

Asprozyna – aktualny stan wiedzy

Asprosin – the current state of knowledge

AGNIESZKA KRUKOWSKA^{1/}, KAROLINA HOFFMANN^{2/}, WIESŁAW BRYL^{2/}

^{1/} Oddział Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Metabolicznych, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

^{2/} Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Otyłość i współwystępujące z nią zaburzenia metaboliczne stanowią istotny problem zdrowotny w populacji ogólnoludowej. Etiopatogeneza otyłości nie została w pełni wyjaśniona. Rolę odgrywają m.in. czynniki genetyczne, złe nawyki żywieniowe, nieadekwatna aktywność fizyczna oraz szereg hormonów regulujących procesy metaboliczne, w tym stymulację apetytu. Asprozyna – to nowa adipokina, opisana w 2016 r., będąca hormonem peptydowym, wydzielanym głównie przez białą tkankę tłuszczową. Na podstawie dotychczasowych badań postuluje się, że asprozyna może odgrywać znaczącą rolę w patogenezie chorób należących do zespołu metabolicznego. Na modelu mysim udowodniono, iż zastosowanie przeciwciał monoklonalnych neutralizujących działanie asprozyny wykazuje korzystny efekt metaboliczny: redukuje apetyt i nadmierną masę ciała, poprawia wrażliwość tkanek na insulinę i profil glikemii. Wydaje się, że w przyszłości asprozyna może być istotnym celem terapeutycznym zarówno w otyłości i cukrzycy typu 2.

Słowa kluczowe: *asprozyna, adipokiny, zaburzenia metaboliczne*

Obesity and its coexisting metabolic disorders are a significant health problem in the global population. The etiopathogenesis of obesity has not been fully explained. There are many factors that could play an important role, e.g., genes, poor eating habits, inadequate physical activity, and a number of hormones regulating metabolic processes, including appetite stimulation. Asprosin is a new adipokine, described in 2016, which is a peptide hormone secreted mainly by white adipose tissue. On the basis of previous research, it is postulated that asprosin may play a significant role in the pathogenesis of diseases belonging to the metabolic syndrome. It was shown in a mouse model that the use of monoclonal antibodies neutralizing the action of asprosin has a beneficial metabolic effect: it reduces appetite and excess body weight, improves tissue sensitivity to insulin, and improves the glycaemic profile. It seems that in the future, asprosin may be an important therapeutic target in both obesity and type 2 diabetes.

Key words: *asprosin, adipokines, metabolic disorders*

© Hygeia Public Health 2020, 55(3): 93-98

www.h-ph.pl

Nadesłano: 22.05.2020

Zakwalifikowano do druku: 15.08.2020

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. med. Karolina Hoffmann
Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych
i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań
tel. 61 854 93 77, e-mail: karhof@tlen.pl

Wstęp

Asprozyna, to odkryty w 2016 r. hormon peptydowy, wydzielany głównie przez białą tkankę tłuszczową. Białko to, składające się ze 140 reszt aminokwasowych, powstaje jako produkt C-końcowego rozpadu większej cząsteczki – profibryliny, kodowanej przez gen *FBN1* [1]. Jak wykazali Romere i wsp., stężenie asprozyny we krwi zdrowych ludzi, podobnie jak u gryzoni, podlega dobowym wahaniom. Wydzielanie tej adipokiny zwiększa się w okresie głodzenia i gwałtownie spada wraz z początkiem przyjęcia pokarmu. Badacze udowodnili, że asprozyna wykazuje największe powinowactwo do hepatocytów. Poprzez zwiększenie wewnątrzkomórkowego poziomu cyklicznego adenylozyny-3',5'-monofosforanu (cAMP) i aktywację szlaku kinazy proteinowej A (*protein kinase A* – PKA) indukuje ona proces glukoneogenezy, prowadząc do hiperglikemii oraz pośrednio do hiperinsulinemii [1]. Kolejne badania sugerują, że ta nowa adipokina

bierze udział nie tylko w metabolizmie glukozy, ale być może odpowiada za utrzymanie równowagi energetycznej całego organizmu. Udowodniono bowiem, że cząsteczka asprozyny przekracza barierę krew-mózg i poprzez bezpośrednią stymulację neuronów oreksygeniczných AgRP+ (*agouti-related protein*) pobudza ośrodek łaknienia w podwzgórzu [2].

