

Chemeryna (CHEM) jako wczesny marker rozwoju zaburzeń związanych z zespołem metabolicznym

Chemerin as an early marker of metabolic syndrome

¹Joanna Roguska, ²Agnieszka Zubkiewicz-Kucharska

¹Katedra i Zakład Podstaw Nauk Medycznych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wiekii Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

¹Department of Basic Medical Science, Wrocław Medical University ²Department and Clinic of Endocrinology and Diabetology for Children and Adolescents, Wrocław Medical University

Streszczenie

Chemeryna (CHEM) jest białkiem syntezowanym głównie przez tkankę tłuszczową i wątrobę. Na adipocyty działa zarówno parakrynnie, jak i autokrynnie, stymulując proces ich dojrzewania i różnicowania. Oprócz funkcji hormonalnej spełnia rolę chemoatraktantu dla komórek układu odpornościowego, regulując wrodzoną i nabytą odpowiedź zapalną. Pleiotropowe właściwości białka dotyczą także gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Wysokie stężenie chemeryny obserwowane jest u osób z otyłością brzusznią, cukrzycą typu 2, nadciśnieniem, hiperlipidemią, a więc spełniających kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego. Wydaje się, że chemeryna mogłaby stanowić wczesny marker predykcyjny dla rozpoznania powyższych schorzeń, także w populacji rozwojowej.

Słowa kluczowe

chemeryna, zespół metaboliczny, otyłość, cukrzyca

Abstract

Chemerin (CHEM) is a protein synthesized primarily by adipose tissue and liver. CHEM acts both paracrine and autocrine, stimulating adipocytes maturation and differentiation. In addition to its hormonal function, CHEM acts as a chemoattractant for immune cells, regulating the innate and acquired inflammatory response. Its pleiotropic properties also affect the carbohydrates and lipids metabolism. High concentrations of CHEM are observed in people with obesity, type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia – components of the metabolic syndrome. Therefore CHEM also may be considered as an early predictive marker for diagnosing metabolic syndrome, also in adolescence and childhood.

Key words

chemerin, metabolic syndrome, obesity, diabetes

Wstęp

Zespół metaboliczny (ZM) to współwystępowanie otyłości brzusznej z dyslipidemią, hiperglikemią oraz nadciśnieniem tętniczym. Zgodnie z definicją ZM można rozpoznać już od 10 r.ż. (tab. I), a stwierdzenie chociaż jednego elementu składowego ZM obliguje do poszukiwania kolejnych nieprawidłowości.

U dzieci poniżej 10 r.ż. nie rozpoznaje się ZM, niemniej u pacjentów z nadmierną masą ciała obowiązuje diagnostyka w kierunku pozostałych składowych ZM i wdrożenie odpowiedniego leczenia.

U osób z grupy ryzyka, m.in. ze względu na istniejącą otyłość czy obciążony wywiad rodzinny, zalecane jest ściśle monitorowanie poszczególnych składowych ZM, prewencja i odpowiednio wczesne leczenie. Stąd szczególnie istotne wydaje się poszukiwanie markerów o znaczeniu predykcyjnym, które mogłyby ułatwić diagnostykę zespołu metabolicznego i uchronić populację najmłodszych dzieci przed niekorzystnymi następstwami tych zaburzeń, wpływającymi na rozwój, jakość i długość życia w przyszłości [1]. Jednym z proponowanych markerów metabolicznych jest niedawno opisane białko chemeryna o pleiotropowym wpływie na organizm człowieka.

Pierwsze doniesienia na temat białkowego produktu genu *TIG2* (*tazarotene-induced gene2*) – chemeryny pojawiły się w roku 2003. CHEM wyizolowana została z zmienionej skóry pacjentów leczonych tazarotenem z powodu łuszczycy [2]. Ze względu na budowę aminokwasową zaliczana jest do katelicydyn/cystatyn. Białko to w sposób odwracalny łączy się z centrum aktywnym proteinaz cysteinowych, a w swojej strukturze posiada po dwa miejsca mirystylacji oraz fosforylacji kinazą kazeinową typu drugiego, dodatkowo miejsce fosorylacji fosforylują białkową C. Za stabiliza-

cję struktury odpowiada 6 reszt cysteinowych tworzących 3 mostki disiarczkowe [3]. CHEM syntetyzowana jest w postaci nieaktywnego 163-aminokwasowego propeptydu. W procesie aktywacji białka biorą udział proteiny, oddzielające aminokwasy reszty C-końcowej. Największą aktywność CHEM obserwuje się po oddzieleniu 6 ostatnich aminokwasów [4]. Analizę aminokwasową białka ze względu na rodzaj działającej proteiny przedstawia tabela II.

