POLSKIE TOWARZYSTWO ENDOKRYNOLOGII DZIECIĘCEJ

Vol. 11/2012 Nr 3(40)

Endokrynologia Pediatryczna
Pediatric Endocrinology

# Chemeryna – struktura, funkcje biologiczne oraz związek z otyłością i zespołem metabolicznym

# *Chemerin – Structure, Biological Functions and Link Between Obesity and Metabolic Syndrome*

**[1]Katarzyna Ziora, [2]Andrzej Suwała**

[1]Katedra i Klinika Pediatrii w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny Katowice
[1] Department of Pediatrics in Zabrze, Silesian University of Medicine in Katowice
[2]Ipsen Poland

**Adres do korespondencji:** Katarzyna Ziora, Katedra i Klinika Pediatrii, 41-800 Zabrze ul. 3 Maja 13/15, tel. (32) 37 04 283; e-mail: ziorkasia@wp.pl

**Słowa kluczowe:** chemeryna, otyłość, zespół metaboliczny
**Key words:** chemerin, obesity, metabolic syndrome

## STRESZCZENIE/*ABSTRACT*

Chemeryna (CHEM), znana wcześniej jako czynnik chemotaktyczny biorący udział w procesach odporności wrodzonej i nabytej, została dopiero od niedawna zakwalifikowana do grupy białek produkowanych i wydzielanych w tkance tłuszczowej, zwanych adipokinami. Wykazano silną ekspresję mRNA CHEM oraz jej receptorów w adipocytach oraz zrębie białej tkanki tłuszczowej. CHEM bierze udział w procesie różnicowania adipocytów, współdziałając z innymi czynnikami transkrypcyjnymi, np. PPRγ, ale także w metabolizmie komórek tłuszczowych. W pracy omówiono budowę strukturalną chemeryny, jej receptorów oraz funkcje biologiczne tego białka. Przedstawiono także przegląd najnowszego, dostępnego piśmiennictwa na temat związku chemeryny z otyłością i zespołem metabolicznym. Endokrynol. Ped. 11/2012;3(40):49-58.

Chemerin (CHEM), formerly known as a chemotactic factor involved in the processes of innate and acquired immunity, was only recently classified to the adipokines – proteins produced and secreted by adipose tissue. It has been found strong expression of CHEM mRNA and it's receptors in adipocytes and white adipose tissue stroma. CHEM interacts with other transcription factors, such as PPRγ resulting adipocytes differentiation and it is involved in fat cells metabolism. The paper disscusses structure of CHEM and its receptors and also CHEM biological functions. It has been presented an overview of the latest, available literature on the relationship CHEM with obesity and metabolic syndrome. Pediatr. Endocrinol. 11/2012;3(40):49-58.

## Wstęp

Obecnie poznano już ponad 50 adipokin i nadal stale rośnie ich liczba. Adipokiny są definiowane jako sygnałowe, białkopochodne czynniki, których produkcja lub wydzielanie następuje głównie w tkance tłuszczowej [1]. Jedną z kolejnych nowo odkrytych adipokin jest chemeryna (CHEM).

Chemeryna znana była początkowo jako TIG 2 (*tazarotene-induced gene 2 protein*) lub RARRES2 (*retinoid acid receptor responder2*). Nazwy te miały związek z syntetycznym retinoidem (tazarozenem) stosowanym w leczeniu zmian skórnych w łuszczycy i produkcją tego białka [2].

Wittamer i wsp. [3] w roku 2003 opisali chemerynę jako nowy czynnik chemotaktyczny, a w roku 2008 Cash i wsp. [4] potwierdzili właściwości chemotaktyczne tego białka. Wykazali, że aktywna CHEM po odszczepieniu z prochemeryny, nieaktywnej biologicznie, staje się peptydem wykazującym działanie przeciwzapalne, aktywując receptor ChemR23 oraz że jest zdolna do hamowania procesów zapalnych już w pikomolarnych zakresach. Jako czynnik chemotaktyczny promuje rekrutację komórek immunologicznych do miejsca uszkodzenia.

## Struktura chemeryny i receptory

Chemeryna, podobnie jak wiele innych białek osoczowych, jest wytwarzana w formie nieaktywnej jako 143-aminokwasowy 18-kDa prekursor (prochemeryna) i staje się formą aktywną dopiero wtedy, gdy nastąpi odszczepienie z jej łańcucha C-terminalnego, sześcio-aminokwasowego fragmentu, pod wpływem proteaz serynowych w kaskadzie układu krzepnięcia, fibrynolizy i zapalenia [5]. Aktywna chemeryna o masie cząsteczkowej 16-kDa, zawierająca 137 aminokwasów, działa jako wydzielniczy ligand dla receptorów z rodziny receptorów chemokinowych. Pierwszym zidentyfikowanym receptorem orfanowym (sierocym) był sprzężony z białkiem (GPCR) receptor GPR1. W 1990 r. wyizolowano i sklonowano dwa siedmio- przezbłonowe receptory: CMKLR1 (*chemokine-like receptor1*), znany jako Chem23 lub DEZ oraz CCRL 2 (*chemokine C-C motif receptor-like 2*), wykazujące homologię do poznanych wcześniej receptorów sprzężonych z białkiem G [6].

W 2008 r. Zabel i wsp. [7] dowiedli, że właśnie inny znany już wcześniej receptor sprzężony z białkiem G (HCR, CRAM lub CKRX) jest dodatkowym receptorem dla chemeryny, funkcjonującym podobnie jak inne receptory chemokinowe. Nazwali go receptorem CCRL2. Chemeryna łączy się z CCRL2 za pomocą swojego N-terminalnego regionu, co powoduje, że tym samym eksponuje łańcuch C-terminalny dla innych komórek leżących w pobliżu, wykazujących ekspresję receptora ChemR23. Receptor CCRL2 zatem koncentruje chemerynę w tkankach mikrootoczenia, efektywnie prezentując ją w blisko położonych komórkach posiadających ChemR23. Receptor o takim charakterze nazwano receptorem „pułapką" (*decoy receptor*). Wiąże on i uwalnia chemokiny do najbliższego środowiska, ale nie ma zdolności dalszego przekazywania sygnału ani aktywacji komórek. Odgrywa rolę przeciwzapalną pośrednio przez prezentowanie związanego liganda, w tym przypadku chemeryny, sąsiednim komórkom posiadających ekspresję receptora.

