

Fetuin-A ve Fیزیopatolojik Etkileri

Fetuin-A and Its Physiopathologic Effects: Review

Uz.Kimy. F. Hümeıra YERLİKAYA,^a
Prof.Dr. İdris MEHMETOĞLU^a

^aBiyokimya AD,
Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,
Konya

Geliş Tarihi/Received: 13.06.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 22.10.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Uz.Kimy. F. Hümeıra YERLİKAYA
Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,
Biyokimya AD, Konya,
TÜRKİYE/TURKEY
fhumeıray@hotmail.com

ÖZET Fetuin-A (α 2-heremans-schmid glikoprotein), yaklaşık 60 KDa ağırlığında bir serum glikoproteinidir. Serum albuminine benzer biçimde fetuin-A da pre-dominant olarak karaciğer orijinlidir. Karaciğer dışı fetuin-A böbreklerde, koroid pleksus ve bütün büyük organlarda fetal gelişim süresince sentezlenebilir. Fetuin-A serum elektroforezinin α -2 bandında görülür. Serum konsantrasyonu 0,4 ile 1,0 g/L seviyelerinde seyrederek. Fetuin-A kalsiyum ve fosfat içeren aşırı doymuş solüsyonda spontan hidroksiapatit oluşumunun güçlü bir inhibitörüdür. Kalsifikasyonu inhibe etkisinin yanında, transforming growth factor- β antagonisti gibi biyolojik aktivitede rol oynamaktadır. İnsanlarda fetuin-A sekresyonunu etkileyen faktörler arasında; şiddetli karaciğer hasarı, siroz, akut viral hepatit ve kanser gibi durumlar bildirilmiştir. Hepatit hariç bu hastalıklara sahip bireylerde fetuin-A plazma düzeyleri azalmıştır. Fetuin-A'nın in vitro ve hayvan çalışmalarında insülin direnci için önemli olduğu bulunmuştur. İnsan rekombinat fetuin-A'nın akut enjeksiyonu rat karaciğer ve iskelet kasında insülin reseptörünün ve insülin reseptör substrat-1'in insülin ile sitümüle edilen tirozin fosforilasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Fetuin-A "knock-out" sıçanlarda insülin sensitivitesinin arttığı ve yüksek yağlı diyet ile kilo alımına direnç gösterdiği görülmüştür. Ayrıca, fetuin-A'nın yüksek düzeyleri obezite, metabolik sendrom, Tip 2 diabetes mellitus (DM), non-alkolik yağlı karaciğer rahatsızlığı, iskemi ve miyokardiyal infarktüs ile ilişkili bulunmuştur. Bu derlemede serum fetuin-A'nın kalsifikasyona etkisinin yanı sıra kardiyovasküler rahatsızlıkta, Tip 2 DM, kronik böbrek rahatsızlığında, obezitedeki rolünü güncel yayınlara işaret ederek değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fetuin-A; kalp ve damar hastalıkları; diabetes mellitus, deneysel; böbrek hastalıkları; obezite, morbit

ABSTRACT Fetuin-A (α 2-heremans-schmid glycoprotein) is a circulating serum glycoprotein with a molecular mass of approximately 60 KDa. Like serum albumin, fetuin-A is predominantly liver-derived. Extrahepatic fetuin-A expression may occur in kidney, the choroid plexus, and in all major organs during fetal development. Fetuin-A is quite abundant in extracellular fluids with serum concentrations in the range of 0.4 to 1.0 g/L, representing a great part of the α 2-band of serum electrophoresis. Fetuin-A is a potent inhibitor of spontaneous hydroxyapatite formation from supersaturated calcium and phosphate containing solutions. Besides its effects on calcification inhibition, fetuin-A displays additional biological activities as a soluble transforming growth factor- β antagonist. So far, information on fetuin-A secretion in humans is only available from reports on cases of severe liver damage, including cirrhosis, acute viral hepatitis, and cancer. Except for hepatitis, fetuin-A plasma levels are decreased in individuals with these diseases. It is a natural inhibitor of the insulin-stimulated insulin receptor tyrosine kinase. Acute injection of human recombinant fetuin-A inhibited insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of the insulin receptor and insulin receptor substrate-1 in rat liver and skeletal muscle. In addition, fetuin-A knockout mice display improved insulin sensitivity and are resistant to weight gain on a high-fat diet. High levels of fetuin-A have been associated with obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus (DM), nonalcoholic fatty liver disease and the occurrence of ischaemic stroke and myocardial infarction. In this study, we hypothesized that the fetuin-A serum protein, may not only be associated with calcification but also cardiovascular disease, type 2 DM, chronic kidney disease, obesity.

