

# Patofizjologiczne aspekty nowoodkrytych adipokin w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C

## Pathophysiological aspects of recently discovered adipokines in chronic hepatitis C

Michał Kukła<sup>1</sup>, Włodzimierz Mazur<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra Fizjologii w Zabrze, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Zabrze, Polska

<sup>2</sup> Katedra i Kliniczny Oddział Chorób Zakaźnych w Chorzowie, Śląskiego Medycznego w Katowicach, Chorzów, Polska

**Summary:** In its natural history chronic hepatitis C represents rather slowly progressive disease, but some factors associated with rapid progression were identified. Many data indicate that steatosis independently of its metabolic or viral origin, leads to liver injury and fibrosis. On the other hand there are suggestions that hepatitis C virus (HCV) may contribute to a wide spectrum of metabolic disturbances i.e.: steatosis, insulin resistance, increased prevalence of impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus and lipid metabolism abnormalities. Adipokines which are produced by adipose tissue may influence inflammatory response and insulin sensitivity and contribute to development of metabolic abnormalities in chronic hepatitis C. Recently, new adipokines – visfatin and chemerin were discovered. In this article we have summarized data pointing out a possible role of these adipokines in the pathogenesis of chronic hepatitis C.

**Słowa kluczowe:** przewlekłe wzw typu C • adipokiny • visfatyna • chemeryna • insulinoporność

**Key words:** chronic hepatitis C • adipokines • visfatin • chemerin • insulin resistance

**Adres do korespondencji:** Michał Kukła, Katedra Fizjologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jordana 19, 41-800 Zabrze, Polska, e-mail: kuklamich@poczta.onet.pl

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) jest jedną z głównych przyczyn przewlekłych chorób wątroby, stanowiąc jednocześnie istotny problem zagadnień ochrony zdrowia w skali ogólnoświatowej. Szacunkowe dane WHO wskazują, iż w skali globalnej problem zakażenia HCV dotyczy około 130–170 milionów ludzi (średni odsetek chorych wynosi około 2,2%) [1]. Zasadnicze znaczenie zarówno w aspekcie poszczególnych chorych, jak również zdrowia publicznego mają odległe konsekwencje zakażenia, a w szczególności marskość wątroby oraz pierwotny rak wątroby.

Naturalny przebieg przewlekłego zakażenia HCV nie jest w pełni poznany i zarysowują się wyraźne rozbieżności co do oceny dynamiki progresji choroby [2]. Dotychczasowe obserwacje jednoznacznie wskazują, że przewlekłe zapalenie wątroby typu C (pzwC) charakteryzuje się postępującym przebiegiem prowadzącym u około 20–30% chorych do rozwoju marskości wątroby [3], a u części (1–4%) z nich do pierwotnego raka wątroby [4]. Główną przyczyną progresji choroby

jest postępujące włóknienie, przebiegające z różną szybkością u różnych chorych [5]. U części z nich progresja włóknienia jest szybka, prowadząc dość gwałtownie do przebudowy architektury narządu w kierunku marskości wątroby. U innych nawet po wielu latach włóknienie nie postępuje. Stąd istotne znaczenie kliniczne ma poznanie naturalnego przebiegu zakażenia HCV oraz zdefiniowanie czynników korelujących z szybką progresją choroby w kierunku marskości, co umożliwiłoby określenie grupy chorych szczególnie zagrożonych postępowaniem choroby.

Dokonujący się w ostatnich dwóch dekadach znaczący postęp w zakresie patogenezy przewlekłych chorób wątroby, w tym pzwC w sposób jednoznaczny wskazuje, że proces włóknienia wątroby, niezależnie od leżących u podstaw choroby czynników etiologicznych jest jedną z głównych determinant pozwalających prognozować jej dalszy przebieg. Istotne dla rokowania przebiegu pzwC jest określenie nie tylko stopnia początkowego zaawansowania włóknienia,



lecz także dynamiki tego procesu oraz zdefiniowanie czynników modyfikujących włóknienie u poszczególnych chorych. Ogólnie akceptowany jest jednak pogląd, że pzwC jest wolno postępującym procesem prowadzącym tylko u części chorych do marskości, natomiast istotne znaczenie rokownicze ma równoczesne współistnienie dodatkowych chorób bądź czynników ryzyka [6].

Określono kilka czynników ryzyka w aspekcie progresji włóknienia i rozwoju marskości u chorych z pzwC. Do czynników przyspieszających włóknienie, a tym samym progresję choroby zalicza się między innymi: koinfekcję innymi wirusami hepatotropowymi oraz wirusem HIV, długość okresu zakażenia, płeć męską, wiek chorego ponad 40 lat w momencie zakażenia, zwiększone gromadzenie żelaza w wątrobie, nadużywanie alkoholu, palenie papierosów oraz stłuszczenie wątroby [7–9]. Wskazuje się również na znaczenie indywidualnych cech osobniczych, związanych z polimorfizmem niektórych genów [10,11]. Przeważa jednak pogląd, że włóknienie wątroby jest schorzeniem o charakterze poligenicznym, gdzie kombinacja ekspresji wielu genów przyczynia się do ukształtowania się odpowiedniego fenotypu szybko lub wolno postępującego włóknienia [12]. Badanie przeprowadzone w Australii przez Richardsona i wsp. [13] na grupie chorych z pzwC wskazuje, że progresja włóknienia w badanej populacji wykazuje związek z polimorfizmem 6 genów (APOE, CCR5, CTLA4, HFE, MTP oraz SOD2), a indywidualnie określone wskaźniki ryzyka wahają się w zakresie od 2.1 do 4.5. Uzyskane wyniki wymagają jednak weryfikacji na większej liczbie chorych.

