

# 脂肪因子与急性胰腺炎的相关研究进展

李晨瑞<sup>1,2</sup>, 李笑<sup>1,2</sup>, 刘林勋<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院普通外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年6月21日; 录用日期: 2023年7月16日; 发布日期: 2023年7月21日

## 摘要

脂肪因子是指主要由脂肪细胞分泌的生理活性因子, 通过人体多种组织的糖脂代谢来进行调控反应, 随着人体代谢功能的紊乱而产生相应的变化, 与肥胖、心血管疾病、糖尿病、胰腺炎等代谢性疾病密切相关。但目前就脂肪因子与急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)疾病的相关性机制还没有形成广泛共识, 本文就瘦素(Leptin)、血清抵抗素(Serum Resistin, SR)、脂联素(Adiponectin)、趋化素(Chemerin)、网膜素(Omentin)这几种新型脂肪因子与AP的疾病进展相关性予以综述。

## 关键词

急性胰腺炎, 脂肪因子, 糖脂代谢, 发病机制

# Research Progress of Adipokine and Acute Pancreatitis

Chenrui Li<sup>1,2</sup>, Xiao Li<sup>1,2</sup>, Linxun Liu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of General Surgery, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Jun. 21<sup>st</sup>, 2023; accepted: Jul. 16<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 21<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

Adipokines are physiological active factors secreted mainly by adipocytes. They are regulated by glycolipid metabolism in various tissues of the human body. With the disorder of human metabolic function, corresponding changes are produced, which are closely related to obesity, cardiovascular disease, tumor metabolism, diabetes, pancreatitis and other metabolic diseases. However, there

\*通讯作者。

is currently no broad consensus on the mechanisms associated with pancreatitis (AP) pancreatitis. In this paper, Leptin, Serum Resistin, Adiponectin, Chemerin, Omentin, and several novel adipokines were correlated with the progression of AP.

## Keywords

Acute Pancreatitis, Adipokine, Glycolipid Metabolism, Pathogenesis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

AP 是指因胰酶异常激活对胰腺自身及周围器官产生消化作用而引起的、以胰腺局部炎症反应为主要特征,甚至可导致器官功能障碍的急腹症。AP 作为一种临床常见病,发病率呈逐年增长趋势,目前在世界范围内可达(4.9~73.4)/10 万[1]。对于 AP 的早期诊断与治疗就变得尤为重要,但在临床上对于 AP 的诊断,目前依旧主要依靠病人的症状体征、淀粉酶及影像学等常规检查来作为判断与治疗依据,所以急需寻找一种与 AP 发病机制密切相关又便于检测的方法来准确的评估病情严重程度及预后发展。

脂肪因子是指主要由脂肪细胞分泌的生理活性因子,通过人体多种组织的糖脂代谢来进行调控反应,随着人体代谢功能的紊乱而产生相应的变化[2]。患者 AP 时,由于胰腺的病变坏死将会导致脂肪因子的大量释放,从而使其与 AP 的病情进展密切相关,因此将脂肪因子视作 AP 病情发展的前瞻性因子成为当今研究的热点[3],而在众多脂肪因子中,研究者认为 Leptin、SR、Adiponectin、Chemerin、Omentin 与 AP 的关系最为密切[3] [4] [5],对于诊断 AP 并用以评估其病情严重程度及预后具有重要的临床潜力及价值,本文就这几种脂肪因子与 AP 的相关性进行总结及综述。

