

Stężenie chemeryny u dzieci z otyłością prostą

Concentration of the chemerin in adolescents with simple obesity

¹Joanna Chrzanowska, ¹Agnieszka Zubkiewicz-Kucharska, ¹Monika Seifert,
¹Julita Bohusz-Nocoń, ²Barbara Chrzanowska, ²Maciej Majewski, ¹Anna Noczyńska

¹Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Słowa kluczowe

chemeryna, otyłość

Key words

chemerin, obesity

Streszczenie

Celem pracy była ocena zależności pomiędzy stężeniem chemeryny (CHEM) a wybranymi markerami zaburzeń funkcji śródbłonna u dzieci i nastolatków z otyłością prostą. Badaniami objęto 98 dzieci w wieku 8-18 lat, które zostały przyporządkowane do dwóch grup w zależności od stanu odżywienia (dzieci z otyłością prostą vs z prawidłową masą ciała). Podczas wizyty pobrano na czczo krew żylną na badania: lipidogram, glikemia, insulina. Stężenie CHEM oznaczono metodą ELISA, przy pomocy komercyjnie dostępnego zestawu (R&D Systems). W grupie z otyłością dodatkowo oznaczono stężenia: leptyny, sE-selektyny, sICAM-1 oraz sVCAM-1 (ELISA). **Wyniki.** Stężenie CHEM było istotnie wyższe u dzieci z otyłością w porównaniu do grupy kontrolnej ($73,7 \pm 17,9$ vs $58,2 \pm 12,9$ ng/ml $p < 0,0001$). W całej grupie 98 badanych dzieci wykazano dodatnią korelację CHEM z BMI oraz SDS BMI (odpowiednio $r = 0,4058$, $p < 0,0001$; $r = 0,4256$, $p < 0,0001$) natomiast w podgrupie z otyłością zależności te oscyływały na granicy istotności statystycznej. U wszystkich badanych (98 dzieci) jak i w grupie z otyłością wykazano istotną zależność stężenia CHEM z CRP (odpowiednio $r = 0,3414$, $p = 0,0087$; $r = 0,3052$, $p = 0,0329$). CHEM korelowała ze stężeniem ICAM-1 ($r = 0,3255$, $p = 0,0163$). **Wnioski.** 1. Stężenie CHEM we krwi jest istotnie wyższe w grupie dzieci z otyłością prostą w porównaniu do grupy dzieci z prawidłową masą

Abstract

Aim of the article was to evaluate the dependence between concentration of the chemerin (CHEM) and chosen markers of endothelial dysfunction in children and adolescents with simple obesity. Total number of 98 children aged 8-18 years were examined. They were assigned to two groups on the base of nutritional status (children with simple obesity vs. normosthenic children). In the fasting state venous blood was collected for examination of: lipid profile, glycemia, insulin. Concentration of CHEM was determined with ELISA method, using commercially available kits (R&D Systems). Moreover, in the group with obesity levels of leptin, sE-selectin, sICAM-1, sVCAM-1 were examined as well (ELISA). **Results.** Concentration of chemerin is higher in children with simple obesity comparing to the control group ($73,7 \pm 17,9$ vs $58,2 \pm 12,9$ ng/ml, $p < 0,0001$). In the whole group of 98 children, a positive correlation have been shown between CHEM and BMI, as well as SDS-BMI ($r = 0,4058$, $p < 0,0001$; $r = 0,4256$, $p < 0,0001$ respectively), while in subgroup of obese dependence has been oscillating on the verge of statistical significance. A positive correlation CHEM with concentration of CRP was shown ($r = 0,3414$, $p = 0,0087$). We found a correlation between chemerin and sICAM-1 ($r = 0,3255$, $p = 0,0163$). **Conclusions.** 1. Concentration of chemerin is higher in a group of children with simple obesity than in a group of normosthenic

ciała. 2. Wykazano związek CHEM z wykładnikiem stanu zapalnego (CRP) 3. W grupie otyłych dzieci stwierdzono korelację CHEM z wybranym markerem dysfunkcji śródbłonna (sICAM-1).