Jak wspomniano powyżej jednym z czynników wpływających na postęp choroby u chorych zakażonych HCV jest stłuszczenie wątroby. Stosunkowo wcześniej bowiem zaobserwowano, że progresja włóknienia u chorych z pzwC była prawie dwukrotnie szybsza u tych, u których stwierdzano cechy stłuszczenia tego narządu [14,15]. Z drugiej strony stłuszczenie wątroby jest relatywnie często spotykane u chorych zakażonych HCV. Zmiany histopatologiczne związane z nasilonym gromadzeniem się lipidów w obrębie komórek wątrobowych stwierdza się w zakresie od około 40% do 86% chorych przewlekle zakażonych HCV [16]. Stłuszczenie wątroby jest zmianą często obserwowaną, ale niespecyficzną dla pzwC, aczkolwiek przed opracowaniem serodiagnostyki zakażenia HCV stłuszczenie wątroby traktowane było jako wykładnik zapalenia wątroby typu non-A, non-B [17]. Stłuszczenie obserwowano u chorych zakażonych różnymi genotypami wirusa HCV, częściej jednak w zakażeniu genotypem 3. Wykazano ponadto, iż w tej grupie chorych stłuszczenie wątroby jest związane z cytotatycznym efektem wirusa i jest ono skorelowane z wewnątrzwątrobową replikacją HCV [18]. Uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej w rezultacie przeprowadzenia odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego prowadzi do zmniejszenia nasilenia stłuszczenia [19]. Patomechanizm stłuszczenia wątroby u chorych zakażonych genotypem 3 wirusa HCV pozostaje w dużym stopniu nieznanym. Istotną rolę wydaje się odgrywać wpływ białka rdzeniowego (core) oraz białka NS4b na syntezę kwasów tłuszczowych poprzez proteolityczną degradację białek wiążących czynnik transkrypcyjny steroli SREBP [20]. Z kolei stłuszczenie wątroby u chorych zakażonych genotypami 1 oraz 4 wirusa HCV wydaje się być niezależne od ładunku wirusowego, a bardziej uwarunkowane zaburzeniami metabolicznymi indukowanymi procesem zapalnym, jak również otyłością oraz insulinoopornością [21]. Zagadnienie

stłuszczenia wątroby u chorych przewlekle zakażonych HCV było tematem szeregu opracowań poglądowych, w tym także w polskiej literaturze [22,23].

Liczne doniesienia wskazują, iż u chorych na pzwC, u których stwierdza się cechy nasilonego stłuszczenia również włóknienie jest bardziej zaawansowane w porównaniu do grupy bez cech stłuszczenia [24,25]. Ponadto stłuszczenie o znacznym nasileniu wykazywało korelację z progresją włóknienia. Sugeruje się synergistyczne działanie wirusa HCV oraz stłuszczenia wątroby w aspekcie nasilenia peroksydacji lipidów i tym samym indukcji fibrogenezy [25].

W ostatnim czasie pojawiło się wiele doniesień wskazujących na istotne znaczenie czynników produkowanych głównie przez tkankę tłuszczową-adipocytokin (adipokin) w patogenezie zaburzeń metabolicznych, w tym otyłości, insulinooporności oraz cukrzycy u chorych z patologią wątroby, w tym także u chorych przewlekle zakażonych HCV [26,27]. Nowe możliwości badawcze będące udziałem nauk podstawowych sprawiają, że coraz bardziej zrozumiałe stają się komórkowe i molekularne mechanizmy działania adipocytokin u tych chorych, co może mieć swoje bezpośrednie przełożenie na działania terapeutyczne [28,29]. W prezentowanym artykule pragniemy przedstawić jedynie wybrane aspekty patofizjologiczne nowo odkrytych adipocytokin oraz zwrócić uwagę na ich możliwy udział w patogenezie pzwC. Informacje te w naszej ocenie stanowią istotny postęp i wnoszą nowe elementy poznawcze.

### **Udział nowoodkrytych adipokin w patogenezie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C**

Rodzina adipokin stale powiększa się o nowoodkryte związki, do których należą między innymi: visfatyna, vaspina, chemeryna oraz nieco bardziej znana rezystyna. Badania na temat tych adipokin oraz ich udziału w patogenezie pzwC są stosunkowo nieliczne.

#### **Visfatyna/PBEF-1/Nampt**

Visfatyna po raz pierwszy została opisana przez Samal'a i wsp. [30] jako nowy czynnik wydzielany przez limfocyty krwi obwodowej określony jako czynnik stymulujący kolonie niedojrzałych komórek B (*pre-B cell colony-enhancing factor 1* (PBEF1)). Wykazano, że visfatyna jest adipokiną wykazującą właściwości prozapalne i immunomodulujące, ma zdolność do aktywacji ludzkich leukocytów, indukuje syntezę cytokin prozapalnych i molekuł adhezyjnych, reguluje dojrzewanie leukocytów B oraz hamuje apoptozę neutrofilii [31–33]. Dodatkowo pobudza angiogenezę [34]. Z drugiej strony, visfatyna wykazuje działanie podobne do insuliny [35], działa kardioprotekcyjnie w czasie zawału mięśnia sercowego [36] oraz wywiera prawdopodobnie efekt hepatoprotekcyjny w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD) [37]. Przypisuje się jej rolę w regulowaniu stanu zapalnego związanego z otyłością [38,39]. Produkowana jest przez szereg komórek, a jej podwyższone stężenie można stwierdzić w wielu ostrych jak i przewlekłych chorobach zapalnych [31,32,37,40,41]. Stężenie visfatyny w surowicy krwi wykazuje korelację z ilością brzusznej tkanki tłuszczowej, otyłością, cukrzycą i zespołem metabolicznym [31,32,35,38,42]. Próby określenia korelacji pomiędzy stężeniem visfatyny w surowicy krwi, a ilością tkanki

tłuszczowej podskórnej nie dały jednoznacznych wyników [31,35]. Badania wykazały, że visfatyna/PBEF jest identyczna z fosforybozylotransferazą nikotynamidową (Nampt), regulującą wewnątrzkomórkową syntezę dinukleotydu adeninowego (NAD) z nikotynamidu, a tym samym procesy energetyczne w komórce [32].

