

GÜNCEL BİR ADİPOKİN: CHEMERİN

A CURRENT ADİPOKİNE: CHEMERİN

Menşure Nur ÇELİK, Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

ÖZ

AMAÇ: Adipoz dokudan salgılanan chemerin kısa bir süre önce adipokin ailesine katılan, çeşitli otokrin ve parakrin etkileri olan bir sinyal molekülü ve yeni bir kemotaktik proteindir. Son yıllarda chemerin ve reseptörünün adipositlerde yüksek oranda olmak üzere karaciğer, böbrek, pankreas, hipofiz, plasenta, yumurtalık ve testislerde eksprese edildiği saptanmıştır. Bu organ ve dokular aracılığıyla enerji homeostazı, glukoz metabolizması, inflamasyon ve birçok fizyolojik sürece etki ettiği bilinmektedir. Adipogenezis, enerji metabolizması ve inflamasyonda rolü olduğu gösterilen bu adipokinin metabolik sendrom (MetS), obezite, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), kardiyovasküler hastalıklar, Crohn hastalığı, artrit ve kanserde rolü hakkında artan kanıtlar mevcuttur. Özellikle chemerin, obezite ile T2DM'nin gelişimi arasında olası bir bağlantının hipotezi olarak öne sürülmüştür. Aynı zamanda plazma chemerin düzeylerinin vücut kütle indeksi, açlık serum insülini, açlık kan glukozu, plazma trigliseridleri ve total serum kolesterolü ile pozitif korelasyon gösterdiği ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Genel olarak, bu bulgular dolaşımdaki chemerin düzeylerinin yağlanmaya ve metabolik sendroma bağlı olduğunu, visceral adipozun obez bireylerde chemerinin değiştirilebilir bir kaynağı olduğunu düşündürmektedir. Chemerin; insülin seviyesini azaltıp, glukoz kullanımını artırarak glukoz homeostazını; glikojen sentetazı inhibe ederek T2DM'ü; adiposit farklılaşmasını ve kemotaksisi düzenleyerek inflamasyonu; GLUT-4, yağ asidi sentaz, adiponektin ve leptinin salınımını düzenleyerek MetS belirteçlerini etkilemektedir. Bu nedenle obezite, T2DM, kardiyovasküler hastalıklar, inflamasyon, metabolik sendrom ve daha birçok hastalıkla ilişkisi bulunan chemerin adipokininin dolaşımdaki seviyelerini belirlemek ve düzeylerini kontrol etmek önem taşımaktadır. Literatür taramasında sıklıkla obez ve metabolik sendromlu bireylerde dolaşımdaki chemerin seviyelerinin yüksek olduğu göze çarpmaktadır. Bu derlemede chemerin obezite ve metabolik sendromdaki etkileri ile birlikte daha az ele alınan inflamasyon, polikistik over sendromu ve diğer metabolik etkilerine yer verilmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Chemerin, obezite, metabolik sendrom, inflamasyon