Chemeryna w ustroju spełnia swoją rolę biologiczną w funkcji chemoatraktantu lub adipokiny w zależności od środowiska, w którym się znajduje. Jako chemoatraktant syntezowana jest głównie w wątrobie, w mniejszej ilości także w węzłach chłonnych, jajnikach i trzustce. Bierze udział w procesach zapalnych, stymulując zarówno wrodzoną, jak i nabytą odpowiedź immunologiczną [5]. Autokrynnie, jako adipokina, CHEM oddziałuje na tkankę tłuszczową, stymulując dipogenezę. Ponadto wpływa na metabolizm lipidów i węglowodanów [6]. CHEM wiąże się z receptorami metabotropowymi o strukturze serpentynowej CMKLR1 oraz CCRL2, wpływając na komórkowy poziom stężenia jonów wapnia, cAMP oraz aktywność kinaz. Na powierzchni komórek tkanki tłuszczowej występuje głównie receptor CMKLR1. Ekspresja receptora CCRL2 największa jest natomiast na komórkach układu odpornościowego: monocytach, makrofagach, limfocytach T.

Zmiana stężenia chemeryny i oddziaływanie na odpowiedź zapalną ze względu na liczne powiązanie metaboliczne nie pozostają również bez wpływu na parametry gospodarki lipidowej w organizmie. Stymulacja szlaków cytokinowych w przebiegu reakcji układu odpornościowego, szczególnie w przypadku chorób przewlekłych, zmienia parametry lipidogramu i prowadzi do niekorzystnych następstw [7].

Tabela I. Kryteria rozpoznawania ZM u dzieci i u dorosłych (IDF 2007 r.) [1]

Table I. Criteria for the diagnosis of MS in children and adults (IDF 2007 r.) [1]

Wiek [lata]	Otyłość (obwód pasa)	Stężenie trójglicerydów	Stężenie cholesterolu HDL	Ciśnienie tętnicze	Stężenie glukozy na czczo
6–10	≥90. centyla	-	-	-	-
10–16	≥90. centyla lub wartości dla dorosłych jeśli są niższe	≥ 1,7 mmol/l (≥ 150 mg/dl)	< 1,03 mmol/l (< 40 mg/dl)	Skurczowe ≥ 130 mmHg lub rozkurczowe ≥ 80 mmHg	≥ 5,6 mmol/l (≥ 100 mg/dl) lub jawna cukrzyca typu 2 (jeżeli ≥ 5,6 mmol/l zalecany OGGT)
>16 Kryteria dla dorosłych wg IDF 2005	Europejczycy Mężczyźni ≥94cm Kobiety ≥80cm	≥ 1,7 mmol/l (≥ 150 mg/dl) lub leczenie hipolipemizujące	♂ < 1,03 mmol/l (< 40 mg/dl) ♀ < 1,29 mmol/l (< 50 mg/dl) lub leczenie hipolipemizujące	≥ 130/85 mmHg lub leczenie hipotensyjne	≥ 5,6 mmol/l (≥ 100 mg/dl) lub jawna cukrzyca typu 2 (jeżeli ≥ 5,6 mmol/l zalecany OGGT)

Tabela II. Analiza aminokwasowa chemeryny ze względu na rodzaj działającej proteinyazy
Table II. Amino acid analysis of chemerin due to the type of functioning proteinase

Enzym	Chemeryna (sekwencja C-końcowa)
Elastaza neutrofilowa	Chemeryna-152 (21–152, YFPG), Chemeryna-157 (21–157, YFPGQFAFS)
Proteinaza neutrofilowa	Chemeryna-155 (21–155, YFPGQFA)
Plazmina	Chemeryna-158 (21–158, YFPGQFAFSK) Chemeryna-157 (21–157, YFPGQFAFS)
Tryptaza	Chemeryna-158 (21–158, YFPGQFAFSK) Chemeryna-155 (21–155, YFPGQFA)
Chymaza	Chemeryna-154 (21–154, YFPGQF)
Ktepsyna G	Chemeryna-156 (21–156, YFPGQFAF)

