

Folistatín a diabetes mellitus 2. typu

Follistatin and type 2 diabetes mellitus

Patrik Valent, Andrej Dukát

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP | andrej.dukat@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie 14. 11. 2023

Prijaté po recenzii 14. 1. 2024

Abstrakt

Folistatín je nedávno objavený hepatokín vychytávajúci a inaktivujúci členov rodiny transformujúcich rastových faktorov β (TGF β). Má význam v regulácii reprodukčných procesov, intrauterínom vývoji, budovaní a zachovávaní svalovej hmoty počas regenerácie a hladovania, ale predovšetkým v regulácii metabolických pochodov. Jeho asociácia s diabetom 2. typu (DM2T) potvrdili, okrem iných, dve kohortové štúdie: švédska štúdia trvajúca 19 rokov ($n = 4\ 060$) a finska štúdia trvajúca 4 roky ($n = 883$). Tie poukázali na jeho potenciál byť novým včasnéym prediktívnym biomarkerom pre DM2T. U pacientov s diabetickou kardiomyopatiou sa prejavil jeho protektívny účinok so schopnosťou regresie kardialnej dysfunkcie a redukcie fibrózy myokardu. Najnovšie výskumy otvárajú aj otázku terapeutického využitia follistatínu pri diabete, a to zmenou jeho expresie na zlepšenie vychytávania glukózy a zvýšenie inzulínovej senzitívity tkání.

Kľúčové slová: biomarker – diabetes mellitus 2. typu – follistatin – hepatokín

Abstract

Follistatin is a recently discovered hepatokine that binds and neutralizes members of transforming growth factor β family (TGF β). It has significance in reproductive actions, intrauterine development, building and maintaining muscle mass during regeneration and fasting, nevertheless mainly in regulation of metabolic pathways. Its association with type 2 diabetes (T2D) was besides other studies confirmed by two cohort studies: Swedish during 19-year follow-up ($n = 4\ 060$) and Finnish during 4-year follow-up ($n = 883$). Both demonstrated its potential to be a new early predictive biomarker for T2D. In patients with diabetic cardiomyopathy showed up its protective effect with capability to regress cardial dysfunction and reduce myocardial fibrosis. Latest researches opens up the issue of therapeutical usage of follistatin in diabetes with its change of expression for improvement of glucose uptake and increased insulin sensitivity in tissues.

Key words: biomarker – follistatin – hepatokine – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Trend narastania pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu (DM2T) nútí lekárov a vedcov hľadať nové citlivé biomarkery, ktorými by bolo možné diagnostikovať toto ochorenie v ranných štádiach metabolických zmien vedúcich k DM s následným záhytom rizikových osôb v populácii a začiatím adekvátnych opatrení pre spomalenie následkov spojených s týmto ochorením [1,2]. Požiadavky na výber adekvátnych biomarkerov musia zahŕňať spoloahlivú metódu s možnosťou jednoduchého vyšetrenia s vysokou senzitívitou a veľkou výpovednou hodnotou, no zároveň akceptovateľnými nákladmi [3]. Do pozornosti sa dostala relativne nedávno objavená molekula cirkulujúca v krvi, ktorej hladina uka-

zuje potenciál vysokej korelácie s DM2T [4]. Touto molekulou je **folistatín**.

Folistatín ako molekula

Folistatín je cirkulujúci glikoproteín prvýkrát izolovaný v roku 1987 z folikulárnej tekutiny. Spočiatku sa preto považoval iba za regulátora v reprodukčných dráhach, no jeho syntéza sa dokázala aj v rôznych iných tkanivách organizmu: hypotalame, hypofýze, gonádach, ale aj placente či embryu, pečeni, kostnej dreni, koži a krvných cievach. Podieľa sa na regulácii významných produkčných a metabolických funkcií, ako aj na vývine v embryonálnom období. Existuje v 2 formách: ako follistatin 315 vylučovaný z miesta svojej produkcie, vy-

skytujúci sa predovšetkým v cirkulácii, a od neho proteolýzou odvodený folistatín 288, vykazujúci vysokú afinitu s heparan sulfátom na povrchu buniek. Úlohou folistatínu sa ukázalo byť vychytávanie a inhibícia proteínov zo skupiny transformačných rastových faktorov β (TGF β), najmä aktivínov, ktoré okrem iného aktívajú produkciu folikuly stimulujúceho hormónu (FSH).