Na podstawie dotychczasowych badań postuluje się, że asprozyna może odgrywać znaczącą rolę w patogenezie chorób należących do zespołu metabolicznego. Stwierdzono, iż stężenie tej adipokiny jest patologicznie podwyższone u ludzi i myszy z insulinoopornością oraz otyłością. Na modelu mysim udowodniono, iż zastosowanie przeciwciał monoklonalnych neutralizujących działanie asprozyny wykazuje korzystny efekt metaboliczny: redukuje apetyt i nadmierną masę ciała, poprawia wrażliwość tkanek na insulinę i profil glikemii [1, 2]. Nie dziwi więc fakt, że ta adipokina staje się przedmiotem dalszych badań. Wydaje się,

że w przyszłości asprozyna może być istotnym celem terapeutycznym zarówno w cukrzycy typu 2, jak i w otyłości.

Asprozyna a cukrzyca typu 2

Cukrzyca jako najczęstsza choroba metaboliczna stanowi istotny problem zdrowotny współczesnej populacji. Według ostatnich doniesień WHO liczba pacjentów z cukrzycą wzrosła ze 108 mln (4,7% populacji) w 1980 r. do 420 mln (8,5%) w 2014 r. [3]. Przewiduje się, że do 2040 r. współczynnik chorobowości osiągnie wartość 10,4% [4]. Najbardziej powszechną postacią choroby jest typ 2, który obejmuje ponad 90% przypadków [5].

Jednym z głównych mechanizmów rozwoju cukrzycy typu 2 jest insulinooporność, charakteryzująca się brakiem działania insuliny w mięśniach szkieletowych, wątrobie oraz tkance tłuszczowej [6]. Od czasu opublikowania w 2016 r. przez Romere i wsp. pracy sugerującej związek asprozyny z wątrobową glukoneogenezą i insulinoopornością, kolejne zespoły badawcze próbują ustalić, czy i jaką rolę ta nowa adipokina odgrywa w patogenezie cukrzycy typu 2 [1].

Zhang i wsp. jako pierwsi przeprowadzili badanie, które objęło 84 dorosłych pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 oraz 86-osobową grupę kontrolną bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Badacze udowodnili, iż u chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 stężenie asprozyny w osoczu na czczo jest znacznie podwyższone w porównaniu do grupy kontrolnej. Potwierdzono również wcześniejsze wyniki badań wskazujące na istnienie dodatniej korelacji między stężeniem asprozyny a wskaźnikiem insulinooporności HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*). Dodatnią korelację wykazano także dla innych czynników – stężenia trójglicerydów (TG) i glukozy na czczo – w grupie chorych na cukrzycę typu 2 [7].

Z kolei Wang i wsp. swoim badaniem nad rolą asprozyny objęli także pacjentów ze stanem przedcukrzycowym. W otrzymanych wynikach zanotowali wyższą asprozynę w grupie chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu do osób z prawidłową glikemią, zaś największe stężenie ocenianej adipokiny stwierdzili u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym. Dalsza analiza danych wykazała istotną korelację pomiędzy stężeniem asprozyny w osoczu a parametrami powiązаныmi z metabolizmem glukozy, lipidów, otyłością, sekrecją insuliny oraz wrażliwością na insulinę. Dodatnią korelację zanotowano dla obwodu talii, stężenia TG, glikemii na czczo, hemoglobiny glikowanej (HbA1c), HOMA-IR, zaś korelację ujemną ze wskaźnikami reprezentującymi czynność wydzielniczą komórek β trzustki, m.in. polem pod krzywą pierwszej fazy (0-10 min) wydzielania insuliny w do-

żylnym teście obciążenia glukozą (*intravenous glucose tolerance test* – IVGTT) oraz HOMA- β – wskaźnikiem funkcji komórek β wysp trzustki (*Homeostasis Model Assessment of β -cell Function*) [8].

Obecnie na podstawie analizy dostępnych danych literaturowych można wnioskować o udziale asprozyny w patogenezie cukrzycy typu 2 [7-9]. Ponadto można uznać tę adipokinę za marker wczesnego rozpoznania choroby oraz w przyszłości prawdopodobnie wykorzystać ją do leczenia zarówno stanu przedcukrzycowego, jak i cukrzycy typu 2 [8]. Jednakże pomimo wykazania zależności pomiędzy asprozyną a zaburzoną sekrecją i funkcją insuliny, dokładna rola tej adipokiny w rozwoju cukrzycy typu 2 wymaga jeszcze dalszych badań. Obecnie zakłada się, że na skutek nadmierne-go rozrostu tkanki tłuszczowej w organizmie może dochodzić do zaburzonego wydzielania asprozyny, a w konsekwencji do pobudzenia glukoneogenezy i nasilenia insulinooporności wątrobowej [7]. Sugeruje to wykazana dodatnia korelacja pomiędzy asprozyną a parametrami antropometrycznymi i laboratoryjnymi powiązаныmi z otyłością: obwodem talii, nieprawidłowym profilem lipidowym oraz poranną glikemią [8].