Endokrynol. Ped. 2018.17.4.65.213-2198.
© Copyright by PTEIDD 2018

Wstęp

Udział otyłości w okresie rozwojowym w rozwoju miażdżycy nie budzi wątpliwości. Nadmiar trzewnej tkanki tłuszczowej oraz hipertrofia adipocytów upośledza unaczynienie, w wyniku czego dochodzi do hipoksji tkanki tłuszczowej i zwiększonej produkcji czynników zapalnych oraz zahamowania produkcji adiponektyny. Zaburzony profil wydzielanych adipokin koreluje z przewlekłym stanem zapalnym. W otyłości makrofagi, a szczególnie podtyp M1 tych komórek, obficie naciekają tkankę tłuszczową, wydzielają prozapalne cytokiny (TNF α , IL-6) oraz indukują insulinooporność [1]. W formowaniu się blaszki miażdżycowej odgrywają rolę cząsteczki adhezyjne obecne na śródbłonku (międzykomórkowa molekula adhezyjna 1, ang. *intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1 oraz naczyniowa molekula adhezyjna, ang. *vascular cell adhesion molecule 1*, VCAM-1) [2].

Chemeryna (CHEM) zakwalifikowana jest do grupy adipokin. Produkowana jest jako nieaktywne białko głównie w wątrobie i tkance tłuszczowej (adipocyty). Aktywatorami CHEM są proteiny, które w zależności od wielkości odłączonych od prochemeryny krótkich fragmentów aminokwasów o różnej długości indukują powstanie pochodnych różniących się aktywnością biologiczną. CHEM wykazuje działanie plejotropowe [3,4]. Poprzez działanie auto- i parakrynnie bierze udział w procesie różnicowania oraz metabolizmie adipocytów [5]. Jest czynnikiem chemotaktycznym pobudzającym napływ komórek immunologicznych do obszaru zapalenia. Większość badań wskazuje na prozapalny charakter CHEM, jednak w literaturze pojawiają się także doniesienia o jej antyzapalnym charakterze [6]. Badacze wykazali podwyższone stężenie CHEM zarówno u otyłych dzieci [7–10], jak i dorosłych. Jest to zależne od ilości trzewnej tkanki tłuszczowej [11,12]. Nie jest do końca wyjaśnione, czy ma to związek z rozrostem tkanki tłuszczowej, czy z obecnością stanu zapalnego. Podwyższone stężenie CHEM obserwuje się także w chorobach związanych z przewlekłym stanem

children. 2. It has been shown that CHEM correlates with inflammation markers, like CRP. 3. In the group of obese children CHEM correlates with markers of endothelial dysfunction (sICAM-1).

Pediatr. Endocrinol. 2018.17.4.65.213-218.
© Copyright by PTEIDD 2018

zapalnym (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodzące zapalenie jelita grubego, łuszczyca). Prace, w których badano stężenie CHEM w populacji dziecięcej w aspekcie rozwoju wczesnych zmian miażdżycowych są nieliczne [8,9,13,14], dlatego podjęliśmy się oceny stężenia tej adipokiny u dzieci z otyłością prostą.

Cel

Celem badania jest ocena zależności pomiędzy stężeniem CHEM a wybranymi markerami zapalnymi śródbłonna u dzieci z otyłością prostą.

Grupa badana

Badaniami objęto 98 dzieci w wieku 8-18 lat, które zostały przyporządkowane do dwóch grup w zależności od stanu odżywienia. Wyróżniono grupę z otyłością prostą (N=75, 44 dziewcząt, 31 chłopców, średni wiek $14,31 \pm 2,42$ lat) oraz grupę kontrolną, z prawidłową masą ciała (N=23, średni wiek $14,34 \pm 1,98$ lat). Otyłość rozpoznano, jeśli wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*, BMI) przekraczał 97 c, natomiast nadwagę, gdy BMI mieściło się między 90 a 97 centylem na siatkach centylowych dla dzieci polskich [15,16]. Z badań wykluczano dzieci z przewlekłymi chorobami oraz ostrą infekcją w okresie 2 tygodni poprzedzających badanie. Rodzice i dzieci zostali poinformowani o celach i zasadach badania. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej.

