



SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

CURRENT PERSPECTIVES ON
HEALTH SCIENCES

Review Article

Some metabolic effects of chemerin and relationship with obesity

Kemerinin bazı metabolik etkileri ve obezite ile ilişkisi

Mustafa Özgür¹, Aslı Uçar²

1. Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Besleme ve Diyetetik Bölümü, Burdur, Türkiye

2. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Received 28.01.2021

Accepted 14.03.2021

Published Online 30.06.2021

Article Code CPHS2021-1(1)-2

Keywords

chemerin
inflammation
adipose tissue
obesity

Anahtar kelimeler

kemerin
inflamasyon
adipoz doku
obezite

Corresponding Author

M. ÖZGÜR
mozgur@mehmetakif.edu.tr

ORCID

M. Özgür
0000-0002-7801-7932
A. Uçar
0000-0002-0279-249X

Abstract

Chemerin is a protein found in the liver, lung, placenta, and many tissues, mainly white adipose tissue. Chemerin acts by binding to ChemR23 or CMKLR1 receptors. Chemokine receptor-like 2 is the receptor of the third chemerin receptor discovered in recent years. Chemerin mainly causes inflammation in adipose tissue by binding to the ChemR23 receptor. In addition, it causes rheumatoid arthritis in the joints, non-alcoholic fatty liver disease in the liver, melanoma of the skin and deterioration of healthy skin functions, allergic asthma in the respiratory tract, polycystic ovary syndrome in women, and preterm birth. Since chemerin identified as an adipokine involved in the chemotaxis of leukocytes in adipose tissue in obese individuals, it is recognized as a link between obesity and inflammation, but this role has not been fully specified. The autocrine response of the chemerin in adipose tissue is to activate the metabolic pathways of lipolysis, glucose uptake, and lipostatic signaling. The paracrine response activates the release of inflammatory agents involved in the pathogenesis of obesity. Suppressing these effects of chemerin on adipose tissue can be considered as a new approach in the prevention of obesity, which is an endocrine disease. In this study, the metabolic effects of chemerin on obesity were tried to be revealed.

Öz

Kemerin başta beyaz adipoz doku olmak üzere karaciğer, akciğer, plasenta ve birçok dokuda bulunan bir proteindir. Kemerin ChemR23 veya CMKLR1 reseptörlerine bağlanarak etki göstermektedir. Kemokin reseptör benzeri 2 son yıllarda keşfedilen üçüncü kemerin reseptörüdür. Kemerin, özellikle ChemR23 reseptörüne bağlanarak temel olarak adipoz dokuda inflamasyona neden olmaktadır. Ek olarak eklemlerde romatoid artrite, karaciğerde non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına, deride melonoma ve sağlıklı deri fonksiyonlarının bozulmasına, solunum yollarında alerjik astıma, kadınlarda polikistik over sendromuna ve erken doğumlara neden olmaktadır. Kemerin obez bireylerde adipoz dokuda bulunan lökositlerin kemotaksisinde görevli bir adipokin olarak tanımlandığı için, obezite ve inflamasyon arasında bir bağlantı olarak kabul edilmiş, ancak bu rolü tam olarak belirtilmemiştir. Adipoz dokuda kemerinin otokrin cevabı lipoliz, glikoz alımı ve lipostatik sinyalleme metabolik yollarını aktive etmektedir. Parakrin cevabı ise obezitenin patogeneğinde yer alan inflamatuvar ajanların salınımını aktive etmektedir. Kemerinin adipoz dokudaki bu etkilerinin baskılanması, endokrin bir hastalık olan obezitenin önlenmesinde yeni bir yaklaşım olarak düşünülebilir. Bu çalışmada, kemerin obezite üzerine metabolik etkileri ortaya konmaya çalışılmıştır.

To cite this article:

Özgür M, Uçar A. Some metabolic effects of chemerin and relationship with obesity. Curr Perspect Health Sci, 2021;2(1): 07-13.

