

# Biomarcadores em Doenças Cardiovasculares: O Papel da Fetuína-A

## *Biomarkers in Cardiovascular Disease: The Role of Fetuin-A*

Luana U. Pagan,<sup>1</sup> Mariana Gatto,<sup>1</sup> Paula F. Martinez,<sup>2</sup> Katashi Okoshi,<sup>1</sup> Marina P. Okoshi<sup>1</sup>

Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP),<sup>1</sup> Botucatu, SP - Brasil

Instituto Integrado de Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS),<sup>2</sup> Campo Grande, MS - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Níveis mais Baixos de Fetuína-A Sérica estão Associados a um Maior Risco de Mortalidade em Dez Anos em Pacientes com Infarto do Miocárdio por Supradesnivelamento do Segmento ST

As doenças cardiovasculares (DCV) possuem altas taxas de incapacidade e mortalidade em todo o mundo, representando sério problema de saúde pública.<sup>1</sup> Atualmente, muitas pesquisas têm se intensificado na procura por biomarcadores associados às DCV.<sup>2,3</sup>

A fetuína-A é uma glicoproteína multifuncional, predominantemente expressa no fígado, que apresenta diferentes mecanismos de ação como, por exemplo, modulação da calcificação vascular, da resposta à inflamação sistêmica, do metabolismo ósseo e da atividade da insulina.<sup>4,5</sup> Na última década, pesquisadores têm avaliado o papel da fetuína-A no desenvolvimento de DCV e como biomarcador do prognóstico de pacientes com diferentes DCV.<sup>6</sup> Baixas concentrações plasmáticas de fetuína-A foram associadas a maior gravidade de calcificação de artérias coronárias.<sup>7</sup> Adicionalmente, a concentração plasmática de fetuína-A foi estatisticamente menor em pacientes com infarto agudo do miocárdio do que em indivíduos saudáveis.<sup>8</sup> Em contraste, Vörös et al.,<sup>9</sup> mostraram que indivíduos com infarto do miocárdio prévio apresentaram concentrações plasmáticas significativamente maiores de fetuína-A em relação a indivíduos não infartados. Altas concentrações de fetuína-A também foram associadas a maior risco de acidente vascular isquêmico.<sup>10</sup> Esses dados mostram que o envolvimento da fetuína-A com DCV ainda não é totalmente compreendido, pois tanto níveis mais baixos quanto mais elevados foram associados com presença ou risco aumentado para DCV. Assim, estudos que abordem o tema e avaliem o papel da fetuína-A como possível biomarcador para DCV são importantes atualmente.

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, o estudo de Çakir et al.,<sup>11</sup> revelou dados interessantes sobre a associação entre concentração sérica de fetuína-A na fase aguda do infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST e prognóstico de longo prazo. Os autores acompanharam 180 pacientes por período médio de 10 anos. A amostra do estudo foi dividida em dois subgrupos de acordo com a concentração sérica de fetuína-A ( $\leq 288 \mu\text{g/mL}$  e  $> 288 \mu\text{g/mL}$ ), quantificada durante a internação. O acompanhamento foi realizado por

contato telefônico após a alta hospitalar. O estudo mostrou que menor concentração de fetuína-A foi associada a pior prognóstico, com mortalidade global e por DCV significativamente maior no grupo com concentração menor de fetuína-A (44% vs 24%,  $p=0,005$ ; e 48% vs 31%,  $p=0,022$ , respectivamente). Além disso, a concentração de fetuína-A foi inversamente correlacionada à concentração sérica da proteína C reativa ultra-sensível e, curiosamente, apresentou correlação direta com a glicemia de jejum. Como variável categórica e contínua, a concentração de fetuína-A foi um preditor de mortalidade cardiovascular independentemente de fatores de risco tradicionais.