Chemeryna jest ligandem zarówno dla CMKLR1, jak i CCRL2. Udowodniono, że aktywacja receptora CMKLR1 indukuje migrację makrofagów i komórek dendrytycznych (DCs) *in vitro*, co sugeruje jego rolę prozapalną [3, 8]. Jednakże badania *in vivo* z wykorzystaniem myszy pozbawionych CMKLR1 sugerują przeciwzapalną rolę tego receptora. Te różne wyniki wskazują, że receptor CMKLR1 może mieć charakter wielofuncjonalny [9]. Podobnie jest z receptorem CCRL2, który wiąże chemerynę, doprowadzając do wzrostu jej lokalnego stężenia, a tym samym zapewniając większą sprawność łączenia peptydu z CMKLR1 w sąsiadujących komórkach. Wyniki badań doświadczalnych u myszy pozbawionych CMKLR2 wskazują z kolei także na rolę prozapalną CCRL2 [9].

Wcześniejsze badania kliniczne wykazały, że CCRL2 jest aktywowany przez MCP-,-2,-3, RANTES i płyn stawowy uzyskany od chorych na reumatoidalne zapalenie stawów [10], jakkolwiek pozostawało niewyjaśnione, czy receptor CCRL2 jest faktycznie czynnościowym receptorem chemokinowym. Okazało się, że CCRL2 może być niesygnałowym „cichym" receptorem (*silent receptor*), który nie jest zdolny do transdukcji sygnału. Zamiast tego odgrywa rolę prozapalną przez prezentowanie związanych ligandów do receptorów mających ekspresję w sąsiednich komórkach [11].

Następne badania pozwoliły ustalić, że różne klasy enzymów proteolitycznych, tj. proteazy serynowe lub cysteinowe, odszczepiają od prochemeryny peptydy o przeciwstawnych działaniach, mające zdolność wiązania się z ChemR23. Podczas

gdy proteazy serynowe zdolne do produkcji aktywnych peptydów są wydzielane przez neutrofile, to proteazy cysteinowe, które generują peptydy hamujące, są wydzielane z aktywowanych makrofagów [11]. Zatem rozpuszczalna forma chemeryny jest białkiem wielofunkcjonalnym (chimerycznym) ze zdolnością zarówno stymulacji, jak i hamowania sygnału. Natomiast komórkowo związana chemeryna wysyła wyłącznie sygnał stymulacyjny przez połączenie się z tymi komórkami, które posiadają „cichy" receptor [11].

Innego odkrycia dokonali Cash i wsp. [4]. Z C-końcowego łańcucha prochemeryny zsyntetyzowali kilka peptydów, w tym chemerynę 15. Nonapeptyd (*chemerin-9*) odpowiadający końcowemu łańcuchowi C-terminalnemu powstający w tej formie u ludzi został identyfikowany jako potencjalny agonista receptora ChemR23, wskazując ważną rolę białka C-terminalnego w wiązaniu się z receptorem i aktywności chemotaktycznej [12].

Eksperymentalnie, używając zymosanu u myszy, Cash i wsp. [4] wywołali stan zapalny jamy otrzewnej, testując efekty przeciwzapalne tego peptydu. Zaobserwowali, że chemeryna 15, podobnie jak aktywna forma chemeryny, jest zdolna do wiązania się z receptorem ChemR23. Dalsze badania wykazały, że chemeryna 15, powstała pod wpływem proteaz cysteinowych, wykazuje hamujące działanie na receptor ChemR23. Łącząc się z nim, blokuje dostęp chemeryny i hamuje powstawanie mediatorów prozapalnych w odpowiedzi na LPS/INFγ [11]. Jest to dodatkowy, nowo poznany mechanizm działania przeciwzapalnego tych chemokin.

## Ekspresja chemeryny i jej receptorów

Aktywne formy chemeryny były izolowane u ludzi ze zmian skórnych spowodowanych łuszczycą [13], z płynu jamy brzusznej (*ascites*) u chorych z rakiem jajnika i rakiem wątroby i hemofiltratu [3,5,14].

Goralski i wsp. [15], badając mysie i ludzkie komórki tłuszczowe, jako pierwsi wykazali silną ekspresję mRNA chemeryny w białej tkance tłuszczowej, wątrobie i łożysku u myszy. Z kolei ekspresja *CMKLR1* mRNA była najwyższa w białej tkance tłuszczowej, zarówno w adipocytach, jak i w jej zrębie, a także w płucach, sercu i łożysku. Zaobserwowali, że adipocyty w kulturach komórkowych 3T3-L1 wydzielają aktywną 16-kDa chemerynę, która stanowi mechanizm spustowy dla sygnałowego CMKLR1 w adipocytach, a także w innych typach komórek mających receptor CMKLR1 i stymuluje chemotaksję. Udowodnili, że chemeryna reguluje adipogenezę i metabolizm adipocytów. Zanotowali też, że ekspresja *CMKLR1* mRNA jest zależna od stopnia zróżnicowania adipocytów, sugerując, że chemeryna może działać lokalnie/autokrynnie na komórki tłuszczowe. Według nich odkrycie regulacyjnej roli chemeryny w procesie adipogenezy i metabolizmie adipocytów ma ważne znaczenie w poznaniu biologii tkanki tłuszczowej.

Badacze chińscy wykazali wysoką ekspresję CHEM i jej receptora w płucach, nerkach i jelicie krótkim u zwierząt doświadczalnych (*Xiang pig*). Oprócz tych miejsc zaobserwowali też obfitą ekspresję chemeryny w wątrobie, a receptora chemeryny w śledzionie i mięśniach szkieletowych [16].

Ekspresja mRNA chemeryny i receptora Chem R23 została też wykryta w chondrocytach [17].

## Funkcje biologiczne chemeryny

Często się zdarza, że białka regulatorowe posiadają właściwości plejotropowe. Podobnie jest z chemeryną. Moduluje ona układ immunologiczny za pośrednictwem własnego receptora. Odgrywa rolę zarówno we wrodzonej, jak i nabytej odporności komórkowej [3].