Rola chemeryny w rozwoju zaburzeń gospodarki lipidowej organizmu

Rolę CHEM w gospodarce lipidowej organizmu wykazano w wielu badaniach. Habib i wsp. stwierdzili dodatnią korelację stężenia cholesterolu LDL i trójglicerydów oraz CHEM u otyłych kobiet z cukrzycą typu 2 [8]. Dodatkowo Varga i wsp. wykazali, że zastosowanie aferezy u osób cierpiących na heterozygotyczny typ hipercholesterolemii rodzinnej skutkuje nie tylko obniżeniem stężenia cholesterolu LDL, ale również o 27,6% redukuje stężenie chemeryny, a w przypadku terapii trwającej powyżej roku spadek stężenia tego białka był trwały [9]. Lórinicz i wsp. u otyłych pacjentów bez hiperglikemii stwierdzili również wyraźną korelację pomiędzy wysokim stężeniem CHEM a podwyższonym stężeniem cholesterolu LDL oraz obniżonym cholesterolu HDL. Wnioskują więc, że chemeryna może stanowić czynnik predykcyjny rozwoju miażdżycy oraz licznych powikłań sercowo-naczyniowych wynikających z arterosklerozy [10].

W populacji wieku rozwojowego także wykazywano zależność stężenia chemeryny od otyłości i dyslipidemii. Maghsoudi i wsp. badali 78 dziewcząt w okresie dojrzewania, grupując je ze względu na wartość BMI oraz stężenie cholesterolu HDL, LDL, LDL-C, trójglicerydów, a także stężenie CHEM w osoczu. Potwierdzono korelację stężenia chemeryny nie tylko z BMI, ale także ze stężeniami LDL-cholesterolu i trójglicerydów, oraz odwrotną zależność stężenia tego białka i HDL cholesterolu. Ponadto wykazano dodatnią korelację stężenia CHEM i adiponektyny wśród otyłych dziewcząt [11].

W świetle powyższych doniesień można uznać chemerynę za wskaźnik gospodarki lipidowej organizmu u pacjentów w różnym wieku i obarczonych chorobami przewlekłymi.

Rola chemeryny w rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej organizmu

W najnowszych doniesieniach odnajdujemy liczne informacje dotyczące związku CHEM z występowaniem zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Chemeryna wiązana jest głównie z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2. Zwiększa ona bowiem insulinooporność tkankową, a nie zmniejsza syntezy insuliny endogennej. CHEM, jako adipokina, produkowana jest przez komórki tkanki tłuszczowej, gdzie działa zarówno autokrynnie, jak i parakrynnie. Wzrost stężenia opisywanego białka oraz zwiększenie ilości jego receptorów CMKLR1 na adipocytach stymulują ich różnicowanie i dojrzewanie oraz insulinozależny pobór glukozy [12]. Ze względu na wpływ CHEM na odpowiedź zapalną organizmu wysoki poziom tkankowy tego białka zwiększa napływ makrofagów. Te, wydzielając TNF α (*Tumor Necrosis Factor alpha*), powodują przewlekły stan zapalny, w wyniku którego zwiększa się insulinooporność w obrębie tkanki tłuszczowej [13, 14]. Potwierdzają to w swoim badaniu Perumalsamy i wsp., którzy badając receptor CMKLR1 i mechanizm odpowiedzi biologicznej organizmu na podwyższone stężenie CHEM, jednoznacznie wiążą jej działanie ze wzrostem insulinooporności tkankowej u osób leczonych z powodu cukrzycy typu 2. Ponadto stwierdzają zwiększone ryzyko progresji nowotworów złośliwych w tej grupie. Jednocześnie wskazują CHEM oraz receptor CMKLR jako potencjalny cel terapeutyczny w przypadku tych schorzeń [15]. Wpływ receptora CMKLR1 na metabolizm insuliny potwierdzają badania na modelu zwierzęcym. Zmniejszenie ekspresji receptora CMKLR1 na adipocytach myszy nie wpływa istotnie na masę ciała, ale skutkuje większą insulinoopornością tkankową i insulinemią na czczo [16].

Hiperinsulinemia i insulinooporność korelują ze stężeniem CHEM, co potwierdzają kolejne cytowane badania. Cheon i wsp., oceniając poziom chemeryny w osoczu krwi 102 pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2, stwierdzili silną

korelację pomiędzy wysokim stężeniem opisywanego białka a insulinopornością, stężeniem endogennej insuliny, wysokim BMI oraz otyłością brzuszną i ilością trzewnej tkanki tłuszczowej [17]. Han i wsp., którzy przebadali grupę 218 osób z cukrzycą typu 2, wykazują nie tylko związek wysokiego stężenia CHEM z wysokim stężeniem insuliny na czczo i wysokim wskaźnikiem HOMA-IR, ale również ze stężeniem białka C-reaktywnego i trójglicerydów oraz nadmiernie rozwiniętą trzewną tkanką tłuszczową. Ze względu na oceniane parametry sugerują wyraźne predyspozycje do rozwoju zespołu metabolicznego wśród osób ze zwiększonym stężeniem CHEM [18].