Após o infarto agudo do miocárdio, o processo inflamatório crônico que se estabelece está intimamente relacionado com remodelamento adverso, disfunção ventricular e insuficiência cardíaca.<sup>12</sup> Uma das hipóteses dos autores é que maior concentração de fetuína-A possa ter papel benéfico após o infarto na regulação da inflamação e, conseqüentemente, no processo de cicatrização miocárdica. A relação entre fetuína-A e resposta inflamatória já foi descrita em outras condições. Em modelo experimental de sepse, níveis circulantes de fetuína-A foram menores na presença dos mediadores inflamatórios IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e HMGB1 e a suplementação exógena de fetuína-A diminuiu drasticamente a concentração desses mediadores, o que sugere seu papel protetor na inflamação.<sup>13</sup> Similarmente, em estudo *in vitro*, macrófagos estimulados com lipopolissacarídeo exibiram alta produção de IL-1 $\beta$  e óxido nítrico, componentes chave durante a inflamação. Esse quadro foi significativamente revertido pela adição de fetuína-A às culturas macrofágicas.<sup>14</sup> Outros autores também verificaram a participação da fetuína-A na regulação da resposta inflamatória e associação com melhor prognóstico durante isquemia cerebral.<sup>15</sup>

Os achados de Çakir et al.,<sup>11</sup> devem ser confirmados em estudos futuros com tamanho amostral maior e mensurações da fetuína-A em diferentes momentos ao longo do tempo para que seu valor prognóstico para doenças cardiovasculares possa ser melhor estabelecido.

## Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Fetuína-A; Calcificação Vascular; Infarto do Miocárdio; Acidente Vascular Cerebral; Inflamação; Prognóstico.

### Correspondência: Marina P. Okoshi •

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu.

Rubião Junior, S/N. CEP 18618 687, Botucatu, SP - Brasil

E-mail: marina.okoshi@unesp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210980>

### Referências

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2021 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743.
2. Kızıltunc E, Kosem A, Ozkan C, Ilgin BU, Kundi H, Cetin M, et al. Serum sirtuin 1, 3 and 6 levels in acute myocardial infarction patients. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(1):33-9.
3. Martinez PF, Oliveira-Junior SA, Polegato BF, Okoshi K, Okoshi MP. Biomarkers in acute myocardial infarction diagnosis and prognosis. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(1):40-1.
4. Denecke B, Graber S, Schafer C, Heiss A, Woltje M, Jahnen-Dechent W. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A. *Biochem J*. 2003;376(Pt1):135-45.
5. Xie W-M, Ran L-S, Jiang J, Chen Y-S, Ji H-Y, Quan X-Q. Association between fetuin-A and prognosis of CAD: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(5):e13091.
6. Dabrowska AM, Tarach JS, Wojtyasiak-Duma B, Duma D. Fetuin-A (AHSG) and its usefulness in clinical practice. Review of the literature. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015;159(3):352-9.
7. Ix JH, Barrett-Connor E, Wassel CL, Cummins K, Bergstrom J, Daniels LB, et al. The associations of fetuin-A with subclinical cardiovascular disease in community-dwelling persons: The Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(23):2372-9.
8. Afsar CU, Uzun H, Yurdakul S, Muderrisoglu C, Erguney M, Demir B, et al. Association of serum fetuin-A levels with heart valve calcification and other biomarkers of inflammation among persons with acute coronary syndrome. *Clin Invest Med*. 2012;35(4):E206-E215.
9. Voros K, Graf Jr L, Prohaszka Z, Graf L, Szenthe P, Kaszas E, et al. Serum fetuin-A in metabolic and inflammatory pathways in patients with myocardial infarction. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(7):703-9.
10. Weikert C, Stefan N, Schulze MB, Pischon T, Berger K, Joost H-G, et al. Plasma fetuin-A levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation*. 2008;118(24):2555-62.
11. Çakır H, Kanat S, Çakır H, Tenekecioglu E. Lower serum fetuin-a levels are associated with a higher ten-year mortality risk in patients with st-elevation myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 118(1):14-21.
12. Bartekova M, Radosinska J, Jelemensky M, Dhalla NS. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. *Heart Fail Rev*. 2018;23(5):733-58.
13. Li W, Zhu S, Li J, Huang Y, Zhou R, Fan X, et al. A hepatic protein, fetuin-A, occupies a protective role in lethal systemic inflammation. *PLoS One*. 2011;6(2):e16945.
14. Dziegielewska KM, Andersen NA, Saunders NR. Modification of macrophage response to lipopolysaccharide by fetuin. *Immunol Lett*. 1998;60(1):31-5.
15. Wang H, Li W, Zhu S, Li J, D'Amore J, Ward MF, et al. Peripheral administration of fetuin-A attenuates early cerebral ischemic injury in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30(3):493-504.