ABSTRACT

OBJECTIVE: Chemerin secreted from adipose tissue is a signal molecule with a variety of autocrine and paracrine effects and a new chemotactic protein that recently joined the adipokine family. In recent years, chemerin and its receptor are expressed at the highest levels in adipocytes and less expressed than in the liver, kidney, pancreas, pituitary, placenta, ovary and testes. Through these organs and tissues it is known that it affects energy homeostasis, glucose metabolism, inflammation and many physiological processes. There is growing evidence that this adipokine has been shown to play a role in adipogenesis, energy metabolism and inflammation, its role in metabolic syndrome (MetS), obesity, Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), cardiovascular diseases, Crohn's disease, arthritis and cancer. In particular, chemerin has been suggested as a hypothesis of a possible link between obesity and the development of T2DM. It was also found that plasma chemerin levels correlated positively with body mass index, fasting serum insulin, fasting blood glucose, plasma triglycerides and total serum cholesterol and negatively correlated with high density lipoprotein (HDL). In general, these findings indicate that circulating levels of chemerin are dependent on adiposity and metabolic syndrome, suggesting that visceral adipose is a replaceable source of chemerin in obese individuals. Chemerin affects glucose homeostasis by decreasing insulin levels and increasing glucose uptake; T2DM by inhibiting glycogen synthase; inflammation by regulating adipocyte differentiation and chemotaxis; MetS markers by regulating the release of GLUT-4, fatty acid synthase, adiponectin and leptin. Therefore, it is important to determine the levels of circulating levels of chemerin adipokinine in relation to obesity, T2DM, cardiovascular diseases, inflammation, metabolic syndrome and many other diseases. In the literature, it is frequently observed that circulating chemerin levels are high in individuals with obese and metabolic syndrome. In this review, chemerin is associated with the effects of obesity and the metabolic syndrome, as well as less-studied inflammation, polycystic ovarian syndrome and other metabolic effects.

KEYWORDS: Chemerin, obesity, metabolic syndrome, inflammation

Geliş Tarihi / Received: 06.09.2017

Kabul Tarihi / Accepted: 11.05.2018

Yazışma Adresi / Correspondence: Arş.Gör.Dr.Menşure Nur ÇELİK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

mensurenur.celik@omu.edu.tr

GİRİŞ

Yağ dokusu endokrin, metabolik ve bağışıklık düzenleyici rolleri olan karmaşık bir organdır. "Adipokinler" veya "adipositokinler" olarak adlandırılan 20'den fazla hormon ve sinyal molekülünün salınımından sorumlu olup diğer merkezi ve periferik organlarla iletişim halindedir (1,3). Adipositlerden salgılanan başlıca adipokinler; leptin, adiponektin, Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α) ve İnterlökin-6 (IL-6) dir (1, 4). Chemerin adipokini ise metabolik etkileri ile son yıllarda güncel bir çalışma konusu olmuştur (4).

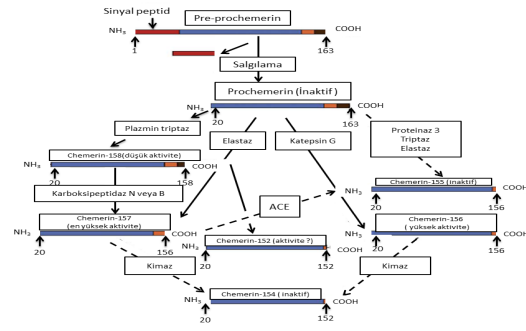
CHEMERİN ADİPOKİNİNİN YAPISAL ÖZELLİKLERİ VE FONKSİYONLARI

Chemerin; 2007'de kemokin reseptörü 1 (CMK-LR1, ChemR23 veya GPCR-DEZ) olarak da bilinen chemerin reseptörünün (ChemerinR) doğal bir ligandı olup, insan ve fare adipositlerinde yüksek oranda eksprese edildiği keşfedilmiş bir adipokindir. Yağ dokusunun chemerin sinyali için bir kaynak ve hedef olduğu düşünülmektedir (3, 5).

Chemerin, 163 amino asitten oluşan ve önce prochemerin adı verilen aktif olmayan bir öncü olarak salgılandıktan sonra pre-prochemerin olarak sentezlenen bir kemoatraktandır. Prochemerin, C terminalinin bölünmesi ile aktive edilmekte ve terminal amino asitten yoksun farklı izoformlarını oluşturmaktadır (2, 6). C-terminalinin işlenmesi yoluyla chemerin aktivitesini modüle eden tüm proteazlar, proteinin bu bölümünün chemerin biyoaktivitesi için önemini göstermektedir. Chemerin biyoaktivitesini ve biyolojik işlevlerini tam olarak anlamak için chemerin izoform oluşumu gerekmektedir (2). Elastaz, cathepsin G, triptaz gibi bazı proteazlar prochemerini birden fazla bölünme ile chemerini uzunluğa ve biyolojik aktiviteye göre farklı biyoaktif izoformlarına dönüştürmektedirler (2, 7). Chemerinin sentez prosesi (**Şekil 1**)'de gösterilmiştir.