Metody

U wszystkich pacjentów zmierzono wysokość i masę ciała, obliczono BMI [kg/m^2] oraz SDS BMI. Podczas wizyty pobrano na czczo krew żylną na badania lipidogramu, glikemii, insuliny, CRP. Stężenie CHEM oznaczono metodą ELISA, przy pomocy komercyjnie dostępnego zestawu (R&D Systems). W grupie z otyłością dodatkowo oznaczono stężenia: sE-selektyny, sICAM-1 oraz sVCAM-1 (ELISA). Wykonano doustny test tolerancji glu-

Tabela I. Charakterystyka kliniczna i metaboliczna badanej grupy
Table I. Clinical and metabolic characteristics of studied group

Cecha	Grupa otyła N=75	Grupa eutroficzna N =23	p
Wiek	14,31±2,42,	14,34±1,98	>0,05
BMI (kg/m ²)	30,49±5,53	19,52±2,29	<0,0001
BMI SDS	6,19±2,86,	-0,02±1,276	<0,0001
Glukoza na czczo (mg/dl)	82,31±7,35,	80,26(23)±6,9	>0,05
Insulina na czczo (μIU/ml)	13,51±9,42,	8,79±4,37	0,023
HOMA-IR	2,93±2,44	1,78±0,92	0,024
Trójglicerydy (mg/dl)	126,89±58,54,	85,14±(21)	0,0014
HDL cholesterol (mg/dl)	43,15±9,71,	55,75±9,318	<0,0001
LDL cholesterol (mg/dl)	100,27±28,25,	81,05±19,2	0,005
Cholesterol całkow. (mg/dl)	166,2±39,05	153,86±25,29	>0,05
CRP (mg/l)	3,1±2,8	1,5±2,0	0,0382

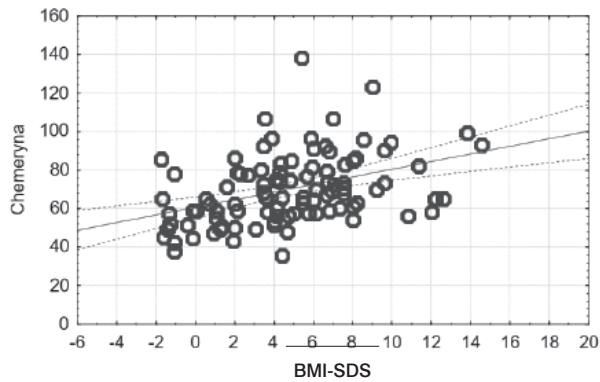
Wyniki są prezentowane jako średnie i odchylenie standardowe
p<0,05 – istotność statystyczna między grupą otyłą i szczupłą

kozy z oznaczeniem stężenia glukozy i insuliny w 0 i 120 minucie badania. Pośredni wskaźnik insulinooporności HOMA-IR obliczono według wzoru: $HOMA-IR = \text{glukoza na czczo (mmol/l)} \times \text{insulina na czczo } (\mu\text{IU/ml}) / 22,5$. Kryterium rozpoznania insulinooporności (IR) stanowił wynik HOMA-IR >3,16. Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej. Zgodność rozkładu zmiennych ilościowych analizowanej próby z rozkładem normalnym weryfikowano testem W Shapiro-Wilka. Do porównywania zmiennych niezależnych wykorzystano test *t* Studenta lub test U Manna-Whitney'a. W celu obliczenia zależności cech stosowano współczynnik korelacji prostoliniowej Pearsona (przy spełnionych założeniach testu parametrycznego) lub współczynnik korelacji rang Spearmana (dla testów nieparametrycznych). Różnicę uznawano za istotną statystycznie przy $p < 0,05$.

Wyniki

Otyłość rozpoznano u 67, a nadwagę u 8 osób. W 6 przypadkach dzieci spełniały kryterium rozpoznania otyłości olbrzymiej dla osób dorosłych (BMI > 40 kg/m²). Średnie BMI otyłych dzieci wynosiło 30,5±5,5 kg/m² (BMI SDS 6,2±2,9),