## 2. 瘦素与急性胰腺炎

Leptin 最开始是由弗莱德曼于 1994 年从白色脂肪组织分泌物中发现,它的前体是由 146 个氨基酸所组成,由 2 个内含子 3 个外显子且大约由 15000 个碱基对所组成的基因,研究发现其存在于我们的第 7 号染色体长臂上[6]。从 21 世纪以来人们发现 Leptin 这一蛋白激素不仅仅存在于脂肪组织,它还存在于人体的很多组织中,主要是通过调节代谢来抑制脂肪的合成,增加能量的消耗来发挥其重要作用。除了通过参与调节肥胖、心血管、糖尿病等疾病的发病机制外,研究者也开始将更多的目光放在了 Leptin 通过调节氧化还原、胰酶分泌、炎症反应等来发挥作用的病理机制中[7],通过对 Leptin 的研究来进一步探究 AP 的发病机制与病情预测。Leptin 受体至少存在六种亚型,由于位于细胞质结构域的长度不同,可以划分为一种可溶性亚型,一种长亚型以及四种短亚型,其中主要通过 Leptin 受体亚型(OB-Rb)来实现信号转导。对于 OB-Rb 因其具有完整的细胞内结构域,可以允许通过 JAK 和 STAT 信号通路来转导 Leptin 信号。OB-Rb 的水平在代谢紊乱中受到差异调节,因此,它们可以增强或降低 Leptin 敏感性。据报道进食瘦肉甚至厌食症个体血清中的 OB-Rb 水平会显著升高,这表明能量稳态的急性和慢性失调都会影响 OB-Rb 的产生[8]。除了规范的 JAK/STAT 途径外,LEPR 可以激活 ERK 1/2, p38 MAPK, JNK, PKC 和 PI3K/Akt 途径。这种激素与其他调节分子一起,通过诱导厌食因子(作为可卡因-苯丙胺相关转录物)和抑制下丘脑上的产矿石神经肽(作为神经肽 Y)在食欲和体重稳态中起核心作用[9]。

Leptin 可以通过影响胃和胰腺的分泌,促使胰岛素进行释放,从而保护胃粘膜使其不受有害物质的损害与侵袭,并且通过影响胰腺的炎症反应过程,来促使炎症的恢复[10]。对于 Leptin 这一蛋白原性激素在 AP 中的所起重要作用的相关研究更多的证据则来自对于缺乏 Leptin 系统的先天性肥胖小鼠的实验中,研究者发现肥胖的敲除基因小鼠由于本身 Leptin 的缺乏或者由于缺乏受体,缺乏型肥胖小鼠比野生型动物更易发展为危重型的 AP,对于这一观察结果我们可以清楚的看出,Leptin 系统与 AP 的发展及先天免疫防御息息相关,通过 Leptin 高水平表达来起到 AP 时对机体的保护作用,且与 AP 后续病程与预后发展具有同步性,具有极大的预测价值[11]。

### 3. 血清抵抗素与急性胰腺炎

SR 是来源于脂肪的富含半胱氨酸的分泌型肽激素,最早由 Steppan 等人于 2001 年在研究糖尿病相关药物时所发现,其为位于 19 号染色体上分子量为 12.5 Kda 的多肽因子[12],目前的研究主要认为它是一种新的特殊炎症因子。同时,SR 可以通过促使肝脏糖异生来间接发挥降糖作用。此外,有相关研究指出,抵抗素以 PCSK9 (前蛋白转化酶枯草溶菌素)依赖性方式来降低人肝细胞中 LDL 受体(LDLR)的表达来降低血脂代谢和心血管疾病[13]。但目前关于 SR 的相关研究主要集中于小鼠实验,与在人类体内表达与发挥作用还是有相当大的差异,相比小鼠在人体内更多的是由于炎症刺激而发挥相应作用。SR 的浓度与多种因素相关,可以受到年龄、糖脂代谢、甲状腺激素等多种因素的调节与控制。

相关研究者通过乙醇中毒和烧伤小鼠模型定量了胃肠道激素血清水平,发现小鼠 SR 发生了显著变化,并且同时伴随着血糖浓度的逐步增高,这些变化可能归因于潜在的胰腺功能障碍[14]。通过研究胰腺 INS-1E $\beta$  和 InR-G9 $\alpha$  细胞系以及分离的大鼠胰岛中 SR 对胰岛素和胰高血糖素分泌的调节,发现 SR 与胰高血糖素在胰腺  $\alpha$  细胞中共同定位,SR 可以通过浓度的改变来减少  $\beta$  细胞系和胰岛素分泌,并根据葡萄糖浓度增加或减少  $\alpha$  细胞系和分离胰岛的胰高血糖素分泌[15]。Yunus 等研究发现 SR 比起 C 反应蛋白及白细胞等炎性指标更能有效的预测患者胰腺的坏死趋势,尤其是对于患者第三天的 SR 水平来说更为显著[16]。但也有相关研究者提出不同意见,Anupm 等人就通过前瞻性研究 SR 与轻中度患者相关性基线,指出轻度、中度和重度 AP 的 SR 值并没有显著差异(分别为  $1.08 \pm 0.67$  ng/mL、 $1.52 \pm 2.89$  ng/mL 和  $1.24 \pm 1.72$  ng/mL,  $p = 0.802$ ),得到对于不同的病情 SR 水平差异并没有统计学意义[17],综上,对于 SR 与 AP 严重程度的相关性,还需要通过进一步的研究来证明其临床意义。

