

Wysokie stężenie chemeryny w surowicy pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek

Chemeryna jest niedawno odkrytą adipokiną, białkiem produkowanym przez adipocyty biorącym udział w procesach ich dojrzewania i różnicowania. Ponadto, jest ona regulatorem/modulatorem odpowiedzi immunologicznej, a jej aktywność jest wysoka zwłaszcza w miejscach toczącego się stanu zapalnego. Przewlekły stan zapalny jest cechą charakterystyczną przewlekłej niewydolności nerek. Celem niniejszej pracy była analiza stężenia chemeryny w surowicy chorych z różnym stopniem zaawansowania niewydolności nerek. Badaniami objęto 140 pacjentów: 107 chorych hospitalizowanych z powodu planowego zabiegu implantacji stymulatora serca (w grupie tej było 26 pacjentów z eGFR<60 ml/min/1,73m²) oraz 33 chorych z umiarkowaną i zaawansowaną niewydolnością nerek będących pod opieką specjalistycznej poradni. Stężenie chemeryny w surowicy oznaczono korzystając z komercyjnie dostępnego zestawu ELISA, natomiast pozostałe badane parametry oznaczono z wykorzystaniem rutynowych metod stosowanych w laboratorium analitycznym. Stężenie chemeryny było istotnie wyższe w surowicy chorych z niewydolnością nerek w porównaniu do grupy kontrolnej (p<0.001) i znamienne korelowało ze stężeniem kreatyniny (r=0,67, p<0,001), eGFR (r=-0,71, p<0,001) oraz stężeniem fosforanów (r=0,61, p<0,001) i kwasu moczowego (r=0,31, p<0,001), a także hsCRP (r=0,24, p<0,005). Nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy stężeniem chemeryny, a BMI, czy WHR ani wśród pacjentów z niewydolnością nerek (eGFR<60 ml/min/1,73 m²), ani w całej badanej populacji pacjentów. Praca dowodzi, że stężenie chemeryny w surowicy narasta stopniowo wraz z progresją niewydolności nerek i jest ściśle związane z towarzyszącym tej chorobie przewlekłym stanem zapalnym.

(NEFROL. DIAL. POL. 2013, 17, 49-52)

High serum chemerin concentration in patients with chronic renal failure

Chemerin is a recently discovered adipokine, the protein which is produced by adipocytes and which participates in their maturation and differentiation. Moreover, it is a regulator/modulator of immunological response and its activity is increased particularly in the inflammatory sites. The inflammatory state is a part of chronic renal failure. The aim of the study was to analyze a serum chemerin concentration in patients with different stages of renal failure. 140 patients were included into the study: 107 patients admitted to a hospital for an elective pacemaker implantation (there were 26 patients with eGFR<60 ml/min/1,73m² in this group) and 33 patients from outpatient clinic with moderate and advanced renal failure. Serum chemerin concentration was measured with commercially available ELISA kit and the rest of the studied parameters were evaluated with routine methods used by hospital laboratory. Chemerin concentration was significantly higher in serum of patients with renal failure than in control group (p<0.001) and it correlated with creatinine concentration (r=0.67, p<0.001), eGFR (r=-0.71, p<0.001), phosphorus (r=0.61, p<0.001), uric acid (r=0.31, p<0.001) and also with hsCRP (r=0.24, p<0.005). No significant relationship was observed between serum chemerin concentration and BMI or WHR, both in the group of patients with renal failure (eGFR< 60 ml/min/1,73m²) and in the whole studied patient population. The study indicates that serum chemerin concentration increases gradually along with a renal failure progression and it is related to inflammatory state associated with this disease.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2013, 17, 49-52)

Wstęp

Tkanka tłuszczowa to aktywny narząd wydzielniczy, produkujący szereg substancji o działaniu przede wszystkim auto- i parakrynnym zwanych adipokinami [16]. Niektóre z nich, jak na przykład leptyna, czy adiponektyna są produkowane praktycznie wyłącznie przez adipocyty, ale już na przykład rezystyna czy interleukina-6 są produkowane przez inne składowe tej

tkanki, zwłaszcza monocyty i makrofagi. Jak dowodzą badania, adipokiny biorą czynny udział w procesach dojrzewania i różnicowania adipocytów, przemianach lipidów i węglowodanów, procesach zapalnych i immunologicznych, czy też krzepnięcia i fibrynolizy [7, 15]. Mają one również zdolność oddziaływania na procesy metaboliczne zachodzące w innych tkankach (podwzgórze, mięśnie szkieletowe), przez co są także