Stężenie visfatyny w surowicy pacjentów z pzwC było istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej [43]. Nie wykazano związku pomiędzy BMI a stężeniem visfatyny u pacjentów z pzwC. Jednakże, co ciekawe stężenie to było istotnie wyższe u pacjentów z BMI <25 kg/m<sup>2</sup> w porównaniu z pacjentami o wyższym BMI, z nadwagą. Stężenie visfatyny korelowało negatywnie ze stopniem aktywności martwiczo-zapalnej. Związek ten sugeruje jej potencjalny udział w regulacji procesu zapalnego w pzwC. Najwyższe stężenia występowały u pacjentów z minimalnym lub małym stopniem aktywności zapalnej. Istotnie niższy poziom stwierdzono u pacjentów z zapaleniem średniego i dużego stopnia. Jednak stężenie to było nadal ponad dwukrotnie wyższe niż w grupie kontrolnej [43]. Obserwacje te mogą wskazywać na hepatoprotekcyjny efekt visfatyny u chorych na pzwC. Podobny protekcyjny efekt visfatyny został wcześniej opisany u chorych z NAFLD. Stwierdzono, że u pacjentów z NAFLD poziom visfatyny był wyższy niż w grupie kontrolnej oraz w grupie zdrowych osób otyłych [37]. Stężenie visfatyny znacząco obniżało się u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis*, NASH) w porównaniu z pacjentami z czystym stłuszczeniem, jednak wciąż było znacznie wyższe niż u zdrowych osób zarówno szczupłych jak i otyłych. Na związek z toczącym się procesem zapalnym w pzwC wskazuje także korelacja jej stężenia w surowicy z poziomem gamma-globulin [43].

Visfatyna pobudza syntezę interleukiny (IL)-6 w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (*peripheral blood mononuclear cells* – PBMCs) [31]. IL-6 stymuluje hepatocyty do produkcji różnych czynników prozapalnych [44]. Z drugiej jednak strony odgrywa istotną rolę w procesie regeneracji wątroby i wywiera protekcyjny efekt na hepatocyty w czasie procesu zapalnego [45]. Te ostatnie obserwacje mogą dodatkowo wskazywać na protekcyjne działanie visfatyny w zapaleniu wątroby.

Visfatyna indukuje produkcję czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* , TNF $\alpha$ ) w ludzkich PBMCs oraz w komórkach wątroby myszy [31]. Podwyższone poziomy TNF $\alpha$  w surowicy krwi obserwowane były u pacjentów z pzwC i korelowały pozytywnie ze stopniem aktywności zapalnej oraz zasięgiem włóknienia [46,47]. TNF $\alpha$  pobudza apoptozę hepatocytów [48] oraz zwiększa produkcję molekuł adhezyjnych – naczyniowego czynnika adhezji komórkowej (*vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1) i międzykomórkowego czynnika adhezji komórkowej (*intercellular adhesion molecule-1*, ICAM-1) w komórkach nabłonka naczyń w wątrobie, przez co ułatwia migrację leukocytów do miejsca toczącego się procesu zapalnego [49]. Visfatyna, również bezpośrednio może indukować syntezę ICAM-1 oraz VCAM-1 w komórkach endotelium i leukocytach, w wyniku aktywacji czynnika jądrowego NF $\kappa$ B [31,50]. Stężenia powyższych molekuł adhezyjnych są znacznie podwyższone w pzwC i wykazują związek z nasileniem procesu zapalnego i zasięgiem włóknienia [46,51,52]. Obserwacje te sugerują, że visfatyna bezpośrednio, z udziałem TNF $\alpha$  lub/i poprzez indukcję syntezę TNF $\alpha$  może zwiększać produkcję molekuł

adhezyjnych, a tym samym odgrywa istotną rolę w regulacji procesu zapalnego u chorych na pzwC.

Kolejnym ważnym zjawiskiem występującym w pzwC, które może mieć istotny wpływ na przebieg choroby jest angiogeneza [53–55]. Wykazano, że w pzwC proces angiogenezy jest pobudzony i jego nasilenie wykazuje ścisły związek ze stopniem aktywności zapalnej i zasięgiem włóknienia [56]. Nie jest jednak jasne, czy angiogeneza stanowi mechanizm homeostacyjny mający na celu odpowiednie zabezpieczenie w tlen, czy też wywiera dodatkową rolę patogenetyczną prowadzącą do uszkodzenia wątroby [53]. Rozwój włóknienia i akumulacja komórek zapalnych w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby może zwiększać opór tkanek wątroby dla przepływu krwi i upośledzać zaopatrzenie w tlen [57]. W tych warunkach angiogeneza wynika ze wzrostu działania czynników proangiogennych prowadzących do przebudowy i formowania nowych naczyń [54,57]. Z drugiej strony procesy naprawcze w przewlekłych chorobach wątroby z włóknieniem przebiegają z udziałem zwiększonej ekspresji tych samych czynników proangiogennych, co sugeruje, że angiogeneza odgrywa istotną rolę w progresji choroby [53].