Key Words: Fetuin-A; cardiovascular diseases; diabetes mellitus, experimental; kidney diseases; obesity, morbid

Fetuin-A ($\alpha 2$ -heremans-schmid glikoprotein), yaklaşık 60 KDa ağırlığında bir serum glikoproteinidir. 1970 yılının sonlarında Lebreton ve ark., tarafından keşfedilmiştir.¹ Serum albumini gibi, fetuin-A da karaciğerde sentezlenir. Ekstrahepatik olarak böbreklerde, koroid pleksus ve bütün büyük organlarda fetal gelişim süresince sentezlenebilir. Fetuin-A serum elektroforezinin $\alpha 2$ bandında görülür. Serum konsantrasyonu 0,4 ile 1,0 g/L seviyelerinde seyrederek.²

Fetuin-A ilk olarak akut inflamasyon durumlarında albumine benzer biçimde bir negatif akut faz reaktanı olarak dikkati çekmiştir.¹ Bu glikoprotein çok güçlü bir kalsifikasyon inhibitörüdür ve kalsiyum (Ca) x fosfor (P) çökmesinin inhibisyonunda major rolü üstlenir.³ İnsanlarda fetuin-A sekresyonunu etkileyen faktörler arasında şiddetli karaciğer hasarı, siroz, akut viral hepatit ve kanser gibi durumlar bildirilmiştir.⁴

FETUİN-A VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK

Kardiyovasküler hastalıklarda fetuin-A'nın rolü hakkında, diyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyon durumunda ve normal böbrek fonksiyonlu kişilerde erken evre ateroskleroz durumu hariç çelişkili bulgular mevcuttur.⁵ Bir kalsifikasyon inhibitörü olan fetuin-A'nın non-diyaliz hastalarında bile vasküler kalsifikasyonla ters ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁵ Fakat, diyabetik nöropatili non-diyaliz hastalarında serum fetuin-A'nın koroner arter kalsifikasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir.⁶ Başka bir çalışmada diyabetik hastalarda koroner arter kalsifikasyonu ve serum fetuin-A arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir.⁷ Kronik böbrek rahatsızlığı olmayan koroner arter rahatsızlığı olan kişilerde ultrasonografi kullanılarak mitral anular kalsifikasyon ile serum fetuin-A arasında ters ilişki olduğu gözlenmiştir.⁸ Bu raporlar diyabet ve üremi varlığında fetuin-A ve kardiyovasküler hastalık arasında çelişkili bulguların olduğunu göstermektedir.

Kalsifikasyon genellikle geniş ve küçük arterler içinde, miyokardium ve kalp kapakçıklarında gelişir. Arteriyel kalsifikasyon damarların media

veya intiması içinde yer eder. İntimal plak kalsifikasyonu aterosklerozun ortak bir özelliğidir. Medial kalsifikasyon özellikle elastik lamina ve düz kas hücre tabakasıyla sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda, genel popülasyonda, koroner arter kalsifikasyonunun büyüklüğü kardiyovasküler olaylarla örneğin; miyokardiyal enfarktüs, anjina pectoris ve felç ile güçlü ilişkili bulunmuştur.^{2,9}

Farelerde fetuin-A gen delesyonu (AHS^{G-/-}) organ kalsifikasyonu ve yaygınlıkla yumuşak doku fenotipine yol açar. Kalsifikasyonun yeri ve önemi ancak, hayvanların genetik yapısına bağlıdır.² Fetuin-A'sız DBA/2 farelerde neredeyse her hayvanda şiddetli ve ilerleyen yumuşak doku ve organ kalsifikasyonu gelişir, bu da sonradan miyokardiyal disfonksiyon ve böbrek rahatsızlıklarına yol açar. Miyokardiyal disfonksiyonunda, fibrotik alan ile çevrelenmiş intramiyokardiyal kalsifikasyon, zayıflamış iskemik tolerans ve sempatik yanıtta azalma görülür.²