u dziewcząt 30,2±4,4 kg/m² (BMI SDS 6,0±2,4), u chłopców 30,9±6,9 kg/m² (BMI SDS 6,5±3,4). U jednego chłopca rozpoznano cukrzycę typu 2, u pięciu osób nieprawidłową tolerancję glukozy (u 4 dziewcząt i 1 chłopca). W grupie otyłych dzieci IR określoną HOMA-IR >3,16 wykazano u 24/75 osób (32% badanych) w tym u 14 dziewcząt i 10 chłopców. Osoby z IR w porównaniu do osób bez IR miały istotnie wyższe BMI SDS (5,5±3,4 vs 7,6±4,4, $p=0,0076$). Wskaźnik insulinooporności HOMA-IR dodatnio korelował z BMI, BMI SDS oraz z triglicerydami (odpowiednio $r=0,37$ $p=0,0010$; $r=0,36$, $p=0,0014$; $r=0,29$, $p=0,0135$), natomiast ujemnie ze stężeniem HDL cholesterolu ($r=-0,24$, $p=0,04$). Charakterystykę kliniczną badanej grupy przedstawiono w tabeli I. Stężenie CHEM było istotnie wyższe u dzieci z otyłością w porównaniu do grupy kontrolnej (73,7±17,9 vs 58,2±12,9 ng/ml $p<0,0001$). U dziewcząt i chłopców z badanej grupy nie stwierdzono różnic w zakresie zarówno stężenia CHEM, jak i pozostałych badanych markerów zapalenia, w związku z tym w dalszej analizie nie uwzględniano podziału grupy w zależności od płci. W grupie z otyłością średnie stężenia sICAM-1, sVCAM-1 oraz sE-selektyny wynosiły odpowiednio 286,92±61,8 ng/ml, 569,2±149,3 ng/ml, 40,4±19,2 ng/ml. W grupie pacjentów z oty-



Ryc. 1. Korelacja chemeryny w surowicy krwi a BMI SDS w całej badanej grupie

Fig. 1. Serum chemerin level and BMI SDS correlation in whole group

łością stężenia: CHEM, sICAM-1, sVCAM-1, sE-selektyny nie różniły się w zależności od stopnia IR (HOMA-IR >3,16 vs HOMA-IR <3,16).

W grupie 98 badanych dzieci wykazano dodatnią korelację stężenia we krwi CHEM a BMI oraz BMI SDS (odpowiednio $r=0,4058$, $p<0,0001$; $r=0,4256$, $p<0,0001$), natomiast u dzieci z otyłością zależności te oscylowały na granicy istotności statystycznej (ryc 1). U wszystkich badanych (98 dzieci), jak i w grupie z otyłością, wykazano istotną zależność pomiędzy stężeniem CHEM we krwi a CRP (odpowiednio $r=0,3414$, $p=0,0087$; $r=0,3052$, $p=0,0329$). Nie potwierdzono istotnej korelacji CHEM z HOMA-IR. Stwierdzono dodatnią zależność CHEM ze stężeniem ICAM-1 ($r=0,3255$,

$p=0,0163$), natomiast nie potwierdzono istotnej korelacji z VCAM-1 oraz sE-selektyną. Zależności pomiędzy stężeniem chemeryny a wybranymi antropometrycznymi i biochemicznymi parametrami przedstawiono w tabeli II.

Dyskusja

Prace oceniające powiązania CHEM z ryzykiem sercowo-naczyniowym w większości przypadków dotyczą osób dorosłych. Jedynie kilka badań przeprowadzono wśród dzieci [17]. Autorzy wskazują na związek CHEM z nadmiarem tkanki tłuszczowej zarówno u dorosłych (w podgrupie bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej) [18–20], jak i u osób w wieku rozwojowym [7–10]. CHEM pozytywnie koreluje z BMI [8–10] oraz z zawartością tkanki tłuszczowej mierzoną za pomocy bioimpedancji [7]. Przedstawione wyniki potwierdzają występowanie istotnie statystycznie wyższych stężeń CHEM w grupie otyłych w porównaniu do dzieci z prawidłową masą ciała. Wykazaliśmy, że u dzieci w całej badanej grupie CHEM koreluje z BMI i BMI SDS, natomiast u dzieci otyłych zależność ta oscyluje na granicy istotności statystycznej. Pojedyncze badania przeprowadzone w specyficznych populacjach, np. u pacjentów z mukowiscydozą, nie potwierdzają zależności CHEM ze stanem odżywienia [21]. Badacze niemieccy wykazali, że wzrost stężenia chemeryny obserwowany u osób z cukrzycą typu 2 jest niezależny od masy ciała [20]. CHEM jest wydzielana jako nieaktywne biał-

Tabela II. Korelacje pomiędzy stężeniem chemeryny w surowicy krwi a wybranymi antropometrycznymi i biochemicznymi parametrami

Table II. Correlation between chemerin concentration and chosen antropometric and biochemical parameter

