB-1c transzkripció faktor aktivitása növekszik. A fokozódó SREB-1c-aktivitás hatására a lipiddátározáshoz és de novo lipidszintézishez szükséges gének átíródása fokozódik, a májsejtekben megnő a tárolt és termelt zsír mennyisége. ③ A fetuin-A gátolja az inzulinreceptor működését, a májban inzulinrezisztenciát okozva. ④ A szabad zsírsavak a zsírsejtekben az NF-κB aktivitásának fokozásával növelik a fetuin-A termelődését. ⑤ A termelődött fetuin-A gátolja a zsírsejtek inzulinreceptorát, és a sejtek inzulinrezisztenciájának fokozódását okozza. ⑥ A fetuin-A a zsírsejtekben az adiponektin termelődését csökkenti. ⑦ A termelődött fetuin-A a makrofágok zsírszövetbe vándorlását és gyulladással M2 típusú irányba történő polarizációját fokozza. ⑧ Az aktív makrofágok által termelt gyulladáscitokinek rontják a zsírsejtek inzulinérzékenységét. ⑨ A szabad zsírsavak a fetuin-A felszínéhez kötődnek. A kialakult szabad zsírsav-fetuin-A komplexet a zsírsejtek TLR-4 receptora megköti. Az aktiválódott receptor hatására a zsírsejtekben is fokozódik a gyulladáscitokinek expressziója. ⑩ Az adiponektin gátolja a SREB-1c transzkripció faktor aktivitását, így csökkenti a májban kumulálódó zsír mennyiségét. Ezt a protektív hatást gátolja, hogy a fetuin-A hatására a zsírsejtekben kevesebb adiponektin termelődik.

Adipo = adiponektin; AMPK = AMP-aktivált proteinkináz; Fet A = fetuin-A; IL-6 = interleukin-6; Inz. rez. = inzulinrezisztencia; Lipidszint. = de novo lipidszintézis; mTOR = mammalian target of rapamycin, proteinkináz; NF-κB = nukleáris faktor kappa B, transzkripció faktor; SREB-1c = Sterol Regulatory Element-binding Protein, transzkripció faktor; TNF-α = tumornekrózis-faktor-α

[4]. Jelen közleményben az atherosclerosis, ércalcifikációval összefüggő tulajdonságait tekintjük át.

A fetuin-A funkciói

Negatív akutfázis-fehérje

A fetuin-A a negatív akutfázis-fehérjek közé tartozik. A gyulladás, szövetkárosodás során megemelkedő inflammatorikus citokinek hatására expressziója csökken [5]. In vitro kísérletekben, zsírsejtekben azonban a fetuin-A adása citokinexpressziót indukál [6, 7]. Nagy esetszámú keresztmetszeti vizsgálatban pozitív összefü-

gést írtak le a CRP-vel, a metabolikus szindróma komponenseivel és az inzulinrezisztenciával is [8]. A korreláció hátterében valószínűleg nem oki kapcsolat, hanem a rosszabb metabolikus állapotot kísérő szubklinikus gyulladás együttes előfordulása állhat. Saját vizsgálatunkban – infarktuson átesett betegekben – a fetuin-A a gyulladásos paraméterekkel (rezisztin, TNF-α, CRP) nem mutatott összefüggést [9].

Inzulinreceptor-gátlás

A fetuin-A gátolja mind az inzulinreceptor, mind az inzulinreceptor-szubsztrát-1 foszforilációját [10]. A gátlás

nem az inzulin kötődésének blokkolásával történik, és élettani koncentráció is elégséges a kialakulásához [11].

Kapcsolata az adiponektinnel

Fetuin-A-kezelés hatására – mind egerekben, mind humán adipocytákban – csökkent az adiponektin expressziója [6]. Más citokinek expressziója nem változott, így ez a hatás specifikusnak tekinthető, és valószínűleg a PPAR- γ expressziójának gátlása játszik szerepet benne [7]. Humán vizsgálatokban a két molekula szérumkoncentrációja között negatív korreláció állt fenn magas diabetesrizikójú betegek [6] és stabil coronariabetegek esetében is [12]. Infarktuson átesett betegeink vizsgálatakor mi is megfigyeltük ezt a kapcsolatot a fetuin-A és az adiponektin között [9]. Az atheroscleroticus betegségek széles spektrumán megfigyelhető összefüggés a két molekula közötti interakció fontossága mellett szól.