Westenfeld ve ark.nın yaptıkları çalışmada, fetuin-A düzeylerinin koroner arter kalsifikasyonu ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca, normal şahıslarda da fetuin-A düzeylerinin periferik vasküler kalsifikasyonla pozitif korelasyon gösterdiği anlaşılmıştır. Bu bulgunun bir yorumu şöyledir: fetuin-A'nın diyabetik ve aterosklerotik hastalığın erken dönemlerindeki vasküler kalsifikasyona karşı savunma fonksiyonu gösterdiği ve bununla beraber dislipidemi veya hiperinsülineminin de hepatik fetuin-A seviyelerini artırdığı şeklindedir. Bu savunma hipotezi, hemen hemen bütün vasküler alanlarda oluşmuş kalsifikasyon ile güçlü fetuin-A birikiminin immünohistokimyasal gösterimi ile desteklenmiştir.² Renal fonksiyonları bozulmamış koroner arter hastası kişiler üzerinde yapılan bir çalışmada, fetuin-A düzeyleri yüksek olanlarda hiperlipidemi ve metabolik sendrom özellikleri görülmüştür.^{2,10}

Ritting ve ark. yaptıkları çalışmalarında, serum fetuin-A düzeylerinin aterosklerozun derecesi ile korele olduğunu bildirmişlerdir.¹¹ Weikert ve ark., diyabetten bağımsız olarak yüksek serum fetuin-A düzeyleri ve artmış kardiyovasküler risk arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.¹² Yük-

sek fetuin-A düzeyleri insülin direncini modüle etmenin yanı sıra ateroskleroz oluşumunu da kolaylaştırabilir.¹¹ Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalık riskine sahip kişilerde serum fetuin-A düzeyi ile adiponektin düzeyi arasında negatif ilişki bulunmuştur.^{13,14} Adiponektinin azalmış serum konsantrasyonu serbest yağ asit düzeylerini artırabilir ve bu da ateroskleroz oluşumuna veya oluşmuş aterosklerozun kötüleşmesine sebep olabilir.^{13,14} Bu bulgulara dayanarak fetuin-A tarafından adiponektinin modülasyonunun koroner aterosklerozun programlanmasında önemli bir faktör olduğu söylenebilir.^{13,14}

Mori ve ark. yaptıkları çalışmalarında, sağlıklı kişilerde aterosklerozun fonksiyonel bir özelliği olan arteriyel stiffness ile fetuin-A arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır.⁹ Fiore ve ark., arteriyel duvarın morfolojik değişimine işaret eden intimal-media kalınlığı ile fetuin-A'nın pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir.¹⁵ Merx ve ark., fetuin-A "knock-out" farelerin kalplerinde katekolaminlere direnç, iskemiye tolerans, zayıflamış diastolik fonksiyon, kalsifikasyon ve kardiyak fibroziste artma gözlemlemişlerdir.¹⁶ Aynı araştırmacılar, yüksek fetuin-A düzeylerinin kardiyovasküler durum için koruyucu olabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir. Bu hipoteze göre, fetuin-A'nın serumda kalsiyum ve fosfatı tutma özelliği ile damar duvarlarında hidroksiapatit depolanmasını engellediği bildirilmiştir.¹⁶

Düşük fetuin-A düzeylerinin inflamatuvar süreci artırdığı ve tümör nekrozis faktör gibi kardiyotoksik sitokinlerin aşırı üretimine sebep olduğu ileri sürülmektedir.^{17,18} C-reaktif protein (CRP) iskemi olaylarının ön habercisi olan bir inflamasyon belirtecidir ve koroner arter rahatsızlığı olan kişilerde klinik durumun ciddiyeti hakkında bilgi vermektedir.¹⁹ Yapılan çalışmalarda koroner arter rahatsızlığı olan kişilerde serum CRP ve fetuin-A arasında negatif bir ilişki olduğu rapor edilmiştir.²⁰

FETUIN-A VE TİP 2 DİYABET

İnsülin direnci Tip 2 diabetes mellitus (DM) gelişmesinde çok önemli bir rol oynar.⁴ Fetuin-A'nın iskelet kası ve adipositlerde insülin reseptör kinazına

bağlanarak insülin reseptörüne endojen inhibitör etki yaptığı rapor edilmiştir. Böylece otofosforilasyon hızını azaltır ve insülin sinyal iletimini yavaşlatır. Bu fonksiyonu in vitro ve in vivo şartlarda ispatlanmıştır. İnsan fetuin-A geni metabolik sendrom ve diyabete yakalanma lokusu olarak bilinen kromozom 3q27 üzerinde yerleşmiştir. Fetuin-A knock-out farelerin kontrollere göre insüline daha duyarlı oldukları gösterilmiştir.^{21,22} Yapılan genetik çalışmalarda fetuin-A geninde tek nükleotit polimorfizminin sağlıklı insanlarda ve Tip 2 diyabetlilerde insülinin adipositteki etkisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁴

Fetuin-A predominant olarak karaciğer kökenlidir.²³ Yağlı karaciğer hepatik insülin sensitivitesinin düzenlenmesinde önemlidir ve hepatik insülin sensitivitesi glukoz toleransının güçlü bir ön belirteci olarak kabul görmüştür.⁴ Karaciğer yağlanması olduğu durumlarda fetuin-A'nın ekspresyonu ve plazma düzeylerinin arttığı bulunmuştur.^{4,24} Yapılan çalışmalarda fetuin-A'nın karaciğer yağlanmasının sebep olduğu Tip 2 DM için erken teşhis etme belirteci olabileceği hipotez edilmiştir.^{25,26} Bir enteresan nokta, obez ratlarda karaciğerde Ahsg mRNA ekspresyonunda artış olduğunun bulunmasıdır.²⁴ Bu sonucu destekler mahiyette başka bir çalışmada yüksek derecede karaciğer yağlanması olan kişilerde plazma fetuin-A düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir ve karaciğer yağlanması tedavisi sonrası tedavinin pozitif ilerleme kaydettiği durumda serum fetuin-A düzeylerinde azalma olduğu gözlenmiştir.⁴

Stefan ve ark. yaptıkları çalışmalarında, diyabeti olmayan kişilerde açlık kan glukoz değerleri ile serum fetuin-A düzeyleri arasında pozitif bir korelasyonun olduğunu bulmuşlardır.²⁶ Açlık hiperglisemisi Tip 2 DM'nin patogenezinde major faktör olarak kabul edilen pankreastaki beta-hücrelerinden bozulmuş insülin sekresyonu ile karakterize bir durumdur. Stefan ve ark.'nın hipotezine göre fetuin-A'nın neden olduğu insülin direnci β -hücre fonksiyonunun bozulduğu kişilerde glukoz homeostazisinin ve insülin sekresyonunun bozulmasına yol açabilir. Böylece, serum fetuin-A'nın ölçümü diyabet hastalığı için yüksek riske sahip kişilerde Tip 2 DM'nin gelişme riskinin değerlendirilmesi için önemli olabilir.²⁶

Bozulmuş glukoz regülasyonu (IGR), metabolik olarak, normal glukoz homeostazisi ile diyabetikler arasındaki evredir ve bunlar bozulmuş glukoz toleransı (IGT) veya bozulmuş açlık glukozu (IFG) olarak sınıflanır.^{27,28} IFG ve IGT birlikte oluşmalarına rağmen aynı manada değildir ve glukoz regülasyonunun farklı anomalilerini gösterebilirler. IFG terimi, açlık kan şekerinin 100-126 mg/dL arasında bulunması olarak tarif edilmektedir. IGT ise şeker alımı sonrası glukoz düzeyinin yükselmesi olarak tanımlanır ve geri dönüşümünün mümkün olduğu bir evredir. Bozulmuş glukoz regülasyonunun bu evrelerinden birine sahip bireyler diyabet gelişiminde yüksek riske sahiptirler.²⁷

Song ve ark. Tip 2 diyabetli yetişkinler üzerinde yaptıkları çalışmalarında serum insülin ve insülin direncinin homeostasis model değerlendirilmesi (HOMA-IR) ile serum fetuin-A düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğunu bulmuşlardır.²⁷ Fakat, aynı çalışmada bozulmuş glukoz regülasyonu ve serum fetuin-A düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır. Dahası, normal glukoz homeostazisine sahip kişiler ve bozulmuş glukoz regülasyonu olan kişilerin serum fetuin-A düzeyleri arasında da herhangi bir fark bulamamışlardır.²⁷ Bu sonuçlara bakarak normal glukoz homeostazisinden bozulmuş glukoz regülasyonu gelişme sürecinde serum fetuin-A'nın etkili olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Ou ve ark. ise yaptıkları çalışmalarında, non-alkolik yağlı karaciğer rahatsızlığı olmayan IGT'li hastalarda serum fetuin-A düzeylerinin kontrollere göre yükseldiğini bildirmişlerdir.²⁸ Tonjes ve ark. da yaptıkları çalışmalarında, Ou ve ark.'nın bulgularını destekleyen sonuçlara ulaşmışlardır.²⁹ Çalışmalarında IGT ve diyabetik kişilerde kontrollere göre serum fetuin-A düzeylerini önemli düzeyde yüksek bulmuşlardır. Dahası, bu çalışmalarda adiponektin, CRP, HOMA-IR gibi parametreler sabitlendikten sonra yapılan istatistikî analizlerde bile IGT ve yüksek serum fetuin-A düzeyleri ilişkili bulunmuştur.²⁸ Bu bulgular fetuin-A'nın insülin direncine neden olan faktörler için bir aday olduğunu göstermekle beraber, Tip 2 DM'nin doğal hikâyesinde bu proteinin rolü hâlâ anlaşılammış-