Z drugiej strony Hatzigelaki i wsp. u 196 pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby nie wykazali istotnej zależności pomiędzy stężeniem chemeryny w osoczu a wzrostem insulinoporności tkankowej. Podwyższone stężenie C-peptydu w doustnym teście obciążenia glukozą wskazywało jednak na stymulację komórek β trzustki do nadmiernej produkcji insuliny u osób z wysoką CHEM [19].

Wiele prac opisuje wpływ adipokin, ze szczególnym uwzględnieniem chemeryny, na rozwój cukrzycy ciężarnych. Yang i wsp. podkreślają, że wysokie stężenie CHEM w osoczu krwi już w pierwszym trymestrze ciąży, a zwłaszcza pomiędzy 8 a 12 tygodniem, może stanowić istotny czynnik predykcyjny rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej na kolejnych etapach ciąży [20]. Podobnie Pan i wsp. potwierdzają silną korelację stężenia CHEM w osoczu ciężarnych z rozwojem cukrzycy ciążowej. Wzrost stężenia tego białka szczególnie wiąże się z dyslipidemią oraz rozwojem stanu zapalnego w obrębie tkanki tłuszczowej, co w konsekwencji stymuluje insulinoporność z wysokim HOMA-IR. [21]. Fatima i wsp., oceniając poziom adipokin u kobiet w ciąży, stwierdzili dodatnią korelację pomiędzy wysokim poziomem chemeryny, leptyny i interleukiny 18 w osoczu ciężarnych a nieprawidłowym poziomem glukozy na czczo, insulinopornością i hipertrofią noworodka [22]. W badaniu Görkem i wsp. nie potwierdzono jednak zależności pomiędzy stężeniem m.in. CHEM a obecnością zaburzeń gospodarki węglowodanowej w ciąży [23].

Rola chemeryny w rozwoju nadciśnienia tętniczego

Ostatnie odkrycia donoszą o użyteczności chemeryny jako czynnika predykcyjnego rozwoju nadciśnienia tętniczego. Jedna z hipotez sugeruje negatywny wpływ CHEM na mechanizmy wazodylatacyjne ze względu na stymulację syntezy kininogenu [24]. Inne badania wykazują związek chemeryny z nadciśnieniem nerkozależnym związanym z upośledzoną filtracją kłębuszkową [25]. Weng i wsp. sprawdzili zależność występowania wysokiego stężenia CHEM w organizmie i nadciśnienia indukowanego otyłością. Stwierdzono silną korelację pomiędzy ekspresją receptorów CMKLR1 na adipocytach i stężeniem tkankowym CHEM wśród otyłych osób ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym. Nie wykazano jednak istotnej różnicy stężenia CHEM w osoczu pomiędzy populacją badaną i kontrolną [26].

Chemeryna jako białko nasilające mechanizmy wazokonstrykcyjne w naczyniach opisana została przez Ferland i wsp. Dowodzą oni, że CHEM, oddziałując na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych poprzez białko Gi, aktywuje prąd wapniowy kanału Ca^{2+} typu L, Src i kinazy Rho, prowadząc do okrężnego skurczu naczyń i wzrostu ciśnienia tętniczego [27].

Potwierdzeniem związku występowania nadciśnienia indukowanego otyłością z wysokim stężeniem CHEM w populacji wieku rozwojowego jest badanie 263 dzieci z nadmierną masą ciała oraz nieprawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Oceniano stężenie różnych adipokin, m.in. adiponektyny i CHEM, a także CRP, przed i po 6 miesiącach leczenia behawioralnego. Początkowo stwierdzano wysokie stężenia CHEM i CRP oraz niskie stężenia adiponektyny, natomiast w 6 miesiącu leczenia zaobserwowano zwiększenie stężenia adiponektyny oraz normalizację CHEM i CRP. Powyższe zmiany korelowały z redukcją wysokich wartości ciśnienia tętniczego, prowadzącą do normalizacji badanego parametru, oraz spadkiem masy ciała [28].