	Grupa otyła N=75		Grupa otyła i normowagowa N=98	
	r	p	r	p
BMI	0,2024	0,0815	0,4058	<0,0001
BMI SDS	0,2194	0,0585	0,4256	<0,0001
TG	0,2199	0,0652	0,285572	0,005791
LDL cholesterol	0,1798	0,1335	0,236296	0,024134
HDL cholesterol	-0,0485	0,6881	-0,271370	0,009270
HOMA-IR	-0,0697	0,5523	0,040581	0,693094
CRP	0,3052	0,0329	0,3414	0,0087

ko prekursorowe, które ulega aktywacji przez enzymy układu fibrynolitycznego i koagulacyjnego. U chorych na cukrzycę typu 2 (zarówno szczupłych, jak i otyłych) obie kaskady są bardziej aktywne w porównaniu z osobami z prawidłową insulino-wrażliwością.

Badacze wykazali dodatnią korelację CHEM z CRP, co może wskazywać na związek adipokiny nie tyle z otyłością, ale głównie z układowym zapaleniem. CHEM może odgrywać rolę w promowaniu stanu zapalnego, działając jako chemoatraktant na komórki odpowiedzi zapalnej posiadające jej receptor CMKLR1 (np. makrofagi). Wykazana przez nas dodatnia zależność pomiędzy stężeniem CHEM a wykładnikiem stanu zapalnego (CRP) znajduje potwierdzenie w innych pracach [14]. Śledzińska i wsp. wykazali, że pomiędzy CHEM a parametrami mogącymi mieć wpływ na jej stężenie najsilniejszym predykatorem jest CRP [7]. Badania przeprowadzone w populacji osób dorosłych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 wykazały powiązania chemeryny ze wzrostem ekspresji ICAM-1 (ale nie VCAM-1) oraz sE-selektyny, a także takimi markerami dysfunkcji śródbłonna, jak zwiększona grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (ang. *intima-media thickness*, IMT) tętnicy szyjnej oraz zaburzony pomiar rozszerzalności tętnicy promieniowej (ang. *flow-mediated dilation*, FMD) [21]. Landgraf i wsp. w populacji 69 szczupłych i 105 otyłych dzieci w wieku 7-18 lat stwierdzili silną zależność CHEM z ICAM-1 i sE-selektyną niezależnie od BMI. Podobnie jak my nie wykazali zależności z VCAM-1. Autorzy

dowodili, że CHEM indukuje w hodowli komórek śródbłonna ludzkiej tętnicy wieńcowej ekspresję takich molekuł adhezyjnych, jak ICAM-1 i sE-selektyna [8]. Wykazane w naszej pracy korelacje pomiędzy stężeniem chemeryny we krwi a stężeniem ICAM-1 jako markerami aktywacji śródbłonna, potwierdzają doniesienia z ostatnich lat, wskazujące na udział chemeryny w rozwoju wczesnych zmian naczyniowych. W badaniu Shipper i wsp. porównywano profile markerów stanu zapalnego (między innymi stężenia chemeryny) za pomocą kompleksowej analizy klasterowej w surowicy krwi otyłych oraz dzieci z prawidłową masą ciała. U dzieci otyłych wykazali zwiększoną liczbę monocytów CD14++ (co u dorosłych kojarzy się z ryzykiem rozwoju miażdżycy) oraz zidentyfikowali CHEM jako mediatora stanu zapalnego. Konieczne są dalsze badania wyjaśniające podłoże molekularne wpływu CHEM na indukcję stanu zapalnego, aby wyjaśnić, czy większe stężenie CHEM jest przyczyną tych zaburzeń czy ich konsekwencją.

Wnioski

1. Stężenie chemeryny we krwi jest istotnie wyższe w grupie dzieci z otyłością prostą w porównaniu do grupy dzieci z prawidłową masą ciała.
2. Wykazano związek chemeryny z wykładnikiem stanu zapalnego – CRP.
3. W grupie otyłych dzieci stwierdzono korelację chemeryny z markerem dysfunkcji śródbłonna – sICAM.

