proLékaře.cz | 20.5.2024

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 (TGFβ). Má význam v regulácii reprodukčných procesov, intrauterínnom 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 fínska štúdia trvajúca 4 roky (n = 883). Tie poukázali na jeho potenciál byť novým včasným prediktívnym biomarkerom pre DM2T. U pacientov s diabetickou kardiomyopatiou sa prejavil jeho protektívny účinok so schopnosťou regresie kardiálnej dysfunkcie a redukcie fibrózy myokardu. Najnovšie výskumy otvárajú aj otázku terapeutického využitia folistatínu pri diabete, a to zmenou jeho expresie na zlepšenie vychytávania glukózy a zvýšenie inzulínovej senzitivity tkanív.

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

Abstract
Follistatin is a recently discovered hepatokine that binds and neutralizes members of transforming growth factor β family (TGFβ). 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 sensivity in tissues.

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

Úvod

Trend narastania pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu (DM2T) núti lekárov a vedcov hľadať nové citlivé biomarkery, ktorými by bolo možné diagnostikovať toto ochorenie v ranných štádiách metabolických zmien vedúcich k DM s následným záchytom rizikových osôb v populácii a začatím adekvátnych opatrení pre spomalenie následkov spojených s týmto ochorením [1,2]. Požiadavky na výber adekvátnych biomarkerov musia zahŕňať spoľahlivú metódu s možnosťou jednoduchého vyšetrenia s vysokou senzitivitou a veľkou výpovednou hodnotou, no zároveň akceptovateľnými nákladmi [3]. Do pozornosti sa dostala relatívne nedávno objavená molekula cirkulujúca v krvi, ktorej hladina ukazuje potenciál vysokej korelácie s DM2T [4]. Touto molekulou je **folistatín**.

Folistatín ako molekula

Folistatín je cirkulujúci glykoproteín 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 reprodukčných a metabolických funkcií, ako aj na vývine v embryonálnom období. Existuje v 2 formách: ako folistatín 315 vylučovaný z miesta svojej produkcie, vy-

proLékaře.cz | 20.5.2024

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 (TGFβ), najmä aktivínov, ktoré okrem iného aktivujú produkciu folikuly stimulujúceho hormónu (FSH).

Cirkulujúci 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 lyzosómami degradovaný. Takýmto spôsobom je regulované vylučovanie FSH prostredníctvom folistatínu (odtiaľ je jeho názov) [5–8]. Produkcia folistatínu je mediovaná prostredníctvom nižšie spomínaného pomeru glukagón/inzulín, ale rovnako aj aktivínom A, TGFβ, epitelovým rastovým faktorom (EGF) a fenylefrínom [9]. Z uvedeného poznatku môžeme usúdiť, že spomínané rastové faktory si takýmto spôsobom zabezpečujú auto- a parakrinnú reguláciu sprostredkovanú ich vychytávaním folistatínom. Vlastný receptor pre folistatín nebol doposiaľ popísaný [5], a teda svoju činnosť vykonáva práve v cirkulácii a následne vo väzbe na bunkový povrch sprostredokvaný 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 funkciami pečene a svalu, ako aj homeostázou glukózy a lipidov [10]. Cirkulujúci folistatín pochádza hlavne z pečene, a preto je vhodnejšie radiť ho medzi hepatokíny [11]. Taktiež sa zistilo, že hladina z pečene uvoľnenej izoformy 315, nachadzajúcej sa v cirkulácii, závisí od pomeru glukagón/inzulín, nie však od ich jednotlivých koncentrácií. Hladina folistatínu teda stúpa pri zvýšenom pomere glukagónu k inzulínu, 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 inhibítor sekrécie glukagónu a pri dlhodobom pôsobení na B-bunky pankreasu u myší sa prejavil ako antiapoptotický a proliferačný faktor [12]. Zaujímavým pozorovaním je, že folistatín sa podieľa na budovaní svalovej hmoty práve jeho inhibičnou funkciu na molekuly zo skupiny TGFβ, konkrétne 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, trigliceridov, cholesterolu a LDL-cholesterolu v plazme. Anastasilakis et al [17] zase pozorovali koreláciu s množstvom svalovej hmoty, kreatinínu a kreatínkinázy (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]. Voľný folistatín taktiež stúpa do 8 hodín od operačnej záťaže s klesajúcou tendenciou po 24–36 hodinách. Jeho zvýšenie sa objavuje aj pri infekciách 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 parakrinnej regulácii metabolických procesov v organizme bolo prirodzené, 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 ovárii [18]. Avšak jeho meranie vo folikulárnej tekutine u pacientiek s týmto syndrómom nepreukázalo 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 spojitosti s metabolickými a kardiovaskulárnymi markermi [21].