Nowych informacji na temat funkcji opisywanej adipokiny dostarczyli Zhang i wsp., którzy opublikowali wyniki badania porównującego stężenie asprozyny w dwóch punktach doustnego testu obciążenia glukozą (*oral glucose tolerance test* – OGTT) – na czczo oraz w 120 minucie – pomiędzy osobami zdrowymi a chorującymi na cukrzycę typu 2. Wcześniejsze badania zakładały, że stężenie asprozyny w osoczu wykazuje dobowe wahania [1], a jej wydzielanie podlega regulacji w mechanizmie sprzężenia zwrotnego, gdzie rolę supresora pełni stężenie glukozy w surowicy. Zhang X i wsp. nie wykazali istotnej różnicy pomiędzy stężeniem asprozyny w 0 i 120 minucie OGTT w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2. Jak się spodziewano, w grupie kontrolnej zanotowano istotnie niższe stężenie hormonu w 120 minucie w porównaniu do pomiaru wykonanego na początku testu. Dane z omawianego badania wskazują, że pacjenci z cukrzycą typu 2 mają zaburzony rytm wydzielania asprozyny. Autorzy sugerują, iż nieprawidłowa sekrecja adipokiny w odpowiedzi na glikemię może inicjować rozwój cukrzycy typu 2 [9].

Dysfunkcja komórek β trzustki, obok zjawiska insulinooporności, odgrywa znaczącą rolę w patogenezie cukrzycy typu 2 [10]. Nadmiar wolnych kwasów tłuszczowych (*free fatty acids* – FFA) uwalnianych przez trzewną tkankę tłuszczową jest przyczyną lipotoksyczności: zwiększona oksydacja tłuszczów w mięśniach powoduje zahamowanie glikolizy, a w wątrobie przyczynia się do nasilenia glukoneogenezy. Ponadto nadmiar FFA indukuje przewlekły stan zapalny wysypek trzustkowych, co następnie zaburza funkcję

sekrecyjną komórek β oraz prowadzi do ich apoptozy [11, 12]. Istotne znaczenie w modulacji reakcji zapalnej odgrywa m.in. białko TLR4 (*toll-like receptor 4*), szlak JNK (*c-Jun N-terminal kinase*), czynnik NF κ B (*nuclear factor kappa B*) oraz cytokiny prozapalne – TNF α (*tumor necrosis factor alpha*), MCP1 (*monocyte chemoattractant protein 1*), IFN γ (*interferon gamma*), IL-1 β (*interleukina 1 beta*) [13, 14]. Jeszcze przed odkryciem asprozyny udowodniono udział poszczególnych adipokyn w dysfunkcji komórek β trzustki [15]. Już 3 lata po opisanii asprozyny przez Romere i wsp., naukowcy z Korei Południowej zasugerowali, że ta nowa adipokina również może upośledzać sekrecję insuliny poprzez indukcję zapalenia [16]. Koreańscy badacze wykazali, że ekspozycja mysich i ludzkich komórek β na palmitynian nasila fosforylację NF κ B oraz uwalnianie cytokin prozapalnych (TNF α , MCP-1), jednocześnie zmniejszając sekrecję insuliny w sposób zależny od dawki. Ponadto, po podaniu palmitynianu zaobserwowano wzrost ekspresji i sekrecji asprozyny, co pozwoliło sformułować wniosek, iż asprozyna jest wydzielana przez komórki β trzustki, na które oddziałuje w sposób autokryny. Zastosowanie siRNA (*small interfering RNA*), które wycisza ekspresję hormonu, odwraca efekt palmitynianu. W dalszym etapie badania udowodniono także, iż asprozyna aktywuje TLR4 oraz nasila fosforylację JNK w sposób zależny od dawki. Konsekwencją było zmniejszenie wydzielania insuliny oraz zmniejszenie żywotności komórek β wyrażonej przez wzrost aktywności kaspazy 3, markera apoptozy. Co ciekawe, efekt prozapalny w komórkach trzustki asprozyna osiąga poprzez hamowanie produkcji cAMP, co stanowi odwrotność jej działania w hepatocytach. Dalsze obserwacje nad szlakiem TLR4/JNK i regulacją jego aktywności, zależnej od asprozyny, są interesujące pod kątem nowych możliwości leczenia cukrzycy typu 2.