Badania sugerują, że system chemeryna/Chem23 może być zaangażowany w uszkodzenie chrząstki w *osteoarthritis* i w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Receptor Chem 23 wykrywano bowiem nie tylko w komórkach śródbłonka, gdzie pobudzany przez prozapalne cytokiny i chemerynę silnie indukował angiogenezę in vitro, promując proliferację komórek śródbłonka i *remodeling* na drodze stymulacji aktywności metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (*matrix metaloproteinases* = MMP), ale też w kulturach chondrocytów. Chem23 i transkrypt prochemeryny wykrywano w kulturach chondrocytów przy użyciu dwóch różnych metod: metody PCR oraz metody immunocytochemicznej w chondrocytach *in vitro* oraz w chondrocytach pobranych w czasie biopsji chrząstki stawowej. Dowiedziono też, że chemeryna reguluje produkcję cytokin prozapalnych i MMPs w ludzkich chondrocytach *in vitro*. Rekombinowana chemeryna podana do supernatantu kultury chondrocytów powodowała znamienny wzrost stężenia IL-1$\beta$, TNF-α, IL-6 i IL-8, podobnie jak MMP13 i innych MMPs [18].

Chemeryna może odgrywać rolę w regulacji poboru pokarmu. Interesujące badania przeprowadzili Brunetti i wsp. [19], wstrzykując szczurom

w okolicę jądra łukowatego podwzgórza chemerynę, waspinę i omentynę, następnie badając pobór pokarmu przez te zwierzęta w ciągu 24 godzin. W dalszej kolejności autorzy ci zbadali ekspresję genów peptydów oreksygenicznych (NPY, AgRP, orexin-A) i anoreksygenicznych (CART, CRH, POMC) w ekstraktach z podwzgórza, uzyskanych od tych szczurów. Iniekcja waspiny w dawkach testowanych powodowała zmniejszenie apetytu, a chemeryny i omentyny nie miała na to wpływu. Zanotowano, że podanie chemeryny podnosiło poziom ekspresji AgRP i POMC w podwzgórzu, waspiny obniżenie ekspresji NPY i POMC, zaś omentyny nie modyfikowało ekspresji żadnego z badanych peptydów.

***Wpływ chemeryny na różnicowanie komórek tłuszczowych***

Badania prowadzone przez Goralskiego i wsp. [15] wykazały, że utrata ekspresji CHEM lub receptora CMKLR1 w liniach komórkowych 3T3-L1 preadipocytów poważnie zaburza różnicowanie komórek do dojrzałych adipocytów i redukuje ekspresję genów włączonych w metabolizm glukozy i lipidów, w tym perilipiny, GLUT4, adiponektyny i leptyny.

Chemeryna moduluje adipogenezę za pośrednictwem własnego receptora. Zarówno mRNA chemeryny, jak i jej receptora znacznie wzrasta podczas różnicowania preadipocytów do adipocytów w liniach hodowlanych ludzkich komórek 3T3-L1. Co więcej, rekombinowana chemeryna indukuje fosforylację ERK1/2 i lipolizę w różnicowanych adipocytach linii 3T3-L1. Zatem CHEM może regulować czynność adipocytów na drodze auto/parakrynnej.

Inne badania potwierdzają, że podczas różnicowania adipocytów z mezenchmalnych komórek macierzystych pnia system chemeryna/CMKLR1 współdziała z czynnikiem transkrypcyjnym PPRγ, głównym regulatorem różnicowania komórek tłuszczowych [20].

Inni autorzy [21] badali rolę chemeryny i jej receptorów CMKLR1 oraz CCRL2 w procesie różnicowania adipocytów i osteoblastów z linii komórkowej proteoblastów 7F2 oraz komórek zrębu szpiku kostnego. Potwierdzili udział chemeryny/CMKLR1 w regulowaniu nie tylko adipogenezy, ale i osteoblastogenezy.

## Chemeryna a metabolizm węglowodanów i tłuszczów

Chemeryna wpływa na czynność komórki tłuszczowej. Potwierdzają to liczne badania doświadczalne z ostatnich lat. Badania prowadzone przez Roh i wsp. z roku 2007 [22] oraz Rhee [23] wykazały wysoką ekspresję mRNA CHEM i jej receptora w tkance tłuszczowej oraz wzrost poziomu tej ekspresji u myszy karmionych dietą wysokotłuszczową. Jedni z autorów [24] wykazali, że chemeryna zwiększa wychwyt glukozy w liniach komórkowych 3T3-L1 adipocytów, czego jednak nie potwierdzili inni badacze. Kralish i wsp. [25] dowiedli, że chemeryna znamiennie obniża stymulowany insuliną transport glukozy do komórki tłuszczowej w liniach3T3-L1 adipocytów, zaś inni [26], że redukuje wychwyt glukozy w ludzkich komórkach mięśni szkieletowych oraz poziom receptora insulinowego i Akt. Ernst i wsp. [27] wykazali, że podanie rekombinowanej ludzkiej chemeryny nasila nietolerancję glukozy, obniża stężenie insuliny w surowicy i zmniejsza wychwyt glukozy u myszy *ob/ob*, *db/db* oraz u myszy z otyłością indukowaną dietą, lecz nie u myszy zdrowych.

Ponieważ wyniki wcześniejszych badań wskazywały, że chemeryna moduluje insulinowrażliwość w adipocytach i komórkach mięśni szkieletowych *in vitro* i nasila nietolerancję glukozy w niektórych modelach mysich *in vivo*, Becker i wsp. [28] zbadali wpływ chemeryny na masę ciała, metabolizm glukozy i lipidów oraz miażdżycę u myszy LDL-KRKO (*LDL receptor knockout mice*) poddanych wysokotłuszczowej diecie. Wykazali, że chemeryna wywołuje oporność insulinową w mięśniach szkieletowych in vivo. To stanowi jeden z dowodów na to, że CHEM jest włączona w układ wątroba- tkanka tłuszczowa-mięśnie szkieletowe.

Inni autorzy [29], prowadząc badania na modelu otyłych myszy i liniach komórkowych 3T3-L1 preadipocytów, udowodnili, że aktywacja SREBP2 (*sterol regulatory element- binding protein2*) związana z nadmiernym gromadzeniem triglicerydów w hipertroficznych adipocytach indukuje syntezę chemeryny. Wnioskowali, że hypertoficzne adipocyty, podobnie jak stan chronicznego zapalenia, są równoważnymi czynnikami wpływającymi na syntezę chemeryny.