Pri štúdiách korelovala hladina folistatínu s glykémiou nalačno, 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 odpoveď folistatínu na cvičenie, pričom kontrolná skupina bez diabetu preukázala prirodzené zvýšenie jeho hladiny, ako bolo spomenuté vyššie [24]. Príčinou môže byť znížený pomer glukagón/inzulín počas cvičenia u diabetikov, avšak v rovnakej štúdii bolo preukázané, že zasvorkovanie pankreasu so zabránením vylúčenia inzulínu 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].

Keďže 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 inzulínovej rezistencie [25], no v inom experimente na myšiach sa jeho exogénne indukovaná nadprodukcia prejavila zlepšením inzulínovej senzitivity svalu, taktiež zvýšenou proteosyntézou enzýmov glukózového metabolizmu bunky a celkovou hypetrofiou svalu [26]. Tá istá štúdia uvádza zvýšenie hladiny

proLékaře.cz | 20.5.2024

folistatínu po bariatrickej operácii a zlepšenie metabolického stavu pacientov [26]. Pozitívny efekt folistatínu v prevencii diabetu podporila aj iná štúdia na myšiach [27]. O vplyve folistatínu na obezitu u diabetických myší priniesla sporné závery štúdia od Tao et al [28], ktorá však otvorila nové otázky v tejto oblasti.

Veľmi zaujímavé výsledky sa objavili v práci skúmajúcej úlohu folistatínu pri vzniku diabetickej kardiomyopatie, poukazujúcej na jeho znížené hladiny u diabetikov s kardiomyopatiou oproti kontrole, pričom jeho indukovaná nadprodukcia preukázala regresiu srdcovej dysfunkcie, redukciu fibrózy myokardu a inhibíciu oxidatívneho stresu na srdce [29]. Naostatok však treba spomenúť asi najdôležitejšie pozorovania v súvislosti s folistatínom, a to veľké kohortové štúdie zo Švédska (n = 4 060) v trvaní 19 rokov a Fínska (n = 883) v trvaní 4 roky, ktoré preukázali zvýšené hladiny folistatínu u jedincov, u ktorých sa neskôr v priebehu štúdii vyvinula inzulínová rezistencia alebo DM2T [30]. Zároveň sa preukázala jeho zvýšená koncentrácia pri inzulínovej rezistencii tukového tkaniva a u pacientov s nealkoholovým stukovatením pečene z Nemecka (n = 210) [30].

Záver

Folistatín je bezpochyby zaujímavou molekulou, otvárajúcou nové možnosti pochopenia patofyziologických pochodov DM a s ním spojených metabolických zmien. Ako ukazujú štúdie, stále nie je jednoznačné, či sa jedná o protektívneho hráča kompenzujúceho vzniknuté zmeny počas DM, alebo alterujúci hepatokín zhoršujúci metabolický stav organizmu, vedúci k inzulínovej rezistencii a DM2T. Z tohto hľadiska budú potrebné detailnejšie a rozsiahlejšie štúdie, ktoré by mohli zadefinovať terapeutické využitie folistatínu, či už jeho indukciou alebo supresiou u diabetických pacientov. Kohortové štúdie zo Švédska a Fínska však preukázali jeho potenciál byť novým biomarkerom s takmer 20-ročným predstihom pred nástupom prediabetu a diabetu, ktorý by bolo v budúcnosti možné využiť ako skríningovú metódu pri preventívnych vyšetreniach.

Literatúra

1. Lowe WL Jr, Bain JR. Prediction is very hard, especially about the future: new biomarkers for type 2 diabetes? Diabetes 2013; 62(5): 1384–1385. Dostupné z DOI: <

2. http://dx.doi.org/10.2337/db13–0057>.

3. Laakso M. Biomarkers for type 2 diabetes. Mol Metab 2019; 27S(-Suppl): S139-S146. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.016>.

4. Ortiz-Martínez M, González-González M, Martagón AJ et al. Recent Developments in Biomarkers for Diagnosis and Screening of Type 2 Diabetes Mellitus. Curr Diab Rep 2022; 22(3): 95–115. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11892–022–01453–4>.