GİRİŞ

Küresel obezite prevalansı, 1970'lerden bu yana yetişkinlerde neredeyse üç katına çıkmıştır. Çocuk ve ergenlerde de obezite prevalansı çarpıcı bir şekilde yükselmektedir (1-3). Artan obezite prevalansı ile beraber kardiyovasküler hastalıklar, Tip 2 Diyabet ve bazı kanser türleri dahil olmak üzere bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklanan ölüm oranları da artmaktadır (4). Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre obezite, sağlık için risk oluşturan anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (5). Obezitenin hastalıklar için sadece bir risk faktörü olduğu görüşünün aksine, Dünya Obezite Federasyonu obeziteyi kronik, nükseden ve ilerleyen bir hastalık olarak ilan etmiştir. Bu durum, hedeflenen vücut ağırlık kaybı müdahalelerine karşı bile güçlü endokrin mekanizmaların direnç göstermesi nedeniyle obezitenin bir karardan çok bir hastalık olması ile açıklanmaktadır (6). İştahı, hormonları ve enerji tüketimini kontrol etmekle ilgili çeşitli mekanizmalar vücut ağırlığı artışına neden olmaktadır. Bu nedenle, diyet, egzersiz, ilaç ve cerrahi müdahaleler gibi vücut ağırlığını kontrol etmek veya azaltmak için farklı stratejiler geliştirilmeye çalışılmaktadır (7). Obezite pandemisini kontrol altına almak için uygulanan çeşitli tedavi stratejilerine rağmen, obezitenin hala bir halk sağlığı sorunu olması etkili yeni stratejilere gereksinim olduğunu göstermektedir (8). Obezitede visceral yağ dokusunun kendine özgü bir inflamatuvar hücre infiltrasyonuna ve spesifik bir adipokin ve adipositokin sekresyon modeline sahip olduğu yaygın olarak gösterilmiştir (9). Bu nedenle, obezite tedavisinde inflamatuvar belirteçlerin daha iyi anlaşılması, proinflamatuvar adipokin ve sitokinlerin obezite üzerine etkilerini anlamada daha etkili olacaktır (10). Kemerin, adipoz dokudaki etkileri son yıllarda ortaya konan bir adipokindir (11). Bu çalışmada da, adipoz doku üzerinde etkili olan kemerin ve obezite ile ilişkisi açıklanmaya çalışılmıştır.

Kemerin

Kemerin, immün hücrelerin kemotaksisinde, adipositlerin farklılaşmasında, metabolik işlevlerin düzenlenmesinde ve glikoz homeostazında rol oynayan 18 kilodalton (kDa) ağırlığında çok fonksiyonlu bir proteindir (12-14). Plazma ve serumdaki aktif kemerin konsantrasyonlarının insanlarda sırasıyla 3,0 ve 4,4 nanometre (nM),

farelerde 0,6 ve 0,5 nM olduğu tahmin edilmektedir (15). Ayrıca, tazarotene bağlı gen 2 (TIG2) veya retinoik asit reseptör cevaplayıcı 2 (RARRES2) olarak da bilinen kemerin, salındığı hücrelerde güçlü bir kimyasal bağlayıcıdır (16, 17). İnsanda, mRNA, karaciğer, yağ, plasenta, pankreas, akciğer ve deri dahil birçok dokuda bulunmaktadır (17). Kemerin, pro-chem163S'in prokürsörü olarak bulunmakta ve 143 aminoasit içeren bir bileşik olarak salgılanmaktadır. Primer yapısında 2 sistin aminoasidi olması ve buna bağlı olarak fazladan bir disülfür bağı içermesi nedeniyle diğer sistatin benzeri peptidlerden farklıdır (18). Bu proteinin kimyasal bağlayıcı özellik kazanabilmesi için C-Terminal ucunun proteolitik olarak işlenmesi gerekmektedir. Fakat C-Terminal ucunda 6 aminoasitin eksikliği sonucu chem157S oluşmakta ve bu formu, immün hücre fonksiyonu için en aktif form olarak bilinmektedir (19). Kemerinin leptin ve adiponektin gibi sitokinlerin salınması, glikoz taşıyıcısı olan GLUT4 ve trigliserit sentezini uyarması gibi karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki etkilerinden dolayı olgun adiposit işlevlerini düzenlediği bildirilmiştir (20).

