

El Residente

REVISIÓN-OPINIÓN

Quemerina en Síndrome Metabólico

Fabiola González-Ponce,^{*} Alejandra Flores-Chávez,^{*,**}
 Melissa Ramírez-Villafaña,^{*,***,+} Edsaul Pérez-Guerrero,^{**,++}
 Jonathan Rodrigo Romero-Moreno,^{*} Mónica Saucedo-Ulloa,^{***,+++}
 Alejandro Aguirre-Romo,^{***,+++} Miguel Huerta-Viera,[§]
 Xóchitl Trujillo-Trujillo,[§] Laura del Carmen González-López^{***}

RESUMEN. La quemerina es una adipocina recientemente descrita cuyo papel es regular el metabolismo lipídico y glúcido a través de acciones sistémicas. El mecanismo preciso por el cual la quemerina puede estar asociada al síndrome metabólico no ha sido aún del todo comprendido. La unión de la quemerina con su respectivo receptor ocasionará posteriormente inhibición de la fosforilación del estimulador de la insulina y activación del 5-AMP proteína cinasa activada (AMPc), induciendo resistencia a la insulina en el músculo esquelético, considerado uno de los factores principales del desarrollo de SM. Las alteraciones en el perfil lipídico dentro del SM correlacionadas con los niveles séricos de quemerina parecen ser consecuencia de la resistencia a la insulina, en la cual se disminuye el transporte de glucosa al músculo esquelético, induciendo a gluconeogénesis hepática. Recientemente se ha sugerido que la quemerina juega un papel fundamental en el metabolismo y podría estar implicada en el desarrollo de SM, pues ésta se encuentra elevada en el tejido adiposo y se observan altos niveles circulantes de esta adipocina en pacientes con mayor grado de adiposidad en comparación con aquéllos de peso saludable.

Palabras clave: Quemerina, síndrome metabólico.

SUMMARY. *The chemerin is a recently described adipokine whose role is to regulate lipid and carbohydrate metabolism through systemic actions. The precise mechanism by which the chemerin may be associated with the metabolic syndrome is not yet fully understood. The binding of the chemerin with its respective receptor subsequently cause inhibition of phosphorylation of insulin enhancer and activation of 5-AMP-activated pro-*

-
- * Programa de Maestría en Ciencias Médicas, Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas (CUIB) de la Universidad de Colima, Colima, México.
 - ** Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Especialidades (HE), Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco, México.
 - *** Servicio de Medicina Interna-Reumatología. Hospital General Regional 110, IMSS. Guadalajara, Jalisco, México.
 - + Programa de Becarios de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO). Guadalajara, Jalisco, México.
 - ++ Programa de Doctorado en Farmacología, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.
 - +++ Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Salud. Secretaría de Salud, México.
 - § Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Centro Universitario de Investigación Biomédicas (CUIB) de la Universidad de Colima, Colima, México.

Correspondencia:

Dra. Laura del Carmen González-López

Avenida Salto del Agua No. 2192, Col. Jardines del Country, 44210, Guadalajara, Jalisco, México. Tel. y fax: (0133) 38541369.

E-mail: dralauragonzalez@prodigy.net.mx

www.medigraphic.org.mx

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 22 de diciembre de 2014. Aceptado con modificaciones: 13 de octubre de 2015.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

tein kinase (AMPC), inducing insulin resistance in skeletal muscle, considered one of the main factors for MS development. Alterations in lipid profile within the MS related to chemerin level in serum appear to result from insulin resistance, in which the transport of glucose to skeletal muscle decreases, inducing hepatic gluconeogenesis. Recently it has been suggested that chemerin plays a key role in metabolism and may be involved in the development of MS, because it is elevated in adipose tissue and high circulating levels of this adipokine are seen in patients with a higher degree of adiposity compared with those of healthy weight.

Key words: Chemerin, metabolic syndrome.