Asprozyna a otyłość

Szacuje się, że w populacji ogółnoświatowej ponad 1,9 mld osób dorosłych zmaga się z problemem nadmiernej masy ciała, w tym ok. 650 mln z otyłością [17]. Otyłość jest schorzeniem, które nie tylko pogarsza jakość życia pacjentów, ale również jest uznawana za jeden z głównych czynników ryzyka wielu chorób przewlekłych: nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2, chorób sercowo-naczyniowych, schorzeń układu oddechowego i pokarmowego, niektórych nowotworów, przeciążenia stawów oraz depresji [18, 19]. Etiopatogeneza otyłości nie została w pełni wyjaśniona. Rolę odgrywają m.in. czynniki genetyczne, złe nawyki żywieniowe, nieadekwatna aktywność fizyczna oraz szereg hormonów regulujących procesy metaboliczne, w tym stymulację apetytu [19].

Model utrzymania równowagi energetycznej u ssaków zakłada, że w warunkach głodu produkowane są hormony stymulujące łaknienie (hormony oreksygeniczne), które jednocześnie blokują wydzielanie sygnałów hamujących uczucie głodu (hormonów anoreksygeniczných) [20]. W przeciwieństwie do grupy hormonów anoreksygeniczných, która została szeroko opisana w piśmiennictwie [20-23], jedynym dobrze poznanym hormonem oreksygenicznym pozostawała do tej pory grelina, peptyd produkowany w żołądku oraz jelitach [24]. Zespół badaczy z USA udowodnił, iż asprozyna również reguluje uczucie głodu i sytości. Jednocześnie było to pierwsze badanie, które wykazało, iż stężenie tego hormonu jest patologicznie podwyższone u otyłych myszy oraz u otyłych ludzi. Asprozyna dociera do ośrodkowego układu nerwowego i poprzez indukcję kaskady sygnałowej, w której pośredniczy cAMP i PKA, aktywuje oreksygeniczne neurony AgRP⁺. Adipokina ta jednocześnie hamuje aktywność neuronów proopiomelanokortyny (POMC⁺) w jądrze brzuszno-przyśrodkowym podwzgórza, gdzie znajduje się ośrodek sytości. Obie reakcje skutkują stymulacją łaknienia oraz prowadzą do gromadzenia tkanki tłuszczowej oraz przyrostu masy ciała [2].

Badania nad asprozynemią u dorosłych otyłych pacjentów kontynuował Ugur i wsp. Uczestnicy badania zostali podzieleni według wskaźnika masy ciała BMI na grupę osób z niedowagą (BMI < 18,5 kg/m²), prawidłową masą ciała (18,5-24,9 kg/m²), nadwagą (25,0-29,9 kg/m²) oraz otyłością I° (30,0-34,9 kg/m²), II° (35,0-39,9 kg/m²) i III° (>40,0 kg/m²). Badacze oznaczali stężenie asprozyny we krwi i ślinie. Najmniejszą asprozynemią odnotowano w grupie pacjentów z niedowagą. Stężenie adipokiny w osoczu oraz ślinie stopniowo rosło wraz ze wzrostem BMI. W każdej grupie zanotowano wyższe stężenie asprozyny w ślinie w porównaniu do wyników w osoczu. Za pomocą metody immunoreaktywnej wykazano obecność tego hormonu w przewodach śródzrazikowych i międzyzrazikowych ślinianki podżuchwowej oraz przyusznych. Badacze postulują, iż gruczoły ślinowe mogą być kolejnym narządem wydzielającym asprozynę [25].

Interesujące wydaje się badanie przeprowadzone na grupie tajwańskich pacjentów z otyłością co najmniej II°. Wzięło w nim udział 117 osób z BMI > 35,0 kg/m² poddawanych operacji bariatrycznej oraz 57-osobowa grupa kontrolna z prawidłową masą ciała. Stężenie asprozyny w osoczu oraz redukcję masy ciała oceniano po 6 miesiącach od zabiegu chirurgicznego. Przed operacją bariatryczną różnica asprozynemii pomiędzy dwiema grupami była dużo większa niż w dotychczasowych badaniach. Po operacji uzyskano istotne zmniejszenie stężenia adipokiny. Ponadto spadek wagi był zależny od stężenia asprozyny – wyższa asprozynemia przedoperacyjna wiązała się z większą redukcją masy ciała w 6-miesięcznej obserwacji [26].