Visfatyna wykazuje działanie pobudzające angiogenezę [34]. Głównymi czynnikami pobudzającymi angiogenezę w pzwC są naczyniowo-nabłonkowy czynnik wzrostu (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) oraz czynnik wzrostu hepatocytów (*hepatocyte growth factor*, HGF) [53]. Odnotowano znaczący wzrost stężenia surowiczego tych czynników w przebiegu pzwC [58,59]. Również metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (*matrix metalloproteinases*, MMPs) i ich inhibitory odgrywają istotną rolę w progresji angiogenezy, umożliwiając namnażanie się i migrację komórek śródbłonka naczyniowego oraz formowanie nowych naczyń, przez remodelowanie i degradację macierzy pozakomórkowej [60]. Wykazano, że visfatyna pobudza ekspresję genów, syntezę i aktywność MMP-2 i MMP-9 oraz VEGF i jego receptora (VEGF-R2) w komórkach śródbłonka naczyniowego ludzkiej żyły pępowinowej (*human umbilical vein endothelial cells* – HUVECs) [34]. Wzrost ten jest proporcjonalny do stężenia visfatyny. Jednocześnie hamuje ona ekspresję genów i produkcję tkankowych inhibitorów metaloproteinazy (*tissue inhibitors of matrix metalloproteinases*, TIMP) TIMP-1 i TIMP-2. Hamowanie VEGF i VEGF-R2 powoduje zmniejszenie ekspresji MMP wywołanego przez visfatynę [34]. Visfatyna proporcjonalnie do swojego stężenia przyspiesza proliferację, migrację komórek endotelialnych oraz formowanie się nowych naczyń, jak również hamuje apoptozę komórek śródbłonka naczyniowego. Visfatyna aktywuje kinazę fosfatidyloinozytolu-3 (*phosphatidylinositol 3-kinase* PI3K), kinazę B (*protein kinase B* PKB, Akt) i ERK<sub>1/2</sub> (*extracellular signal-regulated kinase 1/2*, p42/p44 mitogen-activated protein kinase – p42/p44 MAPK) [34]. Zjawiska wywołane przez visfatynę zależą więc od aktywacji szlaków MAPK/PI3K-Akt/VEGF. Na obecnym etapie badań trudno jednak określić jednoznacznie rolę visfatyny w procesie angiogenezy. Niezbędne są dalsze badania nad określeniem jej znaczenia w procesie angiogenezy w wątrobie.

W ostatnim czasie coraz więcej uwagi poświęca się aspektom metabolicznym wirusowego zapalenia wątroby. Kluczową rolę odgrywa tutaj insulinooporność. Insulinooporność jest czynnikiem przyspieszającym rozwój włóknienia, zmniejszającym odsetek trwałej odpowiedzi na leczenie oraz prawdopodobnie zwiększającym ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego



[61–64]. Stłuszczenie wątroby jest także ściśle związane z insulinoopornością. Występuje ono znacznie częściej u chorych z pzwC w porównaniu z populacją ogólną [65]. Wykazano, że wirus zapalenia wątroby typu C może wywoływać insulinooporność zarówno bezpośrednio, przy udziale białek rdzeniowych, jak i pośrednio przez indukcję cytokin, co przyspiesza włóknienie i zwiększa aktywność procesu zapalnego [66,67]. Patomechanizm tego zjawiska jest jednak bardzo złożony i wciąż słabo wyjaśniony [68]. W pzwC dochodzi do znacznego zmniejszenia fosforylacji niektórych przekaźników w szlaku insulinowym, w tym PI3K, PKB/Akt oraz kinazy aktywowanej miogenami (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK), co ma wpływ na zaburzenie gospodarki węglowodanowej i lipidowej [66–68]. Jak opisano wcześniej visfatyna zwiększa fosforylację tych czynników [34]. Przyczynia się także do fosforylacji substratu receptora insulinowego-1 (*insulin receptor substrate* – IRS) [69], która jest hamowana przez cytokiny prozapalne i bezpośrednie działanie wirusa [66,68]. Sugeruje to protekcyjne działanie visfatyny przeciwko działaniu wirusa mające na celu zmniejszenie insulinooporności. Ponadto visfatyna zwiększa wrażliwość receptorów insulinowych na insulinę [35] oraz jako fosforybozylotransferaza nikotynamidowa (*nicotinamide phosphoribosyltransferase*, Nampt) zwiększa syntezę dinukleotydu adeninowego (*adenine dinucleotide*, NAD) i mononukleotydu nikotynamidowego (*nicotinamide mononucleotide*, NMN), co pobudza komórki  $\beta$  trzustki do produkcji insuliny [32]. Poza bezpośrednim działaniem wirusa, w rozwoju insulinooporności istotną rolę odgrywają TNF $\alpha$  oraz IL-6, których stężenia istotnie wzrastają w przebiegu choroby [46,47]. Jak wiadomo visfatyna pobudza syntezę TNF $\alpha$  i IL-6 [31], co mogłoby sugerować jej niekorzystny wpływ w rozwoju insulinooporności. Pobudzając syntezę NF $\kappa$ B oraz zwiększając produkcję wolnych rodników visfatyna dodatkowo może przyczynić się do narastania insulinooporności w pzwC [31,50]. Niezbędne są jednak dalsze badania, które pozwoliłyby jednoznacznie określić znaczenie visfatyny w regulacji insulinooporności, nie tylko u chorych na pzwC.

