

KEMERİN

Nurçin KÜÇÜK KENT

ÖZET

Modern hayat tarzı, teknolojiye paralel olarak değişen yemek alışkanlıkları ve her geçen gün daha sık maruz kalınan stres koşulları aşırı kilo artışı, insülin rezistansı, hipertansiyon, Tip 2 diyabet gibi hastalıklara yakalanma riskini arttırmaktadır. Adipoz doku yağ depolama görevi yanında birçok hastalıkla ilişkili olduğu bilinen adipokinlerin sentez ve salgılanmasından sorumlu endokrin bir organdır. Yakın zamanda adipoz dokudan salınan bir adipokin çeşidi olduğu tespit edilen kemerin başta kemoatraktant fonksiyonu olmak üzere; adipogenezis, anjiogenezis ve glukoz homeostazı gibi birçok metabolik olayla ilişki bir proteindir. Adipoz dokudan inaktif formda salınan kemerin aktif olduğu fonksiyonel formlarına çeşitli proteazlarla karboksil terminalindeki aminoasitlerin uzaklaştırılmasıyla dönüşebilir. Kemerin seviyesinin inflamasyon, diyabet, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklı bireylerde sağlıklı kişilere göre daha yüksek olması gelecekte bu hastalıkların ön belirteci olarak teşhis ve kontrolünde yeni bir teröpatik yaklaşım sağlayabileceği savunulmaktadır.

Bu derlemenin amacı farklı metabolik yollarda önemli düzenleyici roller üstlenen kemerinin yapısı, görevleri ve hastalıklarla ilişkisinden bahsetmektir.

Anahtar Kelimeler: Adipokinler, Kemoatraktant, Kemerin, Kemokin Benzeri Reseptör-1

¹Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Yardımcı Doçent Doktor

İletişim/Corresponding Author: Nurçin KÜÇÜK KENT

Tel: 0456 233 10 00 **e-posta:** nurcinkucuk@gumushane.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 12.12.2013

Kabul Tarihi / Accepted : 03.07.2015

CHEMERIN

ABSTRACT

Modern life style, food habits which changing technology in paralel and with each passing day more frequent exposed to stress conditions increases the risk of diseases such as high weight gain, insulin resistance, hypertension, Type 2 diabetes. Adipose tissue is an endocrine organ, which is responsible for the function of fat storage and, also the synthesis and secretion of adipokines that is known the relation with many diseases. Chemerin is a protein, has been recently determined that a kind of adipokine and secreted by the adipose tissue and has the main function of chemoattractant and is associated with a lot of metabolic pathways including adipogenezis, angiogenesis and glucose homeostasis. Chemerin, is secreted by inactive forms from adipose tissue, may be turned to active functional forms with the removal of the carboxyl terminal amino acids by a variety of proteases. In a result, the people with inflammation, diabetes, metabolic syndrome, cardiovascular disease may have higher the level of chemerin comparing to the healthy people, in the future is suggest that may provide a new therapeutic approach for the diagnosis and control as predictors of these disease.

To aim of this review is shown that the structure and the function of chemerin, which has important regulator roles on different metabolic pathways and to explain the relation with diseases.

Keywords: Adipokines, Chemoattractant, Chemerin, Chemokin-Like Receptor-1

GİRİŞ

Hayat şartlarının gün geçtikçe daha çok modernleşmesi beraberinde maalesef daha fazla ve yağlı yemek öğünlerinden oluşan hareketsiz bir yaşam tarzı ve diğer yandan stresin hakim olduğu koşullar aşırı kilo artışıyla beraber obezite, insülin rezistansı, hipertansiyon gibi birçok hastalığın oluşumunu tetiklenmekte ve yakalanma riskini de arttırmaktadır (1,2).

Adipoz doku, beyaz ve kahverengi adipoz dokularından oluşan endokrin fonksiyonlu bir organdır. Kahverengi adipoz doku çok sayıda lipid damlacığı içeren multioküler hücrelerden oluşarak bol miktarda mitokondri taşıdığından çıplak gözle bakıldığında kahverengi olarak görünür (3). Termoregülasyonda görev alan bu doku erişkinlerde genelde çok az olması özelliği ile beyaz yağ dokusundan ayrılır (4). Beyaz adipoz dokusu ise; içeriğinin yaklaşık yarısını adipositler ve diğer yarısını ise makrofajlar, preadipositler, endotel, epitelyum hücreleri oluşturur (4,5). Beyaz adipoz dokusu lipidleri triaçilgliserol olarak depolamak yanında; endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonlar üstlenerek birçok doku ile fonksiyonel ve yapısal iş birliği halinde metabolik yollarda düzenleyici “adipositokinler, adipokinler” olarak adlandırılan biyoaktif peptidlerin salınımını gerçekleştirir (5-7).