5. Papachristou S, Popovic DS, Papanas N. Circulating follistatin as a novel biomarker of type 2 diabetes mellitus risk. Int J Diabetes Dev Ctries 023; 43: 779–780. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1007/s13410–023–01181–9>.

6. Hiroyuki K. Subchapter 33C – Follistatin. In: Yoshio Takei Y, Hironori A, Tsutsui K (eds). Handbook of Hormones. Academic Press 2016: 298-e33C-2. ISBN 9780128010280. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/B978–0-12–801028–0.00189–6>.

7. Phillips DJ, de Kretser DM. Follistatin: A Multifunctional Regulatory Protein. Front Neuroendocrinol 1998; 19(4): 287–322. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1006/frne.1998.0169>.

8. Patel K. Follistatin. Int J Biochem Cell Biol 1998; 30(10): 1087–1093. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/S1357–2725(98)00064–8>.

9. Hansen JS, Plomgaard P. Circulating follistatin in relation to energy metabolism. Mol Cell Endocrinol 2016; 433: 87–93. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2016.06.002>.

10. Zhang YQ, Kanzaki M, Shibata H et al. Regulation of the expression of follistatin in rat hepatocytes. Biochim Biophys Acta 1997; 1354(3): 204–210. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s0167–4781(97)00085–7>.

11. Perakakis N, Kokkinos A, Peradze N et. Follistatins in glucose regulation in healthy and obese individuals. Diabetes Obes Metab 2019; 21(3): 683–690. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13572>.

12. Gonzalez-Gil AM, Elizondo-Montemayor L. The Role of Exercise in the Interplay between Myokines, Hepatokines, Osteokines, Adipokines, and Modulation of Inflammation for Energy Substrate Redistribution and Fat Mass Loss: A Review. Nutrients 2020; 12(6): 1899. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12061899>.

13. Hansen JS, Rutti S, Arous C et al. Circulating Follistatin Is Liver-Derived and Regulated by the Glucagon-to-Insulin Ratio. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101(2): 550–560. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015–3668>.

14. Hansen J, Brandt C, Nielsen AR et al. Exercise induces a marked increase in plasma follistatin: evidence that follistatin is a contraction-induced hepatokine. Endocrinology 2011; 152(1): 164–71. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2010–0868>. Erratum in: Endocrinology 2015; 156(3): 1200.

15. Gilson H, Schakman O, Kalista S et al. Follistatin induces muscle hypertrophy through satellite cell proliferation and inhibition of both myostatin and activin. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009; 297(1): E157-E164. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00193.2009>.

16. Lee SJ, Lee YS, Zimmers TA et al. Regulation of muscle mass by follistatin and activins. Mol Endocrinol 2010; 24(10): 1998–2008. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/me.2010–0127>.

17. Perakakis N, Mougios V, Fatouros I et al. Physiology of Activins/Follistatins: Associations With Metabolic and Anthropometric Variables and Response to Exercise. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103(10): 3890–3899. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2018–01056>.

18. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Skouvaklidou EC et al. Circulating follistatin displays a day-night rhythm and is associated with muscle mass and circulating leptin levels in healthy, young humans. Metabolism 2016; 65(10): 1459–65. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2016.07.002>.

19. Norman RJ, Milner CR, Groome NP et al. Circulating follistatin concentrations are higher and activin concentrations are lower in polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod 2001; 16(4): 668–672. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/16.4.668>.

20. Erickson GF, Chung DG, Sit A et al. Follistatin concentrations in follicular fluid of normal and polycystic ovaries. Hum Reprod 1995; 10(8): 2120–2124. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136246>.

21. Chen MJ, Chen HF, Chen SU et al. The relationship between follistatin and chronic low-grade inflammation in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2009; 92(6): 2041–2044. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.06.009>.

22. Teede H, Ng S, Hedger M et al. Follistatin and activins in polycystic ovary syndrome: relationship to metabolic and hormonal markers. Metabolism 2013; 62(10): 1394–1400. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2013.05.003>.

23. Hansen J, Rinnov A, Krogh-Madsen R et al. Plasma follistatin is elevated in patients with type 2 diabetes: relationship to hyperglycemia, hyperinsulinemia, and systemic low-grade inflammation. Diabetes Metab Res Rev 2013; 29(6): 463–472. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2415>.

proLékaře.cz | 20.5.2024

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: 683335. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.683335>.

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>.