W badaniu 367 osób z nadciśnieniem chemeryną określono nie tylko jako wczesny wskaźnik predykcyjny wzrostu ciśnienia tętniczego, ale również rozwoju zmian arteriosklerotycznych. W przedstawianej populacji większe stężenie CHEM w osoczu charakteryzowało kobiety. Dodatkowo w celu stwierdzenia sztywności naczyń w badanej populacji oceniano wskaźnik kostka-ramię i grubość intima media tętnicy szyjnej. U osób z obecnymi wczesnymi zmianami miażdżycowymi i nadciśnieniem tętniczym wykazano istotnie większe stężenie CHEM [29]. W innej publikacji ta sama grupa badaczy opisuje korelację pomiędzy wysokim stężeniem omawianego białka, nieprawidłowym ciśnieniem krwi oraz wysokimi stężeniami markerów stanu zapalnego: białka C-reaktywnego, TNF- α and IL-6. W badanej populacji oprócz nadciśnienia tętniczego rozpoznano także zaburzenia metabolizmu węglowodanów (hiperglikemię na czczo oraz nieprawidłową tolerancję glukozy), dyslipidemię aterogenną oraz hiperinsulinemię na czczo z insulinopornością, a więc zaburzenia z kręgu zespołu metabolicznego [30].

Duże stężenie chemeryny w osoczu może być także wskaźnikiem predykcyjnym rozwoju stanu przedrzucawkowego i rzucawki w trakcie ciąży. Cetin O i wsp. stwierdzili dodatnią korelację wysokiego ciśnienia krwi, białkomoczu, podwyższonych enzymów wątrobowych (AST, ALT) oraz insulinoporności. W konsekwencji diagnozowano to jako preeklampsję i eklampsję, czemu towarzyszyło wysokie stężenie CHEM [31].

Rola chemeryny w rozwoju nieprawidłowej masy ciała

Jak wspomniano, chemeryna jest adipokiną produkowaną głównie w tkance tłuszczowej, gdzie działa zarówno autokrynie, jak i parakrynie. Stymuluje rozwój i dojrzewanie adipocytów, co może skutkować nadmiernym rozwojem wisceralnej tkanki tłuszczowej [6]. Otyłość brzuszna predysponuje natomiast do rozwoju zaburzeń z kręgu zespołu metabolicznego

zarówno u osób dorosłych, jak i w populacji wieku rozwojowego. Sledzińska i wsp., badając grupę dzieci w wieku od 5 do 17 roku życia, stwierdziła wyższe stężenie CHEM w osoczu dzieci z nieprawidłową masą ciała, wysokim BMI i poziomem tłuszczu w organizmie. Powikłaniem nadmiernej masy ciała w tej grupie była nie tylko insulinooporność i nadciśnienie tętnicze, ale także większe stężenie CRP i aktywność transaminaz – wynikające ze stłuszczenia wątroby. Wnioskowano zatem, że CHEM może być markerem predykcyjnym nie tylko ZM, ale także subklinicznej dysfunkcji wątroby u otyłych dzieci [32]. Podobne wyniki prezentują w swojej pracy Mohamed i wsp., którzy CHEM i adiponektynę wskazują jako użyteczne markery w nieinwazyjnej diagnostyce niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby u dzieci z wysokim BMI, ale bez cukrzycy. U tych dzieci stwierdzono niskie stężenie adiponektyny i wysokie CHEM. NAFLD jest schorzeniem dotyczącym coraz młodszej populacji ze względu na wzrastającą epidemię otyłości wśród dzieci [33]. W obserwacji Hamzy i wsp. suplementacja L-karnityny poprawiała parametry funkcji wątroby u otyłych dzieci z NAFLD. Jednocześnie u tych dzieci stwierdzano redukcję CHEM [34].

Rola chemeryny w rozwoju innych schorzeń

Chemeryna w literaturze znana jest przede wszystkim jako chemokina. Właściwości chemotaktyczne wykazuje zarówno wobec niedojrzałych komórek plazmocytoidalnych, jak i makrofagów tkankowych. Bierze udział we wrodzonej i nabytej odpowiedzi odpornościowej organizmu. Zmiany jej stężenia diagnozowane są także w zapalnych chorobach tkanki łącznej, skóry oraz autoimmunologicznych chorobach reumatoidalnych. Wyniki wybranych badań potwierdzają jej właściwości bakteriobójcze. Godlewska i wsp. przedstawiają to na przykładzie choroby zapalnej przyzębia i dziąseł, jako jednego z najczęstszych stanów zapalnych w populacji. Chemotaktyczne wobec leukocytów oraz bakteriobójcze działanie chemeryny wpływa na normalizację biofilmu i redukcję dysbiozy przyzębia [35]. Zapalna odpowiedź tkankowa w jamie ustnej warunkowana jest poziomem ekspresji receptorów dla chemeryny: chemokine receptor-like 1 (ChemR23) oraz C-C chemokine receptor-like 2 (CCRL2) [36]. Poszukuje się także związku pomiędzy stężeniem CHEM, markerów zapalenia, takich jak TNF α , interleukiny 6 i białka C-reaktywnego, z chorobą zapalną kości i stawów wraz ze zmianami zwyrodnieniowymi [37], a także chorób nowotworowych. Wyniki badań są niejednoznaczne. Hartl i wsp. przy badaniu progresji zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa nie potwierdził roli badanego białka jako markera prognostycznego zapalenia stawów [38]. Xu i wsp. w 186 grupie osób z niedrobnokomórkowym rakiem płuc wykazał większe stężenie CHEM niż w grupie kontrolnej, konkludując, że CHEM może być potencjalnym czynnikiem diagnostycznym i prognostycznym w tym schorzeniu [39]. Nie stwierdzono takiego związku w przypadku raka jelita grubego [40].