Joanna BŁASZAK¹

Marek SZOŁKIEWICZ²

Elżbieta SUCAJTYS²

Marcin KONARZEWSKI³

Julian ŚWIERCZYŃSKI⁴

Bolesław RUTKOWSKI²

¹Oddział Kardiologii Inwazyjnej, Pomorskie Centra Kardiologiczne, Wejherowo
Kierownik:
Dr med. Radosław Targoński

²Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Bolesław Rutkowski

³Oddział Kardiologii, Szpital Miejski w Gdyni
Kierownik:
Lek. med. Paweł Miękus

⁴Katedra i Zakład Biochemii, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Julian Świerczyński

Słowa kluczowe:

- adipokiny
- chemeryna
- niewydolność nerek
- stan zapalny

Key words:

- adipokines
- chemerin
- renal failure
- inflammatory state

Adres do korespondencji:
Prof. dr hab. med. Bolesław Rutkowski
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk
Tel: +48583492505
Adres e-mail: bolo@gumed.edu.pl

postrzegane jako klasyczne hormony.

Adipokina jest także niedawno odkryta chemeryna, 16-kDa białko produkowane w tkance tłuszczowej, wątrobie, łożysku, a w mniejszym stopniu także i w innych tkankach [5,9]. Jest ona ligandem dla receptora CCRL2 (z ang: chemokine receptor like 2), dla receptora GPR1 (z ang: G protein-coupled receptor 1), a zwłaszcza dla receptora serpentynowego CMKLR-1 (z ang: chemokine like receptor-1) i prezentuje ona silne właściwości chemotaktyczne w stosunku do komórek posiadających ten receptor na swojej powierzchni, przede wszystkim makrofagów, plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych i komórek NK [9,24]. Uważa się, że krążąca w osoczu chemeryna w dominującym stopniu występuje w formie nieaktywnej (prochemeryna), a jej proteolityczna aktywacja zachodząca pod wpływem między innymi katepsyny G, karboksypeptydazy, chymazy, tryptazy, elastazy, czy plasminy odbywa się w miejscach toczącego się stanu zapalnego [21,23]. Jej rola nie jest precyzyjnie określona, ale jej udział w dwóch procesach jest bezsporny. Po pierwsze, wydaje się być ona niezbędna w procesie dojrzewania i różnicowania adipocytów. Reguluje adipogenezę i metaboliczną homeostazę w adipocytach [9]. Po drugie, jest ona regulatorem/modulatorem odpowiedzi immunologicznej. Wielokrotnie potwierdzono jej wysokie stężenie w surowicy pacjentów z chorobami przebiegającymi z przewlekłym stanem zapalnym, na przykład w łuszczycy, chorobach wątroby, trzustki, reumatoidalnym zapaleniu stawów, niektórych nowotworach, chorobie Crohn'a czy wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego [1,12,20]. Jej stężenie zwykle pozytywnie koreluje z klasycznymi markerami procesu zapalnego, a większość badaczy podkreśla jej właściwości prozapalne. Niemniej, istnieją prace dowodzące, że chemeryna potrafi oddziaływać także p-zapalnie i stąd coraz powszechniejszą jest teza o modulacyjnej roli chemeryny, nasilającej lub hamującej odpowiedź immunologiczną w zależności od warunków miejscowych i typu komórek biorących czynny udział w reakcji zapalnej [6,17].