Hüresel etki yapabilmesi için chemerin, üç yedi transmembran G proteinine bağlı reseptörlere bağlanması gerekmektedir; CMKLR1 (ChemR23 ve DEZ olarak da bilinen kemokin benzeri reseptör 1), GPR1 (G proteine bağlanmış reseptör 1) ve CCRL2 (kemokin reseptör benzeri 2) (6).

Şekil 1. Chemerinin sentez prosesi



Chemerin; plasenta, karaciğer ve beyaz yağ dokuda yüksek seviyelerde; akciğer, kahverengi yağ dokusu, kalp, yumurtalık, böbrek, iskelet kası ve pankreas gibi birçok dokuda daha düşük seviyelerde eksprese edilmektedir (9). Yapılan bir çalışmada plazma ve serumdaki yaklaşık chemerin konsantrasyonu sırasıyla insanda 3.0 nM ve 4.4 nM olarak bulunmuştur (10).

Adipoz dokudan üretilen chemerin adipokininin hem otokrin hem de parakrin etkileri bilinmektedir. Chemerinin otokrin yanıtı; lipoliz, glukoz alımı ve lipostatik sinyalizasyonu düzenleyen metabolik yollarla bağlantılıdır. Parakrin yanıtı ise; obezite ile ilişkili kronik düşük dereceli inflamasyon boyunca aktif olmasıdır (3). Son yıllardaki veriler chemerin ve reseptörlerinin cilt ve yağ dokusunda adipogenez, osteoklastogenez, anjiogenezis ve inflamasyon süreçlerinde rol oynadığını göstermiştir (4). Chemerin ve ChemerinR'nin adipogenez ve adiposit gelişimini etkilediği moleküler mekanizma ve sinyal yolları tam olarak bilinmemektedir (5).

On yıl önce kemoatraktan protein olarak tanımlanan chemerin adipogenez, metabolizma ve inflamasyonda önemli roller oynamaktadır. Son birkaç yıldır ise obezite, Metabolik Sendrom (MetS) ve Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)'dan, artrit ve Crohn hastalığına kadar çeşitli hastalıklar üzerine chemerini araştıran klinik araştırmaların sayısında artış olmakla birlikte mevcut insan çalışmaları kısıtlıdır (2).

CHEMERİN ADİPOKİNİNİN METABOLİK ETKİLERİ

1. Chemerin ve Obezite-Metabolik Sendrom İlişkisi

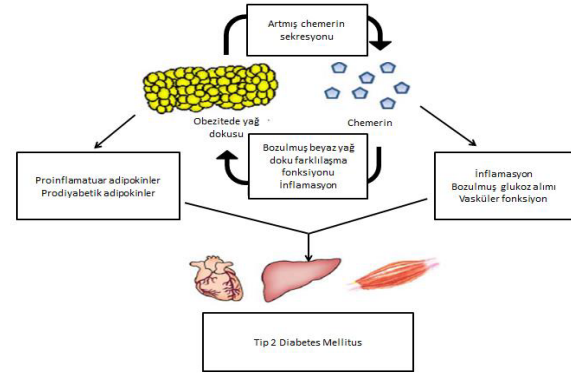
Beyaz adipoz dokudan salgılanan adipokinler, yağ dokusu gelişiminin ve fonksiyonunun