CHEM bada się także w odniesieniu do wygasania funkcji jajników, a także osteoporozy. Wykazano mniejsze stężenie

opisywanego białka u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną [41]. W badaniu otyłych kobiet w okresie pomenopauzalnym korelacja pomiędzy stężeniem chemeryny, masą kostną oraz ilością tkanki tłuszczowej nie była już zupełnie jasna. Funkcja hormonalna adipocytów poprzez produkcję estrogenów może mieć wpływ ochronny na tkankę kostną, jednak toczące się w niej procesy zapalne wpływają raczej destrukcyjnie na gospodarkę wapniowo-mineralną organizmu [42].

Czynniki wpływające na regulację stężenia chemeryny w organizmie

Wysokie stężenie chemeryny w organizmie jest negatywnym wykładnikiem zdrowia ze względu na liczne korelacje z zaburzeniami z kręgu zespołu metabolicznego. Produkt genu *TIG2* działa w sposób plejotropowy, w wątrobie spełniając funkcję chemoatraktantu, w tkance tłuszczowej adipokiny, dodatkowo stymuluje także odpowiedź zapalną organizmu [4]. Wiążąc się ze swoimi receptorami CMKLR1 oraz CCRL2 wpływa na adipogenezę, zmiany parametrów lipidogramu oraz stymuluje insulinooporność tkankową [6]. Jako czynnik predykcyjny rozwoju nieprawidłowości gospodarki węglowodanowej i lipidowej, zarówno wśród osób dorosłych jak i w populacji wieku rozwojowego, wymaga poszukiwania skutecznych metod na jego obniżenie. Malin i wsp. w swoim badaniu wykazali, że wdrożenie codziennej aktywności fizycznej 60 min 5 razy w tygodniu już po 4 miesiącach wpłynęło na spadek stężenia chemeryny w osoczu osób otyłych. Wiązało się to ze zmniejszeniem insulinooporności oraz poprawą lipidogramu, a więc redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego [43]. Kolejnym istotnym czynnikiem wpływającym na poziom chemeryny są restrykcje pokarmowe. Stelmanska i wsp. dowodzą, że ograniczenie ilości spożywanego pokarmu wpływa na spadek ekspresji genu chemeryny w tkance tłuszczowej, nie zmniejszając jednak wydzielania tego białka przez wątrobę [44]. Najlepszy efekt osiągnięto stosując kompleksową interwencję, w której zmianie stylu życia polegała zarówno na stosowaniu zbilansowanej niskokalorycznej diety, jak i umiarkowanego wysiłku fizycznego każdego dnia. W grupie otyłych osób z cukrzycą typu 2 już po 12 tygodniach stwierdzono istotne obniżenie stężenia chemeryny oraz poprawę parametrów gospodarki węglowodanowej i lipidowej [45]. Shin i wsp. skupili swoją uwagę na redukcji masy ciała. Badaną populację podzielono na grupę przyjmującą orlistat, osoby wspomagane leczeniem sibutraminą oraz stosujące jedynie zmianę stylu życia. Podobnie jak w innych pracach, również w tej wykazano, że redukcja masy ciała łącznie z redukcją insulinooporności wiąże się ze zmniejszeniem stężenia CHEM niezależnie od zastosowanego leczenia [46].

Podsumowanie

Chemeryna syntezowana jest w organizmie głównie przez tkankę tłuszczową i wątrobę. Posiada plejotropowe właściwości, działając autokrynnie i parakrynnie wpływa na dojrzewa-

nie i różnicowanie adipocytów, a więc na rozwój tkanki tłuszczowej. Jako chemoatraktant spełnia ważną rolę w regulacji układu immunologicznego. W organizmie wpływa również na metabolizm tłuszczów i węglowodanów. Jej wysokie stężenie

jest negatywnym wykładnikiem zdrowia, sugeruje się, że u otyłych mogłoby stanowić wczesny marker predykcyjny zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz zespołu metabolicznego.