### 4. 脂联素与急性胰腺炎

Adiponectin 是主要由白色脂肪组织分泌的一种具有抗炎作用的脂肪因子,最开始是由 Scherer 在 1995 年小鼠脂肪细胞中发现,由 244 个氨基酸所组成的分子量为 30 kda 的蛋白质,又被称为脂肪补体相关蛋白 30 (Acrp30) [18],通过调节葡萄糖及脂肪酸的代谢来发挥作用。Adiponectin 通过三种已知的受体 AdipoR1, AdipoR2 和 T-钙粘蛋白介导其生物学功能,这些受体分布在全身来发挥抗炎、抗糖尿病乃至抗癌的作用[19]。Adiponectin 通过不同的信号途径来表达不同的生化作用:1) 腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)信号通路,这一类通路主要是通过 AdipoR1 上调了 AMPK 和 GSK-3 $\beta$  的磷酸化,被选择性 AMPK 抑制剂化合物 C 和选择性 Trx 抑制剂 PX-12 消除[20];2) p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)途径;3) 过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR- $\alpha$ )途径。Adipo R1 主要是通过 AMPK 途径,而 Adipo R2 主要是通过 PPAR- $\alpha$  途径发挥作用,两者共同协调从而达到抑制糖异生、促进脂肪酸氧化以及改善糖尿病,保护胰腺作用。

有研究通过对胰岛素抵抗稳态模型评估发现,低水平的 Adiponectin 和较高的内脏脂肪量组合可能不仅会影响胰岛素抵抗,还可能导致  $\beta$  细胞功能障碍,以此介导全身胰岛素敏感性和葡萄糖稳态[21]。通过

腹膜内注射链脲素和高脂肪饮食产生糖尿病小鼠，静脉注射表达慢病毒产生高表达的 Adiponectin，发现小鼠血浆甘油三酯和葡萄糖水平明显降低，总胆固醇未明显改变，同时抑制胰腺  $\beta$  细胞中的内在和外在凋亡途径[22]。有研究者通过定量患有糖尿病的实验犬的 Adiponectin 水平及胰腺  $\beta$  细胞功能，发现 Adiponectin 缺乏更容易导致胰腺功能的损伤[23]，关于 Adiponectin 在人体内不同浓度的胰腺功能保护作用机制，还需要进一步纵向研究。

## 5. 趋化素与急性胰腺炎

最早在 1996 Gantz 等便提出了一种与 G 蛋白耦联受体的构成结构非常相似的孤儿受体，并且将其称为趋化因子样受体 1 [24]。随后 1997 年 Nagpal 在对银屑病治疗过程中提出一种受他扎罗汀调控其相关产物表达的基因，并将其命名为他扎罗汀诱导基因 2 (TIG2) [25]。在 2003 年，Wittamer 等人在卵巢癌患者的腹腔积液中分离出一种新的趋化样因子，由于同时具备跨膜趋化因子样受体 1 配体及扎罗汀诱导基因 2 表达，遂将其命名为 Chemerin [26]。直到 2007 年，Bozaoglu 等人发现 Chemerin 可以调节相关脂肪细胞的分泌与表达，才将 Chemerin 正式确认为一种脂肪因子[27]。Chemerin 的非活性前体是一个含有 163 个氨基酸残基的 18 kda 的蛋白质，经过细胞外蛋白酶切除末端的部分氨基酸产生活性[28]。