Wcześniejsze badania [30, 31] wykazały, że otyłość indukuje stan zapalny w tkance tłuszczowej. Chemeryna zaś posiada właściwości cytokiny prozapalnej, która rekrutuje i aktywuje komórki immunologiczne i odgrywa możliwą rolę w zapaleniu tkanki tłuszczowej obecnym w otyłości.

Badania epidemiologiczne dotyczące chemeryny u ludzi w dwóch różnych populacjach, na Mauritiusie i w San Diego w Teksasie, przeprowadzili

Bozaouglu i wsp. [32–34]. Wyniki tych badań po raz pierwszy posłużyły do wskazania, że chemeryna odgrywa istotną rolę w otyłości i w zespole metabolicznym u ludzi. Pierwsze badanie [32] wykonywano w populacji 256 osób dorosłych w wieku od 35 do 65 lat, w tym u 142 osób z prawidłową tolerancją glukozy i u 114 z cukrzycą typu 2. Stężenie chemeryny w surowicy krwi było znamiennie podwyższone u osób otyłych z BMI> 30 kg/m$^2$ w porównaniu z grupą osób z BMI< 25 kg/m$^2$. Zaobserwowano silną korelację pomiędzy stężeniem CHEM w surowicy a wiekiem i płcią. Wyższe stężenia notowano u kobiet niż u mężczyzn oraz u starszych niż u młodszych osób. W grupie badanych z prawidłową tolerancją glukozy stężenie chemeryny korelowało istotnie statystycznie z BMI, masą ciała, masą tłuszczową ciała i wskaźnikiem talia-biodro: WHR. Podobnie silna dodatnia zależność dotyczyła stężenia chemeryny we krwi a parametrów wchodzących w skład fenotypu zespołu metabolicznego, takich jak: glikemia i insulinemia na czczo, triglicerydemia, ciśnienie tętnicze krwi. Autorzy wnioskują, że CHEM jest nowo odkrytą adipokiną, która może odgrywać ważną rolę w patofizjologii otyłości i zespołu metabolicznego. Silna korelacja stężenia tego hormonu we krwi z markerami zespołu metabolicznego, włączając w to otyłość, triglicerydemię i ciśnienie tętnicze, może ukazywać chemerynę jako wartościowego biomarkera tych zaburzeń. Być może chemeryna uczestniczy także w regulacji ciśnienia tętniczego. Stwierdzano bowiem wysoką ekspresję tego hormonu w nerkach.

Drugie badanie epidemiologiczne przeprowadzone przez tych autorów w ramach programu SAFHS (*San Antonio Family Heart Study*) obejmowało znacznie większą kohortę, bowiem aż 1431 osób mieszkających w USA, pochodzenia meksykańskiego [33]. Podobnie jak w pierwszym badaniu, autorzy stwierdzili, że stężenie chemeryny w surowicy krwi u osób bez cukrzycy jest znamiennie wyższe u otyłych (BMI > 30 kg/m) w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała (BMI < 25 kg/m$^2$). W tej drugiej niezależnej populacji także wykazali, że istnieje silny związek pomiędzy stężeniem chemeryny we krwi a parametrami zespołu metabolicznego, takimi jak BMI, stężenie insuliny na czczo, triglicerydów i HDL we krwi, niezależnie od płci i wieku u osób bez cukrzycy.

Kolejne badanie, tym razem z wykorzystaniem badań genetycznych, kontynuowane przez Bozaglou i wsp., dotyczyło tej samej populacji w ramach badania SAFHS [34]. Wyniki badań ujawniły wpływ czynników dziedzicznych na stężenia CHEM w surowicy krwi oraz dały przekonujące dowody na to, że chemeryna może być stymulatorem angiogenezy. Tkanka tłuszczowa jest organem silnie unaczynionym, a jej rozrost prowadzący do otyłości w dużej mierze jest zależny od rozwoju unaczynienia. Autorzy sugerują więc, że chemeryna może odgrywać rolę w powstawaniu otyłości poprzez promocję angiogenezy w obrębie rozrastającej się masy tkanki tłuszczowej.

Sell i wsp. [35] poddali badaniom 60 kobiet z otyłością olbrzymią (BMI> 50,0 ± 1,0 kg/m$^2$) przed oraz po 3, 6 i 12 miesiącach od wykonania zabiegu bariatrycznego metodą Roux- en- Y gastric bypass. U 27 pacjentek dodatkowo wykonali badania po 2 latach od operacji. Średnie stężenie CHEM w surowicy było istotnie statystycznie wyższe u otyłych aniżeli u szczupłych kobiet (353,8 ± 18,0 ng/ml vs. 191,0 ± 14,0 ng/ml; p< 0,001). Przed zabiegiem operacyjnym stężenie chemeryny we krwi dodatnio korelowało z BMI, CRP, IL-6, HOMA-IR oraz liczbą makrofagów ocenianych w tkance tłuszczowej pobranej z okolicy sieci, zaś negatywnie ze stężeniem HDL w surowicy krwi. Po zabiegu operacyjnym stężenie chemeryny w surowicy spadło istotnie statystycznie po roku od zabiegu do śr. 253,0 ± 14,9 ng/ml, a po 2 latach obserwowano dalszy spadek. Po zabiegu stężenie chemeryny korelowało pozytywnie ze stężeniem triglicerydów. Silny spadek stężenia CHEM we krwi po trzech miesiącach od zabiegu towarzyszył spadkowi glikemii i HOMA-IR.

Inni autorzy [36] poczynili podobne obserwacje. U 32 otyłych pacjentów po 18 miesiącach od operacji bariatrycznej stwierdzili znamienny spadek stężenia chemeryny w surowicy krwi (przed: śr. 175,91 ± 24,5 ng/ml i po operacji: śr. 145,53 ± 26,44 ng/ml; p< 0,01), któremu towarzyszył także znamienny spadek stężenia hs-CRP.