1994 yılında adipoz dokuda ekspreslenen ve salınan ilk adipokin çeşidi: leptin ve sonrasında açilasyonu uyarıcı protein, adiponektin, apelin ve rezistin vb. birçok adipokinin keşfi metabolizmada adipokinlerin enerji dengesinden insülin duyarlılığı, anjiyogenezis, kan basıncı, lipid metabolizması ve inflamasyona kadar sağlık açısından çoklu ve karmaşık olaylarda önemli rollere sahip olabileceğini gösterdi (6). Adipokinlerin yapısı ve görevleri araştırıldıkça da birçok metabolik olayda düzenleyici roller üstlenmeleri hastalıkların tedavisinde teröpatik bir avantaj sağlayıp sağlamayacakları tartışmasını gündeme getirmektedir.

Tablo (1)' de adipoz dokudan salınan başlıca adipokin çeşitleri, sentez yerleri ve ilişkili olabilecekleri hastalıklar özetlenmektedir.

Tablo:1 Adipoz Doku'dan Salınan Başlıca Adipokin Üyeleri (2-22).

Adipokin İsmi	Sentez Yeri*	Özelliği	İlişkili Olabileceği Hastalıklar**
Adiponektin	AD, D	Kompleman Benzeri Faktör	O, D, M, K
Adipsin	AD, D	Kompleman Benzeri Faktör	O, D, M
Anjiotensinojen	AD, D	Vazoaktif Faktör	O, İ, K
Apelin	AD, D	Adipositokin	M, K
ASP	AD	Kompleman Benzeri Faktör	O, İ, D, M, K
Haptogloblin	AD, D	Akut Faz Proteini	O, İ, D, K
IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10	AD, D	Sitokinler	O, İ, D
Kemerin	AD, D	Kemokin	O, İ, M, K
Leptin	AD, D	Adipositokin	O, İ, D, M, K
Lcn-2	AD, D	Akut Faz Proteini	İ, O, D, M, K
MCP-1	AD, D	Kemokin	O, İ, D, K
Omentin	AD	Adipositokin	D, M, K
PAI-1	AD, D	Akut Faz Proteini	O, İ, M, K
Rezistin	AD, D	Adipositokin	İ, D, M, K
SAA	AD, D	Akut Faz Proteini	O, İ, D
Vaspin	AD, D	Adipositokin	O, M, D
TNF- α	AD, D	Sitokin	O, İ, D
VEGF	AD, D	Büyüme Faktörü	O, İ, K
Visfatin	AD, D	Büyüme Faktörü	İ, D, M, K

*AD: Sadece Adipoz Doku, D: Diğer Dokular,**O: Obezite, M: Metabolik Sendrom, K: Kardiyovasküler Hastalıklar, D: Tip 2 Diyabet, İ: İnflamasyon, ASP: Açılışını Uyarıcı Protein, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10: İnterlökinler, MCP-1: Monosit Kemoatraktant Protein-1, Lcn2: Lipokalin-2, PAI-1: Plazminojen Aktivitör/İnhibitör-1, SAA: Serum Amiloid A, TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü- α , Vaspin: Viseral Adipoz Doku Türevli Serpin, VEGF: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü

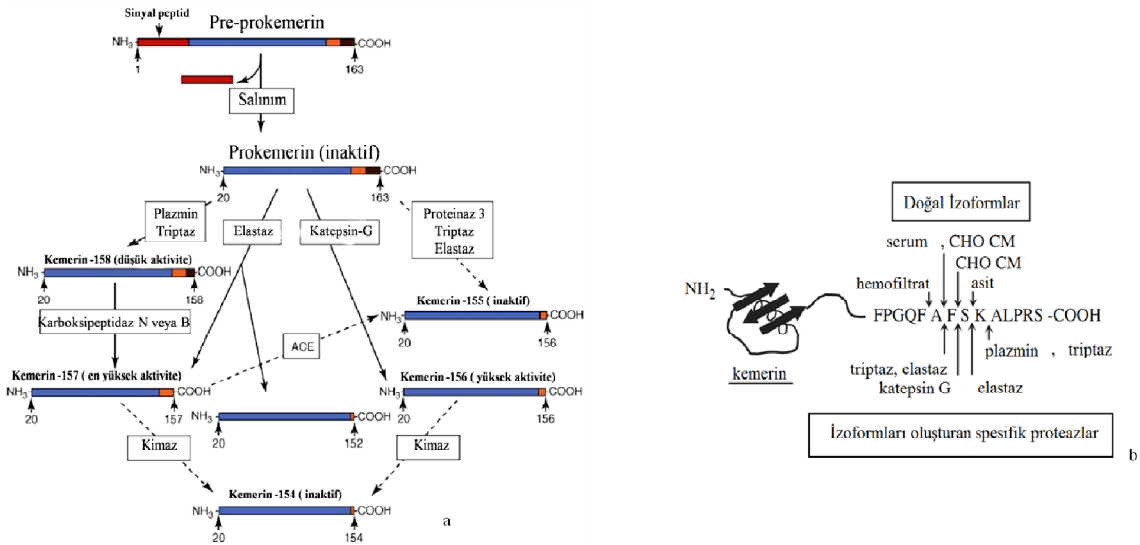
I. KEMERİNİN KEŞFİ

Kemerin, diğer isimleriyle; Retinoid Asit Reseptör Cevabı 2 (RARRES2) veya Tazaroten İndüklenmiş Gen 2 Proteini (TIG2) ilk defa 1998 yılında Samson ve ark. tarafından deride gen düzeyinde tespit edilse de bir adipokin olarak ve kemerin ismiyle anılması daha yakın zamanda 2007 yılında gerçekleşti (11, 23-26). Günümüzde kemerin kemokin-benzeri reseptör-1 (CMKLR1, ChemR23, DEZ, ChemerinR) proteinin bir ligandı olarak ve vaspin,

omentin-1 lipokalin-2 adipokinlerinin de yer aldığı yeni keşfedilen adipokin grupları arasında tanımlanmaktadır (26-30).

II. KEMERİNİN YAPISI ve SENTEZİ

Kemerin, 18 kDa'luk 163 aminoasitlik preprokemerin öncül formunda sentezlenir ve inaktif/az aktif prokemerin formunda salınır (11,28,31). Yapısında statin benzeri katlanma domaini bulunur (23). Prokemerin formundan 157 aminoasitlik 16 kDa'luk aktif kemerin formuna dönüşümü ise karboksil terminalindeki peptid kısımlarının proteazlar vasıtasıyla uzaklaştırılmasıyla sağlanır (31,32). Olgun adipositler veya aktive olmuş nötrofiller, koagulyasyon ve fibrolitik proteazlar kemerinin karboksil terminalini direk veya kademeli olarak proteolitik yıkıma uğratarak farklı fonksiyonlara sahip 157 veya 156 aminoasitlik aktif izoformlara dönüşümünü sağlar (11,30,32). Kemerinin bu aktif formları reseptörlerine karşı tam bir agonist özellik taşır (11). Ancak kimaz enzimi ile 154 aminoasitlik forma dönüştürüldüğünde inaktif hale gelebilir. *In vitro* çalışmalarda prokemerinden katepsin G'nin 7 aminoasiti, elastazın 6, 8 veya 11 aminoasiti, plazminin 5 aminoasiti ve triptazın ise; 5 veya 8 aminoasiti uzaklaştırdığı gözlemlendi (11,23). Kemerinin izole edildiği yere göre örneğin; insan asit sıvısında 6, serumda 8 ve hemofiltratta 9 adet karboksil terminal aminoasitinin uzaklaştırılmasıyla farklı alanlarda ayrı fonksiyonel özelliği sahip kemerin izoformları oluşmaktadır (11,30). Şekil (1) 'de kemerinin (a) inaktif formdan aktif formlara dönüşümü ile (b) izoformları oluşturan spesifik proteazlar ve kesim bölgeleri gösterilmektedir.



ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim, CHO CM: Çin hamsteri ovaryum hücre serisi içeriğindeki medyayı simgelemektedir.

Şekil 1: Kemerinin Aktif ve İnaktif Formlarının Sentezi a (11), b (23)

Kemerinin yüksek oranda ekspreslendiği yerler: I) adipositler ve II) hepatositlerdir (31,32). Ekspreslendiği diğer hücre tipleri ise: III) epitelyum hücreleri, IV) fibroblastlar, V) kondrositler ve düşük miktarda VI) osteoblastlardır (30,33).

Kemerin metabolik olaylarda üç farklı reseptör: kemokin benzeri reseptör -1 (CMKLR1/Chem23/ChemerinR), kemokin (C-C motif) benzeri reseptör-2 (CCRL2) ve orphan G protein bağımlı reseptör-1 (GPR1) ile ilişkilidir (34,35). Tablo (2)' de kemerin reseptörleri konusu özetlenmektedir.