önemli regülatörleri olup, çeşitli dokulardaki glukoz metabolizması üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir ve toplam enerji dengesini etkilemektedir (3, 11). Obezitede adiposit hipertrofi ve hiperplazisi olarak adlandırılan aşırı yağ dokusu birikimi, yağ depoları içindeki hassas mikro ortamı düzensizleştirerek fizyolojik süreçleri etkilemektedir. Bu durum patojenik adipositlerin ve yağ dokusuyla ilgili bozuklukların başlamasına sebep olan "adipozopatiye" neden olmaktadır (3). Adipogenezin ve adiposit metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilen chemerin adipokininin ekspresyonu ve sekresyonunun adipogenez ile arttığı bilinmektedir (10, 12, 13). Chemerin ile obezite arasındaki ilişkiyi araştıran, herhangi bir kilo kaybı yöntemi uygulanmamış zayıf kontrollerle, obez ve aşırı kilolu Amerikan hastaların karşılaştırıldığı en eski çalışmalardan birinde, plazma chemerin düzeylerinin obez ve aşırı kilolu grupta daha yüksek olduğu bildirilmiştir (14). Adipozite ve serum chemerin düzeyleri arasındaki ilişkiyi desteklemek için, çeşitli kilo kaybı yöntemleri (kalori kısıtlaması veya bariatrik cerrahi) uygulanmış bireylerde serum chemerin düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir (15-17). Beden kütle indekslerinin (BKİ) değerlendirildiği çalışmalarda da BKİ ile serum chemerin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (13, 18, 19).

Obezite, inflamasyon ve chemerin arasındaki ilişki (**Şekil 2**)'de gösterilmektedir. Adipokinlerin enerji homeostazi, glukoz ve lipid metabolizması, gıda alımı, inflamasyon ve bağışıklık sistemi gibi biyolojik fonksiyonlar üzerindeki düzenleyici etkileri göz önüne alındığında, adipokin salınımının bozulmasının obezite ile birlikte T2DM ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinde artışa katkıda bulunacağı düşünülmektedir (2). Obezitede görülen artış obeziteye bağlı çeşitli komorbiditelerin artması, en önemlisi de T2DM ile paralellik göstermektedir (14). T2DM'li hastalar normoglisemik bireylerle karşılaştırıldığında, serum chemerin düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışma ile aynı zamanda plazma chemerin düzeylerinin BKİ, açlık serum insülini, açlık plazma glukozu, plazma trigliseridleri ve toplam serum kolesterolü ile pozitif korelasyon gösterdiği ve yüksek

yoğunluklu lipoprotein ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (20).

Şekil 2. Obezite, inflamasyon ve chemerin



Adipositlerdeki chemerin, insülin aracılı glukoz alımını arttırmaktadır. Adipositlerden chemerin sekresyonu, adiposit insülin duyarlılığı ile negatif ilişkilidir. Bu da yüksek chemerin düzeylerinin insülin direnciyle bağlantılı olduğunu göstermektedir (21). Diyabetik olmayan normal kilolu, fazla kilolu ve obez bireylerde oral glukoz tolerans testi sırasında chemerin düzeylerinin normal kilolulara göre kilolu/obezlerde daha yüksek olduğu ve total kolesterol ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Chemerin açlık plazma glukozu ve insülin duyarlılık belirteçleri ile ilişkili bulunmazken, açlık chemerin düzeyleri kilolu ve obezlerde oral glukoz alımından 1 ve 2 saat sonra ölçüldüğünde benzer bulunmuştur. Post-prandiyal hiperinsülineminin diyabetik olmayan bireylerde daha yüksek chemerin düzeylerini etkilemediği sonucuna varılmıştır (22).