Jest faktem bezspornym, że przewlekłej niewydolności nerek towarzyszy utrzymujący się stan zapalny. To właśnie ten przewlekły stan zapalny jest najpewniej jedną z głównych przyczyn gwałtownie postępującej miażdżycy tętnic i rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych. Przypuszcza się, że to właśnie z tego powodu praktycznie nie udaje się wykazać korzyści wynikających ze stosowania statyn u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek, pomimo że zaburzenia lipidowe są u tych pacjentów standardem, a śmiertelność z powodu powikłań miażdżycy bardzo wysoka [8,11]. W pojedynczych pracach dowiedziono wysokiego stężenia chemeryny u chorych rozpoczynających leczenie nerkozastępcze, a także u chorych już poddawanych tej formie leczenia [18,22], czyli w takim stadium zaawansowania choroby nerek, w którym aktywność stanu zapalnego jest już bardzo wysoka. Nie wiadomo, czy chemeryna jest białkiem odgrywającym istotną rolę w rozwoju i utrzymywaniu przewlekłego stanu zapalnego w niewydolności nerek, ale biorąc

pod uwagę naszą dotychczasową wiedzę na jej temat, warto przeanalizować jej zachowanie na różnych stopniach zaawansowania tej choroby.

Material i metody

Na prowadzone badania uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (NKEB-N/35/2010). Każdy pacjent podpisał świadomą zgodę na udział w badaniach. Razem w badaniu wzięło udział 140 pacjentów. Badaniami objęto 107 pacjentów (48 kobiet, 59 mężczyzn, średnia wieku $72,9 \pm 9,9$), bez wcześniej udokumentowanej choroby nerek, którzy zostali przyjęci do Oddziału Kardiologii Szpitala Miejskiego w Gdyni na planowy zabieg implantacji stymulatora serca. W tej grupie było 81 pacjentów bez jawnych cech niewydolności nerek ($eGFR \geq 60$ ml/min/1,73m²) oraz 26 pacjentów z $eGFR < 60$ ml/min/1,73m². Dodatkowo badaniami objęto 33 pacjentów (7 kobiet, 26 mężczyzn, średnia wieku $63,8 \pm 12,9$) z zaawansowaną niewydolnością nerek ($eGFR < 30$ ml/min/1,73m²) będących pod stałą opieką Poradni Nefrologicznej Fresenius Nephrocare w Wejherowie. W tej grupie, przyczyną choroby nerek była cukrzyca (8 pacjentów), pierwotna glomerulopatia (10 pacjentów), wielotorbielowate zwrodnienie nerek (4 pacjentów), stwardnienie kłębuszków nerkowych (2 pacjentów). W 9 przypadkach przyczyna choroby nerek nie była ustalona. Wszystkich pacjentów w godzinach porannych, na czczo zmierzono, wazono, wyliczono BMI (z ang: *Body Mass Index*) i WHR (z ang: *Waist-Hip Ratio*), a następnie pobierano krew na badania. Stężenie kreatyniny, wapnia, fosforanu, kwasu moczowego, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) oznaczano w surowicy na bieżąco z zastosowaniem rutynowych metod stosowanych w Laboratorium Analitycznym Szpitala Miejskiego w Gdyni.

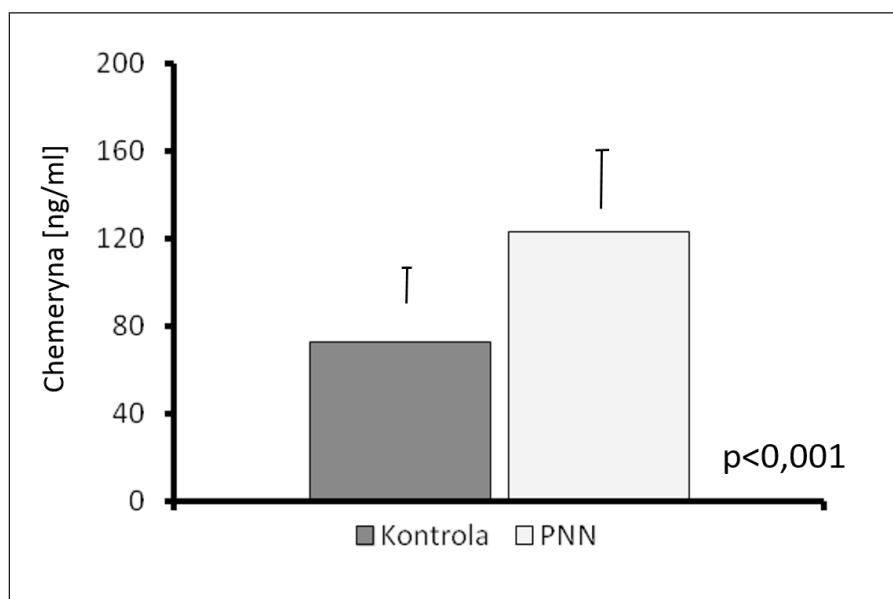
Próbkę surowicy pobraną od wszystkich pacjentów w celu oznaczenia stężenia chemeryny przechowywano do czasu analizy w temperaturze -70°C. eGFR (estimated glomerular filtration rate) wyliczono korzystając z formuły MDRD.