tır ve daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

FETUİN-A VE KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Kronik böbrek hastaları sağlıklı kişiler ile kıyaslandığında hiperglisemi, dislipidemi, obezite, kardiyovasküler rahatsızlık ve metabolik sendrom için daha yüksek riske sahiptirler.³⁰ Serum fetuin-A düzeyi diyaliz hastaları için mortalite belirleyicilerden birisidir. Fetuin-A düzeyindeki 0,1 g/L'lik artış tüm nedenlere bağlı mortalite oranını %13 azaltır.³ İnflamasyona yatkınlık üremik hastaların önemli özelliğinden biridir ve inflamasyonun kalsifikasyon sürecine katkısı olduğu da rapor edilmiştir.^{31,32} Kronik böbrek yetersizlikli hastalar da gelişen progresif fetuin-A eksikliğinin üremik toksinler veya artmış inflamasyonun hepatik fetuin-A üretimini baskılaması yolu ile olabileceği bildirilmiştir.³

Yapılan çalışmalarda serum albumin ve serum fetuin-A arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir.³³ Albumin gibi fetuin-A da karaciğerde sentezlenir ve inflamasyon süresince down-regüle olur. Stenvikel ve ark. yaptıkları çalışmalarında, hipoalbuminemi ile fetuin-A eksikliği arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir.³⁴ Serum albumin düzeyleri sistemik inflamasyonun varlığında azalır böylece vasküler hastalığın varlığında düşük serum albumin düzeyleri beslenme durumunu yansıtmaz. Hipoalbuminemi vasküler morbiditenin ön belirteci iken, protein malnutrisyonu ve hipoalbuminemi bağımsız olarak mortalitenin ön belirteçleridir.^{35,36} Cooper ve ark. çalışmalarında, hipoalbuminemisinin vasküler hastalık ile patojenik olarak ilişkili olduğunu hipotez etmişlerdir.³⁶

Hiperfosfatemi ve artmış Ca girişi yüksek Ca x P üretimi ile sonuçlanır ve kronik böbrek hastalarında kalsifikasyonun önemli bir sebebidir.³³ Kronik böbrek rahatsızlığı olan kişilerde yüksek serum paratiroid hormon (PTH) seviyeleri ile birlikte seyreden sekonder hiperparatiroidizm sıkça görülmektedir.³³ Yapılan çalışmalarda serum fetuin-A ve PTH düzeyleri arasında negatif bir ilişki bulunmuştur.³³

Balon ve ark., hemodiyaliz hastalarında serum fetuin-A ve alkalen fosfataz düzeyleri arasında

önemli derecede negatif korelasyon bulmuşlardır.³³ Bu bulgu, düz kas hücrelerinin fenotipik modülasyonu tarafından açıklanabilir. Yapılan çalışmalarda patolojik vasküler kalsifikasyonun fiziksel kemik mineralizasyonu ile birçok benzerlik paylaştığı gösterilmiştir.³⁷

Hermans ve ark. 987 diyaliz hastası üzerinde yaptıkları çalışmalarında, düşük fetuin-A düzeyinin artmış kardiyovasküler ve non-kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.³⁸ Keteler ve ark. 312 hemodiyaliz hastasında fetuin-A eksikliğini kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulmuşlardır.¹⁰ Shoff ve ark. çocuk diyaliz hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada, serum fetuin-A düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek bulmuşlar ve fetuin-A düzeyi ile vasküler kalsifikasyon ve arteriyel sertlik arasında belirgin bir ilişki gözlemlemişlerdir.³⁹ Renal transplantasyon sonrası kalsifikasyon inhibitörlerinin düzeyi ve kalsifikasyon derecesiyle ilişkisini gösteren çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlara ulaşılmıştır.³ Bu çalışmalardan birinde böbrek nakilli hastaların transplantasyondan sonra serum fetuin-A düzeyleri kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük bulunurken, diğer çalışmada fetuin-A düzeyleri kontrollere göre anlamlı düzeyde yükseldiği bulunmuştur.^{40,41}