Diğer adipokinlerin aksine, serum kemerin seviyelerinin cinsiyete göre değişmediği belirtilmektedir. Hem kadınlarda hem de erkeklerde kemerin seviyeleri subkutan adipoz dokuda (SAT) daha yüksek miktarda bulunmaktadır. Fakat obez kadınlarda zayıf kadınlara ve obez erkeklerde kıyasla daha fazla kemerin salgılanmaktadır (21). Obez bireylerde de gluteal SAT'tan daha fazla kemerin salgılanmaktadır. Ayrıca, dolaşımdaki kemerin seviyesi, visceral adipoz dokuda (VAT) ve dolaşımda yüksek östradiol konsantrasyonları ile pozitif ilişkili bulunmuştur (22). Polikistik over sendromu olan kadınlarda da erkeklerle kıyasla daha yüksek kemerin seviyeleri tespit edilmiştir (23).

Kemerin Reseptörleri

Kimyasal bağlayıcı ajan olmasının yanı sıra kemerin, son yıllarda adipogenez ve adiposit metabolizmasını düzenleyen bir adipokin olarak bilinmektedir (24). Bu işlevi, kemerin ve reseptörü olan ChemR23'ün adipositler tarafından eksprese edilmesi ile açıklanmaktadır (25). Mezenkimal kök hücrelerinin veya 3T3-L1 hücrelerinin farklılaşması esnasında kemerin reseptörünün, kemerin adiposit hücrelerine girmesini düzenlediği ve adiposit farklılaşmasında bu işlevin önemli bir rol oynadığı saptanmıştır.

Bu işlev aynı zamanda adipogenezin temel düzenleyicisi olan peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama (PPAR γ) ile korelasyon göstermektedir (24). Yapılan çalışmalarda Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α) ve İnterlökin- 1 Beta (IL-1 β), in vivo ortamda Nükleer Faktör Kappa B (NF κ B) ve Ekstraseller Sinyal Düzenleyici Kinaz (ERK) 1 ve ERK2'yi içeren bir metabolik yol boyunca insan ve fare 3T3-L1 adipositleri tarafından kemerin sentezini ve salınımını arttırmaktadır (26, 27). Ayrıca, adipositler tarafından kemerin ekspresyonunun, transkripsiyon faktörü olan sterol düzenleyici element bağlayıcı protein reseptörü 2 (SREBR2) aracılığı ile serbest yağ asitleri tarafından da kemerin sentezinin gerçekleştiği bildirilmiştir (28).

ChemR23 veya CMKLR1 in vivo çalışmalar da dahil olmak üzere kemerin biyolojik aktivitelerinin gerçekleşmesinde yer alan kemerin reseptörleridir. Fakat G protein bağlı reseptör 1 (GPR1) ve Kemokin reseptör benzeri 2 (CCRL2) reseptörleri de kemerin bağlandığı diğer reseptörler olarak bilinmektedir (12). ChemR23 aynı zamanda GPR1 ve alt üniteleri gibi diğer kimyasal bağlayıcı reseptörler ile yapısal olarak benzemektedir. ChemR23, çeşitli lökosit popülasyonlarında, özellikle monositler ve makrofajlar, miyeloid ve plazmasitoid dendritik hücreler, mikrogial hücreler ve natürel killer hücreleri dahil olmak üzere birçok monositik gende eksprese edilmektedir (29, 30). ChemR23'ün salınımı özellikle plazmasitoid dendritik hücrelerde yüksektir. Bu nedenle kemerin, antiviral immün yanıtı katılan önemli bir adipokin olarak kabul edilmektedir (19,31). Makrofajlarda, ChemR23 proinflamatuvar sitokinler ve Toll Benzeri Reseptör (TLR) ligandları tarafından baskılanmakta, ancak Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta (TGF- β) tarafından salınımı arttırılmaktadır. Bu durumun, yara iyileşmesinin inflamasyon ve proliferatif fazı sırasında onarım gerektiren doku bölgelerine makrofaj lokalizasyonu ile tutarlı olduğu belirtilmektedir (15). ChemR23 ekspresyonu, preadipositler ve adipositler, osteoklastlar, kondrositler, iskelet kası hücreleri ve endotel hücrelerde de bulunmaktadır (11, 32, 33).