Cirkujúci folistatín viaže na jednej strane svojho polypeptidového reťazca aktivíny, pričom následne dôjde k proteolýze C-terminálneho konca a po odštiepení tejto časti reťazca sa odkryje podjednotka vykazujúca afinitu k heparan-sulfátu. Vznikne tak komplex folistatín 288-aktivín, viazaný na povrchu buniek, ktorý je následne presunutý do bunky a lysisomami degradovaný. Takýmto spôsobom je regulované vylučovanie FSH prostredníctvom folistatínu (odtiaľ je jeho názov) [5–8]. Produkcia folistatínu je mediovaná prostredníctvom nižšie spomínaného pomeru glukagón/insulín, ale rovnako aj aktivínom A, TGF β , epitelovým rastovým faktorom (EGF) a fenylefrínom [9]. Z uvedeného poznatku môžeme usúdiť, že spomínané rastové faktory si takýmto spôsobom zabezpečujú auto- a parakrinnú reguláciu sprostredkovanej ich vychytávaním folistatínom. Vlastný receptor pre folistatín neboli dopisali popísaný [5], a teda svoju činnosť vykonáva práve v cirkulácii a následne vo väzbe na bunkový povrch sprostredkovanej heparan-sulfátom.

Folistatín v organizme

Pôvodný názor, že folistatín má funkciu iba v reprodukčnom systéme, sa ukázal byť mylný až neskôr, keď bola objavená jeho asociácia s energetickým stavom organizmu a metabolickými funkciemi pečene a svalu, ako aj homeostázou glukózy a lipidov [10]. Cirkujúci folistatín pochádza hlavne z pečene, a preto je vhodnejšie radíť ho medzi hepatokíny [11]. Taktiež sa zistilo, že hladina z pečene uvoľnenej izoformy 315, nachadzajúcej sa v cirkulácii, závisí od pomeru glukagón/insulín, nie však od ich jednotlivých koncentrácií. Hladina folistatínu teda stúpa pri zvýšenom pomere glukagónu k insulínu, čo bolo dokázané experimentálne. Uvedený jav možno pozorovať po hladovaní alebo cvičení, po ktorých sa dokázala zvýšená hladina folistatínu. Dlhodobá vyššia fyzická aktivita však na jeho hladinu vplyv nemala. Účinok pečeňového folistatínu sa v *in vitro* pokusoch ukázal ako inhibítorm sekrecie glukagónu a pri dlhodobom pôsobení na B-bunku pankreasu u myší sa prejavil ako antiapoptotický a proliferáčny faktor [12]. Zaujímavým pozorovaním je, že folistatín sa podieľa na budovaní svalovej hmoty práve jeho inhibičnou funkciu na molekuly zo skupiny TGF β , konkrétnie inhibíciou myostatínu, ktorého úlohou je blokovať proteosyntézu svalových proteínov [13–15]. Táto inhibičná aktivita sa prejavuje v regeneračnej fáze po cvičení [10,12], pričom cvičením indukovaný folistatín je uvoľňovaný práve z pečene [11].

O koncentráciách folistatínu medzi pohlaviami sa literatúra rozchádza, avšak Perakakis et al [16] pozorovali

stúpanie jeho koncentrácie s vekom a zároveň koreláciu s krvným tlakom a koncentráciou leptínu, triglyceridov, cholesterolu a LDL-cholesterolu v plazme. Anastasakis et al [17] zase pozorovali koreláciu s množstvom svalovej hmoty, kreatinínu a kreatínkínazy (CK). Taktiež vo svojej štúdii opísali cirkadiánne zmeny hladiny folistatínu s najvyššou hodnotou o 3. hodine ráno a 21. hodine večer a najnižšou o 15. hodine poobede a o polnoci, ako aj počas menštruačného cyklu s najvyššími hodnotami počas luteálnej fázy [17]. Volný folistatín taktiež stúpa do 8 hodín od operačnej zátaže s klesajúcou tendenciou po 24–36 hodinách. Jeho zvýšenie sa objavuje aj pri infekciach a niektorých chorobách, ako napríklad chronickom pečeňovom a obličkovom zlyhávaní, ale aj pri nádoroch [6].