Szabad zsírsavak és a fetuin-A interakciói

Fetuin-A adásakor in vitro csökkent az adipocyták zsírfelvétele és tárolása, a PPAR- γ -transzkripció és az adiponektintermelés is, ellenben az IL-6 és a TNF- α expressziója megnőtt. Ezen hatások eredményeképp a zsírszövetek inzulinrezisztenciája fokozódott [7]. A csökkenő adiponektinszint elősegíti a máj elzsírosodását, illetve gátolja a szabad zsírsavak tárolását és oxidációját. A szabad zsírsavak [13] és a máj steatosisa [14] is fokozza a fetuin-A termelődését – így circulus vitiosus alakulhat ki emelkedő fetuin-A- és csökkenő adiponektinszinttel. A zsírszövetekben kifejtett hatásának más aspektusát elemezték *Pal és mtsai* [15]. Emberi zsírszövetekben és egerekben vizsgálták, hogy a palmitát milyen módon okoz inzulinrezisztenciát az adipocytákban. Eredményeik alapján a szabad zsírsavak nagy affinitással kapcsolódnak a fetuin-A-hoz. A létrejött fetuin-A-szabad zsírsav komplex az adipocyták 4-es toll-like receptorához kapcsolódik. A TLR-4-aktiválódás hatására létrejön a gyulladáshoz vezető citokinek termelődése az adipocytákban, amely az inzulinrezisztencia kialakulásához vezet (1. ábra).

Az in vitro eredményekből kiindulva *Stefan* megvizsgálta, hogy a fenti összefüggés alátámasztható-e in vivo adatokkal [16]. Magas rizikójú betegekben az FFA-k és a fetuin-A között erős interakciót igazoltak. Az inzulinrezisztenciával csak akkor mutattak összefüggést ezek a paraméterek, ha mindkét molekula szintje magas volt. Kifejezett inzulinrezisztencia csak a medián feletti fetuin-A- és FFA-szintű betegekben volt megfigyelhető.

A fetuin-A hajlamosít a testsúlynövekedésre

Állatkísérletekben észlelték, hogy az elhízás hatására fokozódik a fetuin-A expressziója [17], és hiányában a testsúlygyarapodás mérséklődik [18]. Humán vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a magasabb fetuin-A-értékhez

gyakrabban társult visceralis obesitas [19], illetve a szintje a BMI-vel korrelált [20].

Zsírmáj

A májban felhalmozódó zsír hatására endoplazmatikus reticulum-stressz alakul ki, amely a fetuin-A fokozott szintézisével társul [14]. A két változó egymással korrelál, a BMI-től függetlenül is [21].

Metabolikus szindróma

A fetuin-A-t kódoló gén a 3q27-es kromoszómalocuson helyezkedik el [1], amelyen a metabolikus szindrómára hajlamosító gének is találhatóak. Coronariabetegek körében a szérum-fetuin-A korrelált a metabolikus szindróma meglétével, és az atherogen lipidprofíllal [20]. A pozitív összefüggés igazolható volt azoknál a nagy esetszámú vizsgálatoknál is, amelyekbe fiatal- és középkorúakat [8], valamint idősebbeket is bevontak [22].

Szénhidrátanyagcsere-zavarok

Szénhidrátanyagcsere-zavarokban betöltött szerepe a fetuin-A inzulinreceptor-gátló funkciója alapján merült fel. Fetuin-A adására a knockout egerekben az inzulin-szenzitivitás jelentősen javult [18]. A májban kumulálódó zsír mennyiségével és az ezt kísérő egyre magasabb fetuin-A-szintekkel párhuzamosan csökkent az inzulin-érzékenység is [14]. Az inzulinrezisztencia kialakításában játszott szerepe mellett szól, hogy IFG-ben – ahol inkább a β -sejt-diszfunkció dominál – a szintje nem változik, míg IGT-ben és újonnan diagnosztizált diabetesben emelkedett koncentrációt írtak le [14, 23].

Nem diabeteses és diabeteses betegek vizsgálata alapján megfigyelték a molekula szintjének korrelációját az inzulinrezisztenciával [8, 22], míg mások ilyen kapcsolatot nem találtak a cukorbeteg vizsgálati eredményében [24]. Az új diabetes és az emelkedett fetuin-A-szint közötti összefüggést prospektív, nagy esetszámú vizsgálatok is alátámasztották. Először *Stefan és mtsai* írták le, hogy az emelkedett fetuin-A-szint az új diabetes kialakulásának (mérsékelten) fokozott kockázatával jár [25]. *Ix és mtsainak* 6 éves, követéses vizsgálatába több mint 3000 idős beteget vontak be. Eredményeik szerint az emelkedett fetuin-A-szint magasabb diabetesincidenciával társult [19]. *Jensen és munkatársai* viszont nem találtak összefüggést az egyes polimorfizmusokhoz társuló magasabb fetuin-A-értékek és az új diabetes között [26].

Szöveti kalcifikáció

A fentebb említettek alapján a fetuin-A-tól egyértelműen az érlemeződést, a cardiovascularis betegségek kialakulását segítő hatást várnánk. A molekula extraos-

sealis kalcifikációt gátló tulajdonsága azonban a fentiekkel ellentétes irányba mutat: alacsony szintje az erek kalcifikációjával mutat összefüggést.