Tablo 2: Kemerin Reseptörleri (33-35)

Reseptör Adı	Reseptör Ailesi	Kemerine İlgisi / İnternalizasyon	Sinyalizasyon Oluşturma	Bulunduğu Yerler
ChemR23/ CMKLR1/ ChemerinR	G Proteinleri Bağımlı Reseptör	Yüksek/Var	Var/ Biyolojik olarak tek aktif olan reseptördür.	Lökositler Monositler Makrofajlar Dendritik Hücreler Mikroglial Hücreler Doğal Öldürücü Hücreleri B ve T Lenfositler Granülositler Langerhans Hücreleri Trombositler Osteoblastlar Osteoklastlar Preadipositler Adipositler Kondrositler İskelet Kası Hücreleri Vasküler Düz Kas Hücreleri Endotel Hücreler Ağız Epitelyum Hücreleri
CCRL2	Kemokin Reseptör Ailesi	Yüksek/Yok	Yok/ Biyolojik aktif değil, kemerini ve CMKLR1'i düzenler.	Makrofaj Polimorfonükleer Hücreler Dendritik Hücreler Mast Hücreleri Astrositler Mikroglia Akciğer Epitelyum Hücreleri Dendritik Hücreler Pre-B Hücreleri CD34 ⁺ Öncülleri
GPR1	G Proteinleri Bağımlı Reseptör	Yüksek/Var	Yok/ Biyolojik aktif değil, kemerini ve CMLKR1'i düzenler.	Merkezi Sinir Sistemi İskelet Kası Deri Adipoz Doku

Kemerinin en fonksiyonel reseptörü olan CMKLR1 başlıca; beyaz adipoz dokuda ve endotel hücrelerde ekspreslenerek doğal öldürücü hücrelerde (NK), makrofajlarda, dendritik

hücreler gibi birçok antijen sunucu bağışıklık sistemi hücrelerinin yüzeyinde kemoatraktant reseptör olarak kodlanır (24, 30, 35-37). CMKLR1'in Adipositlerden kemerin salgılanması fonksiyonel reseptörü olan CMKLR1'in osteoblast dahil çeşitli hücre tiplerinde ekspresyonunu aktive eder (33). Diğer kemerin reseptörlerinin ise CMKLR1'in aktivitesini düzenledikleri savunulmaktadır (35). Diğer yandan CCRL2'nin oluşumunu dolaylı olarak etkilediği belirtilmektedir (34).

III. KEMERİNİN GÖREVLERİ

İlk olarak kemoatraktant göreviyle tanınan kemerin adipoz doku sinyal molekülü olarak otokrin ve parakrin rollere sahip bir adipokin çeşidi olduğu yakın zamanda farkedildi (30,36). CMKLR1'in bağışıklık sistemlerinde başlangıç ve adaptasyon gösteren çeşitli hücreler üzerinde ve de pankreas, karaciğer, adrenal bez, dalak ve böbreklerde bulunarak bağışıklık sistemi fonksiyonlarını düzenlediği ve anjiogenezisi uyardığı belirtilmektedir (24,38,39). Karboksil ucundaki 6 aminoasitin ayrılması sonrasında kemerin ile CMKLR1 etkileşimi, inflamasyonlu ve hasarlı hücreler için kurtarıcı kemoatraktant görevi yapar (23,30,32,35). Kemerin inflamatuvar durumlarda seviyesi artarak antiinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır (40). Endotel hücrelerde TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerle CMKLR1'in ekspresyonunu uyarır ve bu yapıyı proliferasyona ve hücre içi sinyal oluşturan metalloproteazların (MM-2 ve MMP-9) salınımını indükler (35). Kemerin diğer yandan da apoptotik hücrelerin temizlenmesi ve inflamasyonda makrofajlardan salınan proinflamatuvar moleküllerin baskılanmasını, immün cevabın azalmasını ve patojenlerin temizlenmesini uyarır (34,40). Kemerin adipositler üzerine fonksiyonu parakrin/otokrin etkilerle adipositlerin farklılaşmasını, adipogenezisi, lipolizin indüklenmesini, insülin sinyalinin artışı, glukoz taşıyıcısı-4 (GLUT-4) ve yağ asidi sentaz genlerinin ekspresyonunun düzenlenmesini sağlar (35,42-44). Adipoz dokuda aşırı yağlı beslenmeyle ve preadipositlerin adipositlere farklılaşması sırasında kemerin ve reseptörünün ekspresyon seviyeleri artmaktadır (42).