Jeszcze inni autorzy w dużej kohorcie 740 osób otyłych [37] badali stężenie chemeryny w surowicy krwi, a u 161 osób dodatkowo jeszcze ekspresję mRNA chemeryny i receptora CMKLR1 w tkance tłuszczowej podskórnej z okolicy brzucha i trzewnej z okolicy sieci, dzieląc badanych na trzy podgrupy pod względem sposobu redukcji masy ciała. Do pierwszej podgrupy zaliczono osoby poddane 12-tygodniowym ćwiczeniom fizycznym, do drugiej pozostające na niskokalorycznej restrykcyjnej diecie przez sześć miesięcy, a do trzeciej podgrupy osoby poddane zabiegom bariatrycznym. Zwiększona ekspresja mRNA chemeryny występo-

wała w tkance tłuszczowej u pacjentów z cukrzycą typu 2 i korelowała ze stężeniem CHEM w surowicy, BMI, procentową zawartością tłuszczu ciała, CRP, HOMA-IR i insulinopornością mierzoną za pomocą „klamry metabolicznej". Ekspresja mRNA CMKLR1 w tkance tłuszczowej nie różniła się w zależności od miejsca depozytu. Zabieg bariatryczny powodował znamienną redukcję ekspresji chemeryny zarówno w tkance podskórnej, jak i trzewnej. Ćwiczenia odchudzające i dieta restrykcyjna wpłynęły na znamienne obniżenie stężenia CHEM w surowicy. Spadek stężenia chemeryny we krwi był związany z poprawą tolerancji glukozy i spadkiem CRP niezależnie od zmian w zakresie BMI. Autorzy wnioskują, że insulinooporność i stan zapalny są niezależnymi od BMI predyktorami podwyższonego stężenia chemeryny w surowicy krwi. Natomiast redukcja ekspresji chemeryny w surowicy może współuczestniczyć wraz ze spadkiem masy ciała w poprawie insulinowrażliwości i zmniejszeniu subklinicznego stanu zapalnego.

Związek pomiędzy chemeryną a stanem zapalnym spowodowanym otyłością był także przedmiotem badań autorów hiszpańskich [38]. Do badań zakwalifikowano 52 kobiety, w tym 16 szczupłych i 36 otyłych, u których oceniono stężenie CHEM w surowicy i ekspresję CHEM oraz receptora CMKLR1 w tkance trzewnej pobranej w czasie zabiegu Roux-en-Y bypass u 26 z nich. Stężenie chemeryny krążącej we krwi, jak i poziom jej ekspresji w VAT były znamiennie statystycznie wyższe u otyłych niż u szczupłych kobiet i towarzyszyły zwiększonym parametrom stanu zapalnego. Poziom ekspresji genu CMKLR1 wykazywał tendencję do zwiększania się u otyłych. Po zabiegu operacyjnym nie odnotowano zmian w stężeniach chemeryny w surowicy. Stężenie TNF-α we krwi dodatnio korelowało z mRNA chemeryny w tkance tłuszczowej trzewnej, lecz nie miało wpływu na ekspresję genu CMKLR1. Wzrost poziomu chemeryny w otyłości i dodatnia korelacja ze stanem zapalnym sugeruje rolę tego białkowego czynnika chemotaktycznego w zmianach mających miejsce w tkance tłuszczowej trzewnej w przypadku naddatku energetycznego.

Według Shin i wsp. [39], stężenie chemeryny koreluje pozytywnie z zawartością tłuszczu trzewnego. Wskazują na to wyniki ich badań u 173 kobiet i mężczyzn, polegających na ocenie składu ciała z użyciem tomografii komputerowej oraz ocenie stężenia chemeryny w surowicy krwi, ciśnienia tętniczego, parametrów antropometrycznych (BMI, obwód brzucha) i biochemicznych (glikemia na czczo, HOMA-IR, triglicerydy, cholesterol, kreatynina, APAT, AlAT). Stężenie chemeryny w surowicy korelowało pozytywnie z BMI, obwodem brzucha, zawartością trzewnej tkanki tłuszczowej, ciśnieniem tętniczym i wszystkimi wymienionymi parametrami biochemicznymi. Powyższe wyniki wskazują na to, że profil lipidów może być zależny od stężenia chemeryny we krwi. Sugeruje się wobec tego, że chemeryna może być mediatorem, który łączy otyłość z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

Interesujące wyniki badań przedstawili autorzy niemieccy [40]. Podzielili oni grupę badanych osób na trzy podgrupy: z prawidłową tolerancją glukozy (n= 43), z podwyższonym stężeniem glukozy na czczo (n= 35) oraz z nieprawidłową tolerancją glukozy (n= 45). Spośród wszystkich badanych w surowicy adipocytokin (adiponektyna, chemeryna, fetuina-A, leptyna, IL-6, RBP4, MCp-1, waspina, progranulina i rozpuszczalny receptor leptyny: sOBR) jedynie stężenie krążącej we krwi chemeryny było znamiennie różne u pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy w porównaniu do grupy pacjentów z nieprawidłową glikemią na czczo (227,3 ± 42,5 ng/ml vs 193,3 36,9 ng/ml; p= 0,002). Autorzy wnioskują, że zmiany w stężeniach we krwi adipokin, szczególnie chemeryny, są wykrywane we wczesnych stadiach przedcukrzycowych i mogą odzwierciedlać dysfunkcję tkanki tłuszczowej jako wczesnego patogenetycznego czynnika rozwoju cukrzycy typu 2.

## Chemeryna jako łącznik pomiędzy zapaleniem a miażdżycą

W badaniach prowadzonych w różnych populacjach u ludzi stężenie CHEM w surowicy korelowało z czynnikami metabolicznymi zależnymi od otyłości, takimi jak BMI, triglicerydy i ciśnienie tętnicze [32, 33].

Stejskal i wsp. [41] w swoim pilotażowym badaniu w populacji kaukaskiej wykazali, że chemeryna może stanowić marker zespołu metabolicznego. Poddali badaniom 55 szczupłych zdrowych osób oraz 181 osób z ryzykiem zespołu metabolicznego. Stężenie chemeryny w surowicy krwi u osób z czynnikiem ryzyka zespołu metabolicznego było znamiennie statystycznie wyższe w porównaniu do grupy zdrowych (266,0 µg/l vs 192,5µg/l; p< 0,01). Stężenie chemeryny korelowało dodatnio z wiekiem badanych, ciśnieniem tętniczym skurczowym i rozkurczowym, glikemią, stężeniem triglicerydów, a negatywnie ze stężeniem HDL-cholesterolu we krwi. Poziom

odcięcia (*cut-off point*) stężenia chemeryny w surowicy krwi, powyżej którego rozpoznawano zespół metaboliczny, wynosił 240 μg/l przy 75% wrażliwości i 67% specyficzności. Autorzy uważają, że stężenie chemeryny we krwi jest związane z charakterystycznymi dla zespołu metabolicznego cechami i mogłoby służyć jako niezależny marker tego zaburzenia w populacji kaukaskiej.