Dotychczasowe badania wskazują, iż asprozyna jest bezpośrednio powiązana z otyłością u osób dorosłych [2, 25, 26]. Należy jednak zaznaczyć, iż coraz częściej problem z utrzymaniem prawidłowej masy ciała dotyczy dzieci i młodzieży. Według danych WHO, u ok. 41 mln dzieci poniżej 5 r.ż. i ok. 340 mln dzieci w wieku 5-19 lat występuje nadwaga lub otyłość [17]. Nadmierna masa ciała nabyta w okresie dzieciństwa nie tylko zwiększa w przyszłości ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego i jego konsekwencji, ale także sprzyja występowaniu chorób psychicznych oraz zwiększa śmiertelność w wieku dorosłym [27].

Dane dotyczące asprozynemii w populacji dziecięcej są ograniczone i niejednoznaczne. W latach 2017-2018 przeprowadzono dwa niezależne badania w Chinach. W swoim badaniu Long i wsp. wykazali, iż stężenie adipokiny na czczo było niższe u dzieci otyłych w porównaniu do grupy dzieci z prawidłową masą ciała. Co więcej, w grupie otyłych pacjentów obserwowano różnice w zależności od płci: u chłopców stężenie asprozyny w osoczu na czczo było niższe niż u dziewczynek. Ponadto opisano negatywną korelację, tylko dla płci męskiej, pomiędzy stężeniem hormonu a BMI, HOMA-IR, stężeniem insuliny oraz lipoprotein wysokiej gęstości (*high density lipoprotein* – HDL) [28]. Zupełnie inne wyniki otrzymali Wang i wsp. Badacze zaobserwowali wyższe stężenie asprozyny u otyłych dzieci w porównaniu do dzieci szczupłych, nie zanotowano różnic w zależności od płci osób badanych. Wymaga podkreślić, że wyższą asprozynemię stwierdzono u otyłych dzieci z insulinopornością w porównaniu do otyłych pacjentów z prawidłowym HOMA-IR [29]. Konieczne są dalsze badania, które odpowiedzą na pytanie, czy asprozyna może być nowym celem terapeutycznym w otyłości w populacji poniżej 18 r.ż.

OLFR734 – pierwszy poznany receptor asprozyny

Już wcześniej udowodniono, że asprozyna nasila wątrobową produkcję glukozy oraz stymuluje apetyt w podwzgórzu poprzez wiązanie i aktywację receptora sprzężonego z białkiem G (*G protein-coupled receptor* – GPCR) [1, 2]. Pierwszym zidentyfikowanym receptorem dla tej adipokiny okazał się OLFR734, receptor węchowy (*olfactory receptor* – OR) pośredniczący w promocji glukoneogenezy w wątrobie [30]. Receptory węchowe stanowią niemal połowę GPCR i należą do rodziny receptorów rodopsyno-podobnych – jednej z pięciu głównych grup tworzących GPCR. Większość OR jest zlokalizowana w nabłonku i opuszcze węchowej, gdzie bierze udział w odbiorze i wstępnej interpretacji bodźców zapachowych [31, 32]. Receptory OR występują licznie również w innych tkankach. Badacze udowodnili ich uczestnictwo w różnych procesach fizjologicznych, m.in. w rozwoju i regeneracji mięśni szkieletowych, resorpcji glukozy w nerkach,

detekcji hipoksji w kłębku szyjnym oraz chemotaksji komórek spermy [33-35]. Ponadto opisano wpływ OR na rozwój komórek nowotworowych prostaty [36].