Folistatín a DM2T

Vzhľadom na účasť folistatínu v auto- a parakrinnnej regulácii metabolických procesov v organizme bolo prírodné, že výskum sa orientoval aj na jeho súvis s metabolickými ochoreniami, pričom zásadnejšie objavy sa uskutočnili až v posledných rokoch. Pôvodný objav folistatínu vo folikulárnej tekutine viedol k jeho skúmaniu hlavne v reprodukčnom systéme a s ním spojených patologických stavoch, pričom sa ukázala asociácia so syndrómom polycystických ovárií [18]. Avšak jeho meranie vo folikulárnej tekutine u pacientiek s týmto syndrómom neprekázalo výraznú odchýlku od kontrolnej skupiny [19], čo poukazovalo na jeho extragonadálny pôvod [20]. Následne sa v súvislosti so syndrómom polycystických ovárií začalo uvažovať o jeho spojitosťi s metabolickými a kardiovaskulárnymi markermi [21].

Pri štúdiach korelovala hladina folistatínu s glykémiou nálečno, HbA_{1c} a triacylglycerolmi (TAG), ale rovnako bola preukázaná zvýšená koncentrácia u pacientov s DM2T [22,23]. V inej štúdii sa u pacientov s DM2T tiež preukázala zvýšená hladina folistatínu, ale zároveň sa ukázala neadekvátna odpoved folistatínu na cvičenie, pričom kontrolná skupina bez diabetu preukázala prírodné zvýšenie jeho hladiny, ako bolo spomenuté vyššie [24]. Príčinou môže byť znížený pomer glukagón/insulín počas cvičenia u diabetikov, avšak v rovnakej štúdii bolo preukázané, že zasvorkovanie pankreasu so zabránením vylúčenia insulínu a glukagónu viedlo k zvýšenému vylúčeniu folistatínu, ale iba o polovicu oproti kontrole bez zasvorkovania. V dôsledku tohto pozorovania sa naskytla otázka, ktorým mechanizmom je regulované vylúčenie folistatínu v uvedenej situácii [24].

Kedže sa ukázala spojitosť medzi DM2T a folistatínom, začali sa hľadať možnosti terapeutického využitia tohto poznatku. V experimente na diabetických myšiach sa preukázala supresia folistatínu ako benefičná na zlepšenie pečeňovej insulínovej rezistencie [25], no v inom experimente na myšiach sa jeho exogénne indukovaná nadprodukcia prejavila zlepšením insulínovej senzitivity svalu, taktiež zvýšenou proteosyntézou enzymov glukózového metabolismu bunky a celkovou hypetrofiou svalu [26]. Tá istá štúdia uvádzala zvýšenie hladiny

- 24.** Sylow L, Vind BF, Kruse R et al. Circulating Follistatin and Activin A and Their Regulation by Insulin in Obesity and Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(5): dgaa090. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa090>>.
- 25.** Hansen JS, Pedersen BK, Xu G et al. Exercise-Induced Secretion of FGF21 and Follistatin Are Blocked by Pancreatic Clamp and Impaired in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(7): 2816–2825. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-1681>>.
- 26.** Tao R, Wang C, Stöhr O et al. Inactivating hepatic follistatin alleviates hyperglycemia. *Nat Med* 2018; 24(7): 1058–1069. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0048-0>>. Erratum in: *Nat Med* 2018; 24(10): 1628. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0129-0>>.
- 27.** Han X, Møller LLV, De Groote E et al. Mechanisms involved in follistatin-induced hypertrophy and increased insulin action in skeletal muscle. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019; 10(6): 1241–1257. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12474>>.
- 28.** Davey JR, Estevez E, Thomson RE et al. Intravascular Follistatin gene delivery improves glycemic control in a mouse model of type 2 diabetes. *FASEB J* 2020; 34(4): 5697–5714. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1096/fj.201802059RRR>>.
- 29.** Tao R, Stöhr O, Wang C et al. Hepatic follistatin increases basal metabolic rate and attenuates diet-induced obesity during hepatic insulin resistance. *Mol Metab* 2023; 71: 101703. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101703>>.
- 30.** Wang Y, Yu K, Zhao C et al. Follistatin Attenuates Myocardial Fibrosis in Diabetic Cardiomyopathy via the TGF- β -Smad3 Pathway. *Front Pharmacol* 2021; 12: 683355. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.683355>>.
- 31.** Wu C, Borné Y, Gao R et al. Elevated circulating follistatin associates with an increased risk of type 2 diabetes. *Nat Commun* 2021; 12(1): 6486. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-26536-w>>.