Raportowano, że CMKLR1 wykazuje ekspresję w komórkach śródbłonka i że poziom tej ekspresji jest regulowany przez cytokiny zapalne, takie jak TNFα, IL-1β lub IL-6 [23].

Przypuszczalne mechanizmy dotyczące zależności pomiędzy CHEM a rozwojem miażdżycy, według Yamawaki i wsp. [42], są następujące: 1) akumulacja chemeryny w miejscach miażdżycowo zmienionych może przyciągać komórki immunologiczne, które współuczestniczą w przebudowie (*remodelling*) ściany naczyń, 2) zmiana wrażliwości na insulinę i wychwytu glukozy przez adipocyty i mięśnie szkieletowe może mieć udział w rozwoju miażdżycy, 3) chemeryna mogłaby też bezpośrednio wywoływać stan zapalny w komórkach śródbłonka naczyniowego przez wzrost produkcji tlenku azotu drogą aktywacji szlaku PI3K/Akt/eNOS.

Badacze niemieccy w grupie 303 pacjentów zgłaszających bóle w klatce piersiowej, u których wykluczono zwężenie tętnic wieńcowych przy pomocy angiografii-CT ocenili we krwi stężenia chemeryny, leptyny, adiponektyny, rezystyny, cytokin prozapalnych, profil lipidów oraz stopień rozwoju miażdżycy na podstawie oceny liczby i morfologii blaszek miażdżycowych [43]. Stwierdzili znamienną korelację pomiędzy stężeniem we krwi chemeryny a hsCRP ($r= 0,44$; $p< 0,0001$), IL-6 ($r= 0,18$; $p= 0,002$), TNF-α ($r=0,24$; $p<0,0001$), rezystyną ($r=0,28$; $p<0,0001$) i leptyną ($r=0,36$; $p<0,0001$). Wzrostowi stężenia chemeryny towarzyszył też wzrost BMI, triglicerydów i spadek stężenia HDL-cholesterolu. Analiza statystyczna wykazała bardzo słabą korelację pomiędzy stężeniem CHEM we krwi a liczbą płytek miażdżycowych. Według tych autorów chemeryna jest silnie związana z markerami stanu zapalnego i składowymi zespołu metabolicznego, lecz nie można jej uznać za predyktora miażdżycy naczyń wieńcowych.

Nieco odmienne wyniki uzyskali badacze chińscy. Oceniali stężenie chemeryny w surowicy u 112 pacjentów z zespołem metabolicznym, w tym u 66 osób z chorobą wieńcową i u 46 bez incydentów wieńcowych, w porównaniu do grupy 52 zdrowych [44]. Stężenie chemeryny w surowicy było znamiennie statystycznie wyższe ($p< 0,001$) w grupie z zespołem metabolicznym i chorobą wieńcową (113,08 ± 31,3 μg/l) w porównaniu do grupy z zespołem metabolicznym bez choroby wieńcowej (111,56 ± 37,26 μg/l ) i do grupy zdrowych (95,07 ±29,69 μg/l). Pacjenci z zespołem metabolicznym bez choroby wieńcowej też mieli istotnie statystycznie wyższe ($p= 0,013$) stężenia CHEM we krwi w porównaniu do zdrowych. Wykazano dodatnią znamienną zależność pomiędzy stężeniem CHEM we krwi a BMI, ciśnieniem tętniczym skurczowym, stężeniem triglicerydów i CRP u pacjentów z zespołem metabolicznym. Analiza regresji wielokrotnej ujawniła, że stężenie chemeryny we krwi towarzyszyło znamiennie pacjentom z zespołem metabolicznym i chorobą wieńcową. Autorzy sugerują więc, że podwyższone stężenia chemeryny w surowicy krwi można uznać za niezależny predykcyjny marker obecności choroby wieńcowej u osób z zespołem metabolicznym.

Badania na temat chemeryny u pacjentów z chorobą wieńcową przeprowadzili także badacze koreańscy [45]. Do badań włączyli 131 pacjentów ze zwężeniem jednej (68 chorych) lub więcej tętnic wieńcowych (63 chorych), u których stężenie chemeryny w surowicy krwi było porównywalne. Analiza wyników wykazała, że stężenie CHEM w surowicy było pozytywnie skorelowane ze stopniem zwężenia naczyń wieńcowych oraz glikemią na czczo, stężeniem we krwi triglicerydów, cholesterolu całkowitego, frakcją LDL-cholesterolu i CRP. Grupa chorych z licznymi zwężeniami w obrębie naczyń wieńcowych miała znamiennie wyższe stężenia CHEM w surowicy aniżeli chorzy z pojedynczym zwężeniem tętnicy wieńcowej. Jednakże analiza regresji wielokrotnej pozwoliła wykazać, że chemeryna nie stanowi niezależnego czynnika ryzyka rozwoju rozsianej choroby wieńcowej.

Inne prace autorów azjatyckich wskazują na to, że krążąca we krwi chemeryna może być niezależnym czynnikiem ryzyka sztywności naczyń tętniczych [46], a stopień miażdżycy w obrębie naczyń wieńcowych jest pozytywnie skorelowany bardziej z ekspresją mRNA chemeryny w tkance tłuszczowej nasierdziowej niż ze stężeniem krążącej we krwi tej adipokiny [47].

## Chemeryna a wątroba

Stężenie chemeryny badano także u ludzi w chorobach wątroby. Obserwacja wyższego poziomu chemeryny we krwi pochodzącej z żyły wątrobowej

niż z krążenia systemowego i żyły wrotnej u chorych z cukrzycą typu 2 zwróciło uwagę, że osiowym źródłem tej adipokiny może być wątroba [48]. U chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C stwierdzano istotnie wyższe stężenia chemeryny we krwi w porównaniu do grupy kontrolnej zdrowych osób. Poziom chemeryny korelował negatywnie ze stopniem aktywności zapalnej. Najwyższe stężenie obserwowano u pacjentów z zapaleniem minimalnym, a najniższe w grupie chorych z zapaleniem średniego/ dużego stopnia. Było ono jednak nadal dwukrotnie wyższe niż u zdrowych ochotników. Spadek stężenia CHEM wraz ze wzrostem aktywności zapalnej można tłumaczyć tym, że chemeryna wiąże się z receptorami na aktywowanych komórkach układu immunologicznego i wraz z nimi przenika do miejsc objętych procesem zapalnym, nasilając reakcję zapalną i uszkodzenie hepatocytów [49]. Związek chemeryny z procesem zapalnym w wątrobie potwierdzają też obserwacje u chorych z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* –NAFLD) [50,51]. Wskazują one na istotny wzrost poziomu chemeryny u pacjentów z niealkoholowym zapaleniem stłuszczeniowym wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis* –NASH) w porównaniu z grupą z czystym stłuszczeniem [51].