FETUİN-A VE OBEZİTE

Obezite yağ asit sirkülasyonu artışı, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve insülin direncinin artışı ile ilişkilendirilmiştir.⁴² Yapılan çalışmalarda fetuin-A “knock-out” farelerin kontrollere göre insüline daha duyarlı, kilo kazanımına dirençli, daha az adipositlere sahip olduğu ve daha düşük serbest yağ asiti ve trigliserit düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir.^{21,22}

Yüksek fetuin-A düzeylerinin non-alkolik yağlı karaciğer rahatsızlığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir ve bu rahatsızlık güçlü bir şekilde insülin direnci ve obezite ile bağlantılı bulunmuştur.^{4,43-46} Diyetin neden olduğu obez ratlarda da ortak bir şekilde yağlı karaciğer sendromu görülür ve karaciğerde fetuin-A mRNA ekspresyonunun attığı gözlenir.²⁴ Ayrıca, fetuin-A “knock-out” fa-

relerin yüksek yağlı diyetle rağmen kilo kazanımına direnç gösterdikleri görülmüştür.⁴⁷ İnsanlarda, serum fetuin-A düzeyleri ile manyetik rezonans görüntüleme ile ölçülen karaciğer yağ miktarı pozitif korelasyon göstermiştir ve kilo kaybından sonra karaciğer yağında azalma serum fetuin-A düzeylerinde azalmayla paralel gitmiştir.⁴ Dahası, in vivo ve in vitro çalışmalarda fetuin-A'nın adiponektin mRNA ekspresyonunu baskıladığı bildirilmiştir.⁴⁸ Hennige ve ark. 963 sağlıklı kişi üzerinde yaptıkları çalışmalarında serum fetuin-A ve adiponektin seviyeleri arasında önemli düzeyde negatif bir korelasyon bulmuşlardır.¹³ Bilindiği üzere, adiponektin yağ hücrelerinden salgılanan bir hormondur, ekspresyonu ve salımını obezite de ve/veya Tip 2 diyabette azalır. Adiponektin üzerinde fetuin-A'nın etkisi spesifiktir çünkü fetuin-A tedavisi serum leptin ve rezistin düzeylerini ve mRNA kodlamasını etkilememiştir. Bütün bu çalışmalar, karaciğerde sentezlenen fetuin-A'nın adipoz dokuda adiponektinin oluşumunu inhibe ettiğinin bir göstergesidir. Bu bağlamda yüksek fetuin-A ve düşük adiponektin düzeyleri obezite ile ilişkili bulunmuştur.¹⁴

IX ve ark., yağlı karaciğer rahatsızlığı olan kişilerde yüksek serum fetuin-A konsantrasyonu ile visseral adipoz doku kitlesi arasında pozitif ilişki bulmuştur.⁴⁹ Chen ve ark., non-diyabetik hemodiyaliz hastalarında serum fetuin-A konsantrasyonu ile trunkal obezitenin pozitif ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.⁵⁰ Brix ve ark., yüksek fetuin-A düzeylerine sahip morbid obez kişilerin gastrik baypas cerrahi ile kilo kaybettikten sonra serum fetuin-A düzeylerinin azaldığını tespit etmişlerdir.⁵¹ Literatürde yukarıda bahsedilen bulgulara zıt sonuçlarda vardır. Örneğin; Schultes ve ark., non-diyabetik obez kadınlara 6 hafta boyunca egzersiz yaptırmışlar ve bunun sonucunda obez kadınların vücut yağ kütlesi ve bel çevresinde önemli düzeyde azalma bulmalarına rağmen serum fetuin-A düzeylerinde herhangi bir değişim bulamamışlardır.⁵² Reinehr ve Roth çalışmalarında, non-alkolik yağlı karaciğer rahatsızlığı olan obez çocukların serum fetuin-A düzeyini kontrollere göre daha yüksek düzeyde bulmuşlar fakat, non-alkolik yağlı karaciğer rahatsızlığı ol-

mayan obez çocuklar ile kontrol grubunun serum fetuin-A düzeyinde herhangi bir fark bulamamışlardır.⁴³