Kemerinin çeşitli inflamasyon ve metabolik olaylarda I) Nükleer reseptörler: Retinoidler, D vitamini, glukokortikoidler, II) Metabolik aşamalarla ilişkili olduğu temel faktörler: Yağ asitleri, insülin, glukoz, III) İmmün düzenleyiciler: Akut ve kronik inflamasyon sitokinleri ve lipopolisakkaritler gibi düzenleyicileri bulunmaktadır (30). Kemerinin başlıca sentezlendiği yerler, görevleri Tablo (3) 'de özetlenmektedir.

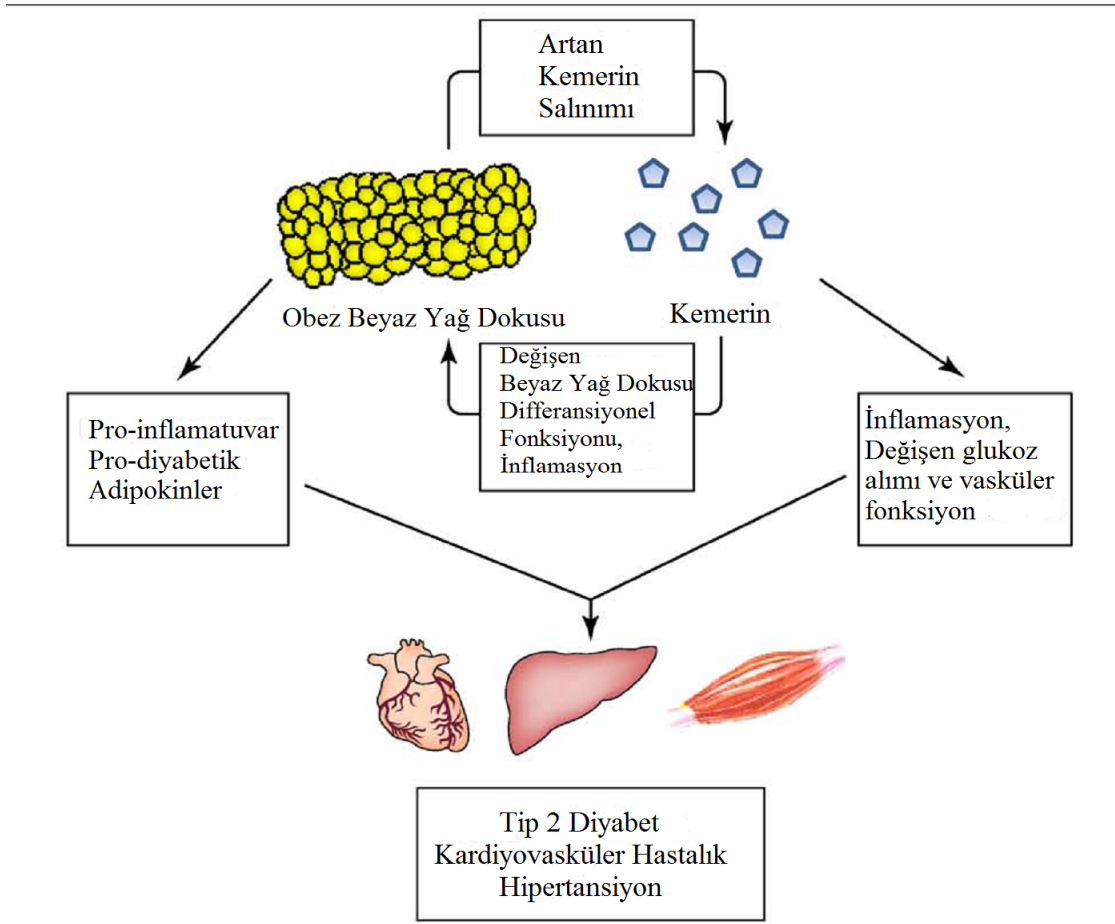
Tablo 3: Kemerinin Sentezlendiği Yerler, Metabolik Düzenleyicileri, Aktif Formları ve CMKLR1 Reseptörü Aracılığıyla Görevleri (30, 34, 41)