Abdominal adipozite ve insülin direnci ile yakından ilişkili birçok kardiyovasküler risk faktörünün bir arada bulunması MetS olarak adlandırılır (23). İnsanlarda dolaşımdaki chemerin MetS'un birden fazla bileşeniyle güçlü bir şekilde ilişkilidir (24). Dolaşımdaki chemerin obezitede artmakta ve BKİ, bel/kalça oranı, sistolik kan basıncı ve serum trigliseridlerini içeren MetS belirteçleri ile pozitif korelasyon göstermektedir (22). Serum chemerin konsantrasyonu ile T2DM, MetS indeksleri ve obezite arasındaki ilişkileri saptamayı amaçlayan bir meta analizde; chemerin ile açlık serum insülini ve HO-MA-IR arasında pozitif korelasyon belirlenirken; açlık kan glukozu ve HbA1c arasında anlamlı bir

korelasyon gözlenmemiştir. MetS ve obezite ile ilişkili parametrelerden trigliserid, total kolesterol, C-Reaktif Protein (CRP), BKİ, toplam vücut yağı, bel çevresi, bel/kalça oranı ve leptinin chemerin ile pozitif korelasyona, adiponektin ile negatif korelasyona sahip olduğu fakat sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, LDL, HDL, ALT arasında ise anlamlı bir korelasyon olmadığı saptanmıştır (24).

Kafkas populasyonunda serum chemerin seviyesinin MetS'un bir göstergesi olarak değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmada; MetS'dan şüphelenilen deneklerin, chemerin serum düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Serum chemerin düzeylerinin yaş, glukoz, HDL, trigliserid, sistolik ve diastolik kan basıncı ve MetS risk faktörleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Sonuçta serum chemerin düzeylerinin MetS belirteçleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (20).

2. Chemerin ve İnflamasyon İlişkisi

Chemerin bağışıklık sistemi hücrelerinde bulunan CMKLR1'in bir agonistidir (25). CMKLR1, nötrofiller, aktive makrofajlar ve dendritik hücreler gibi bağışıklık hücrelerinde önemli oranda eksprese edilmektedir (26). İnsanlarda chemerin proinflamatuvar rolü serum chemerin düzeylerinin IL-6, CRP ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin serum seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermesiyle ilişkilidir (11). CRP inflamasyonun bir belirteci olup chemerin ile olası bağlantısının her iki proteinin karaciğer kökenli olmasından ve/veya orada sentezlenmesinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir (27).

Chemerinin CMKLR1 yoluyla etki eden ilk bilinen fonksiyonu, olgunlaşmamış dendritik hücrelerin ve makrofajların kemotaksisini düzenlemesidir (8, 28, 29). Chemerin makrofajları ve inflamatuvar sitokinleri aktive ederek inflamasyon sürecine katkıda bulunmaktadır (30). Obezitede olduğu gibi chemerin düzeyindeki artışların CMKLR1 eksprese eden bağışıklık hücrelerinin alımını artırarak lokal parakrin inflamatuvar cevaba neden olduğu ileri sürülmektedir (3).

Akut akciğer inflamasyonu lipopolisakkarit (LPS) ile tetiklenmiş fare modelinin kullanıldığı bir çalışmada, chemerin ChemR23'e bağlı olarak nötrofil infiltrasyonu ve inflamatuvar sitokin salınımını azaltarak güçlü bir antiinflamatuvar özellik göstermiştir.

Chemerin kaynaklı bu etkiler CMKLR1 olmayan farelerde ise gözlenmemiştir. CMKLR1 olmayan farelerde bu etkinin görülmemesi chemerin antiinflamatuvar etkilerinin CMKLR1 aracılığıyla ortaya çıktığı görüşünü desteklemektedir (31).

Chemerin proinflamatuvar ve prodiabetik adipokinlerin salgılanmasına neden olarak adipoz doku metabolizmasının bozulmasına ve negatif sistemik etkilere sebep olmaktadır. Chemerin inflamasyon ve metabolizma üzerindeki çift yönlü etkisi, obezitenin metabolizma ile inflamasyon yanıt üzerine bütünleşik etkisinden kaynaklanmaktadır (8). Bunların yanı sıra inflamasyonun ilerlediği hastalarda dolaşımdaki chemerin düzeyleri, TNF- α , IL-6, CRP, leptin ve resistin de dahil olmak üzere inflamasyonun birden fazla belirteci ile pozitif korelasyon göstermektedir (32).