Stężenie chemeryny w surowicy oznaczono korzystając z komercyjnie dostępnego, specyficznego dla chemeryny ludzkiej zestawu ELISA (*Milipore Corporation, MA, USA*) z wykorzystaniem instrukcji podanej przez producenta. W celu wykluczenia wpływu czasu przechowywania zamrożonych próbek na dokonywane pomiary stężenia chemeryny, dokonano testowego pomiaru stężenia chemeryny w próbkach osocza w czasie 1, 3, 6, 9 miesięcy od ich zamrożenia. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy dokonanymi pomiarami.

Analizę statystyczną przeprowadzono korzystając z oprogramowania Microsoft Excel i Statistica. Wyniki przedstawione są jako średnia arytmetyczna \pm odchylenie standardowe. Różnice statystyczne pomiędzy badanymi grupami wykazano w oparciu o test t-studenta, natomiast zależności pomiędzy badanymi parametrami poszukiwano w oparciu o współczynnik korelacji Pearsona. Za różnicę znamioną statystycznie przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

Badanie pokazało, że im bardziej zaawansowana niewydolność nerek, im niższa filtracja kłębuszkowa tym wyższe notuje się stężenia chemeryny. Gdy porównano średnie stężenie chemeryny w grupie pacjentów bez jawnej niewydolności nerek ($eGFR \geq 60$ ml/min/1,73m²) z grupą pacjentów z jawną niewydolnością nerek ($eGFR < 60$ ml/min/1,73 m²) to okazało się, że w tej drugiej grupie stężenie chemeryny jest o 69% wyższe (Rycina 1). Różnica ta jest oczywiście znamioną statystycznie ($p < 0,001$). Jak wynika z przeprowadzonych badań, stężenie chemeryny w surowicy pozytywnie koreluje

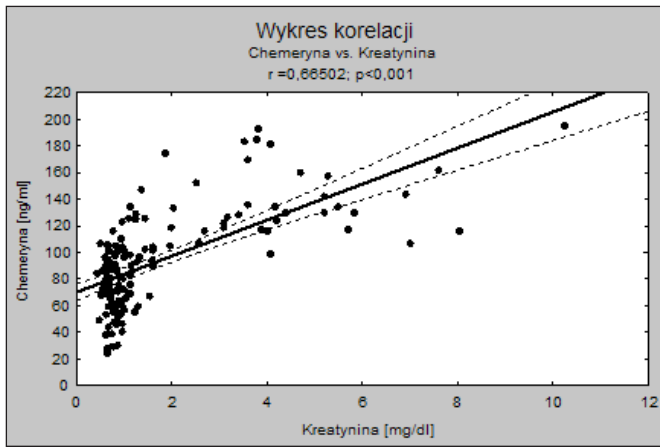


Rycina 1

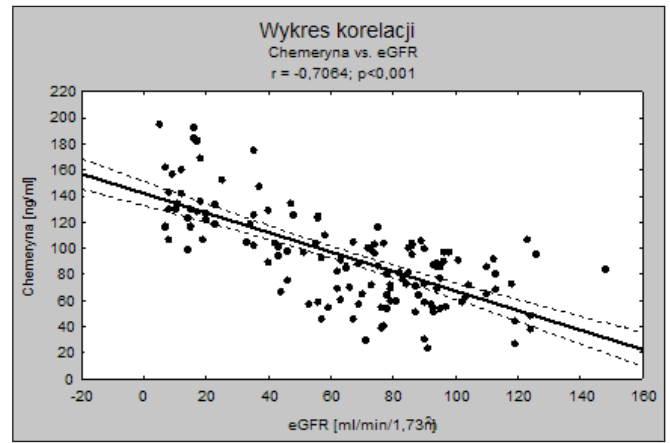
Średnie stężenie chemeryny w surowicy chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN, $eGFR < 60$ ml/min/1,73m²) w porównaniu do grupy kontrolnej (Kontrola, $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73m²).