Sentezlendiği Yerler	Metabolik Düzenleyicileri	Aktif Formları	Görevleri
Adipositler			Kemoatraktant olarak görev yapar
Hepatositler			Dendritik hücrelerin inflamasyonda ve hasarda deriden kana göçünü uyarır
Böbrek	Retinoidler		
Dalak	D Vitamini	Chem 163S	Makrofajların adhezyonunu uyarır
Epitelyum	Glukokortikoidler	Chem 157S	İmmün cevabı azaltır
Hücreler	Yağ Asitleri	Chem 158 K	Adipogenezis düzenler
Fibroblastlar	İnsülin	Chem 156 F	Adiposit farklılaşması arttırır
Kondrositler	Glukoz	Chem 155 A	Lipolizi arttırır
Adipositler	Akut ve Kronik	Chem 154 F	Anjiogenezisin düzenler
Deri	Sitokinler		Osteoblastogenezis düzenler
Akciğer	Lipopolisakkaritler		Miyogenezisin düzenlenler
Pankreas			Glukoz homeostazını düzenler
Plasenta			Glukoz alınımını artırır
Adrenal Bez			İnsülin salınımı artırır
			Bakterilerin gelişimini inhibe eder

IV. KEMERİNİN HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Hem insanlarda hem de kemirgenlerde dolaşımda nM düzeylerinde bulunan kemerin inflamasyon, obezite, metabolik sendrom, alkolik olmayan karaciğer yağlanması gözlenen kişilerde sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak daha yüksektir (36,38,39). Son yapılan çalışmalarda kemerinin insülin rezistansı, ateroskleroz, karaciğer yağlanması, vücut kitle indeksi, trigliserid, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolü, yüksek tansiyon, metabolik bozukluklar ve obeziteyle ilişkili bir adipokin çeşidi olduğu (Şekil 2) belirtilmektedir (11,36,39,45). Ayrıca kemerin; anjiogenez, osteoblastogenez, miyogenez ve glukoz hemostazının düzenlenmesi, kemik homeostazı ve patofizyolojisinde de yer alır (33). Artan serum kemerin seviyeleri; sistolik kan basıncı, dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinler,

TNF- α , IL-6 ve leptin ile pozitif ilişkilidir (36,46). Bu yüzden kemerinin kan basıncının düzenlenmesinde yeni bir faktör olabileceği savunulmaktadır (46). Diğer yandan, bu protein bakterilerin gelişimini de inhibe eder (30). Kemerin yüksek oranda inflamasyonlu sıvılarda ve aterosklerotik lezyonlarda tespiti ve tersine egzersizle sağlanan kilo kaybıyla serumdaki kemerin seviyesindeki azalma ile ilgili çalışmalar derinleştikçe metabolik sendromun gelişiminde ön belirteç olarak yararlı olabileceği düşünülmektedir (16,32,38,39,46).



Şekil 2: Obezite, İnflamasyon ve Kemerin (11)

SONUÇ ve ÖNERİLER

Kemerin adipoz dokuda sentezlenen ve salınan bir adipokin çeşidi olarak posttranslasyonel modifikasyonlarla farklı fonksiyonel özellik gösterebilen bir proteindir. Bu protein; inflamasyon, lipid ve glukoz metabolizması, obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendromla ilişkili olarak düzenleyici roller üstlendiği birçok literatür sonucunda savunulmaktadır. Kemerin ve kemerin gibi adipoz dokudan salınan adipokinlerin özellikleri

ve üstlendikleri metabolik rolleri hakkındaki bilgiler daha da aydınlatıldıkça birçok hastalığın ön belirteç, teşhis ve tedavisinde yarar sağlayabilir.

KAYNAKÇA

1. Bays HE. Adiposopathy Is “Sick Fat” A Cardiovascular Disease? *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2461–73.
2. Li Y, Shi B, Li S. Association Between Serum Chemerin Concentrations And Clinical Indices In Obesity Or Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014; 9; (12): e113915.
3. Altunkaynak BZB, Özbek E. Yağ Dokusu Endokrin Bir Organ Mıdır? *Dicle Tıp Dergisi* 2005; 32: 211-7.
4. Karastergiou K, Mohamed-Ali V. The Autocrine And Paracrine Roles Of Adipokines. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 318: 69–78.
5. Rokling-Andersen MH, Reseland JE, Veierød MB, Anderssen SA, Jacobs Jr DR, Urdal P, Jansson JO, Drevon CA. Effects Of Long-Term Exercise And Diet Intervention On Plasma Adipokine Concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1293–301.
6. Takeishi Y. Resistin Is A Novel Biomarker For A Risk Of Heart Failure. *J Cardiovasc Dis Diagn* 2013; 1:4.
7. AL-Suhaimi EA, Shehzad A. Leptin, Resistin And Visfatin: The Missing Link Between Endocrine Metabolic Disorders And Immunity. *European Journal of Medical Research* 2013; 18:12.
8. Crandall DL, Quinet EM, Morgan GA, Busler DE, Mchendry-Rinde B, Kral JG. Synthesis And Secretion Of Plasminogen Activator Inhibitor-1 By Human Preadipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3222–3227.
9. Berg AH, Scherer PE. Adipose Tissue, Inflammation, And Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2005; 96: 939-949.
10. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 And The Metabolic Syndrome Links, Causes, And Consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2200-2207.
11. Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: At The Crossroads Of Inflammation And Obesity. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2010; 21:11.