3. Chemerin ve Polikistik Over Sendrom İlişkisi

Polikistik Over Sendromu (PCOS), üreme döneminde kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Genetik, çevresel ve davranışsal faktörler PCOS gelişimine sebep olan faktörler arasında sayılabilir. PCOS bazı kadınlarda abdominal adipozite ve dislipidemi ile kendini gösterebilmektedir (33). PCOS tanısı alan ve almayan, obez ve normal kilolu kadın kohortunun chemerin düzeyleri açısından değerlendirildiği prospektif bir çalışmada; chemerin PCOS'da metabolik işlev bozukluğunu gösteren yeni bir adipositokin olarak ortaya çıkmış ve PCOS'lu kadınlarda adipogenez ve insülin direncinin en iyi korelasyon gösterdiği belirteç olarak saptanmıştır (34).

İnsülin direnci olan PCOS'lu obez kadınlarda chemerin düzeylerinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (35). Aşırı kilolulu/obez olma durumu ile chemerin ilişkisinin araştırıldığı çalışmada; PCOS'lu ve sağlıklı kadınların metabolik parametreleri ile chemerin düzeyleri karşılaştırılmış ve PCOS'lu tüm hastalarda serum chemerin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda ortalama chemerin konsantrasyonlarının obez PCOS grubunda obez kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (33, 36).

Serum chemerin seviyeleri ile PCOS'lu hastaların metabolik parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılan vaka kontrol çalışmasında; PCOS'lu hastaların serum chemerin

seviyeleri ile kontrol grubunun serum chemerin seviyeleri benzer bulunmuştur (37).

4. Chemerin ve Diğer Metabolik Etkileri

Adipoz dokuda inflamatuvar yanıtı arttırmanın yanı sıra, chemerin tümör içindeki makrofajların inflamatuvar yanıtını da arttırmaktadır (38). Dolaşımdaki chemerin konsantrasyonunda artışın kanserlerin ilerlemesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar sınırlı olup, en iyi bilineni serum chemerin ve gastrik hücre kanseri arasındaki ilişkidir. Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, 1. evre gastrik kanserli hastalarda serum chemerin konsantrasyonunun daha yüksek olduğu ve kanserin agresif ileri evrelerinde serum chemerin konsantrasyonunun 1. evrede gösterilen seviyelerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (39).

Kolon kanseri tanısı alan (çalışma grubu) ve kontrol grubunun, CRP ve chemerin açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada; ortalama chemerin ve CRP düzeyleri çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Buna göre, inflamasyonun karsinogenezde önemli bir risk faktörü olduğu ve chemerin bir inflamatuvar belirteç olduğu düşünülmektedir (25).

Chemerin ve hipertansiyon ile ilgili yapılmış çok az sayıda klinik çalışma bildirilmiştir. Chemerin plazma seviyesinin, normal kişilerde ve MetS'lu hastalarda kan basıncıyla güçlü bir ilişkisinin bulunmasına rağmen, chemerin hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı kesin değildir (40).

Chemerin adipokininin inflamasyon, ateroskleroz, obezite ve T2DM ile ilişkili parametreler arasında birçok bağlantısı bulunmaktadır (41). Buna ek olarak son yıllarda kronik böbrek hastalığında da dolaşımdaki chemerin düzeyleri ve bunların patofizyolojik önemi araştırılmaya başlanmıştır. Kronik böbrek hastalıklarında da dolaşımdaki chemerin konsantrasyonunun yükseldiği ancak sonuçlarının tartışmalı olduğu bilinmektedir. Chemerin ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişkinin incelendiği ilk çalışmada, serum chemerin düzeylerinin hemodiyaliz hastalarında cinsiyet ve T2DM varlığına bakılmaksızın kontrol grubuna göre iki kattan daha yüksek olduğu saptanmıştır (42).