ChemR23'ün kemerin reseptörü olmasının yanı sıra esansiyel yağ asitlerinden eikosapentaenoik asitin okside ürünü olan Resolvin E1 (RvE1) için bir ligand olduğu düşünülmektedir. Resolvin E1'in TNF- α 'ya yanıt olarak lökosit salınımını inhibe ederek antiinflamatuvar özellikler sergilediği bulunmuştur (34). Yapılan bir çalışmada HEK293 hücrelerinde ChemR23'ün, Resolvin E1 tarafından

aktive edilmesi ile TNF- α tarafından uyarılmış NF- κ B aktivasyonunu inhibe ettiği saptanmıştır. Bununla birlikte, RvE1 ve kemerin türevli peptitlerin, ChemR23'ü eksprese eden aynı hücreler üzerinde farklı yolları uyardığı gösterilmiştir (35).

GPR1 kemerin yüksek afinite ile bağlandığı diğer G protein bağlı reseptör olarak tanımlanmıştır (36). GPR 1, yapısal olarak ChemR23'e benzediği için ikinci bir kemerin reseptörü olarak düşünülmüş ancak yapılan bir çalışmadaki kalsiyum mobilizasyon deneyinde negatif sonuç alınmıştır. Aslında kemerin GPR 1'e farelerde yüksek afinite ile bağlanmaktadır, fakat klasik G protein aracılı yollarda zayıf sinyal vermektedir (12). GPR1 eksprese eden hücre çizgileri zayıf agonist bağlanmasının bir sonucu olarak kalsiyum mobilizasyon ve ERK1/2 aktivasyonu ile kemere yanıt vermektedir. Ancak GPR 1, kemerin için bozucu bir reseptör gibi davranmaktadır. GPR 1'in merkezi sinir sistemi, iskelet kası, deri ve adipoz dokusunda da kemerin aktivitesini düzenleyebildiği bildirilmiştir (36).

Kemokin reseptör benzeri 2 (CCRL2) son yıllarda keşfedilen üçüncü kemerin reseptörü olup, kemokin reseptör ailesinin bir üyesidir (37). CCRL2'nin insanlarda monositler, makrofajlar, nötrofiller, T hücreleri, natürel killer hücreleri ve kemik iliği prekürsörlerinde bulunduğu bildirilmiştir (38). Bu reseptör lipopolisakkarit veya TNF- α tarafından hücrelerin uyarılması ile up regüle olmaktadır (39). Fakat CCRL2 reseptörüne bağlanan kemerin hücrelerde herhangi bir sinyale neden olmamaktadır. Sonuç olarak bu reseptörün, kemerin lokal konsantrasyonunu artırdığı ve böylece ChemR23 reseptörüne bağlanmasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (37).

Metabolik Etkileri

Kemerin, özellikle ChemR23 reseptörüne bağlanarak temel olarak adipoz dokuda etkilerini göstermekte, buna bağlı olarak obezite ve metabolik sendrom neden olabilmektedir. Bunun yanı sıra, eklemlerde romatoid artrit, hiperglisemiye, hiperinsülinemiye ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına, deride melanoma ve sağlıklı deri fonksiyonlarının bozulmasına, solunum yollarında alerjik astıma, kadınlarda polikistik over sendromuna, erken doğumlara, pre-eklemsi gelişmesine ve over kanserlerine, gastrointestinal sistemde Crohn hastalığına ve mide kanserine, kardiyovasküler hastalıklara ve renal fonksiyonların bozulmasına neden olmaktadır (40).

Kemerinin Obezite ile İlişkisi

Obezite genellikle kronik sistemik inflamasyon durumu olarak ortaya çıkmaktadır (41). Adiposit büyümesi ise kanda TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin sekresyonunda artış ile ilişkilidir (12). Adipositler ve makrofajlar tarafından salgılanan proinflamatuvar sitokinler insülin sinyalini engellemekte ve insülin direncini artırmaktadır. Kemerin obez bireylerde adipoz dokuda bulunan lökositlerin kemotaksisinde görevli bir adipokin olarak tanımlandığı için, obezite ve inflamasyon arasında bir bağlantı olarak kabul edilmiştir, ancak bu rolü tam olarak belirtmemiştir (24).