Piśmiennictwo

- Kawalec W, Grenda R, Ziółkowska H et al. *Pediatrics*. PZWL. 2013.
- Meder W, Wendland M, Busmann A et al. *Characterization of human circulating TIG2 as a ligand for the orphan receptor ChemR23*. *FEBS Lett*. 2003; 555(3):495-499.
- Zabel B, Zuniga L, Ohyama T et al. *Chemoattractants, extracellular proteases, and the integrated host defense response*. *ExpHematol*. 2006;34(8):1021-1032.
- Du X, Zabel B, Myles T et al. *Regulation of chemerin bioactivity by plasma carboxypeptidase N, carboxypeptidase B (activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor), and platelets*. *J Biol Chem*. 2009;284(2):751-758.
- Zabel B, Ohyama T, Zuniga L et al. *Chemokine-like receptor 1 expression by macrophages in vivo: regulation by TGF-beta and TLR ligands*. *ExpHematol*. 2006;34(8):1106-1114.
- Mattern A, Zellmann T, Beck-Sickingher A. *Processing, signaling, and physiological function of chemerin*. *IUBMB Life*. 2014;66(1):19-26.
- Bozaoglu K, Curran J, Stocker C et al. *Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2476-2485.
- Habib S, Eshki A, Altassan B et al. *Relationship of serum novel adipokine chemerin levels with body composition, insulin resistance, dyslipidemia and diabetes in Saudi women*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(6):1296-1302.
- Varga V, Lőrincz H, Zsíros N et al. *Impact of selective LDL apheresis on serum chemerin levels in patients with hypercholesterolemia*. *Lipids Health Dis*. 2016;15(1):182.
- Lőrincz H, Katkó M, Harangi M et al. *Strong correlations between circulating chemerin levels and lipoprotein subfractions in non-diabetic obese and nonobese subjects*. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(3):370-377.
- Maghsoudi Z, Kelishadi R, Hosseinzadeh-Attar M. *The comparison of chemerin, adiponectin and lipid profile indices in obese and non-obese adolescents*. *Diabetes Metab Syndr*. 2016;10(2 Suppl 1):S43-46.
- Goralski K, McCarthy T, Hanniman E et al. *Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism*. *J Biol Chem*. 2007;282(38):28175-28188.
- Parlee S, Ernst M, Muruganandan S et al. *Serum chemerin levels vary with time of day and are modified by obesity and tumor necrosis factor- α* . *Endocrinology*. 2010;151(6):2590-2602.
- Weisberg S, McCann D, Desai M et al. *Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue*. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-1808.
- Perumalsamy S, Zin N, Widodo R et al. *Chemokine like receptor- 1 (CMKLR-1) receptor: A Potential Therapeutic Target in Management of Chemerin Induced Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer*. *Curr Pharm Des*. 2017. doi:10.2174/1381612823666170616081256.
- Huang C, Wang M, Ren L et al. *CMKLR1 deficiency influences glucose tolerance and thermogenesis in mice on high fat diet*. *BiochemBiophys Res Commun*. 2016;473(2):435-441.
- Cheon D, Kang J, Lee S 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 ;58(2):319-325.
- Han J, Kim S, Suh Y et al. *Serum Chemerin Levels Are Associated with Abdominal Visceral Fat in Type 2 Diabetes*. *J Korean Med Sci*. 2016;31(6):924-931.
- Hatzigeorgaki E, Herder C, Tsiavou A et al. *Serum Chemerin Concentrations Associate with Beta-Cell Function, but Not with Insulin Resistance in Individuals with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)*. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124935.
- Yang X, Quan X, Lan Y et al. *Serum chemerin level during the first trimester of pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus*. *Gynecol Endocrinol*. 2017. doi: 10.1080/09513590.2017.1320382.
- Pan B, Ma R. *Correlation of serum omentin-1 and chemerin with gestational diabetes mellitus*. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2016;36(9):1231-1236.
- Fatima S, Alam F, Chaudhry B et al. *Elevated levels of chemerin, leptin, and interleukin-18 in gestational diabetes mellitus*. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(9):1023-1028.
- Görkem Ü, Küçükler F, Toğrul C et al. *Are adipokines associated with gestational diabetes mellitus?* *J Turk GerGynecol Assoc*. 2016;17(4):186-190.
- Kennedy A, Yang P, Read C et al. *Chemerin Elicits Potent Constrictor Actions via Chemokine-Like Receptor 1 (CMKLR1), not G-Protein-Coupled Receptor 1 (GPR1), in Human and Rat Vasculature*. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(10).
- Ferland D, Darios E, Neubig R et al. *Chemerin-induced arterial contraction is Gi- and calcium-dependent*. *VasculPharmacol*. 2017;88:30-41.
- Weng C, Shen Z, Li X et al. *Effects of chemerin/CMKLR1 in obesity-induced hypertension and potential mechanism*. *Am J Transl Res*. 2017;9(6):3096-3104.
- Ferland D, Darios E, Neubig R et al. *Chemerin-induced arterial contraction is Gi- and calcium-dependent*. *Vascul Pharmacol*. 2017;88:30-41.
- Yin C, Chu H, Li H et al. *Plasma Sfrp5 and adiponectin levels in relation to blood pressure among obese children*. *J Hum Hypertens*. 2017;31(4):284-291.
- Kennedy A, Yang P, Read C et al. *Chemerin Elicits Potent Constrictor Actions via Chemokine-Like Receptor 1 (CMKLR1), not G-Protein-Coupled Receptor 1 (GPR1), in Human and Rat Vasculature*. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(10).