In vitro kísérletekben a fetuin-A gátolta a kalcium-foszfat precipitációját [27]. A szérumban fehérje-ásvány komplex képzésében és stabilizálásában vesz részt. A fetuin-A-t és albumint tartalmazó kalciumprotein részecskék (calciprotein particle – CPP vagy fetuin-mineral complex – FMC) megakadályozzák a túltelítődő szérumban a kristályosodás folyamatát [28]. A csökkent szérum-fetuin-A-szint a calciproteinpartikulumok elégtelen megkötését és eltávolítását és így az ektópiás kalcifikáció kialakulását eredményezi. Másrészt a fokozott kalcifikációval járó állapotokban a fetuin-A „felhasználódik”, így alacsony szintje a kalcifikációs stresszt is jelezheti.

Atherosclerosisban játszott szerep

A fetuin-A atherosclerosisban betöltött szerepének megítélését a fentebb ismertetett, ellentmondásos funkciók nagyban nehezítik, hiszen egyrészt emelkedett szintje korrelál az atherosclerosis számos rizikótényezőjével, másrészt az erek kalcifikációja alacsony fetuin-A-szint mellett fokozott.

Krónikus veseelégtelenség

Dializált és végstádiumú vesebetegek körében az alacsony fetuin-A-szint korrelált a cardiovascularis mortalitással és az összmortalitással is. A CKD enyhébb formáiban azonban nincs ilyen egyértelmű összefüggés [4].

A fetuin-A összefüggése a cardiovascularis betegségek markereivel

A fetuin-A-szint az érfali stiffnesszel, endotheldiszfunkcióval és az intima-media vastagsággal is pozitívan korrelált [29, 30, 31, 32].

Az artériák falának intimájában az életkor előrehaladtával és az atherogen betegségek hatására meszesedés alakul ki. Az intimakalcifikáció megléte általában már előrehaladottabb betegségre utal, a nagyerekben kialakult plakkok meszesednek el. Az erek kalcifikációjának gátlása során a fetuin-A – állatkísérletek alapján – az intimakalcifikációt gátolja elsősorban [33]. *Mori és mtsai* vizsgálatában nemcsak a coronariakalcifikációval korrelált negatívan, hanem a háromér-betegségben szenvedők fetuin-A-szintje is alacsonyabb volt [34]. Diabetesek betegeknél is negatív korrelációt találtak a carotis- és femoralis erek kalcifikált plakkjai és a fetuin-A-szintek között [35], bár ellentétes eredményt is közöltek kis esetszámú vizsgálatban [36]. Nagy esetszámú vizsgálatban az összefüggés hiányát is közölték, bár a bevont betegek alacsony átlagéletkora (40 év) miatt ez nem is meglepő [8].

Csökkent szintje és az intimameszesedés közötti szoros kapcsolatra utal, hogy *Ix és mtsai* nagy esetszámú keresztmetszeti vizsgálatában a coronariakalcifikáció úgy is negatívan korrelált a fetuin-A-koncentrációval, hogy a CIMT-vel és a perifériás érbetegség meglétével nem volt összefüggés [37]. Eredményeiket követéses vizsgálatukban azonban nem sikerült alátámasztani [38]. A keresztmetszeti vizsgálatkor a bevont 2457 szív-ér rendszeri betegségtől mentes páciensnél negatív korrelációt találtak a fetuin-A-szint és a coronariakalcifikáció között. A követés során azonban a kalcifikáció progressziója nem függött a kiindulási fetuin-A-szinttől. Figyelembe kell azonban venni, hogy a követés csak 3,2 évig tartott, illetve a betegek a korábbi keresztmetszeti vizsgálathoz képest fiatalabbak voltak (62 vs. 70 év).

Perifériás érbetegség

A cukorbetegség, illetve egyéb metabolikus kórállapotok gyakori szövődménye a perifériás érbetegség, amely sokszor előrehaladott, több területen is megjelenő atherosclerosis társul. A metabolikus zavarokkal általában magasabb fetuin-A-szint társul, míg előrehaladott atherosclerosisban a kiterjedt meszesedés alacsonyabb fetuin-A-szintet eredményez. Az eredmények ennek megfelelően ellentmondásosak. *Lorant és mtsai* diabetesek és nem diabetesek PAD-os betegeknél is magasabb fetuin-A-szintet találtak [39]. Normális vesefunkciójú, cardiovascularis betegségtől mentes PAD-os cukorbeteg betegeknél azonban a fetuin-A-szint alacsonyabb volt [40]. Munkacsoportunk vizsgálatában krónikus érbetegek körében a fetuin-A-szint negatívan korrelált az ultrahangos kalcifikációs és az angiográfiás pontszámokkal [41].