Sonuç olarak, fetuin-A'nın yüksek düzeyleri obezite, metabolik sendrom, Tip 2 diyabet, non-al-

kolik yağlı karaciğer rahatsızlığı, miyokard iskemisi ve infarktüsü ile ilişkili bulunmuştur. Bu glikoproteinin etkileri hakkında bilgilerimizin kesinleşmesi için insanlar üzerinde daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, Lannuzel B, Rogez JP, 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(4):1118-29.
- Westenfeld R, Jähnen-Dechent W, Ketteler M. Vascular calcification and fetuin-A deficiency in chronic kidney disease. *Trends Cardiovasc Med* 2007;17(4):124-8.
- Mutluay R, Değir SM, Deric Ü. [Vascular calcification in chronic renal failure and calcification inhibitors:review]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(1):323-32.
- Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Kröber SM, 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(4):853-7.
- Mori K, Ikari Y, Jono S, Emoto M, Shioi A, Koyama H, et al. Fetuin-A is associated with calcified coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2010;21(5):281-5.
- Mehrotra R, Westenfeld R, Christenson P, Budoff M, Ipp E, Takasu J, et al. Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney Int* 2005;67(3):1070-7.
- Mikami S, Hamano T, Fujii N, Nagasawa Y, Isaka Y, Moriyama T, et al. Serum osteoprotegerin as a screening tool for coronary artery calcification score in diabetic pre-dialysis patients. *Hypertens Res* 2008;31(6):1163-70.
- Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2007;115(19):2533-9.
- Mori K, Emoto M, Araki T, Yokoyama H, Teramura M, Lee E, et al. Association of serum fetuin-A with carotid arterial stiffness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(2):246-50.
- Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Böhm R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003;361(9360):827-33.
- Rittig K, Thamer C, Haupt A, Machann J, Peter A, Balletshofer B, et al. High plasma fetuin-A is associated with increased carotid intima-media thickness in a middle-aged population. *Atherosclerosis* 2009;207(2):341-2.
- Weikert C, Stefan N, Schulze MB, Pischon T, Berger K, Joost HG, et al. Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation* 2008;118(24):2555-62.
- Hennige AM, Staiger H, Wicke C, Machicao F, Fritsche A, Häring HU, et al. Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production. *PLoS One* 2008;3(3):e1765.
- Ix JH, 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(3):406-12.
- Fiore CE, Celotta G, Politi GG, Di Pino L, Castelli Z, Mangiafico RA, 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(1):110-5.
- Merx MW, Schäfer C, Westenfeld R, Brandenburg V, Hidajat S, Weber C, et al. Myocardial stiffness, cardiac remodeling, and diastolic dysfunction in calcification-prone fetuin-A-deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(11):3357-64.
- Ombrellino M, Wang H, Yang H, Zhang M, Vishnubhakta J, Frazier A, et al. Fetuin, a negative acute phase protein, attenuates TNF synthesis and the innate inflammatory response to carrageenan. *Shock* 2001;15(3):181-5.
- Kelly RA, Smith TW. Cytokines and cardiac contractile function. *Circulation* 1997;95(4):778-81.
- Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4 Suppl S):37S-42S.
- Bilgir O, Kebapçılar L, Bilgir F, Bozkaya G, Yıldız Y, Pinar P, et al. Decreased serum fetuin-A levels are associated with coronary artery diseases. *Intern Med* 2010;49(13):1281-5.
- Mori K, Emoto M, Yokoyama H, Araki T, Teramura M, Koyama H, et al. Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2006;29(2):468.
- Ix JH, Wassel CL, Kanaya AM, Vittinghoff E, Johnson KC, Koster A, et al. Fetuin-A and incident diabetes mellitus in older persons. *JAMA* 2008;300(2):182-8.
- Denecke B, Gräber S, Schäfer C, Heiss A, Wöltje M, Jähnen-Dechent W. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A. *Biochem J* 2003;376(Pt 1):135-45.
- Lin X, Braymer HD, Bray GA, York DA. Differential expression of insulin receptor tyrosine kinase inhibitor (fetuin) gene in a model of diet-induced obesity. *Life Sci* 1998;63(2):145-53.
- Shibata M, Kihara Y, Taguchi M, Tashiro M, Otsuki M. Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2007;30(11):2940-4.
- Stefan N, Fritsche A, Weikert C, Boeing H, Joost HG, Häring HU, et al. Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57(10):2762-7.
- Song A, Xu M, Bi Y, Xu Y, Huang Y, Li M, et al. Serum fetuin-A associates with type 2 diabetes and insulin resistance in Chinese adults. *PLoS One* 2011;6(4):e19228.
- Ou HY, Yang YC, Wu HT, Wu JS, Lu FH, Chang CJ. Serum fetuin-A concentrations are elevated in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(4):450-5.
- Tönjes A, Fasshauer M, Kratzsch J, Stumvoll M, Blüher M. Adipokine pattern in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in comparison to normal glucose tolerance and diabetes. *PLoS One* 2010;5(11):e13911.