Piśmiennictwo / References

1. Haiming Cao H.: Adipocytokines in Obesity and Metabolic Disease. *J Endocrinol.*, 2014 Feb:220(2), T47-T59.
2. Fotis L., Giannakopoulos D., Stamogiannou L., Xatzipsalti M.: Intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in children. Do they play a role in the progression of atherosclerosis? *Hormones (Athens)*. 2012 Apr-Jun:11(2), 140-6.
3. Ziara K., Suwała A.: Chemeryna-struktura, funkcje biologiczne oraz związek z otyłością i zespołem metabolicznym. *Endokrynol. Ped.*, 2012 Vol 11:3(40), 49-58.
4. Rourke J.L., Dranse H.J., Sinal C.J.: Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. *Obes. Rev.*, 2013 Mar:14(3), 245-62.
5. Goralski K.B., McCarthy T.O.C., Hanniman E.A. et al.: Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J. Biol. Chem.*, 2007 Sep 21:282(38), 28175-88.
6. Yamawaki H., Kameshima S., Usui T. et al.: A novel adipocytokine, chemerin exerts anti-inflammatory roles in human vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2012 Jun 22:423(1), 152-157.
7. Śledzińska M., Szlagatys-Sidorkiewicz A., Brzezinski M. et al.: Serum chemerin in children with excess body weight may be associated with ongoing metabolic complications – A pilot study. *Adv. Med. Sci.*, 2017 Sep:62(2), 383-386.
8. Landgraf K., Friebe D., Ullrich T. et al.: Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012 Apr:97(4), E556-64.
9. Schipper H.S., Nuboer R., Prop S. et al.: Systemic inflammation in childhood obesity: circulating inflammatory mediators and activated CD14++ monocytes. *Diabetologia*, 2012:55(10), 2800-10.
10. Oświęcimska J., Ziara K., Suwała A. et al.: Chemerin serum levels in girls with anorexia nervosa. *Neuro Endocrinol. Lett.*, 2014:35(6), 490-496.
11. Cheon D.Y., Kang J.G., Lee S.J., Ihm S.H. et al.: Serum Chemerin Levels are

- Associated with Visceral Adiposity, Independent of Waist Circumference, in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Subjects. *Yonsei Med. J.*, 2017 Mar; 58(2), 319-325.
12. Zylla S., Pietzner M., Kühn J.P., Völzke H. et al.: Serum chemerin is associated with inflammatory and metabolic parameters-results of a population-based study. *Obesity (Silver Spring)*, 2017 Feb;25(2), 468-475.
 13. Maghsoudi Z., Kelishadi R., Hosseinzadeh-Attar M.J.: The comparison of chemerin, adiponectin and lipid profile indices in obese and non-obese adolescents. *Diabetes Metab. Syndr.*, 2016 Apr-Jun;10(2 Suppl 1), S43-6.
 14. Maghsoudi Z., Kelishadi R., Hosseinzadeh-Attar M.J.: Association of chemerin levels with anthropometric indexes and C-reactive protein in obese and non-obese adolescents. *ARYA Atheroscler.*, 2015 Feb;11(Suppl 1), 102-8.
 15. Palczewska I., Niedźwiecka Z.: Wskaźniki rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży warszawskiej. *Medycyna Wieku Rozwojowego*, 2001,V:2, supl. 1, 17 -118.
 16. Olszanecka-Glinianowicz M. (red.): *Zasady postępowania w nadwadze i otyłości w praktyce lekarza rodzinnego: Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością, zalecane przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie Medycyny Rodzinnej*, 2014.
 17. Fontes V.S., Neves F.S., Cândido A.P.C.: Chemerin and factors related to cardiovascular risk in children and adolescents: a systematic review. *Rev Paul Pediatr.*, 2018 Apr-Jun;36(2), 221-229.
 18. Bozaoglu K., Bolton K., McMillan J. et al.: Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*, 2007;148(10), 4687-4694.
 19. Bozaoglu K., Segal D., Shields K.A.: Chemerin is associated with metabolic syndrome phenotypes in a Mexican-American population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009 Aug;94(8), 3085-3088.
 20. Weigert J., Neumeier M., Wanninger J. et al.: Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2010 Mar;72(3), 342-8.
 21. Machura E., Ziara K., Szczepańska M., Świętochowska E. et al.: Stężenie chemeryny, omentyny i waspiny w surowicy u dzieci z mukowiscydozą. *Endokrynol. Ped.*, 2017 Vol 16:4(61).
 22. Lu B., Zhao M., Jiang W. Ma J. et al.: Independent Association of Circulating Level of Chemerin With Functional and Early Morphological Vascular Changes in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients. *Medicine (Baltimore)* 2015 Nov;94(47), e1990. doi: 10.1097/MD.0000000000001990.