Niewyjaśniony pozostaje także związek visfatyny z rozwojem i stopniem stłuszczenia w pzwC. W badanej grupie pacjentów z infekcją HCV genotypem 1b, nie stwierdzono związku pomiędzy stopniem stłuszczenia a stężeniem visfatyny [43]. Nadmienić należy jednak, że stłuszczenie stwierdzono u około 35% pacjentów, a u większości z nich obejmowało ono mniej niż 33% powierzchni zrazika. Znacznie utrudnia to jednoznaczną interpretację wyników. Zakładając, iż stłuszczenie może być uwarunkowane insulinoopornością, można przypuszczać, że udział visfatyny w regulacji wrażliwości tkanek na insulinę wpływa także na rozwój stłuszczenia. Wykazano także, iż visfatyna może obniżyć poziom cholesterolu oraz zwiększać ekspresję receptora jądrowego PPAR $\gamma$  (*peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$* ) [69], a jej stężenie i ekspresja są związane z metabolizmem lipidów oraz stłuszczeniem wątroby u osób otyłych [70].

Wiele z badań wskazuje na znaczącą rolę niektórych adipokyn w patomechanizmie włóknienia wątroby [71]. Nie jest znany związek visfatyny z progresją włóknienia w pzwC. Nie stwierdzono także korelacji pomiędzy zasięgiem włóknienia a stężeniem visfatyny w pzwC [43]. Stężenia visfatyny w surowicy krwi praktycznie nie różniły się pomiędzy pacjentami z włóknieniem wrotnym, okołowrotnym i przegrodowym. Badana grupa nie obejmowała jednak pacjentów z marskością wątroby. Na rozwój włóknienia oprócz insulinooporności ma także wpływ podwyższone stężenie glukozy w surowicy krwi

[72]. Visfatyna obniżając poziom glikemii w surowicy [35] oraz zmniejszając insulinooporność [69,70], mogłaby przyczynić się do hamowania progresji włóknienia. Udział visfatyny w regulacji syntezy MMPs i ich inhibitorów [34] może również wywierać wpływ na proces włóknienia w wątrobie.

## Chemeryna

Chemeryna jest kolejną z nowoodkrytych adipokyn. Wytwarzana jest w formie nieaktywnej jako prochemeryna i jest aktywowana w wyniku działania proteaz serynowych [73]. Działa jako ligand dla swojego receptora CMKLR1 (ChemR23). Wysoki poziom ekspresji mRNA dla chemeryny u ludzi stwierdzono w tkance tłuszczowej, wątrobie, płucach, a jej receptora głównie w komórkach układu immunologicznego i adipocytach [74]. Chemeryna istnieje w postaci białek o długim i krótkim łańcuchu. Chemeryna wykazuje „chimeryczną naturę”. Z jednej strony stymuluje chemotaksję komórek dendrytycznych, makrofagów oraz komórek NK do obszarów zapalenia [75–78], a z drugiej hamuje wytwarzanie mediatorów prozapalnych i pobudza syntezę adiponektyny [77–79]. Ponadto bierze udział w różnicowaniu adipocytów i regulacji wychwytu glukozy oraz pobudza proces lipolizy [74,80,81]. Pobudza fosforylację MAPK i ERK $_{1/2}$  [80]. Wykazano związek stężenia chemeryny z BMI, poziomem triglicerydów i cholesterolu całkowitego, ciśnieniem tętniczym oraz insulinoopornością [45,80,82,83].

Stężenie chemeryny u pacjentów z pzwC było istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej [84]. Podobnie jak w przypadku visfatyny poziom chemeryny korelował negatywnie ze stopniem aktywności zapalnej. Najwyższe stężenie stwierdzono u pacjentów z zapaleniem minimalnym a najniższe w grupie chorych z zapaleniem średniego/dużego stopnia. Było ono jednak wciąż ponad dwa razy wyższe niż u zdrowych ochotników [84]. Wyniki sugerują, że chemeryna odgrywa istotną rolę w procesie zapalnym. Spadek stężenia chemeryny wraz ze wzrostem aktywności zapalnej może być wytłumaczony tym, że adipokina ta wiąże się z receptorami na aktywowanych komórkach układu immunologicznego i wraz z nimi z krwi obwodowej przenika do miejsc objętych procesem zapalnym i tym samym nasila reakcję zapalną i uszkodzenie hepatocytów. Komórki NK odgrywają zasadniczą rolę w ostrej fazie zakażenia i eradykacji wirusa. Zdolność chemeryny do ich aktywacji może sugerować jej związek z regulacją nieswoistej odpowiedzi przeciwwirusowej w ostrym pzwC. Związek chemeryny z procesem zapalnym w wątrobie potwierdzają również wyniki badań u pacjentów z NAFLD, które wykazały istotny wzrost poziomu chemeryny u pacjentów z NASH w porównaniu z grupą z czystym stłuszczeniem oraz pozytywny związek z aktywnością NAFLD (*NAFLD activity score* – NAS) [83].

Z drugiej strony chemeryna hamuje syntezę cytokin prozapalnych TNF $\alpha$  oraz IL-6 [79]. Jak wcześniej wspomniano ich stężenia są znacznie podwyższone w pzwC [44,51,52]. Blokując ich syntezę ogranicza ich szkodliwe działanie prozapalne [44,46–52], a tym samym działa protekcyjnie. Hamowanie TNF $\alpha$  i IL-6 [79], zwiększenie fosforylacji IRS-1 oraz podnoszenie wrażliwości adipocytów na glukozę [81] sugeruje jej udział w zmniejszaniu insulinooporności. Inne badania pokazują jednak, że chemeryna indukuje insulinooporność w ludzkich komórkach mięśni szkieletowych [85]. Oddziałuje ona na poziomie IRS-1, Akt oraz fosforylacji kinazy syntazy glikogenu 3 (*glycogen synthase kinase 3* – GSK3). Dodatkowo aktywuje