Coronariabetegség és ischaemiás stroke

Fisher és mtsai az EPIC–Potsdam kutatás részeként, prospektív vizsgálatban elemezték, hogy a fetuin-A egyes polimorfizmusaihoz társuló emelkedett szint milyen összefüggést mutat a szívinfarktus kialakulásával. Eredményeik alapján a fetuin-A szintjének egyszórásnyi emelkedése a myocardialis infarctus kockázatát 1,54-szorosára emeli [42]. *Weikert és mtsai* a polimorfizmusoktól függetlenül is több mint háromszoros infarktusrizikót találtak a legmagasabb fetuin-A-kvintilisbe tartozó betegek körében a legalacsonyabb kvintilishoz képest [43]. Vizsgálatukban 395, infarktust vagy stroke-ot kiállott beteg adatait vetették össze 2198 kontrollszemély adataival az EPIC–Potsdam kutatás részeként. A vizsgálatban a szívinfarktus mellett az ischaemiás stroke kockázata is több mint háromszor nagyobb volt a legmagasabb fetuin-A-kvintilisbe tartozó betegek körében a legalacsonyabb kvintilishoz képest. 2012-ben azonban két, a fenti vizsgálatoknak ellentmondó közlemény is napvilágot látott. *Laughlin és mtsai* a Rancho Bernardo vizsgálat részeként elemezték az összefüggést a kezdeti fetuin-A-szint és a cardiovascularis mortalitás között [44]. A vizsgált 1658, cardiovas-

cularis betegségtől mentes lakost átlagosan 12 évig követték. Megfigyelésük alapján emelkedett fetuin-A-szint esetén a tradicionális rizikófaktorok száma magasabb volt. Ennek ellenére a legalacsonyabb fetuin-A-kvartilisbe tartozó betegek körében a cardiovascularis mortalitás 76%-kal magasabb volt a többi kvartilisű beteghez képest – abban az esetben, ha nem állt fenn diabetes. A diabeteses betegek körében azonban éppen ellentétes kapcsolatot figyeltek meg: az alacsony fetuin-A-szintű diabetesesek körében 57%-kal volt alacsonyabb a mortalitás. *Jensen és mtsai* a Cardiovascular Health Study részeként 3810, átlagos, ismert betegségtől mentes személyt vizsgáltak [45]. A betegek magas életkora (átlag 75 év) miatt meglehetősen sok cardiovascularis esemény fordult elő a 10,9 éves követés során. Bár a magas fetuin-A-szintű betegekben gyakoribb volt számos kockázati tényező előfordulása (diabetes, elhízás, inzulinrezisztencia, lipideltérések, szubklinikus gyulladás), a cardiovascularis halálozás mégis az alacsony fetuin-A-szintű betegekben volt magasabb. Azonban diabetes, obesitas, illetve inzulinrezisztencia fennállása esetén a negatív korreláció helyett – igaz, a szignifikanciát el nem érő mértékben – pozitív összefüggést találtak.

A három, cardiovascularis betegségtől mentes populációban végzett prospektív vizsgálat között a legfontosabb különbség az életkorban volt: *Weikert* vizsgálatában a bevont betegek átlagéletkora 55 év volt, *Laughlin* és *Jensen* vizsgálatában az életkor lényegesen magasabb volt (átlagosan 73, illetve 75 év). Cardiovascularis betegségtől mentes, viszonylag fiatal populációban a fetuin-A emelkedett szintje összefügg az atherosclerosis rizikófaktorával és előre jelzi az új diabetes kialakulását. Eddig az életkortartományig (55 év) emelkedett szintje fokozott cardiovascularis kockázatot jelez. Idős betegekben (70 év felett) a csökkent fetuin-A-koncentráció az ércalcifikáció progresszióját nem tudja lassítani, emiatt alacsony szintje jelent rossz prognózist. A fetuin-A-szint ismerete különösen hasznos lehet a magas cardiovascularis kockázatú, de kevés tradicionális rizikófaktorral rendelkező páciensek azonosításában (nők, metabolikus zavaroktól mentes betegek). Időskorban azonban diabetesben, inzulinrezisztenciával járó elhízásban szintje magas maradhat.

A fetuin-A szerepét a másodlagos cardiovascularis események kialakulásában két prospektív vizsgálatban elemezték. A szérumban fetuin-A-szintje egyik vizsgálatban sem mutatott összefüggést a cardiovascularis mortalitással és morbiditással [46, 47]. A másodlagos cardiovascularis események előrejelzésére valószínűleg nem alkalmas a fetuin-A. A szív-ér rendszeri betegek körében gyakori metabolikus zavarok és előrehaladott intimakalcifikáció ellentétes hatású a fetuin-A-szintre, ráadásul az intenzívebb fizikai aktivitás és gyógyszeres kezelés is erősen befolyásolhatja koncentrációját.