Chemerin 作为一种有效的化学诱导剂，从骨髓中募集细胞并诱导免疫细胞(如巨噬细胞和自然杀伤细胞)向炎症部位迁移。在人体内，Chemerin 可以通过调节脂肪细胞分化与脂肪细胞基因的表达，例如葡萄糖转运蛋白-4，Adiponectin 和 Leptin，这些基因参与葡萄糖和脂质稳态。Chemerin 既可以通过胰岛素抵抗来使体内表达高水平的血糖，从而通过引起自由基的增加、氧化应激反应和内皮细胞功能障碍，来产生胰岛及血管的损伤。而另一方面，Chemerin 也通过影响脂肪细胞的脂质代谢参与炎症反应从而影响血糖的改变[29]。Chemerin 化学蛋白已经被证明为可以促进炎症反应，在血液中的水平与炎症反应，肥胖和胰岛素抵抗程度呈密切正相关[30]，Chemerin 已被证明会加重炎症反应，但也有研究表明其具有一定的抗炎作用。Jolanta 等人通过用青蒿素诱导 Wistar 大鼠产生 AP 之前给予大鼠 Chemerin，结果发现给予过 Chemerin 的大鼠显著降低了 AP 的组织学表现，同时降低了血清淀粉酶活性和 TNF $\alpha$  浓度，考虑这可能是由于抑制了胰腺细胞中的促炎信号传导所致[31]。目前研究者常将 Chemerin 视作促炎因子，认为可导致 AP 病情的进一步发展，可通过监测在体内浓度变化来起到类似白介素预测效应，对于其抗炎效应还存在争议。

## 6. 网膜素与急性胰腺炎

Omentin 是指位于 Iq22-q23，由 313 个氨基酸分子组成的分子量为 40kda 的多肽，最早是 2003 年由 Yang RZ 等人在进行人类脂肪组织 cDNA 库的基因表达测序时发现的一个在网膜高度表达的蛋白激素，其在人体不同脂肪细胞表达差异极大，由于主要在网膜脂肪细胞内表达，便将这个新型的脂肪因子命名为 Omentin [32]。研究者认为 Omentin 主要有两种亚型，分别为 Omentin-1 与 Omentin-2，在人体血浆之中主要是 Omentin-1 通过抗炎、胰岛素抵抗、能量调控、糖脂调控、免疫调节等生物调控来存在并发挥作用[33]，而 Omentin-2 则通过在小肠细胞中高度表达，然后分泌入小肠肠腔来发挥作用[34]。Akt 是指第二信使丝/苏氨酸蛋白激酶，可以通过增强 Akt 磷酸化而来促进胰岛素的活性，进而增强胰岛素敏感性，使其在糖脂代谢中发挥重要作用。经研究 Omentin 可以增强胰岛素刺激下葡萄糖的转运，并能促进 Akt 磷酸化来提高转化[35]。另外 Omentin 促进胰岛素介导的葡萄糖摄取增加，但其自身并不会引起葡萄糖的摄取，也提示 Omentin 具有使胰岛素敏感性增加的作用。

SitM 等人通过大鼠在 AP 不同时期及假性胰腺炎对照实验得出，Omentin-1 在慢性胰腺炎小鼠体内水平较 AP 更高，而 AP 较假性胰腺炎对照组小鼠更高，考虑原因可能与 Omentin-1 能有效降低 c-反应蛋白

(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )和核因子 NF- $\kappa$ B 的表达抗炎作用相关, 通过 Omentin 水平的升高改善了胰岛素抵抗, 导致体内葡萄糖水平显著降低, 以此有利于代谢调节, 从而起到一个有效抗炎保护作用[35]。

脂肪因子可在 AP 时, 胰腺病变坏死而使其周围脂肪组织大量释放入血, 无疑更有利于成为 AP 病情严重程度及预后的标志物[36], 且具有易于检测、灵敏度高, 耗时短等独特优势。就目前来说, 脂肪因子与 AP 病情发展机制相关性仍然没有明确, 还需要通过进一步深入探索两者之间联系, 使其早日成为临床关于 AP 病情发展的前瞻指标物。