p38MAPK, NFκβ oraz ERK<sub>1/2</sub>. Stężenie chemeryny pozytywnie koreluje z poziomem białka C-reaktywnego (CRP) oraz insuliny na czczo, HOMA-IR, triglicerydów i ALT u pacjentów z cukrzycą [86] i otyłych bez cukrzycy [87]. Nie wykazano natomiast związku stężenia chemeryny z HOMA-IR, poziomem insuliny i aktywnością ALT u chorych z NAFLD [83]. U pacjentów z pzwC nie wykazano związku stężenia chemeryny z BMI, obwodem pasa, stężeniem lipidów, wartością HOMA-IR ani poziomem insuliny na czczo [84]. Nie było istotnych różnic stężenia chemeryny pomiędzy pacjentami z HOMA-IR >3 i <3. Należy jednak nadmienić, że grupa badanych pacjentów nie obejmowała osób otyłych, a średnia wartość BMI wyniosła 25,0 kg/m<sup>2</sup>. Trudna jest więc jednoznaczna ocena wpływu chemeryny na zwiększanie wrażliwości na insulinę w wątrobie, jej wpływu na insulinooporność oraz związku z BMI u pacjentów z pzwC. Stwierdzono także, że poziom chemeryny w wątrobowej krwi żyłnej jest wyższy niż w krążeniu systemowym i żyłce wrotnej u pacjentów z cukrzycą typu 2 [86].

Nie jest znany związek chemeryny z procesem włóknienia w wątrobie. W przeprowadzonym badaniu nie wykazano związku pomiędzy stężeniem chemeryny a zasięgiem włóknienia [84]. Ograniczeniem badania było jednak to, że obejmowało ono głównie pacjentów z włóknieniem wrotnym i okołowrotnym. Nie można jednak jednoznacznie wykluczyć związku chemeryny z włóknieniem, ponieważ

wykazano jej zdolność do pobudzania syntezy transformującego czynnika wzrostu (TGF)-β [79]. Pozytywna korelacja chemeryny z leptyną i rezystyną [86], które sprzyjają progresji włóknienia u pacjentów z pzwC [71] może także sugerować jej udział w rozwoju włóknienia. Chemeryna aktywuje w komórkach śródbłonna naczyniowego szlaki zależne od PI3K/Akt i MAPK, aktywując angiogenezę i syntezę MMPs [88]. Z kolei zdolność chemeryny do pobudzania syntezy MMPs może także świadczyć o jej udziale w patogenezie włóknienia w wątrobie.

## Podsumowanie

Przeprowadzone w ciągu ostatnich lat badania wskazują, że adipokiny odgrywają ważną rolę w regulacji wielu procesów metabolicznych oraz reakcji zapalnej, przez co mogą mieć wpływ na progresję zmian w zapalnych chorobach wątroby, w tym pzwC. Na udział adipokiny w patogenezie zapalenia wątroby wskazuje związek pomiędzy otyłością i zaburzeniami metabolicznymi, a zwiększonym ryzykiem stłuszczenia, włóknienia, a nawet raka wątrobowokomórkowego wątroby [32,35,36]. Dokładne określenie roli adipokiny w zapaleniu wątroby może przyczynić się do rozwoju nowych strategii leczenia. Istnieją jedynie bardzo nieliczne badania dotyczące visfatyny i chemeryny w pzwC. Określenie roli visfatyny i chemeryny w pzwC wymaga więc dalszych badań.

## Piśmiennictwo:

- Alter MJ: Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*, 2007; 13: 2436–41
- Afdhal NH: The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis*, 2004; 24(Suppl.2): 3–8
- Alberti A, Chemello L, Benvegno L: Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*, 1999; 31(Suppl.1): 117–24
- Tran G: The role of hepatitis C virus in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Bioscience horizons*, 2008; 2(1): 167–75
- Ghany MG, Kleiner DE, Alter H i wsp.: Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2003; 124: 97–104
- McCoughan GW, George J: Fibrosis progression in chronic hepatitis C virus infection. *Gut*, 2004; 53: 318–21
- Benhamou Y, di Martino V, Bochet M i wsp.: Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus – coinfecting patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology*, 2001; 34: 283–89
- Poynard T, Ratziu V, Charlotte F i wsp.: Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2001; 34: 730–39
- Seeff LB: Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2002; 36: 35–46
- Battaller R, North KE, Brenner DA: Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis; a critical appraisal. *Hepatology*, 2003; 37: 493–503
- Huang H, Shifmann ML, Freidman S i wsp.: A 7 gene signature identifies the risk of developing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2007; 46: 297–306
- Weber S, Gressner OA, Hall R i wsp.: Genetic determinants in hepatic fibrosis: from experimental models to fibrogenic gene signatures in humans. [w:] *Hepatic fibrosis: pathogenesis, diagnosis and emerging therapies*. Clinics in liver disease. Friedman SL, Gitlin N (red.). Elsevier Saunders, Philadelphia, 2008; 747–57
- Richardson MM, Powell EE, Barrie HD i wsp.: A combination of genetic polymorphisms increases the risk of progressive disease in chronic hepatitis C. *J Med Genet*, 2005; 42: 45
- Khan MK, Thomas L, Byth K i wsp.: How much does alcohol contribute to the variability of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C? *J Gastroenterol Hepatol*, 1998; 13: 419–26
- Rubbia-Brandt L, Fabris P, Paganin S i wsp.: Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way. *Gut*, 2004; 53: 406–12
- Matos C, Perez RM, Pacheco MS i wsp.: Steatosis in chronic hepatitis C: relationship to the virus and host risk factors. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006; 21(8): 1236–39
- Geber MA, Krawczyński K, Alter MJ i wsp.: Histopathology of community acquired chronic hepatitis C. The sentinel countries chronic non-A, non-B hepatitis study. *Mod Pathol*, 1992; 5: 483–86
- Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K i wsp.: Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol*, 2000; 33: 106–15
- Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F i wsp.: Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C: indirect evidence of a role of hepatitis C virus genotype 3 in steatosis. *Gut*, 2004; 53: 420–24
- Waris G, Felmlee DJ, Negro F i wsp.: Hepatitis C virus induces the proteolytic cleavage of sterol regulatory element binding proteins (SREBPs) and stimulates the phosphorylation of SREBPs via oxidative stress. *J Virol*, 2007; 81: 8122–30
- Shintani Y, Fujie H., Miyoshi H i wsp.: Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology*, 2004; 126: 840–48
- Hezode C, Roudot-Thoraval F, Zafrani ES i wsp.: Different mechanisms of steatosis in hepatitis C virus genotypes 1 and 3 infections. *J Viral Hepatol*, 2004; 11: 455–58
- Pawłowska M, Halota W: Stłuszczenie wątroby a przewlekłe zakażenie HCV. *Med Sci Rev*, 2007; 7: 56–59
- Paradis V, Mathurin P, Kollinger M i wsp.: *In situ* detection of lipid peroxidation in chronic hepatitis C: correlation with pathological features. *J Clin Pathol*, 1997; 50: 401–6
- Cheung O, Sanyal AJ: Hepatitis C infection and nonalcoholic fatty liver disease. [w:] *Hepatitis C virus*. Clin Liver Dis, Reddy RK, Kaplan DE (red.). Elsevier Saunders, Philadelphia, 2008; 573–85
- Marra F, Bertolani C: Adipokines in liver diseases. *Hepatology*, 2009; 50: 957–69
- Bernsmeier C, Heim MH: Insulin resistance in chronic hepatitis C: mechanisms and clinical relevance. *Swiss Med Wkly*, 2009; 139: 678–84
- Negro F.: Peroxisome proliferator – activated receptors and hepatitis C virus – induced insulin resistance. *PPAR Res*, 2009; doi: 10.1155/2009/483485