Az ellentmondásos eredmények lehetséges magyarázatai

Mori és mtsai vetették fel, hogy az érlelmeszesedés folyamatának elején az emelkedett fetuin-A-szint jelentene kockázatot, míg a késői fázisban az alacsonyabb koncentráció. A köztes intervallumban az eredmények nehezen értékelhetők, hiszen a diabetes, a vesefunkció, a gyógyszeres kezelés és számos más faktor is befolyásolhatja a fetuin-A-szintet [4]. Az első szakaszban az emelkedett fetuin-A-szint hatására az obesitas, az inzulinrezisztencia, az adipocytadiszfunkció és a máj steatosisa alakít ki atherogen környezetet. Az atherosclerosis késői fázisában a calcifikáció hatására a fetuin-A szintje csökken, illetve alacsonyabb szintje esetén a calcifikáció gyorsabban progrediál. A hipotézist alátámasztja, hogy artériakalcifikáció esetén fiatalabbakban nem volt összefüggés a CAC-progresszió és a fetuin-A-szint között, míg idősebb betegekben alacsonyabb szintje jelentett rossz prognózist [37, 38]. A cardiovascularis betegségek incidenciáját, illetve a mortalitását elemző prospektív vizsgálatokban is jól megfigyelhető az életkor szerinti különbség: a fiatalabb betegekben (átlagéletkor 55 év) a fetuin-A emelkedett szintje jelentett rossz prognózist [43]. A 73 éves betegekben már az alacsony szint jelentett rossz prognózist, kivéve diabetesesekben, akikben emelkedett szintje jelentette a rizikót [44]. A legidősebb betegek körében (átlagéletkor 75 év) a kockázatot jelentő alacsony koncentráció szintén megfigyelhető, de már a diabetesesekben is csaknem szignifikáns mértékben jelentett kockázatot a magasabb fetuin-A-szint [45].

Az érlelmeszesedés hátterében felmerülő lehetséges okok különbözőségére eddig az irodalomban nem fordítottak figyelmet. Az atherosclerosis rizikótényezői nem feltétlenül kapcsolódnak szorosan az inzulinrezisztencia – adipocytadiszfunkció –, NAFLD kapcsán kialakuló anyagcsere- és lipidzavarokhoz. Erre az állapotra az emelkedett inzulin-, HOMA-, emelkedett triglicerid- és csökkent HDL-koleszterin-szint mellett a magas fetuin-A-koncentráció is jellemző. A familiáris hypercholesterinaemia, hypertonia, dohányzás azonban eltérő módon okoz atherosclerosis – ezekben az esetekben nem várunk magas fetuin-A-szintet. Sőt az anyagcsere-rendellenességek nélkül kialakuló érlelmeszesedés – a calcifikáció gátlása során elhasználódó fetuin-A miatt – inkább alacsonyabb koncentrációval járhat. A fenti elmélet bizonyítása még várat magára, mindenesetre mellette szól, hogy dohányosokban alacsonyabb fetuin-A-szintet kövöltek [39].

Diabetesben és krónikus veseelégtelenségben elsősorban az erek mediájának sclerosisa jelenik meg, míg az intimasclerosis inkább idősekben és hagyományos kockázati tényezőkkel rendelkezőkre jellemző. A CKD esetén megfigyelhető alacsony fetuin-A-szint alapján feltételezhető, hogy a mediasclerosis gátlásában játszik fontos szerepet a fetuin-A. Állatkísérletek alapján azonban a fetuin-A az intimában zajló calcifikációt gátolja [33]. Az

eddig vizsgálatokban az érlemeszesedés ezen eltérő formáira eddig kevés figyelmet fordítottak.

A fetuin-A zsírszövetekben csak FFA jelenlétében okoz inzulinrezisztenciát [15], az adiponektinexpresszió gátlásához az adipocytákban pedig megfelelő Ca-koncentráció szükséges [7]. Az eddigi vizsgálatokban ezeket a zavaró változókat általában nem vették figyelembe.

Az atherosclerosisban szenvedő betegek az irányelveknek megfelelően kiterjedt gyógyszeres kezelésben részesülnek, amit számos keresztmetszeti tanulmányban nem vettek figyelembe. A pioglitazonról, metforminról, statinokról és niacinról is közölték, hogy csökkentik a fetuin-A szintjét [16, 21, 48, 49], és ugyanez a mérsékelt alkoholfogyasztásra is igaz [44]. Fetuin-A-szintet emelő hatása az ösztrogénterápiának van [44]. A gyógyszeres kezelés hatására bekövetkező fetuin-A-szint-eltéréseket az elkövetkező vizsgálatokban nem szabad figyelmen kívül hagyni.