## 参考文献

- [1] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021) [J]. 中华外科杂志, 2021, 59(7): 578-587.
- [2] Kumari, R., Kumar, S. and Kant, R. (2019) An Update on Metabolic Syndrome: Metabolic Risk Markers and Adipokines in the Development of Metabolic Syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **13**, 2409-2417. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.06.005>
- [3] Karpavicius, A., Dambrauskas, Z. and Gradauskas, A. (2016) The Clinical Value of Adipokines in Predicting the Severity and Outcome of Acute Pancreatitis. *BMC Gastroenterology*, **16**, Article No. 99. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.06.005>
- [4] Adiyaman, S.C., Ozer, M. and Saydam, B.O. (2020) The Role of Adiponectin in Maintaining Metabolic Homeostasis. *Current Diabetes Reviews*, **16**, 95-103. <https://doi.org/10.2174/1573399815666190702155733>
- [5] Wos-Wroniewicz, E., Caban, M. and Malecka-Panas, E. (2020) Role of Adipokines in the Assessment of Severity and Predicting the Clinical Course of Acute Pancreatitis. *Journal of Physiology and Pharmacology*, **71**, 605-614.
- [6] Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. and Friedman, J.M. (1995) Positional Cloning of the Mouse Obese Gene and Its Human Homologue. *Nature*, **374**, 479-479. <https://doi.org/10.1038/374479a0>
- [7] Francisco, V., Pino, J., Campos-Cabaleiro, V., et al. (2018) Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. *Frontiers in Physiology*, **9**, Article 640. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00640>
- [8] Villasis-Keever, M.A., Zurita-Cruz, J.N., Serret-Montoya, J., et al. (2022) Leptin Receptor and Prolactin in Pubertal Disorders and Chronic Kidney Disease. *Pediatrics International*, **64**, e15183. <https://doi.org/10.1111/ped.15183>
- [9] Zhou, Y. and Rui, L. (2013) Leptin Signaling and Leptin Resistance. *Frontiers of Medicine*, **7**, 207-222. <https://doi.org/10.1007/s11684-013-0263-5>
- [10] Konturek, P.C., Konturek, S.J., Brzozowski, T., Jaworek, J. and Hahn, E.G. (2001) Role of Leptin in the Stomach and the Pancreas. *Journal of Physiology*, **95**, 345-354. [https://doi.org/10.1016/S0928-4257\(01\)00047-X](https://doi.org/10.1016/S0928-4257(01)00047-X)
- [11] Zyromski, N.J., Mathur, A. and Pitt, H.A. (2008) A Murine Model of Obesity Implicates the Adipokine Milieu in the Pathogenesis of Severe Acute Pancreatitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **295**, G552-G558. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90278.2008>
- [12] Steppan, C.M., Bailey, S.T., Bhat, S., et al. (2001) The Hormone Resistin Links Obesity to Diabetes. *Nature*, **409**, 307-312. <https://doi.org/10.1038/35053000>
- [13] Su, X. and Peng, D. (2020) Adipokines as Novel Biomarkers of Cardio-Metabolic Disorders. *Clinica Chimica Acta*, **507**, 31-38. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.009>
- [14] Juan-Pablo, I., Shults, J.A. and Curtis, B.J. (2019) Alcohol Intoxication and the Postburn Gastrointestinal Hormonal Response. *Journal of Burn Care & Research*, **40**, 785-791.
- [15] Sassek, M., Pruszyńska-Oszmalek, E., Kołodziejcki, P.A., et al. (2016) Resistin Is Produced by Rat Pancreatic Islets and Regulates Insulin and Glucagon *In Vitro* Secretion. *Islets*, **8**, 177-185. <https://doi.org/10.1080/19382014.2016.1251538>
- [16] Kibar, Y.İ., Albayrak, F., Arabul, M., Dursun, H., Albayrak, Y. and Ozturk, Y. (2016) Resistin: New Serum Marker for Predicting Severity of Acute Pancreatitis. *Journal of International Medical Research*, **44**, 328-337. <https://doi.org/10.1177/0300060515605428>
- [17] Singh, A., Dawra, S., Rana, S., et al. (2021) Can Serum Resistin Predict Severity of Acute Pancreatitis? *Biomarkers*, **26**, 31-37. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2020.1841295>
- [18] Scherer, P.E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G. and Lodish, H.F. (1995) A Novel Serum Protein Similar to C1q, Produced Exclusively in Adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, **270**, 26746-26749. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.45.26746>
- [19] Parida, S., Siddharth, S. and Sharma, D. (2019) Adiponectin, Obesity and Cancer: Clash of the Bigwigs in Health and

- Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 2519. <https://doi.org/10.3390/ijms20102519>
- [20] Liu, H. (2020) Adiponectin Peptide Alleviates Oxidative Stress and NLRP3 Inflammasome Activation after Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury by Regulating AMPK/GSK-3 $\beta$ . *Experimental Neurology*, **329**, Article ID: 113302. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113302>
- [21] Moon, H.U., Ha, K.H., Han, S.J., Kim, H.J. and Kim, D.J. (2019) The Association of Adiponectin and Visceral Fat with Insulin Resistance and  $\beta$ -Cell Dysfunction. *Journal of Korean Medical Science*, **34**, e7. <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e7>
- [22] Jian, L., Su, Y.X. and Deng, H.C. (2013) Adiponectin-Induced Inhibition of Intrinsic and Extrinsic Apoptotic Pathways Protects Pancreatic  $\beta$ -Cells Against Apoptosis. *Hormone & Metabolic Research*, **45**, 561-566. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1341500>
- [23] Kim, H., Kang, J., Jung, D., Kang, B.-T., Chang, D. and Yang, M.-P. (2021) A Preliminary Evaluation of the Circulating Leptin/Adiponectin Ratio in Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism and Concurrent Diabetes Mellitus. *Domestic Animal Endocrinology*, **74**, Article ID: 106506. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2020.106506>
- [24] Gantz, I., Konda, Y., Yang, Y.K., Miller, D.E., Dierick, H.A. and Yamada, T. (1996) Molecular Cloning of a Novel Receptor (CMKLR1) with Homology to the Chemotactic Factor Receptors. *Cytogenetic & Genome Research*, **74**, 286-290. <https://doi.org/10.1159/000134436>
- [25] Nagpal, S., Patel, S., Jacobe, H., et al. (1997) Tazarotene-Induced Gene 2 (TIG2), a Novel Retinoid-Responsive Gene in Skin. *Journal of Investigative Dermatology*, **109**, 91-95. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12276660>
- [26] Wittamer, V., Franssen, J.D., Vulcano, M., et al. (2003) Specific Recruitment of Antigen-Presenting Cells by Chemerin, a Novel Processed Ligand from Human Inflammatory Fluids. *Journal of Experimental Medicine*, **198**, 977-985. <https://doi.org/10.1084/jem.20030382>
- [27] Bozaoglu, K., Bolton, K., McMillan, J., Zimmet, P., Jowett, J., Collier, G., Walder, K. and Segal, D. (2007) Chemerin Is a Novel Adipokine Associated with Obesity and Metabolic Syndrome. *Endocrinology*, **148**, 4687-4694. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0175>
- [28] Zabel, B.A., Allen, S.J., Kulig, P., et al. (2005) Chemerin Activation by Serine Proteases of the Coagulation, Fibrinolytic, and Inflammatory Cascades. *Journal of Biological Chemistry*, **280**, 34661-34666. <https://doi.org/10.1074/jbc.M504868200>
- [29] İnci, S., Aksan, G. and Doğan, P. (2016) Chemerin as an Independent Predictor of Cardiovascular Event Risk. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, **7**, 57-68. <https://doi.org/10.1177/2042018816629894>
- [30] Banas, M., Zegar, A., Kwitniewski, M., et al. (2015) The Expression and Regulation of Chemerin in the Epidermis. B. Ryffel. *PLOS ONE*, **10**, e0117830. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117830>
- [31] Jaworek, J., Szklarczyk, J. and Kot, M. (2019) Chemerin Alleviates Acute Pancreatitis in the Rat thorough Modulation of NF- $\kappa$ B Signal. *Pancreatology*, **19**, 401-408. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.02.005>
- [32] Yang, R.Z., Lee, M.J., Hu, H., et al. (2006) Identification of Omentin as a Novel Depot-Specific Adipokine in Human Adipose Tissue: Possible Role in Modulating Insulin Action. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **290**, 1253-1261. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00572.2004>
- [33] Watanabe, T., Watanabe-Kominato, K., Takahashi, Y., Kojima, M. and Watanabe, R. (2017) Adipose Tissue-Derived Omentin-1 Function and Regulation. *Comprehensive Physiology*, **7**, 765-781. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160043>
- [34] Menzel, J., et al. (2016) Omentin-1 and Risk of Myocardial Infarction and Stroke: Results from the EPIC-Potsdam Cohort Study. *Atherosclerosis*, **251**, 415-421. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.003>
- [35] Sit, M., Aktas, G., Yilmaz, E.E., Alcelik, A., Terzi, E.H. and Tosun, M. (2014) Effects of the Inflammatory Response on Serum Omentin Levels in Early Acute and Chronic Pancreatitis. *Clinical Therapeutics*, **165**, e148-e152.
- [36] Karpavicius, A., Dambrauskas, Z. and Sileikis, A. (2012) Value of Adipokines in Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: Comprehensive Review. *World Journal of Gastroenterology*, **18**, 6620-6627. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i45.6620>