INTRODUCCIÓN

Quemerina

La quemerina, también conocida como tazaroteno inducida por el gen 2, es una proteína recientemente descrita como adipocina por encontrarse en los adipocitos del tejido adiposo blanco.¹ Las adipocinas son proteínas cuyo papel es regular el metabolismo lipídico y glúcido a través de acciones sistémicas, sus principales órganos diana son el cerebro, el músculo y el hígado y sus niveles circulantes están directamente relacionados con el grado de adiposidad del individuo.^{2,3}

La quemerina es una adipocina cuyos sitios de secreción aún no se han establecido; no obstante, diversos estudios han sugerido que los principales tejidos que la sintetizan son tejido adiposo blanco, hígado, páncreas, glándula adrenal, riñón, pulmones y piel;^{1,2,4} su síntesis es estimulada por la insulina, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la interleucina-1 beta (IL-1 β).^{5,6}

Biosíntesis y receptores de quemerina

La quemerina es secretada como una proteína de 163 aminoácidos en su forma inactiva, llamada proquemerina con peso molecular de 18 kDa que al llegar a nivel extracelular es hidrolizada en su extremo C-terminal mediante las enzimas serín-proteasas que son liberadas por los neutrófilos, convirtiéndose en la forma activa de la quemerina conformada por 143 aminoácidos, con un peso molecular de 16 kDa.^{2,7}

Se han descrito a la fecha tres receptores para quemerina: 1) El receptor similar a la que-

merina-1 (CMKLR1), 2) receptor similar a la quimiocina 2 (CCRL2) y 3) el receptor acoplado a la proteína G (GPR-1); de estos tres receptores el CMKLR1 constituye el receptor principal.⁸ El receptor CMKLR1 es expresado a través de las células inmunes, las células endoteliales y los adipocitos al ser estimulado por interleucina 6 (IL-6) y por TNF- α e IL-1 β .^{1,7,9} Los niveles de quemerina circulantes que se han reportado en humanos varían alrededor de 3 nM en plasma y 4.4 nM en suero.²

Se ha sugerido que la quemerina puede jugar un importante papel en la regulación de la adipogénesis y de otras funciones metabólicas del adipocito.¹⁰ De manera fisiológica los niveles de quemerina se han encontrado directamente asociados al índice de masa corporal (IMC), los niveles de triglicéridos (TG) en sangre, la tensión arterial (TA) y la presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2); todas éstas pueden formar parte de los componentes del síndrome metabólico, observando que a mayor grado de adiposidad, los niveles circulantes de quemerina también son mayores.¹

Fisiopatogenia de la quemerina en el síndrome metabólico

El mecanismo preciso por el cual la quemerina puede estar asociada al síndrome metabólico aún no es del todo comprendido; sin embargo, se han propuesto algunos procedimientos. La unión de la quemerina con su respectivo receptor aumentará la concentración de calcio intracelular de las células que expresan dicha adipocina y su receptor⁹ y posteriormente provocará inhibición de la fosforilación del estimulador de la insulina y activación del 5-AMP proteína cinasa activada (AMPC), induciendo

resistencia a la insulina en el músculo esquelético.¹¹ Se requieren estudios más amplios para determinar si esta resistencia a la insulina podría ser consecuencia de una disminución en el transporte de glucosa o por inhibición competitiva de la quemerina con los receptores de glucosa.¹²

Las alteraciones en el perfil lipídico dentro del SM correlacionadas con los niveles séricos de quemerina parecen ser, en parte, consecuencia de la resistencia a la insulina, en la cual disminuye la transportación de glucosa al músculo esquelético, induciendo a gluconeogénesis hepática al interpretar esta disminución como un déficit de glucosa, aumentando aún más los niveles plasmáticos de la misma y como consecuencia, estimulando mayor secreción de insulina.¹³ Las alteraciones presentes en la tensión arterial en el SM han sugerido que los riñones, principales órganos reguladores de la TA, expresen altamente la quemerina; aunque el mecanismo por el que la quemerina provoca esta alteración aún no es claro.²

Debido a que se ha encontrado ARNm de quemerina elevado en el tejido adiposo de pacientes obesos, se ha especulado que los niveles incrementados en pacientes con obesidad se originan en el tejido adiposo, por lo que se les ha considerado como un marcador de adiposi-

dad,^{9,12} aunque podrían sufrir alteraciones en sus niveles habituales como consecuencia de ayuno prolongado (*Figura 1*).⁴