30. Reslerova M, Moe SM. Vascular calcification in dialysis patients: pathogenesis and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;41(3 Suppl 1):S96-9.
31. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Chan IH, Gao P, et al. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(8):1676-85.
32. Pupim LB, Himmelfarb J, McMonagle E, Shyr Y, Ikizler TA. Influence of initiation of maintenance hemodialysis on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Kidney Int* 2004; 65(6):2371-9.
33. Pecovnik Balon B, Knehtl M, Bevc S, Jakopin E, Gorenjak M. Fetuin-A as a risk factor for mortality in hemodialysis patients. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122(Suppl 2):63-7.
34. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, Axelsson J, Pecoits-Filho R, Gao P, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int* 2005;67(6):2383-92.
35. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'neil K, Duan D, Koczman J, et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int* 2005;67(6):2295-304.
36. Cooper BA, Penne EL, Bartlett LH, Pollock CA. Protein malnutrition and hypoalbuminemia as predictors of vascular events and mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2004;43(1): 61-6.
37. Reynolds JL, Skepper JN, McNair R, Kasama T, Gupta K, Weissberg PL, et al. Multifunctional roles for serum protein fetuin-a in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(10): 2920-30.
38. Hermans MM, Brandenburg V, Ketteler M, Kooman JP, van der Sande FM, Boeschoten EW, et al.; Netherlands cooperative study on the adequacy of Dialysis (NECOSAD). Association of serum fetuin-A levels with mortality in dialysis patients. *Kidney Int* 2007;72(2):202-7.
39. Shroff RC, Shah V, Hiorns MP, Schoppet M, Hofbauer LC, Hawa G, et al. The circulating calcification inhibitors, fetuin-A and osteoprotegerin, but not matrix Gla protein, are associated with vascular stiffness and calcification in children on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(10):3263-71.
40. van Summeren MJ, Hamelers JM, Schurgers LJ, Hoeks AP, Uiterwaal CS, Krüger T, et al. Circulating calcification inhibitors and vascular properties in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2008;23(6): 985-93.
41. Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, Cakir E, Kilic S, Eyileten T, et al. Endothelial dysfunction and fetuin A levels before and after kidney transplantation. *Transplantation* 2007;83(4): 392-7.
42. Okada T, Sato NF, Kuromori Y, Miyashita M, Taniguchi K, Iwata F, et al. Characteristics of obese children with low content of arachidonic acid in plasma lipids. *Pediatr Int* 2007;49(4): 437-42.
43. Reinehr T, Roth CL. Fetuin-A and its relation to metabolic syndrome and fatty liver disease in obese children before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11):4479-85.
44. Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, Malnick SD, Keter D, Sokolovskaya N, et al. Fatty liver-an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 1999;92(2): 73-9.
45. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, de lasio R, et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3498-504.
46. Machado M, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(8):823-6.
47. Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, Cintron VJ, Qiang X, Goustin AS, et al. Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes* 2002;51(8):2450-8.
48. Xu Y, Xu M, Bi Y, Song A, Huang Y, Liu Y, et al. Serum fetuin-A is correlated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. *Atherosclerosis* 2011;216(1):180-6.
49. Ix JH, Wassel CL, Chertow GM, Koster A, Johnson KC, Tykavsky FA, et al. Fetuin-A and change in body composition in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(11): 4492-8.
50. Chen HY, Chiu YL, Hsu SP, Pai MF, Lai CF, Peng YS, et al. Association of serum fetuin A with truncal obesity and dyslipidemia in non-diabetic hemodialysis patients. *Eur J Endocrinol* 2009;160(5):777-83.
51. Brix JM, Stingl H, Höllerl F, Schernthaner GH, Kopp HP, Schernthaner G. Elevated Fetuin-A concentrations in morbid obesity decrease after dramatic weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):4877-81.
52. Schultes B, Frick J, Ernst B, Stefan N, Fritsche A. The effect of 6-weeks of aerobic exercise training on serum fetuin-A levels in non-diabetic obese women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118(10):754-6.