12. Oberbach A, Kirscha K, Lehmann S, Schlichting N, Fasshauer M, Zarse K, Stumvoll M, Ristow M, Blüher M, Kovacs P. Serum Vaspin Concentrations Are Decreased After Exercise-Induced Oxidative Stress. *Obes Facts* 2010; 3: 328–331.
13. Tiaka EK, Manolakis AC, Kapsoritakis AN, Potamianos SP. The Implication Of Adiponectin And Resistin In Gastrointestinal Diseases. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2011; 22: 109–119.
14. Bohler H, Mokshagundam S, Winters SJ. Adipose Tissue And Reproduction In Women. *Fertil Steril* 2010; 94: 795–825.
15. Fain JN. Release Of Inflammatorymediators By Human Adipose Tissue Is Enhanced In Obesity And Primarily By The Nonfat Cells: A Review. *Mediators of Inflammation* 2010: 20p.
16. Vykoukal D, Davies MG. Vascular Biology Of Metabolic Syndrome. *J Vasc Surg* 2011; 54: 819-31.
17. Zhong X, Zhang H, Tan H, Zhou Y, Liu F, Chen F, Shang D. Association Of Serum Omentin-1 Levels With Coronary Artery Disease. *Acta Pharmacologica Sinica* 2011; 32: 873–878.
18. Chu SH, Lee MK, Ahn KY, Im JA, Park MS, Lee DC, Jeon JY, Lee JW. Chemerin And Adiponectin Contribute Reciprocally To Metabolic Syndrome. *PLoS One* 2012; 7: e34710.
19. Romacho T, Sánchez-Ferrer CF, Peiró C. Visfatin/Nampt: An Adipokine With Cardiovascular Impact. *Mediators of Inflammation* 2013; 15p.
20. Adams JN, Cox AJ, Freedman BI, Langefeld CD, Carr JJ, Bowden DW. Genetic Analysis Of Haptoglobin Polymorphisms With Cardiovascular Disease And Type 2 Diabetes In The Diabetes Heart Study. *Cardiovascular Diabetology* 2013; 12:31.
21. Bao JP, Jiang LF, Chen WP, Hu PF, Wu LD. Expression Of Vaspin In The Joint And The Levels In The Serum And Synovial Fluid Of Patients With Osteoarthritis. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7; (10): 3447-3453.
22. Cordido F, Garcia-Mayor RV, Larranaga A. Obesity, Adipose Tissue, Inflammation And Update On Obesity Management. *Obes Control Ther* 2014; 1; (2): 1-8.
23. Zabel BA, Zunigaa L, Ohyamaa T, Allenc SJ, Cichyd J, Handele TM, Butchera EC. Chemoattractants, Extracellular Proteases, And The Integrated Host Defense Response. *Exp Hematol* 2006; 34:1021–1032.