Mean serum chemerin concentration in patients with chronic renal failure (PNN, $eGFR < 60$ ml/min/1,73m²) in comparison to control group (Kontrola, $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73m²).

A



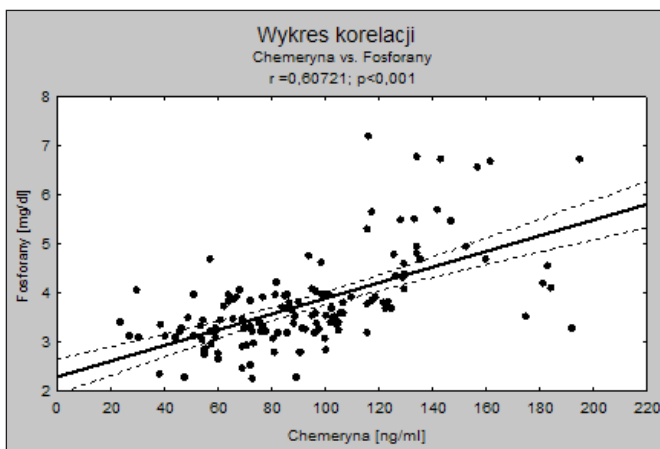
B



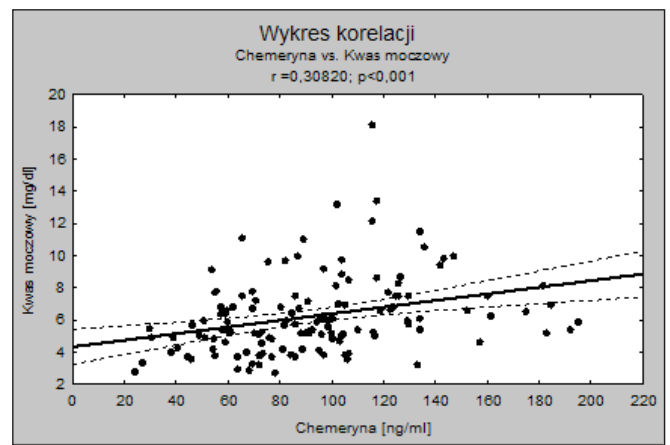
Rycina 2

Wykres zależności pomiędzy stężeniem chemeryny i stężeniem kreatyniny (A) oraz stężeniem chemeryny i eGFR (B) w surowicy badanych pacjentów.
Relationship of serum chemerin concentration with serum creatinine concentration (A) and with eGFR (B) in studied patients.

A

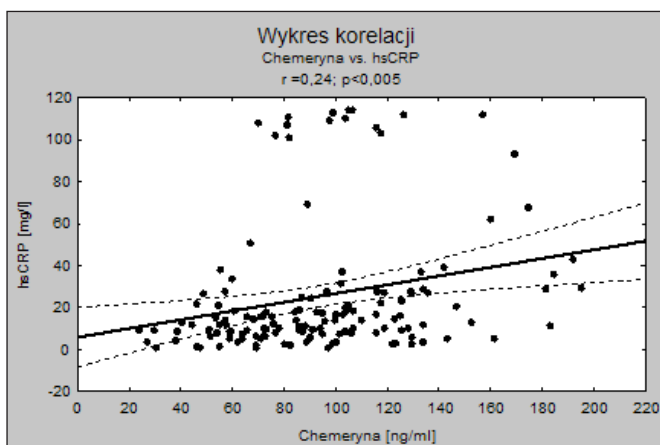


B



Rycina 3

Wykres zależności pomiędzy stężeniem chemeryny i stężeniem fosforanów (A) oraz stężeniem chemeryny i stężeniem kwasu moczowego (B) w surowicy badanych pacjentów.
Relationship of serum chemerin concentration with serum phosphorus concentration (A) and with serum uric acid concentration (B) in studied patients.