OLFR734 – pierwszy poznany receptor asprozyny – wykazuje dużą ekspresję w wątrobie, nerkach, jądrach oraz nabłonku węchowym, w przeciwieństwie do mięśni szkieletowych czy tkanki tłuszczowej, gdzie występuje nielicznie [30]. Hepatocyty mysie pozbawione genu kodującego receptor OLFR734 charakteryzują się obniżoną odpowiedzią na asprozynę. Wyciszenie genu OLFR734 skutkuje dużo mniejszą produkcją cAMP oraz mniejszą ekspresją genów glukoneogennych *G6pc* oraz *Pck1* (kodujących odpowiednio glukozo-6-fosfatazę oraz karboksykinazę fosfoenolopirogronianową). Obniżona produkcja glukozy u zmutowanych myszy poddawanych zbilansowanej diecie przekłada się następnie na redukcję całkowitej masy ciała i masy tłuszczowej, zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu, a także poprawę profilu lipidowego, w tym niższe stężenie w osoczu cholesterolu całkowitego (*total cholesterol* – TC), TG oraz FFA. Korzystnym efektem metabolicznym jest także poprawa insulinowrażliwości. Zmniejszona produkcja glukozy u myszy pozbawionych OLFR734 została potwierdzona również u osobników poddawanych diecie wysokotłuszczowej. Powyższe dane dowodzą, że asprozyna poprzez oddziaływanie na receptor OLFR734 pełni ważną rolę w utrzymaniu homeostazy glukozy, zarówno w warunkach głodzenia, jak i otyłości indukowanej dietą. Należy zaznaczyć, iż wyciszenie genu OLFR734 nie znosi całkowicie glukogennego efektu asprozyny i nie jest to jedyny receptor, poprzez który ta adipokina wywiera wpływ na procesy metaboliczne [30]. Dalsze badania i identyfikacja kolejnych receptorów pomogą lepiej zrozumieć, jaką rolę odgrywa asprozyna w zdrowym organizmie oraz jej udział w patogenezie otyłości i cukrzycy.

Asprozyna a zespół policystycznych jajników

Odkrycie asprozyny przez Romere i wsp. dało początek nowym badaniom nie tylko nad patogenezą cukrzycy typu 2 i otyłością, ale również innymi chorobami metabolicznymi powiązаныmi z insulinopornością. Zespół policystycznych jajników (*Policystic Ovary Syndrome* – PCOS) jest częstym zaburzeniem hormonalnym u kobiet w wieku rozrodczym [37]. U ok. 70% pacjentek współwystępuje insulinoporność, która odgrywa istotną rolę w rozwoju choroby [38]. Również przewlekły stan zapalny jest powiązany z patogenezą tego schorzenia. Wyniki pierwszego badania nad asprozynemią w PCOS, przeprowadzonego na 78 kobietach z tą jednostką chorobową i 78 zdrowych pacjentkach, były obiecujące. Porównując stężenie asprozyny w osoczu na czczo pomiędzy dwiema grupami, wykazano znamienne wyższe stężenie badanej adipokiny u pacjentek z PCOS.

Ponadto w tym samym badaniu zanotowano dodatnią korelację pomiędzy asprozynem a HOMA-IR, BMI, wskaźnikiem wolnych androgenów (*Free Androgen Index* – FAI) oraz wysokoczułym białkiem C-reaktywnym (hs-CRP). Zauważono także, że uczestniczki badania prezentujące stężenia asprozyny należące do najwyższego tercyla, miały większe ryzyko rozwoju choroby [39]. Badacze postulują, że asprozyna może być dobrym biomarkerem PCOS.

Jednakże w aktualnie dostępnym piśmiennictwie nie ma innych prac potwierdzających spostrzeżenia Alan i wsp. Tajwańskie badanie przeprowadzone na ponad 400 pacjentkach z PCOS i ponad 150 zdrowych kobietach nie wykazało istotnej różnicy w zakresie asprozynemii na czczo pomiędzy tymi dwiema grupami. Poza tym, nie zaobserwowano korelacji pomiędzy stężeniem asprozyny a parametrami laboratoryjnymi opisującymi zaburzenia metaboliczne i hormonalne charakterystyczne dla PCOS. Pomimo, że pacjentki z PCOS prezentują podobne nieprawidłowości metaboliczne, jakie obserwuje się w cukrzycy typu 2, tj. insulinooporność, otyłość i dyslipidemię, obecnie przypuszcza się, iż opisywane zaburzenia mają odmienny mechanizm patogenetyczny w tych dwóch chorobach [40].