24. Aronis KN, Sahin-Efe A, Chamberland JP, Spiro A, Vokonas P, Mantzoros CS. Chemerin Levels As Predictor Of Acute Coronary Events: A Case–Control Study Nested Within The Veterans Affairs Normative Aging Study. *Metabolism Clinical and Experimental* 2014; 63: 760 – 766.
25. Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD, Muruganandan S, Sinal CJ. Chemerin, A Novel Adipokine That Regulates Adipogenesis And Adipocyte Metabolism. *The Journal Of Biological Chemistry* 2007; 282; 38: 28175–28188.
26. Barraco GM, Luciano R, Semeraro M, Prieto-Hontoria PL, Manco M. Recently Discovered Adipokines And Cardio-Metabolic Comorbidities In Childhood Obesity. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 19760-19776.
27. Meder W, Wendland M, Busmann A, Kutzleb C, Spodsberg N, John H, Richter R, Schleuder R, Meyer M, Forssmann WG. Characterization Of Human Circulating TIG2 As A Ligand For The Orphan Receptor. *ChemR23. FEBS Letters* 2003; 555: 495-499.
28. Wittamer V, Gre'goire F, Robberecht P, Vassart G, Communi D, Parmentier M. The C-Terminal Nonapeptide Of Mature Chemerin Activates The Chemerin Receptor With Low Nanomolar Potency. *The Journal of Biological Chemistry* 2004; 279; (11): 9956–9962.
29. MacDougald OA, Burant CF. The Rapidly Expanding Family Of Adipokines. *Cell Metabolism* 2007; 6: 159-161.
30. Zabel BA, Kwitniewski M, Banas M, Zabieglo K, Murzyn K, Cichy J. Chemerin Regulation And Role In Host Defense. *Am J Clin Exp Immunol* 2014; 3; (1):1-19.
31. 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: 217–221.
32. Herová M, Schmid M, Gemperle C, Loretz C, Hersberger M. Low Dose Aspirin Is Associated With Plasma Chemerin Levels And May Reduce Adipose Tissue Inflammation. *Atherosclerosis* 2014; 235: 256-262.
33. Albadah MS, Dekhil H, Shaik SA, Alsaif MA, Shogair M, Nawaz S, Alfadda AA. Effect Of Weight Loss On Serum Osteocalcin And Its Association With Serum Adipokines. *International Journal of Endocrinology* 2015; 8 p.

34. Yoshimura T, Oppenheim JJ. Chemokine-like receptor 1 (CMKLR1) And Chemokine (C-C Motif) Receptor-Like 2 (Ccr12); Two Multifunctional Receptors With Unusual Properties. *Experimental Cell Research* 2011; 317: 674 – 684.
35. Bondue B, Wittamer V, Parmentier M. Chemerin And Its Receptors In Leukocyte Trafficking, Inflammation And Metabolism. *Cytokine&Growth Factor Reviews* 2011; 22: 331–338.
36. Imai K, Takai K, Hanai T, Shiraki M, Suzuki Y, Hayashi H, Naiki T, Nishigaki Y, Tomita E, Shimizu M, Moriwaki H. Impact Of Serum Chemerin Levels On Liver Functional Reserves And Platelet Counts In Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 11294-11306.
37. Samson M, Edinger AL, Stordeur P, Rucker J, Verhasselt V, Sharron M, Govaerts C, Mollereau C, Vassart G, Doms RW, Parmentier M. ChemR23, A Putative Chemoattractant Receptor, Is Expressed In Monocyte-Derived Dendritic Cells And Macrophages And Is A Coreceptor For SIV And Some Primary HIV-1 Strains. *Eur J Immunol* 1998; 28: 1689–1700.
38. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, Walder K, Segal D. Chemerin Is A Novel Adipokine Associated With Obesity And Metabolic Syndrome. *Endocrinology* 2007; 148: 4687–4694.
39. Fatima SS, Rehman R, Baig M, Khan TA. New Roles Of The Multidimensional Adipokine: Chemerin. *Peptides* 2014; 62: 15–20.
40. Cash JL, Norling LV, Perretti M. Resolution Of Inflammation: Targeting GPCRs That Interact With Lipids And Peptides. *Drug Discovery Today* 2014; 19: 1186-1192.
41. Conrad C, Mellera S, Gilliet M. Plasmacytoid Dendritic Cells In The Skin: To Sense Or Not To Sense Nucleic Acids. *Seminars in Immunology* 2009; 21: 101–109.
42. Roh SG, Song SH, Choi KC, Katoh K, Wittamer V, Parmentier M, Sasaki S. Chemerin: A New Adipokine That Modulates Adipogenesis Via Its Own Receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 362: 1013-8.
43. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines And Insulin Resistance. *Mol Med* 2008; 14: 741-751.
44. Sell H, Launcikienė J, Taube A, Eckardt K, Cramer A, Horrigths A, Arner P, Eckel J. Chemerin Is A Novel Adipocyte-Derived Factor Inducing Insulin Resistance In Primary Human Skeletal Muscle Cells. *Diabetes* 2009; 58: 2731-40.

45. Klusek-Oksiuta M, Bialokoz-Kalinowska I, Tarasów E, Wojtkowska M, Werpachowska I, Lebensztejn DM. Chemerin As A Novel Non-Invasive Serum Marker Of Intrahepatic Lipid Content In Obese Children. Italian Journal of Pediatrics 2014; 40: 84.
46. Wang D, Yuan GY, Wang XZ, Jia J, Di LL, Yang L, Chen X, Qian FF, Chen JJ. Plasma Chemerin Level In Metabolic Syndrome. Genet Mol Res 2013; 12; (4): 5986-5991.