Rycina 4

Wykres zależności pomiędzy stężeniem chemeryny i stężeniem hsCRP w surowicy badanych pacjentów.
Relationship of serum chemerin concentration with serum hsCRP concentration in studied patients.

ze stężeniem kreatyniny (Rycina 2A; $r=0,67$, $p<0,001$) i negatywnie z eGFR (Rycina 2B; $r=-0,71$, $p<0,001$). Co więcej, zaobserwowano również pozytywną korelację pomiędzy stężeniem chemeryny, a innymi oznaczonymi parametrami, których stężenie w surowicy pacjentów z niewydolnością nerek zmienia się w sposób typowy, czyli ze stężeniem fosforanów (Rycina 3A; $r=0,61$, $p<0,001$) i stężeniem kwasu moczowego (Rycina 3B; $r=0,31$, $p<0,001$). Pozytywną korelację zaobserwowano także pomiędzy stężeniem chemeryny, a stężeniem hsCRP (Rycina 4; $r=0,24$, $p<0,005$).

Nie wykazano natomiast znamiennej korelacji pomiędzy stężeniem chemeryny, a stężeniem wapnia, a przede wszystkim pomiędzy stężeniem chemeryny, a BMI, czy WHR. I to zarówno w populacji pacjentów z niewydolnością nerek ($eGFR<60$ ml/min/1,73 m²), jak i w całej badanej populacji.

Dyskusja

Wysokie stężenie chemeryny w surowicy chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, a także znamienne statystycznie korelacje pomiędzy stężeniem chemeryny, a stężeniem kreatyniny, czy eGFR potwierdzają, że istnieje ścisła zależność pomiędzy stężeniem chemeryny, a stopniem zaawansowania niewydolności nerek. Można było się takiego wyniku spodziewać, jako że w opublikowanych już pojedynczych pracach dowiedziono wysokiego stężenia chemeryny u chorych rozpoczynających leczenie nerkozastępcze, a także u chorych już poddawanych tej formie leczenia [18,22]. W prezentowanej pracy dowiedliśmy, że stężenie chemeryny narasta stopniowo wraz z pogarszającą się funkcją nerki i nie dotyczy tylko chorych z ciężką niewydolnością tego narządu. Na

tej podstawie można przypuszczać, że jest to raczej wynik spadku filtracji kłębuszkowej i będącego tego efektem upośledzonego wydalania chemeryny z moczem, aniżeli zwiększonej jej produkcji i/lub zmniejszonej jej degradacji. Niemniej, dowodu na to w tej chwili nie ma. Aby taki dowód przeprowadzić należałoby zmierzyć ekspresję genu chemeryny w wątrobie i tkance tłuszczowej (ze względu na etyczne trudności przeprowadzenia takich badań u ludzi byłoby bardzo trudne), jak również oznaczyć stężenie chemeryny w moczu chorych z niewydolnością nerek i porównać z jej stężeniem u osób zdrowych. Nie było to jednak przedmiotem tej pracy. Za tym, że wysokie stężenie chemeryny u chorych z niewydolnością nerek jest wynikiem pogarszającej się funkcji nerek przemawia również fakt, że stężenie tej adipokiny ulega praktycznie normalizacji po przeszczepie nerki [18]. I dzieje się tak, pomimo że po przeszczepie nerki pacjenci bardzo często zaprzestają przyjmowania inhibitorów enzymu konwertującego (ACEi), które hamują aktywację prochemeryny w badaniach *in vitro*, a rozpoczynają przyjmowanie sterydów, które jak dowiedziono zwiększają stężenie chemeryny w surowicy [10,20]. Na tej podstawie można domniemywać, że takie postępowanie mogłoby u chorych po przeszczepie nerki doprowadzić do pewnego wzrostu stężenia chemeryny, a jednak zjawiska tego w tej grupie chorych nie obserwujemy. Oznacza to, że nawet jeżeli przyjmowanie (lub odstawienie) wymienionych leków w jakimś stopniu wpływa na stężenie chemeryny w surowicy, to wpływ ten jest wysoce ograniczony i całkowicie nieporównywalny z wpływem pogarszającej się funkcji wydalniczej nerek.