Elsősorban az Amerikai Egyesült Államokból származó tanulmányok többféle rasszba tartozó egyént vizsgáltak, őket is összevontan, de nem történt meg pl. a kaukázusi, afrikai vagy más populációk szérumban fetuin-A-szintjének összehasonlítása, bár az *ahsg* gén polimorfizmusának különbsége az egyes populációk között régóta ismert [4].

A vizsgálatokban többféle laboratóriumi módszert alkalmaztak a fetuin-A-szint mérésére, a kapott koncentrációk sokszor jelentősen eltértek. Még a pontosabbnak vélt és egyszerűbb, nagyobb gyártóktól beszerezhető ELISA-k összehasonlítása is szerény egyezést mutatott [50].

A kutatók az eltérés magyarázatául az ELISA-rendszereknek a fetuin-A glikolizált formája iránti eltérő érzékenységét vetették fel. A glikolizáció mellett a fetuin-A a translációt követően foszforilálódik több szerinaminosavon is. Az inzulinreceptor-gátlás csak a foszforilált molekula sajátossága [11]. Lehetséges, hogy a különböző módszerek eltérően érzékenyek a foszforilált vagy glikolizált formára.

Kutatási irányok

A fetuin-A szerterágazó funkciói, nemritkán ellentétes irányú hatásai, a zavaró tényezők sokasága nem teszik egyszerűvé a vizsgálatok tervezését. Figyelembe kell venni az inzulinrezisztencia és az adipocyták működészavar markereit, a szabad zsírsavak szintjét. Értékelni kell a szubklinikus gyulladást, a máj- és vesefunkciót, valamint a kalcium-anyagcserét. A kalcifikáció során esetlegesen „elhasználódó” fetuin-A mérésére alkalmas lehet a kalcium-protein komplexbe kötött molekula mérése, illetve a kötött/szabad fetuin-A koncentráció elemzése. Fontos lenne annak további tisztázása, hogy vesebetegségben, illetve időskorban nő-e a kalciumhoz kötött fetuin-A aránya.

Az inzulinrezisztencia–zsírmáj–adipocytadiszfunkció-tól független atherogen tényezők fetuin-A-szintre gya-

korolt hatását is kívánatos lenne megismerni. Így a dohányosok, a familiáris hypercholesterinaemiások, a magas homociszteinszintű betegek fetuin-A-koncentrációjának vizsgálata, illetve a dohányzás abbahagyásának vagy a statinkezelés hatásának elemzése is hasznos lenne.

A fetuin-A-szintet általában a keresztmetszeti és követéses vizsgálatokban is egyszer mérték. Változásának elemzése azonban értékes információt nyújthatna. Az emelkedő trend – fiatalabbakban – a romló anyagcserehelyzetet és így az atherosclerosis kockázatának fokozódását jelezheti, míg csökkenő szintje – idősebbekben – az érlemeszesedés felgyorsulására utalhat.

Az ellentétes irányú hatások kiszűrését segíthetné a fetuin-A más molekulákkal kombinációban történő vizsgálata. Romló anyagcsereparaméterekkel (pl. vércukor, HbA_{1c}, HOMA, GGT, adiponektin) párhuzamos emelkedése megerősítené az anyagcsere romlását, míg ilyen esetben csökkenő szintje egyértelműen az intimalkalcifikáció felgyorsulása mellett szólna.

Állatkísérletekben alkalmazva akár kalcifikációgátló hatásának a vizsgálata is lehetséges lenne.

A fetuin-A szerterágazó, atherosclerosis szempontjából részben ellentétes hatásokkal bíró glikoprotein. Az utóbbi évek kutatásai következtében pontosabb képet kaptunk funkcióiról, bár az eredmények értelmezése nemritkán komoly kihívást jelent. A következő évek vizsgálatait segíthetnek tisztázni a molekula szerepét a kóros anyagcsere-folyamatokban és a cardiovascularis betegségekben.

Irodalom

- [1] *Rizzu, P., Baldini, A.*: Three members of the human cystatin gene superfamily, AHSG, HRG, and KNG, map within one megabase of genomic DNA at 3q27. *Cytogenet. Cell Genet.*, 1995, 70, 26–28.
- [2] *Kalabay, L., Szalay, F., Nemesánszky, E., et al.*: Decreased serum alfa2-HS-glycoprotein concentration in patients with primary biliary cirrhosis. *J. Hepatol.*, 1997, 26, 1426–1427.
- [3] *Kalabay, L., Gráf, L., Vörös, K., et al.*: Human serum fetuin A/alpha 2HS-glycoprotein level is associated with long-term survival in patients with alcoholic liver cirrhosis, comparison with the Child-Pugh and MELD scores. *BMC Gastroenterol.*, 2007, 7, 15.
- [4] *Mori, K., Emoto, M., Inaba, M.*: Fetuin-A: A multifunctional protein. *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.*, 2011, 5, 124–146.
- [5] *Daveau, M., Davrinche, C., Julien, N., et al.*: The synthesis of human alpha-2-HS glycoprotein is down-regulated by cytokines in hepatoma HepG2 cells. *FEBS Lett.*, 1988, 241, 191–194.
- [6] *Hennige, A. M., Staiger, H., Wicke, C., et al.*: Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production. *PLoS One*, 2008, 3, e1765.
- [7] *Dasgupta, S., Bhattacharya, S., Biswas, A., et al.*: NF-kappaB mediated lipid-induced fetuin-A expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance. *Biochem. J.*, 2010, 429, 451–462.
- [8] *Kaess, B. M., Enserro, D. M., McManus, D. D., et al.*: Cardio-metabolic correlates and heritability of fetuin-A, retinol-binding protein 4, and fatty-acid binding protein 4 in the Framingham Heart Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, 97, E1943–E1947.