Adipokinler, ateroskleroz da dahil olmak üzere vasküler hastalıkların patogenezinde de rol oynamaktadır (43). Proteazlar tarafından aktive edilen chemerin koroner arter hastalığı ile olan ilişkisi ayrıntılı olarak araştırılmamıştır, ancak chemerin seviyeleri ile pozitif ilişkileri olduğu bilinmektedir (9, 44).

SONUÇ

Sonuç olarak; chemerin adipokini güncel bir çalışma konusu olup, bu yazı literatür ışığında bilgilerin derlenmesi amacıyla hazırlanmıştır. Yapılan çalışmalar chemerin obezite ve MetS ile birlikte kardiyovasküler hastalıklar, kanser, inflamasyon, renal fonksiyonlar gibi pek çok hastalığa ve sisteme etkisi olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda chemerin dolaşımdaki seviyelerinin, obezite ve obezite ile ilişkili birçok hastalıkta değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Chemerin seviyelerinin değiştirilerek obezite ve obezite ile ilişkili komorbiditelerde iyileşme sağlanması hedeflenmelidir. Bu bağlamda çalışma ekibi olarak; chemerin obezite ve MetS ile ilişkisinin gösterilmesi amacıyla deney hayvanlarında yürüttüğümüz projelerimiz devam etmektedir. Chemerin bu sistemlerdeki mekanizmalarının tam olarak aydınlatılması ve başka hastalıklarla da ilişkisinin olup olmadığının değerlendirilebilmesi için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Lehr S., Hartwig S., Sell H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics Clin Appl* 2012; 6(1-2):91-101.
2. Rourke JL., Dranse HJ, Sinal CJ. Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. *Obes Rev* 2013;14(3):245-62.
3. Booth A., Magnuson A., Fouts J., et al. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015;21(1):57-74.
4. Mattern A., Zellmann T., Beck-Sickinger AG. Processing, signaling, and physiological function of chemerin. *IUBMB Life* 2014;66(1):19-26.

5. 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(4):1013-8.
6. Dupont J., Pollet-Villard X., Reverchon M., Melouk N., Levy R. Adipokines in human reproduction. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015;24(1):11-24.
7. De Henau O., Degroot GN., Imbault V. et al. Signaling Properties of Chemerin Receptors CMKLR1, GPR1 and CCRL2. *PLoS One* 2016;11(10):e0164179.
8. Ernst MC., Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21(11):660-7.
9. Roman AA, Parlee SD, Sinal CJ. Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes. *Endocrine* 2012;42(2):243-51.
10. Goralski KB., McCarthy TC., Hanniman EA. et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem* 2007;282(38):28175-88.
11. Piya MK., McTernan PG., Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *J Endocrinol* 2013;216(1):T1-T15.
12. Chang SS., Eisenberg D., Zhao L. et al. Chemerin activation in human obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24(7):1522-9.
13. Bozaoglu K., Bolton K., McMillan J. et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007;148(10):4687-94.
14. Ress C., Tschoner A., Engl J. et al. Effect of bariatric surgery on circulating chemerin levels. *Eur J Clin Invest* 2010;40(3):277-80.
15. Chakaroun R., Raschpichler M., Kloting N. et al. Effects of weight loss and exercise on chemerin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Metabolism* 2012;61(5):706-14.
16. Sell H., Divoux A., Poitou C. et al. Chemerin correlates with markers for fatty liver in morbidly obese patients and strongly decreases after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2892-6.
17. Fatima SS., Bozaoglu K., Rehman Ret al. Elevated chemerin levels in Pakistani men: an interrelation with metabolic syndrome phenotypes. *PLoS One* 2013; 8(2):e57113.
18. Thomas S., Kratzsch D., Schaab M. et al. Seminal plasma adipokine levels are correlated with functional characteristics of spermatozoa. *Fertil Steril* 2013;99(5):1256-63.e3.
19. Stejskal D., Karpisek M., Hanulovac Z. et al. Chemerin is an Independent marker of the metabolic syndrome in a caucasian population. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2008;52(2):217-21.
20. Takahashi M., Takahashi Y., Takahashi K. et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2008;582(5):573-8.
21. Bauer S., Bala M., Kopp A. et al. Adipocyte chemerin release is induced by insulin without being translated to higher levels in vivo. *Eur J Clin Invest* 2012;42(11):1213-20.
22. Wassink A., Olijhoek J., Visseren F. The metabolic syndrome metabolic changes with vascular Consequences. *European Journal of Clinical Investigation* 2007;37(1):8-17.
23. 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.
24. Erdogan S., Yilmaz FM., Yazici O. et al. Inflammation and chemerin in colorectal cancer. *Tumour Biol* 2016;37(5):6337-42.
25. Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, Mirjolet JF, Le Poul E, Migeotte I, et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med.* 2003;198(7):977-85.
26. Fatima SS., Butt Z., Bader N. et al. Role of multifunctional Chemerin in obesity and preclinical diabetes. *Obes Res Clin Pract* 2015;9(5):507-12.
27. 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;6(4):630-7.