Erken adiposit farklılaşmasında, fizyolojik miktarda kemerin salgılandığı gösterilmiştir. Normal fizyolojik şartlarda, adipositlerdeki kemerin, adipogenezin temel fonksiyonlarını düzenlemektedir (24). Bu nedenle, pre-adipositlerdeki kemerin veya CMKLR1'in inhibe edilmesi, olgun adipositlerde farklılaşmayı büyük ölçüde inhibe etmektedir (42). Olgun adipoz dokusunda kemerin otokrin cevabı lipolizi, lipostatik sinyalleme metabolik yollarını aktive etmek ve glikoz alımını uyarmaktır. Parakrin cevabı ise obezitenin patogenezinde yer alan inflamatuvar ajanların salınımını aktive etmektedir (43). Özellikle adipoz dokuda aşırı yağ birikimi hipoksiye neden olmakta ve serbest yağ asitlerinin ve adipokinlerin salınımını artırmaktadır (20). Buna ek olarak, beyaz adipoz doku (WAT) da muhtemelen kemerini aktif hale getirmek için önemli bir kapasiteye sahiptir. Örneğin, WAT'da bulunan katepsin G ve triptaz adipoz dokuda eksprese edilmektedir. Bu da chemerin-155, -156 ve -158'in, tüm biyoaktif proinflamatuvar formlarının, bu dokuda üretilebileceğini göstermektedir (44, 45).

Yapılan bir çalışmada obezite, inflamasyon markerları ve glikoz homeostaz ile serum kemerin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Yüksek kemerin seviyeleri ile TNF- α IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin yüksek korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (20). Obez bireylerde kemerin aktivitesi üzerine yapılan başka bir çalışmada da düşük vücut ağırlığına sahip bireyler ile obez bireyler karşılaştırılmış ve obez bireylerin serum kemerin seviyeleri önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (46). Yapılan in vitro bir çalışmada kemerin anjiyogenetik yolları etkileyerek anjiyogenezi indüklediği, bu durumun da adipoz dokuda vaskülarizasyona neden olarak obezitenin gelişmesine yol açabileceği belirtilmiştir (47). Serum kemerin seviyeleri ile obezite ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda insülin direncine neden olan IL-1 β , 3T3-L1, NF-

kB ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin aynı zamanda kemerin ekspresyonuna da neden olduğu, bu nedenle obez bireylerde serum kemerin seviyelerinin sağlıklı gruba göre önemli ölçüde yüksek olduğu belirtilmiştir (26, 27, 48). Kemerinin uzun dönem fizyolojik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada 28 gün boyunca yüksek kemerin infüzyonunun hipotalamusta retinoik asitin etkisini baskılayarak besin alımını artırdığı saptanmıştır. Aynı zamanda akut kemerin infüzyonunun besin alımı üzerine etkili olan nöropeptidler üzerine etkisi incelenmiş ve kısa dönemde besin alımını baskıladığı saptanmıştır. Bunun nedeni ise kısa dönemde serum kemerin seviyesinin Ghrelin hormonunun hipotalamik yanıtını baskılaması ile açıklanmıştır (49). Yapılan bir başka çalışmada da yaş, cinsiyet ve Beden Kütle İndeksi (BKİ)'nin etkileri kontrol edilerek serum kemerin seviyelerinin obezite ve metabolik sendrom parametrelerine etkisi incelenmiş; serum kemerin seviyelerinin vücut yağ yüzdesi ve serum trigliserit seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterirken, adiponektin ve Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) kolesterol ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Düşük, orta ve yüksek kemerin seviyelerine sahip gruplar karşılaştırıldığında yüksek kemerin seviyesine sahip grubun daha düşük HDL kolesterol seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada kemerin ile adiponektinin metabolik sendrom parametreleri üzerine karşıt etkileri olduğu gösterilmiştir (50).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Kemerin erken adipositlerin farklılaşmasına neden olan bir adipokindir. Adipoz dokuda hem proinflamatuvar sitokinlerin artışına yol açmakta hem de artmış proinflamatuvar sitokinler ile eksprese edilerek adipoz dokunun inflamasyonuna, obezite ve insülin direncine neden olmaktadır. Akut infüzyonu hipotalamik bölgede besin alımını baskılayıcı etki gösterse de kronik infüzyonu besin alımını artırıcı yöndedir. Sonuçta plazma ve serumdaki kemerin konsantrasyonlarının artışı obeziteye neden olmakta ve obezite varlığında da kemerin seviyeleri yükselmektedir. Bu durum kısır döngü olarak devam etmekte ve obezite etiyojisine negatif katkı sağlamaktadır. Kemerin ve obezite ilişkisinin kesin mekanizması bilinmemekle beraber, obezitenin tedavisinde kemerin veya kemerin reseptörlerinin baskılanması yeni tedavi stratejileri olarak düşünülebilir. Fakat obezitenin güncel tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım olması gerektiği unutulmamalıdır.