Chemeryna jest przez większość badaczy postrzegana jako białko prozapalne [13,23]. Jej wysokie stężenie obserwowano w wielu chorobach przebiegających z przewlekłym stanem zapalnym [1,12,20]. Co więcej, w niektórych badaniach obserwowano również znamienne statystycznie korelacje pomiędzy stężeniem chemeryny, a innymi markerami stanu zapalnego, jak TNF- α czy IL-6, a także prozapalnym adipokinami, jak rezystyna [13]. Wyniki uzyskane w niniejszym badaniu podtrzymują tę tezę. Stężenie chemeryny w surowicy chorych z przewlekłą niewydolnością nerek pozytywnie koreluje z hsCRP, co może oczywiście przemawiać za jej aktywnością prozapalną. Jednak nie można zapomnieć, że istnieją także publikacje w których nie dowiedziono zależności pomiędzy jej stężeniem w surowicy, a stężeniem innych markerów stanu zapalnego. Wyniki niektórych prac wskazują wręcz na dominującą w określonych okolicznościach jej aktywność p-zapalną. W badaniach eksperymentalnych obserwowano, że zmniejszenie aktywności chemeryny i/lub ekspresji receptora CMKLR1 prowadziło do ograniczenia nacieku komórek zapalnych i zaostrenia miejscowego procesu zapalnego [3,14]. Oznacza to, że rola chemeryny jako czynnika pro- lub p-zapalnego nie jest jeszcze ustalona i wymaga dalszych badań. Na tym etapie można jednak pokusić się o przypuszczenie, że chemeryna jest raczej czynnikiem modulującym reakcję zapalną

i w zależności od miejscowych warunków, poprzez wpływ na inne komórki i mediatory może ją nasilać lub hamować. Warto też podkreślić, że miejscowa aktywność chemeryny, a być może także i jej efekt pro- lub p-zapalny mogą być zależne od rodzaju powstających w procesie proteolizy jej izoform. Izoformy chemeryny różniące się zaledwie jednym aminokwasem mogą mieć całkowicie odmienną i siłę działania i rolę [21,23]. Dostępne obecnie zestawy do oznaczania chemeryny pozwalają na zmierzenie całkowitego stężenia w surowicy wszystkich jej postaci razem, w tym różnych izoform, a nawet cząsteczek prekursorowych. To w oczywisty sposób wpływa na interpretację uzyskanych wyników.

W prezentowanej pracy nie dowiedziono zależności pomiędzy stężeniem chemeryny, a BMI i WHR, czyli klasycznymi wskaźnikami stosowanymi dla określenia stopnia otyłości. Zależności tej nie obserwowano ani w grupie pacjentów z niewydolnością nerek (eGFR \leq 60 ml/min/1,73m²), a nie w obrębie całej badanej populacji. Jest to wynik zaskakujący, ponieważ większość opublikowanych prac dowodzi istniejącej pozytywnej korelacji pomiędzy chemeryną, a tymi wskaźnikami [2,4]. Co więcej, w piśmiennictwie dostrzegalny jest nie tylko związek pomiędzy stężeniem chemeryny, a klasycznymi wskaźnikami otyłości, ale także jej związek z innymi cechami zespołu metabolicznego [2,13,19]. Jednak w tej pracy takich zależności nie udało się wykazać. Trudno to jednoznacznie wytłumaczyć, bo przecież otyłość także postrzega się jako patologię przebiegającą z uogólnionym, łagodnym stanem zapalnym, w którym chemeryna mogłaby odgrywać pewną rolę. Co więcej, zgodnie z ugruntowaną już wiedzą, chemeryna wydaje się być niezbędną w procesach dojrzewania i różnicowania adipocytów, a tych u osób otyłych jest z założenia więcej. Być może jest to w części wynikiem zbyt wąskiego zakresu BMI badanych pacjentów. Należy jednak pamiętać, że przewlekła niewydolność nerek to specyficzny zespół chorobowy, z przewlekłą utrzymującym się, aktywnym stanem zapalnym mającym olbrzymi wpływ zarówno na przebieg procesów metabolicznych, jak i na aktywność mediatorów stanu zapalnego. Nadal trudno jest nam uwierzyć, że zasadność leczenia statynami pacjentów z niewydolnością nerek i powikłaniami układu sercowo-naczyniowego nie jest tak oczywista, jak pacjentów pozbawionych tej choroby [8,11]. Dlatego też zależności obserwowane w populacji ogólnej wcale nie muszą być obecne u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek.