- [9] Vörös, K., Gráf, L. Jr., Probászka, Z., et al.: Serum fetuin-A in metabolic and inflammatory pathways in patients with myocardial infarction. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2011, 41, 703–709.
- [10] Srinivas, P. R., Wagner, A. S., Reddy, L. V., et al.: Serum alpha(2)-HS-glycoprotein is an inhibitor of the human insulin receptor at the tyrosine kinase level. *Mol. Endocrinol.*, 1993, 7, 1445–1455.
- [11] Kalabay, L., Chavin, K., Lebreton, J. P., et al.: Human recombinant alpha 2-HS glycoprotein is produced in insect cells as a full length inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase. *Horm. Metab. Res.*, 1998, 30, 1–6.
- [12] Ix, J. H., Sharma, K.: Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2010, 21, 406–412.
- [13] Kabraman, A., Sowa, J. P., Schlattjan, M., et al.: Fetuin-A mRNA expression is elevated in NASH compared with NAFL patients. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2013, 125, 391–400.
- [14] Stefan, N., Hennige, A. M., Staiger, H., et al.: Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care*, 2006, 29, 853–857.
- [15] Pal, D., Dasgupta, S., Kundu, R., et al.: Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat. Med.*, 2012, 18, 1279–1285.
- [16] Stefan, N., Häring, H. U.: Circulating fetuin-A and free fatty acids interact to predict insulin resistance in humans. *Nat. Med.*, 2013, 19, 394–395.
- [17] Lin, X., Braymer, H. D., Bray, G. A., et al.: Differential expression of insulin receptor tyrosine kinase inhibitor (fetuin) gene in a model of diet-induced obesity. *Life Sci.*, 1998, 63, 145–153.
- [18] Mathews, S. T., Singh, G. P., Ranalletta, M., et al.: Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes*, 2002, 51, 2450–2458.
- [19] Ix, J. H., Wassel, C. L., Kanaya, A. M., et al.: Fetuin-A and incident diabetes mellitus in older persons. *JAMA*, 2008, 300, 182–188.
- [20] Ix, J. H., Shlipak, M. G., Brandenburg, V. M., et al.: Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*, 2006, 113, 1760–1767.
- [21] Haukeland, J. W., Dahl, T. B., Yndestad, A., et al.: Fetuin A in nonalcoholic fatty liver disease: in vivo and in vitro studies. *Eur. J. Endocrinol.*, 2012, 166, 503–510.
- [22] Xu, Y., Xu, M., Bi, Y., et al.: Serum fetuin-A is correlated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. *Atherosclerosis*, 2011, 216, 180–186.
- [23] Ou, H. Y., Yang, Y. C., Wu, H. T., et al.: Serum fetuin-A concentrations are elevated in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed type 2 diabetes. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2011, 75, 450–455.
- [24] Mori, K., Emoto, M., Yokoyama, H., et al.: Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care*, 2006, 29, 468.
- [25] Stefan, N., Häring, H. U., Schulze, M. B.: Association of fetuin-A level and diabetes risk. *JAMA*, 2008, 300, 2247–2248.
- [26] Jensen, M. K., Bartz, T. M., Djousse, L., et al.: Genetically elevated fetuin-A levels, fasting glucose levels, and risk of type 2 diabetes: the cardiovascular health study. *Diabetes Care*, 2013, 36, 3121–3127.
- [27] Schäfer, C., Heiss, A., Schwarz, A., et al.: The serum protein alpha(2)-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J. Clin. Invest.*, 2003, 112, 357–366.
- [28] Heiss, A., DuChesne, A., Denecke, B., et al.: Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 13333–13341.
- [29] Mori, K., Emoto, M., Araki, T., et al.: Association of serum fetuin-A with carotid arterial stiffness. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2007, 66, 246–250.
- [30] Dogru, T., Genc, H., Tapan, S., et al.: Plasma fetuin-A is associated with endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2013, 78, 712–717.
- [31] Fiore, C. E., Celotta, G., Politi, G. G., et al.: Association of high alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin concentration in serum and intima-media thickness in patients with atherosclerotic vascular disease and low bone mass. *Atherosclerosis*, 2007, 195, 110–115.
- [32] Rittig, K., Thamer, C., Haupt, A., et al.: High plasma fetuin-A is associated with increased carotid intima-media thickness in a middle-aged population. *Atherosclerosis*, 2009, 207, 341–342.
- [33] Westefeld, R., Schäfer, C., Krüger, T., et al.: Fetuin-A protects against atherosclerotic calcification in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, 20, 1264–1274.
- [34] Mori, K., Ikari, Y., Jono, S., et al.: Fetuin-A is associated with calcified coronary artery disease. *Coron. Artery Dis.*, 2010, 21, 281–285.
- [35] Emoto, M., Mori, K., Lee, E., et al.: Fetuin-A and atherosclerotic calcified plaque in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2010, 59, 873–878.
- [36] Mehrotra, R., Westefeld, R., Christenson, P., et al.: Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: Relationship with coronary artery calcification. *Kidney Int.*, 2005, 67, 1070–1077.
- [37] Ix, J. H., Barrett-Connor, E., Wassel, C. L., et al.: The associations of fetuin-A with subclinical cardiovascular disease in community-dwelling persons: the Rancho Bernardo Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, 58, 2372–2379.
- [38] Ix, J. H., Katz, R., De Boer, I. H., et al.: Fetuin-A is inversely associated with coronary artery calcification in community-living persons: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Clin. Chem.*, 2012, 58, 887–895.
- [39] Lorant, D. P., Grujicic, M., Hoebaens, C., et al.: Fetuin-A levels are increased in patients with type 2 diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Care*, 2011, 34, 156–161.
- [40] Erasom, L. H., Ginwala, N., Qasim, A. N., et al.: Association of lower plasma fetuin-A levels with peripheral arterial disease in type-2 diabetes. *Diabetes Care*, 2010, 33, 408–410.
- [41] Szeberin, Z., Fehérvári, M., Krepuska, M., et al.: Serum fetuin-A levels inversely correlate with the severity of arterial calcification in patients with chronic lower extremity atherosclerosis without renal disease. *Int. Angiol.*, 2011, 30, 474–480.
- [42] Fisher, E., Stefan, N., Saar, K., et al.: 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.
- [43] Weikert, C., Stefan, N., Schulze, M. B., et al.: Plasma fetuin-A levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation*, 2008, 118, 2555–2562.
- [44] Laughlin, G. A., Cummins, K. M., Wassel, C. L., et al.: The association of fetuin-A with cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults: The Rancho Bernardo Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, 59, 1688–1696.
- [45] Jensen, M. K., Bartz, T. M., Mukamal, K. J., et al.: Fetuin-A, type 2 diabetes, and risk of cardiovascular disease in older adults: The cardiovascular health study. *Diabetes Care*, 2013, 36, 1222–1228.
- [46] Roos, M., von Eynatten, M., Heemann, U., et al.: Serum fetuin-A, cardiovascular risk factors, and six-year follow-up outcome in patients with coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 2010, 105, 1666–1672.
- [47] Parker, B. D., Schurgers, L. J., Brandenburg, V. M., et al.: The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: The Heart and Soul Study. *Ann. Intern. Med.*, 2010, 152, 640–648.