Rola asprozyny w schorzeniach nienależących do zespołu metabolicznego

W dotychczasowych badaniach udowodniono, iż asprozyna wykazuje działanie glukogenne i oreksygenne. Wykazano związek tego hormonu z patogenezą zespołu metabolicznego. Jednak cukrzyca i otyłość to nie jedyne schorzenia, w których ta nowo odkryta adipokina może w przyszłości zostać wykorzystana. W dostępnym piśmiennictwie wspomina się o korzystnym wpływie asprozyny na przeżywalność transplantowanych mezenchymalnych komórek macierzystych – nowoczesnej metodzie leczenia zawału mięśnia sercowego [41]. W innym badaniu poświę-

conym pacjentom z niestabilną dławicą piersiową (*unstable angina* – UA) wykazano dodatnią korelację pomiędzy wielkością asprozynemii a skalą Syntax. Być może ta adipokina stanie się pierwszym biochemicznym markerem UA, który będzie uwzględniany przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych w ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST [42]. Kontynuowane są także badania nad receptorem asprozyny OLFR734 i rolą tego układu w zachowaniu prawidłowej ruchliwości plemników [43]. Kocaman i wsp. zaobserwowali zwiększoną ekspresję hormonu w tkankach międzybłoniaka sugerując, iż asprozyna może być przydatnym markerem wykorzystywanym w diagnostyce tego nowotworu złośliwego [44]. Z kolei w populacji pacjentów z nowotworem płuc lub przewodu pokarmowego Du i wsp. zauważyli, że chorzy z anoreksją nowotworową mieli znacznie niższe stężenia asprozyny w porównaniu z chorymi bez anoreksji. Badacze wysunęli wniosek, iż asprozyna może wpływać na rozwój anoreksji nowotworowej i służyć jako potencjalny cel terapeutyczny [45]. W innym badaniu na populacji chorych z dotychczas nieleczoną anoreksją, Hu i wsp. wykazali, iż asprozynemii ujemnie korelowała z czasem trwania anoreksji oraz że wysokie stężenie tej adipokiny może przyczyniać się do rozwoju bulimii [46].

Trzeba podkreślić, że pełne poznanie działania asprozyny oraz precyzyjne określenie jej roli w patogenezie i ewentualnej terapii wspomnianych jednostek chorobowych wymaga dalszych badań [47]. Podejmowanie takich projektów badawczych jest racjonalnym krokiem zmierzającym do ograniczenia rozpowszechnienia wielu chorób cywilizacyjnych, w tym także z kręgu zespołu metabolicznego.

Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo / References

- Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell* 2016, 165(3): 566-579.
- Duerrschmid C, He Y, Wang C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med* 2017, 23(12): 1444-1453.
- Global report on diabetes. WHO Press, Geneva 2016.
- Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017, 128: 40-50.
- Zhou T, Xu X, Du M, et al. A preclinical overview of metformin for the treatment of type 2 diabetes. *Biomed Pharmacother* 2018, 106: 1227-1235.
- Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med* 2017, 23(7): 804-814.
- Zhang L, Chen C, Zhou N, et al. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clin Chim Acta* 2019, 489: 183-188.
- Wang Y, Qu H, Xiong X, et al. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. *Mediators Inflamm* 2018, 2018: 9471583.
- Zhang X, Jiang H, Ma X, Wu H. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2020, 11(2): 349-355.