- tein-Coupled Receptor 1 (GPR1), in Human and Rat Vasculature. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(10).
30. Gu P, Jiang W, Lu B et al. *Chemerin is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome phenotypes in hypertension patients.* *ClinExpHypertens.* 2014;36(5):326-332.
31. Cetin O, Kurdoglu Z, Kurdoglu M et al. *Chemerin level in pregnancies complicated by preeclampsia and its relation with disease severity and neonatal outcomes.* *J ObstetGynaecol.* 2017;37(2):195-199.
32. Sledzińska 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;62(2):383-386.
33. Mohamed A, Sabry S, Abdallah A et al. *Circulating adipokines in children with nonalcoholic fatty liver disease: possible noninvasive diagnostic markers.* *Ann Gastroenterol.* 2017;30(4):457-463.
34. Hamza R, Elkabbany Z, Shedid A et al. *Serum Chemerin in Obese Children and Adolescents Before and After L-Carnitine Therapy: Relation to Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Other Features of Metabolic Syndrome.* *Arch Med Res.* 2016 ;47(7):541-549.
35. Godlewska U, Brzoza P, Sroka A et al. *Antimicrobial and Attractant Roles for Chemerin in the Oral Cavity during Inflammatory Gum Disease.* *Front Immunol.* 2017;8:353.
36. Özcan E, Saygun N, Ilikçi R et al. *Evaluation of chemerin and its receptors, ChemR23 and CCRL2, in gingival tissues with healthy and periodontitis.* *Odontology.* 2017.
37. Calvet J, Orellana C, Gratacós J et al. *Synovial fluid adipokines are associated with clinical severity in knee osteoarthritis: a cross-sectional study in female patients with joint effusion.* *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):207.
38. Hartl A, Sieper J, Syrbe U et al. *Serum levels of leptin and high molecular weight adiponectin are inversely associated with radiographic spinal progression in patients with ankylosing spondylitis: results from the ENRADAS trial.* *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):140.
39. Xu CH, Yang Y, Wang YC et al. *Prognostic significance of serum chemerin levels in patients with non-small cell lung cancer.* *Oncotarget.* 2017;8(14):22483-22489.
40. Lee J, Lee M, Kim N et al. *Serum chemerin levels are independently associated with quality of life in colorectal cancer survivors: A pilot study.* *PLoS One.* 2017;12(5).
41. Engin-Üstün Y, Çağlayan E, Göçmen A. *Postmenopausal Osteoporosis is Associated with Serum Chemerin and Irisin but not with Apolipoprotein M Levels.* *J Menopausal Med.* 2016; 22(2):76-79.
42. Shi L, Mao C, Wang X et al. *Association of chemerin levels and bone mineral density in Chinese obese postmenopausal women.* *Medicine (Baltimore).* 2016;95(35).
43. Malin S, Navaneethan S, Mulya A et al. *Exercise-induced lowering of chemerin is associated with reduced cardiometabolic risk and glucose-stimulated insulin secretion in older adults.* *J Nutr Health Aging.* 2014;18(6):608-615.
44. Stelmanska E, Sledzinski T, Turyn J et al. *Chemerin gene expression is regulated by food restriction and food restriction-refeeding in rat adipose tissue but not in liver.* *Regul Pept.* 2013;181:22-29.
45. Kim S, Lee S, Ahn K et al. *Effect of lifestyle modification on serum chemerin concentration and its association with insulin sensitivity in overweight and obese adults with type 2 diabetes.* *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(6):825-833.
46. Shin H, Park S, Lee J. *Positive association between the changes in chemerin and adiponectin levels after weight reduction.* *Endocr Res.* 2017:1-9.