28. Shen W., Tian C., Chen H. et al. Oxidative stress mediates chemerin-induced autophagy in endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 2013;55:73-82.
29. Jin CH., Yi KW., Ha YR. et al. Chemerin Expression in the Peritoneal Fluid, Serum, and Ovarian Endometrioma of Women with Endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2015;74(4):379-86.
30. 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(10):6489-99.
31. 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(2):339-44.
32. Guvenc Y., Var A., Goker A. et al. Assessment of serum chemerin, vaspin and omentin-1 levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Int Med Res* 2016;44(4):796-805.
33. Kort DH., Kostolias A., Sullivan C. et al. Chemerin as a marker of body fat and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(2):152-5.
34. Tan BK., Chen J., Farhatullah S. et al. Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin. *Diabetes* 2009;58(9):1971-7.
35. Guzel EC., Celik C., Abali R. et al. Omentin and chemerin and their association with obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(6):419-22.
36. Guducu N. Serum Chemerin Levels In Polycystic Ovary Syndrome. *Turkish Journal of Biochemistry* 2015;40(2):157-62.
37. Rama D., Esendagli G., Guc D. Expression of chemokine-like receptor 1 (CMKLR1) on J744A.1 macrophages co-cultured with fibroblast and/or tumor cells: modeling the influence of microenvironment. *Cell Immunol* 2011;271(1):134-40.
38. Wang C., Wu WK., Liu X. et al. Increased serum chemerin level promotes cellular invasiveness in gastric cancer: a clinical and experimental study. *Peptides* 2014;51:131-8.
39. Gu P., Jiang W., Lu B. et al. Chemerin is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome phenotypes in hypertension patients. *Clin Exp Hypertens* 2014;36(5):326-32.
40. Bonomini M., Pandolfi A. Chemerin in renal dysfunction and cardiovascular disease. *Vascular Pharmacology* 2016;77:28-34.
41. Pfau D., Bachmann A., Lossner U. et al. Serum levels of the adipokine chemerin in relation to renal function. *Diabetes Care* 2010;33(1):171-3.
42. Kostopoulos C., Spiroglou S., Varakis J., et al. Chemerin and CMKLR1 expression in human arteries and periadventitial fat. *BMC Cardiovascular Disorders* 2014;14(1):56.
43. Dong B, Ji W, Zhang Y. Elevated Serum Chemerin Levels are Associated with the Presence of Coronary Artery Disease in Patients with Metabolic Syndrome. *Internal Medicine* 2011;50(10):1093-7.
44. Zabel BA., Allen SJ., Kulig P. et al. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. *J Biol Chem* 2005;280(41):34661-6.