Chemeryna wykazuje dwa przeciwstawne działania. Z jednej strony nasila procesy zapalne, stymulując chemotaksję komórek dendrytycznych, makrofagów i komórek NK do obszarów zapalenia, a z drugiej strony hamuje wytwarzanie mediatorów zapalnych i cytokin prozapalnych (TNF-α, IL-6) oraz pobudza syntezę adiponektyny [3, 4, 51].

Tan i wsp. [52] oceniali stężenie chemeryny w surowicy krwi i w tkance tłuszczowej kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS). Ex vivo badali też wpływ insuliny, metforminy i steroidów płciowych na produkcję i sekrecję chemeryny w tkance tłuszczowej, którą uzyskano od badanych kobiet za pomocą pobrania wycinków tkanki podskórnej z okolicy spojenia łonowego i za pomocą biopsji tkanki tłuszczowej trzewnej w okolicy sieci. Stężenie chemeryny w surowicy oraz w tkance tłuszczowej podskórnej i trzewnej było znamiennie wyższe u kobiet z PCOS aniżeli u zdrowych. Wlew insuliny z glukozą spowodował znamienny wzrost stężenia chemeryny w surowicy. W eksplantach tkanki tłuszczowej insulina istotnie zwiększyła, a metformina zmniejszyła produkcję i sekrecję chemeryny. Po sześciu miesiącach leczenia metforminą stwierdzono znamienny spadek stężenia chemeryny we krwi u kobiet z PCOS.

## Podsumowanie

Chemeryna to chemokina, która od niedawna dopiero została zaliczona do szerokiej grupy adipokin, tj. protein syntetyzowanych i wydzielanych w tkance tłuszczowej. Chemeryna posiada „naturę chimeryczną", ponieważ wykazuje zarówno działanie przeciwzapalne, jak i pozapalne. Wyniki dotychczasowych badań wskazują na ważną rolę tego białka w metabolizmie węglowodanów i tłuszczów oraz jej związek z zespołem metabolicznym obserwowanym w otyłości.

**PIŚMIENNICTWO/*REFERENCES***


[1] Trayhurn P., Wood I.S. : Adipokines; inflammation and pleiotropic role of white adipose tissue. Brit. J. Nutr., 2004:92, 347-355.

[2] Nagpal S., Patel S., Jacobe H. et al.: Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid responsive gene skin. J. Invest. Dermat., 1997:109, 91-95.

[3] Wittamer V., Franssen J.D., Vulcano M. et al.: Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. J. Exp. Med., 2003:198, 977-985.

[4] Cash J.L., Hart R., Russ A. et al.: Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through Chem 23. J. Exp. Med., 2008: 205, 767-775.

[5] Zabel B.A., Allen S.J., Kulig P. et al.: Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. J. Biol. Chem., 2005:280, 34661-34666.

[6] Wittamer V., Bondue B., Guillabert A. et al.: Neutrophil-mediated maturation of chemerin: a link between innate and adaptative immunity. J. Immunol., 2005:175, 487-493.

[7] Zabel B.A., Nakae S., Zuniga L. et al.: Mast cell-expressed orphan receptor CCRL2 binds chemerin and is required for optima induction of IgE0mediated passive cutaneous anaphylaxis. J. Exp. Med., 2008:205, 2207-2220.