- [48] *Mori, K., Emoto, M., Araki, T., et al.*: Effects of pioglitazone on serum fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2008, *57*, 1248–1252.
- [49] *Kaushik, S. V., Plaisance, E. P., Kim, T., et al.*: Extended-release niacin decreases serum fetuin-A concentrations in individuals with metabolic syndrome. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2009, *25*, 427–434.
- [50] *Smith, E. R., Ford, M L., Tomlinson, L. A., et al.*: Poor agreement between commercial ELISAs for plasma fetuin-A: An effect of protein glycosylation? *Clin. Chim. Acta*, 2010, *411*, 1367–1370.

(Vörös Krisztián dr.,

Budapest, Kútvölgyi út 4., 1125

e-mail: voros.krisztian@med.semmelweis-univ.hu)

MEDONLINE

MEDONLINE - AZ ONLINE KOMMUNIKÁCIÓ MINDEN ELŐNYÉVEL



A **Medonline Hungary Kft.** a hazai online gyógyszer-kommunikációs piacon, fejlett technológia felhasználásával, személyre szabottan nyújtja Önnek internetes szolgáltatásait:

eDM,
eDetailing,
eResearch,
eLearning,
microsite készítés, gondozás,
online kommunikációs tanácsadás,
mobile kommunikáció,
social media marketing tanácsadás,
személyre szabott szolgáltatások.



" AZ IDŐ PÉNZ - MI IDŐT AJÁNDÉKOZUNK ÖNNEK! "

e-mail: info@medonline.hu ; web: www.medonline.hu