10. Leahy JL, Hirsch IB, Peterson KA, Schneider D. Targeting β -cell function early in the course of therapy for type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95(9): 4206-4216.
11. Montane J, Cadavez L, Novials A. Stress and the inflammatory process: a major cause of pancreatic cell death in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014, 7: 25-34.
12. Böni-Schnetzler M, Boller S, Debray S, et al. Free fatty acid induce a proinflammatory response in islets via the abundantly expressed interleukin-1 receptor I. *Endocrinology* 2009, 150(12): 5218-5229.
13. Nackiewicz D, Dan M, He W, et al. TLR2/6 and TLR4-activated macrophages contribute to islet inflammation and impair beta cell insulin gene expression via IL-1 and IL-6. *Diabetologia* 2014, 57(8): 1645-1654.
14. van Raalte DH, Diamant M. Glucolipotoxicity and beta cells in type 2 diabetes mellitus: target for durable therapy? *Diabetes Res Clin Pract* 2011, 93(Suppl 1): S37-S46.
15. Dunmore SJ, Brown JE. The role of adipokines in β -cell failure of type 2 diabetes. *J Endocrinol* 2013, 216(1): T37-T45.
16. Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol* 2019, 486: 96-104.
17. WHO. Obesity and overweight. Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (26.01.2020).
18. Pi-Sunyer X. The medical risks of obesity. *Postgrad Med* 2009, 121(6): 21-33.
19. Ugur K, Sahin I, Aydin S. Biochemistry of obesity and its world-wide prevalence. *Adv Biochem Biotechnol* 2017, 2: 147.
20. Beutler LR, Knight ZA. A spotlight on appetite. *Neuron* 2018, 97(4): 739-741.
21. Ozkan Y, Timurkan ES, Aydin S, et al. Acylated and desacylated ghrelin, preptin, leptin, and nesfatin-1 peptide changes related to the body mass index. *Int J Endocrinol* 2013, 2013: 236085.
22. Farooqi IS, O'Rahilly S. 20 years of leptin: human disorders of leptin action. *J Endocrinol* 2014, 223(1): T63-T70.
23. Finelli C, Martelli G, Rossano R, et al. Nesfatin-1: role as possible new anti-obesity treatment. *EXCLI J* 2014, 13: 586-591.
24. Mani BK, Zigman JM. Ghrelin as a survival hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2017, 28(12): 843-854.
25. Ugur K, Aydin S. Saliva and blood asprosin hormone concentration associated with obesity. *Int J Endocrinol* 2019, 2019(4): 2521096.
26. Wang CY, Lin TA, Liu KH, et al. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *Int J Obes (Lond)* 2019, 43(5): 1019-1025.
27. Field AE, Cook NR, Gillman MW. Weight status in childhood as a predictor of becoming overweight or hypertensive in early adulthood. *Obes Res* 2005, 13(1): 163-169.
28. Long W, Xie X, Du C, et al. Decreased circulating levels of asprosin in obese children. *Horm Res Paediatr* 2019, 91(4): 271-277.
29. Wang M, Yin C, Wang L, et al. Serum asprosin concentrations are increased and associated with insulin resistance in children with obesity. *Ann Nutr Metab* 2019, 75(4): 205-212.
30. Li E, Shan H, Chen L, et al. OLF734 mediates glucose metabolism as a receptor of asprosin. *Cell Metab* 2019, 30(2): 319-328.
31. Fleischer J, Breer H, Strotmann J. Mammalian olfactory receptors. *Front Cell Neurosci* 2009, 3: 9.
32. Antunes G, Simoes de Souza FM. Olfactory receptor signaling. *Methods Cell Biol* 2016, 132: 127-145.
33. Chang AJ, Ortega FE, Riegler J, et al. Oxygen regulation of breathing through an olfactory receptor activated by lactate. *Nature* 2015, 527: 240-244.
34. Kang N, Koo J. Olfactory receptors in non-chemosensory tissues. *BMB Rep* 2012, 45(11): 612-622.
35. Spehr M, Gisselmann G, Poplawski A, et al. Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. *Science* 2003, 299(5615): 2054-2058.
36. Neuhaus EM, Zhang W, Gelis L, et al. Activation of an olfactory receptor inhibits proliferation of prostate cancer cells. *J Biol Chem* 2009, 284(24): 16218-16225.
37. Ehrmann D. Polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 2005, 352(12): 1223-1236.
38. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997, 18(6): 774-800.
39. Alan M, Gurlek B, Yilmaz A, et al. Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2019, 35(3): 220-223.
40. Chang CL, Huang SY, Hsu YC, et al. The serum level of irisin, but not asprosin, is abnormal in polycystic ovary syndrome. *Scientific Reports* 2019, 9(1): 6447.
41. Zhang Z, Tan Y, Zhu L, et al. Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life Sci* 2019, 231: 116554.
42. Acara AC, Bolatkale M, Kızıloğlu İ, et al. A novel biochemical marker for predicting the severity of ACS with unstable angina pectoris: asprosin. *Am J Emerg Med* 2018, 36(8): 1504-1505.
43. Wei F, Long A, Wang Y. The Asprosin-OLF734 hormonal signaling axis modulates male fertility. *Cell Discov* 2019, 5: 55.
44. Kocaman N, Artaş G. Can novel adipokines, asprosin and meteorin-like, be biomarkers for malignant mesothelioma? *Biotech Histochem* 2020, 95(3): 171-175.
45. Du C, Wang C, Guan X, et al. Asprosin is associated with anorexia and body fat mass in cancer patients. *Support Care Cancer* 2021, 29(3): 1369-1375.
46. Hu Y, Xu Y, Zheng Y, et al. Increased plasma asprosin levels in patients with drug-naive anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 2021, 26(1): 313-321.
47. Hoffmann JG, Xie W, Chopra AR. Energy regulation mechanism and therapeutic potential of asprosin. *Diabetes* 2020, 69(4): 559-566.