[8] Zabel B.A., Silverio A.M. et al.: Chemokine-like receptor 1 expression and chemerin- directed chemotaxis distinguish plasmacytoid from myeloid dendritic cells in human blood. J. Immunol., 2005:174, 244-251.
[9] Yoshimura T., Oppenheim J.J.: Chemokine-like receptor 1 (CMKLR1) and chemokine (C-C motif) receptor-like 2 (CCRL2); two multifunctional receptors with unusual properties. Exp. Cell. Res., 2011:317, 674-684.
[10] Galligan C., Matsuyama W., Matsukawa H. et al.: Up-regulated expression and activation of the orphan chemokine receptor, CCRL2, in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 2004:50, 1806-1814.
[11] Yoshimura T., Oppenheim J.J.: Chemerin reveals its chimeric nature. JEM, 2008:205, 2187-2190.
[12] Wittamer V., Gregoire F., Robberecht et al.: The C-terminal nonapeptide of mature chemerin activates the chemerin receptor with low nanomolar potency. J. Biol. Chem., 2004:279, 9956-9962.
[13] Albanesi C., Scarponi C., Pallotta S. et al.: Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruiment. J. Exp. Med., 2009:206, 249-258.
[14] Huss R.S., Huddleston J.I., Goodman S.B. et al.: Synovial tissue-infiltrating natural killer cells in osteoarthritis and peri-prosthetic inflammation. Arthritis Rheum., 2010:62, 3799-3805.
[15] Goralski K. B., McCarthy T.C., Hanniman E.A. et al.: Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. J. Biochem., 2007:282, 28175-28188.
[16] Yang H., Li F., Kong X. et al.: Molecular cloning, tissue distribution and ontogenetic expression of Xiang pig chemerin and its involvement in regulating energy metabolism through Akt and ERK1/2 signaling pathways. Mol. Biol. Rep., 2011:Jun 5 [Epub ahead of print].
[17] Berg V., Sveinbjörnsson B., Bendiksen S. et al.: Human articular chondrocytes express ChemR23 and chemerin; Chem23 promotes inflammatory signaling upon binding the ligand chemerin. Arthritis Res. Ther., 2010:12(R228), 1-12.
[18] Jannone F., Lapadula G.: Chemerin/ChemR23 pathway: a system beyond chemokines. Arthritis Res. Ther., 2011:13 (104), 1-2.
[19] Brunetti L., Di Nisio C., Recinella L. et al.: Effects of vaspin, chemerin and omentin-1 on feeding behavior and hypothalamic peptide gene expression in the rat. Peptides., 2011:32, 1866-1871.
[20] Muruganandan S., Parlee S.D., Rourke J.L. et al.: Chemerin, a novel PPR{gamma} target gene that promotes mesenchymal stem cell adipogenesis. J. Biol. Chem., Epub 2011 May 14.
[21] Muruganandan S., Roman A.A., Sinal C.J.: Role of chemerin/CMKLR1 signaling in adipogenesis and osteoblastogenesis of bone marrow stem cells., 2010:25, 222-234.
[22] Roh S.G., Song S.H., Choi K.C. et al.: Chemerin – a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. 2007:362, 1013-1018.
[23] Rhee E-J.: Chemerin: a novel link between inflammation and atherosclerosis? Diabetes Met. J., 2011:35, 216-218.
[24] Takahashi M., Takahashi Y., Takaghashi K. et al.: Chemerin enhances insulin Signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. FEBS Lett., 2008:582, 573-578.
[25] Kralisch S., Weise S., Sommer G. et al.: Interleukin-1 induces the novel adipokine chemerin in adipocytes in vitro. Regul. Pept., 2009:154, 102-106.
[26] Sell H., Laurencikiene J., Taube A. et al.: Chemerin is novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. Diabetes., 2009:58, 2731-2740.
[27] Ernst M.C., Issa M., Goralski K.B. et al.: Chemerin exacerbates glucose intolerance in mouse models of obesity and diabetes. Endocrinology, 2010:151, 1998-2007.
[28] Becker M., Rabe K., Lebherz C. et al.: Expression of human chemerin induces insulin resistance in the skeletal muscle but does not affect weight, lipid levels, and atherosclerosis in LDL receptor knockout mice on hight-fat diet. Diabetes., 2010:59, 2898-2903.
[29] Bauer S., Wanninger J., Schmidhofer S. et al.: Sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP2) activation after excess triglyceride storage induces chemerin in hypertrophic adipocytes. Endocrinology, 2011:152, 26-35.
[30] Xu H., Barnes G.T., Yang Q. et al.: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. J. Clin. Invest., 2003:112, 1821-1830.
[31] Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al.: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J. Clin. Invest., 2003:112, 1796-1808.
[32] Bozaglou K., Bolton K., McMillan J. et al.: Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. Endocrinology, 2007:148, 4687-4694.
[33] Bozaglou K., Regal D., Shields K.A. et al.: Chemerin is associated with metabolic syndrome phenotypes in a Mexican-American population. Clin. Endocrinol. Metab., 2009:94, 3085-3088.
[34] Bozaglou K., Curran J.E., Stocker C.J. et al.: Chemerin a novel adipokine in the regulation of angiogenesis. Clin. Endocrinol. Metab., 2010:95, 2476-2485.
[35] Sell H., Divoux A., Poitou C. et al.: Chemerin correlates with markers for fatty liver in morbidly obese patients and strongly decreases after weight loss induced by bariatric surgery. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2010:95, 2892-2896.
[36] Ress C., Tshoner A., Engl J. et al.: Effect of bariatric surgery on circulating chemerin levels. Eur. J. Clin. Invest., 2010:40, 277-280.

[37] Chakaroun R., Raschpichler M., Klöting N. et al.: Effects of weight loss and exercise on chemerin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. Metabolism., 2011:Dec. 1 [Epub ahead of print].
[38] Catalan V., Gomez-Ambrosi J., Rodriguez A. et al.: Increased levels of chemerin and its receptor, chemokine-like receptor-1, in obesity are related to inflammation: tumor necrosis factor- stimulates mRNA levels of chemerin in visceral adipocytes from obese patients. Surg. Obes. Relat. Dis., 2011:Nov 10 [Epub ahead of print].
[39] Shin H.Y., Lee D.C., Chu S.H. et al.: Chemerin levels are positively correlated with abdominal visceral fat accumulation. Clin. Endocrinol. (Oxf)., 2001 Sep 2 [Epub ahead of print].
[40] Tönjes A., Fasshauer M., Kratzsch J. et al.: Adipokine pattern in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in comparison to normal glucose tolerance and diabetes. Plos One., 2010:5, (e13911), 1-6.
[41] Stejksal D., Karpisek M., Hanulova Z. et al.: Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a Caucasian population – a pilot study. Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomunc Czech Repub., 2008:152, 217-221.
[42] Yamawaki H.: Vascular effects of novel adipocytokines: focus on vascular contractility and inflammatory responses. Biol. Pharm. Bull., 2011:34, 307-310.
[43] Lehrke M., Becker A., Greif M. et al.: Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. Eur. J. Endocrinol., 2009:161, 339-344.
[44] Dong B., Ji W., Zhang Y.: Elevated serum chemerin levels are associated with the presence of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. Intern. Med., 2011:1093-1097.
[45] Hah Y-J., Kim N-K., Kim M-K. et al.: Relationship between chemerin levels and cardiometabolic parameters and degree of coronary stenosis in Korean patients with coronary artery disease. Diabetes Metab. J., 2011:35, 248-254.
[46] Yoo H.J., Choi H.Y., Yang S.J. et al.: Circulating chemerin level is independently correlated with arterial stiffness. J. Atheroscler. Thromb., 2012:19, 59-68.
[47] Gao X., Mi S., Zhang F. et al.: Association of chemerin mRNA expression in human epicardial adipose tisuue with coronary atherosclerosis. Cardiovasc. Diabet., 2011:10(87), 1-9.
[48] Weigert J., Neuimer N, Wanninger J. et al.: Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes. Clin. Endocrinol. (Oxf), 2010:72, 342-348.
[49] Kukla M., Mazur W., Bułdak R. et al.: Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines- visfatin, chemerin and vaspin – in chronic hepatitis. Mol. Med., 2011:17, 1397-1410.
[50] Yilmaz Y., Kurt R., Gurdal A. et al.: Circulating vaspin levels and epicardial adipose tissue thickness are associated with impaired coronary flow reserve in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Atherosclerosis, 2011:217, 125-129.
[51] Kukla M., Żwirska-Korczala K., Gabriel A. et al.: Serum chemerin and vaspin in nonalcoholic fatty liver disease. Scan. J. Gastroenterol, 2010:45, 235-242.
[52] Tan B.K., Chen J., Farhatullah S. et al.: Insulin and Metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin. Diabetes., 2009:58, 1971-1977.