29. Serfaty L, Fartoux L, Poupon R: Pioglitazone as adjuvant therapy in chronic hepatitis C: sequential rather than concomitant administration with pegylated interferon and ribavirin? *J Hepatol*, 2009; 50: 1269–71
30. Samal B, Sun Y, Stearns G i wsp.: Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol*, 1994; 14: 1431–37
31. Moschen AR, Kaser A, Enrich B i wsp.: Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*, 2007; 178(3): 1748–58
32. Luk T, Malam Z, Marshall JC: Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: visfatin novel mediator of innate immunity. *J Leukoc Biol*, 2008; 83: 804–16.
33. Jia SH, Li Y, Parodo J i wsp.: Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest*, 2004; 113(9): 1318–27
34. Adya R, Tan BK, Punn A i wsp.: Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis. *Cardiovascular Research*, 2008; 78: 356–65
35. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M i wsp.: Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 2005; 307: 426–30
36. Lim SY, Davidson SM, Paramanathan AJ i wsp.: The novel adipocytokine exerts direct cardioprotective effects. *J Cell Mod Med*, 2008; 12(4): 1395–403
37. Jarrar MH, Baranova A, Collantes R i wsp.: Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008; 27(5): 412–21
38. Samara A, Pfister M, Marie B i wsp.: Visfatin, low-grade inflammation and BMI. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008; 69(4): 568–74
39. Chen MP, Chung FU, Chang DM i wsp.: Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91(1): 295–99
40. Ye SQ, Simon BA, Maloney JP i wsp.: Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 171(4): 361–70
41. Otero M, Lago R, Gomez R i wsp.: Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2006; 65: 1198–201
42. Filippatos TD, Derdemezis CS, Kiortsis DN i wsp.: Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obese and overweight patients with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*, 2007; 30: 323–26
43. Kukla M, Żwirska-Korczała K, Gabriel A i wsp.: Serum visfatin in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*, 2010, 17: 254–60
44. Ramadori G, Christ B: Cytokines and the hepatic acute-phase response. *Semin Liver Dis*, 1999; 19: 141–55
45. Selzner N, Selzner M, Tian Y i wsp.: Cold ischemia decreases liver regeneration after partial liver transplantation in the rat: a TNF- $\alpha$ /IL-6-dependent mechanism. *Hepatology*, 2002; 36: 812–18
46. Kukla M, Warakomska I, Gabriel A i wsp.: Serum levels of sICAM-1, TNF $\alpha$ , sTNF-R1, and sTNF-R2 in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon  $\alpha$  and ribavirin. *Exp Clin Hep*, 2008; 4(1): OR12–20
47. Jonsson JR, Barrie HD, O'Rourke P i wsp.: Obesity and steatosis influence serum and hepatic inflammatory markers in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2008; 48(1): 80–87
48. Ding WX, Yin XM: Dissection of the multiple mechanisms of TNF-alpha-induced apoptosis in liver injury. *J Cell Mol Med*, 2004; 8(4): 445–54.
49. Wolf D, Hallmann R, Sass G i wsp.: TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in the liver is under the control of TNFR-1-relevance for concanavalin A-induced hepatitis. *J Immunol*, 2001; 166(2): 1300–7
50. Kim SR, Bae YH, Bae SK i wsp.: Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta*, 2008; 1783(5): 886–95
51. Żwirska-Korczała K, Kukla M, Ziółkowski A i wsp.: Association of serum sVCAM-1 concentration with fibrosis stage and inflammatory activity grade in chronic hepatitis C patients. *Exp Clin Hep*, 2006; 2(2): OR60–64
52. Kukla M, Żwirska-Korczała K, Gabriel A i wsp.: sPECAM-1 and sVCAM-1: role in pathogenesis and diagnosis of chronic hepatitis C and association with response to antiviral therapy. *Ther Adv Gastroenterol*, 2009; 2: 79–90
53. Fernandez M, Semela D, Bruix J i wsp.: Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol*, 2009; 50: 604–20
54. Medina J, Arroyo AG, Sanchez-Madrid F i wsp.: Angiogenesis in chronic inflammatory liver disease. *Hepatology*, 2004; 39: 1185–95
55. Kukla M, Gabriel A, Waluga M i wsp.: W. Angiogenesis in chronic viral hepatitis. *Gastroenterol Pol*, 2009; 16(4): 304–9
56. Gabriel A, Kukla M, Wilk M i wsp.: Angiogenesis in chronic hepatitis C is associated with inflammatory activity grade and fibrosis stage. *Pathol Res Pract*, 2009; 205(11): 758–64
57. Amarapurkar AD, Amarapurkar DN, Vibhav S i wsp.: Angiogenesis in chronic liver disease. *Ann Hepatol* 2007; 6(3): 170–73
58. Żwirska-Korczała K, Kukla M, Ziółkowski A i wsp.: Leptin, neopterin and hepatocyte growth factor as markers of fibrosis and inflammatory activity in chronic hepatitis C. *Exp Clin Hep*, 2005; 1(2): OR60–65