Conflict of interest/Çıkar çatışması: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387(10026):1377-96.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-42.
3. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-98.
4. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2211-9.
5. World Health Organization. 2016. Erişim: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/. Erişim tarihi: March 19, 2020.
6. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH, World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev*. 2017;18(7):715-23.
7. Reddy NL, Tan BK, Barber TM, et al. Brown adipose tissue: endocrine determinants of function and therapeutic manipulation as a novel treatment strategy for obesity. *BMC Obes*. 2014;1:13.
8. Payab M, Abedi M, Heravani NF, et al. Brown adipose tissue transplantation as a novel alternative to obesity treatment: a systematic review. *Int J Obes*. 2020;1-13.
9. Gentili A, Zaibi MS, Alomar SY, et al. Circulating levels of the adipokines monocyte chemoattractant protein-4 (mcp-4), macrophage inflammatory protein-1 β (mip-1 β), and eotaxin-3 in severe obesity and following bariatric surgery. *Horm Metab Res*. 2016;48(12):847-53.
10. Ministrini S, Ricci MA, Nulli Migliola E, et al. Chemerin predicts carotid intima-media thickening in severe obesity. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(8):e13256.
11. Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21:660-7.
12. Bondue B, Wittamer V, Parmentier M. Chemerin and its receptors in leukocyte trafficking, inflammation and metabolism. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011;22:331-8.
13. Takahashi M, Okimura Y, Iguchi G, et al. Chemerin regulates beta-cell function in mice. *Sci Rep*. 2011;1:123.
14. Issa ME, Muruganandan S, Ernst MC, et al. Chemokine-like receptor 1 regulates skeletal muscle cell myogenesis. *Am. J. Physiol-Cell Physiol*. 2012;302(11):1621-31.
15. Zabel BA, Ohshima T, Zuniga L, et al. Chemokine like receptor 1 expression by macrophages in vivo: regulation by TGF- β and TLR ligands. *Exp Hematol*. 2006;34:1106-14.
16. Nagpal S, Patel S, Jacob H, et al. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol*. 1997;109:91-5.
17. Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med*. 2003;198:977-85.
18. Allen SJ, Zabel BA, Kirkpatrick J, et al. NMR assignment of human chemerin, a novel chemoattractant. *Biomol NMR Assign*. 2007;1:171-3.
19. Zabel BA, Silverio AM, Butcher EC. Chemokine-like receptor 1 expression and chemerin-directed chemotaxis distinguish plasmacytoid from myeloid dendritic cells in human blood. *J Immunol*. 2005;174:244-51.
20. Fatima SS, Rehman R, Baig M, et al. New roles of the multidimensional adipokine: chemerin. *Peptides*. 2014;62:15-20.