Piśmiennictwo

1. Adrych K., Stojek M., Smoczyński M. i wsp.: Increased serum chemerin concentration in patients with chronic pancreatitis. *Dig. Liver Dis.* 2012, 44, 393.
2. Bozaoglu K., Bolton K., McMillan J. et al.: Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007, 148, 4687.
3. Cash J.L., Hart R., Russ A. et al.: Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23. *J. Exp. Med.* 2008, 205, 767.
4. Chakaroun R., Raschpichler M., Kloting N. et al.: Effects of weight loss and exercise on chemerin serum concentration and adipose tissue expression in human obesity. *Metabolism* 2012, 61, 706.

5. Chyra A., Gawel K., Cichy J.: Chemeryna – nowy regulator procesów metabolicznych i odpornościowych. *Postępy Biologii Komórki* 2011, 38, 407.
6. Ernst M.C., Sinal C.J.: Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends Endocrinol. Metab.* 2011, 21, 660.
7. Faber D.R., de Groot P.G., Visseren F.L.: Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes. Rev.* 2009, 10, 554.
8. Fellström B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E. et al.: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2009, 360, 1395.
9. Goralski K.B., McCarthy T.C., Hanniman E.A. et al.: Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J. Biol. Chem.* 2007, 282, 28175.
10. John H., Hierer J., Haas O., Forssmann W.G.: Quantification of angiotensin-converting-enzyme-mediated degradation of human chemerin 145-154 in plasma by matrix-assisted laser desorption/ionization-time-of-flight mass spectrometry. *Anal. Biochem.* 2007, 362, 117.
11. Krane V., Winkler K., Drechsler C. et al.: Effect of atorvastatin on inflammation and outcome in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. *Kidney Int.* 2008, 74, 1461.
12. Kukla M., Zwirska-Korcza K., Hartleb M. i wsp.: Serum chemerin and vaspin in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2010, 45, 235.
13. Lehrke M., Becker A., Greif M. et al.: Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *Eur. J. Endocrinol.* 2009, 161, 339.
14. Luangsay S., Wittamer V., Bondue B. et al.: Mouse ChemR23 is expressed in dendritic cell subsets and macrophages, and mediates an anti-inflammatory activity of chemerin in a lung disease model. *J. Immunol.* 2009, 183, 6489.
15. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K.: Adipokines in inflammation and metabolic diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2011, 11, 85.
16. Poulos S.P., Hausman D.B., Hausman G.J.: The development and endocrine functions of adipose tissue. *Moll. Cell. Endocrinol.* 2010, 323, 20.
17. 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, 14, 245.
18. Rutkowski P., Sledzinski T., Zielinska H. et al.: Decrease of serum chemerin concentration in patients with end stage renal disease after successful kidney transplantation. *Regul. Pept.* 2012, 173, 55.
19. Stejskal D., Karpisek M., Hanulova Z., Svestak M.: 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, 217.
20. Weigert J., Obermeier F., Neumeier M. et al.: Circulating levels of chemerin and adiponectin are higher in ulcerative colitis and chemerin is elevated in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2010, 16, 630.
21. Wittamer V., Franssen J.D., Vulcano M. et al.: Specific recruitment of angiotensin-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J. Exp. Med.* 2003, 198, 977.
22. Yamamoto T., Qureshi A.R., Anderstam B. et al.: Clinical importance of an elevated circulating chemerin level in incident dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010, 25, 4017.
23. Zabel B.A., Allen S.J., Kulig P. et al.: Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic and inflammatory cascades. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 34661.
24. Zabel B.A., Silverio A.M., Butcher E.C.: Chemokine-like receptor 1 expression and chemerin-directed chemotaxis distinguish plasmacytoid from myeloid dendritic cells in human blood. *J. Immunol.* 2005, 174, 244.