59. Salcedo X, Medina J, Sanz-Cameno P i wsp.: The potential of angiogenesis soluble markers in chronic hepatitis C. *Hepatol*, 2005; 42: 696–701
60. Jackson C: Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002; 11: 295–99
61. Hui JM, Sud A, Farrell GC i wsp.: Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. *Gastroenterology*, 2003; 125: 1695–704
62. Romero-Gomez M, Del Mar Vilora M, Andrade RJ i wsp.: Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*, 2005; 128: 636–41
63. Lecube A, Hernandez C, Simo R i wsp.: Glucose abnormalities are an independent risk factor for non-response to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 2007; 102: 2189–95
64. Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ i wsp.: Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. *Hepatology*, 2008; 47: 1856–62
65. Negro F, Sanyal AJ: Hepatitis C virus, steatosis and lipid abnormalities: clinical and pathogenic data. *Liver Int*, 2009; 29(Suppl.2): 26–37
66. Brensmeier C, Heim MH: Insulin resistance in chronic hepatitis C: mechanisms and clinical relevance. *Swiss Med Wkly*, 2009; 139(47–48): 678–84
67. Brensmeier C, Duong FH, Christen V i wsp.: Virus-induced over-expression of protein phosphatase 2A inhibits insulin signalling in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2008; 49: 429–40
68. Aytug S, Reich D, Sapiro LE i wsp.: Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology*, 2003; 38: 1384–92
69. Sun Q, Li L, Li R i wsp.: Overexpression of visfatin/PBEF/Nampt alters whole-body insulin sensitivity and lipid profile in rats. *Ann Med*, 2009; 41(4): 311–20
70. Catalan V, Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A i wsp.: Association of increased Visfatin/PBEF/Nampt circulating concentrations and gene expressions levels in peripheral blood cells with lipid metabolism and fatty liver in human morbid obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010; doi: 10.1016/j.numecd.2009.09.008
71. Bertolani C, Marra F: The role of adipokines in liver fibrosis. *Pathophysiology*, 2008; 15: 91–101
72. Ratziu V, Munteanu M, Charlotte F i wsp.: Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2003; 39: 1049–55
73. Zabel BA, Allen SJ, Kulig P: Chemerin activation by serine proteases of the coagulation fibrinolytic, and inflammatory cascades. *J Biol Chem*, 2005; 280(41): 34661–66
74. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J i wsp.: Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*, 2007; 148(10): 4687–94
75. Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M i wsp.: Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med*, 2003; 198(7): 977–85
76. Moretta A, Marcenaro E, Parolini S i wsp.: NK cells at the interface between innate and adaptive immunity. *Cell Death Differ*, 2008; 15(2): 226–33
77. Yoshimura T, Oppenheim JJ: Chemerin reveals a chimeric nature. *JEM*, 2008; 205(10): 2187–90
78. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG i wsp.: Adipokines and insulin resistance. *Mol Med*, 2008; 14(11–12): 741–51
79. Cash JL, Hart R, Russ A i wsp.: Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23. *JEM*, 2008; 205(4): 767–75

80. Grolaski L: Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem*, 2007; 282(38): 28175–88
81. Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K i wsp.: Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters*, 2008; 582: 573–78
82. Stejskal D, Karpisek M, Hanulova Z i wsp.: Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a Caucasian population – a pilot study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2008; 152(2): 217–21
83. Kukla M, Żwirska-Korczala W, Hartleb M i wsp.: Serum chemerin and vaspin in nonalcoholic fatty liver disease. *Scan J Gastroenterol*, 2010; 45(2): 235–42
84. Kukla M, Żwirska-Korczala K, Gabriel A i wsp.: Chemerin, vaspin and insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*, 2009; doi: 10.1111/j.1365-2893.2009.01224.x
85. Sell H, Laurencikiene J, Taube A i wsp.: Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes*, 2009; 58(12): 2731–40
86. Weigert J, Neumeier M, Wanninger J i wsp.: Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03664.x
87. Bozaoglu K, Segal D, Shields KA i wsp.: Chemerin is associated with metabolic syndrome phenotypes in Mexican-American population. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009; 98(8): 3085–89
88. Kaur J, Adya R, Tan BK i wsp.: Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells: chemerin-induced endothelial angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010; 391(4): 1762–68