21. Jialal I, Devaraj S, Kaur H, et al. Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and plasma in nascent metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):514-7.
22. Shin HY, Lee DC, Chu SH, et al. Chemerin levels are positively correlated with abdominal visceral fat accumulation. *Clin Endocrinol(Oxf).* 2012;77(1):47-50.
23. Martinez-Garcia MA, Montes-Nieto R, Fernandez-Duran E, et al. Evidence for masculinization of adipokine gene expression in visceral and subcutaneous adipose tissue of obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:388-96.
24. Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem.* 2007;282:175-88.
25. Roh SG, Song SH, Choi KC, et al. Chemerin : a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;362:1013-8.
26. Parlee SD, Ernst MC, Muruganandan S, et al. Serum chemerin levels vary with time of day and are modified by obesity and tumor necrosis factor- α . *End.* 2010;151(6):2590-2602.
27. Kralisch S, Weise S, Sommer G, et al. Interleukin 1 α induces the novel adipokine chemerin in adipocytes in vitro. *Regul Pept.* 2009;154:102-6.
28. Bauer S, Wanninger J, Schmidhofer S, et al. Sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP2) activation after excess triglyceride storage induces chemerin in hypertrophic adipocytes. *Endocrinology.* 2011;152:26-35.
29. Samson M, Edinger AL, Stordeur P, et al. 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.
30. Parolini S, Santoro A, Marcenaro E, et al. The role of chemerin in the colocalization of NK and dendritic cell subsets into inflamed tissues. *Blood.* 2007;109:3625-32.
31. Vermi W, Riboldi E, Wittamer V, et al. Role of ChemR23 in directing the migration of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to lymphoid organs and inflamed skin. *J Exp Med.* 2005;201:509-15.
32. Sell H, Laurencikienė J, Taube A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes.* 2009;58:2731-40.
33. Kaur J, Adya R, Tan BK, et al. Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells: chemerin-induced endothelial angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 391:1762-68.
34. Herova M., Schmid M, Gemperle C, et al. ChemR23, the receptor for chemerin and resolvin E1, is expressed and functional on M1 but not on M2 macrophages. *The Journal of Immunology.* 2015; 194(5):2330-7.
35. Arita M, Bianchini F, Aliberti J, et al. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J Exp Med.* 2005;201:713-22.
36. Barnea G, Strapps W, Herrada G, Berman Y, Ong J, Kloss B. The genetic design of signaling cascades to record receptor activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(1): 64-69.
37. Zabel BA, Nakae S, Zuniga L, et al. Mast cell-expressed orphan receptor CCRL2 binds chemerin and is required for optimal induction of IgE-mediated passive cutaneous anaphylaxis. *J Exp Med.* 2008;205:2207-20.
38. Migeotte I, Franssen JD, Goriely S, et al. Distribution and regulation of expression of the putative human chemokine receptor HCR in leukocyte populations. *Eur J Immunol.* 2002;32:494-501.
39. Biber K, Zuurman MW, Homan H, et al. Expression of L-CCR in HEK 293 cells reveals functional responses to CCL2, CCL5, CCL7, and CCL8. *J Leukoc Biol.* 2003;74:243-51.
40. Mariani F, Roncucci L. Chemerin/chemR23 axis in inflammation onset and resolution. *Inflammation Research.* 2015;64(2):85-95.

41. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol.* 2014;220:47-59.
42. Muruganandan S, Roman AA, Sinal CJ. Role of chemerin/CMKLR1 signaling in adipogenesis and osteoblastogenesis of bone marrow stem cells. *J Bone Miner Res.* 2010;25(2):222-34.
43. Cash JL, Hart R, Russ A, et al. Synthetic chemerin derived peptides suppress inflammation through CHEM R23. *J Exp Med.* 2008;205:767-75.
44. Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, et al. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1998;83(11):3925-9.
45. Lopez X, Castells M, Ricker A, et al. Human insulin analog-induced lipotrophy. *Diabetes Care.* 2008;31(3):442-4.
46. Chan S-S, Eisenberg D, Zhao L, et al. Chemerin activation in human obesity. *Obesity.* 2016;24(7):1522-9.
47. Bozaoglu K, Curran JE, Stocker CJ, et al. Chemerin, a Novel Adipokine in the Regulation of Angiogenesis. *JCEM.* 2010;95(5):2476-85.
48. Tan BK, Chen J, Farhatullah S, et al. Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin. *Diabetes.* 2009;58(9):1971-7.
49. Helfer G, Ross AW, Thomson LM, et al. A neuroendocrine role for chemerin in hypothalamic remodelling and photoperiodic control of energy balance. *Scientific Reports.* 2016;6:26830.
50. Chu SH, Lee MK, Ahn KY, et al. Chemerin and adiponectin contribute reciprocally to metabolic syndrome. *PLoS ONE.* 2012;7(4):e34710.