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de alteraciones metabólicas que se caracteriza por la presencia de obesidad central, hipertensión, dislipidemia e hiperglicemia, que en conjunto aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.¹⁴ Aun cuando la presencia de este síndrome es multicausal, se ha atribuido a la resistencia a la insulina un papel protagónico en el síndrome.¹⁵

La prevalencia de SM dependerá de la población estudiada y de los criterios utilizados para diagnosticar el SM. Con base en los criterios del *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)* se han reportado estudios en los que la prevalencia de SM va de 36.8 a 46.5%,^{16,17} presentándose con mayor frecuencia en mujeres en las que se reporta una prevalencia de 42.2% versus 30.3% en hombres.¹⁷ A la fecha existen seis organizaciones diferentes que han sugerido sus criterios para diagnosticar el SM; no obstante, los más utilizados son los propuestos por el NCEP-ATP III (*Cuadro I*).¹⁸

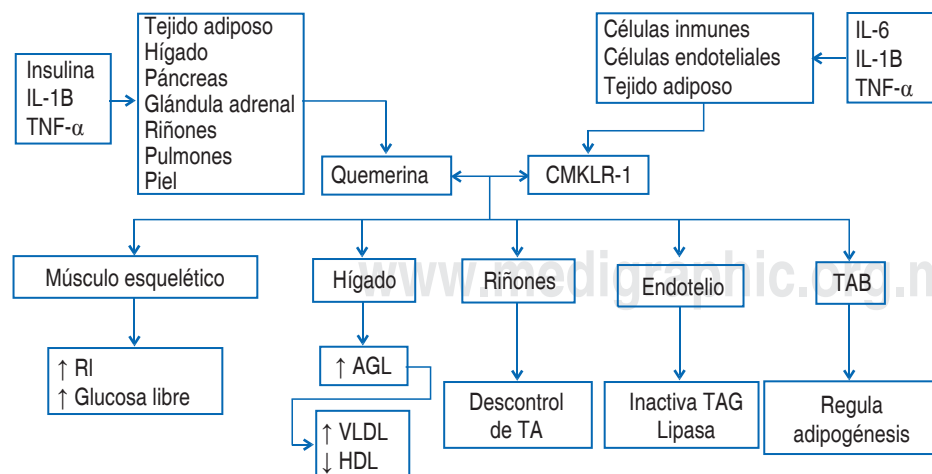


Figura 1.

Fisiología de quemerina.

IL = Interleucina; TNF = Factor necrosis tumoral; IC = Intracelular; RI = Resistencia a la insulina; TAG = Triacilglicerol lipasa; AGL = Ácidos grasos libres; TG = triglicéridos; TA = Tensión arterial; TAB = Tejido adiposo blanco.

Cuadro I. Organizaciones que han propuesto criterios diagnósticos para síndrome metabólico.

Año	Institución
1998	Organización Mundial de la Salud (OMS) ¹⁹
1999	<i>European Group for the Study of Insulin Resistance</i> (EGIR) ²⁰
2001	<i>National Cholesterol Education Program</i> (NCEP) <i>Adult treatment Panel III</i> (ATP III) ²¹
2003	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i> (AACE) ²²
2005	<i>International Diabetes Federation</i> (IDF) ²³
2005	<i>American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute</i> (AHA/NHLBI) ²⁴

Cuadro II. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico propuestos por el NCEP-ATP III.²¹

Circunferencia de cintura (cm)	≥ 102 cm hombres ≥ 88 cm mujeres
TAS	≥ 130 mmHg
TAD	≥ 85 mmHg
Triglicéridos	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L)
HDL-c	≤ 40 mg/dL (1 mmol/L) hombres ≤ 50 mg/dL (1.3 mmol/L) mujeres
Glucosa en ayuno	≥ 110 mg/dL (6.1 mmol/L)

TAS = Tensión arterial sistólica; TAD = Tensión arterial diastólica; HDL-c = Lipoproteínas de alta densidad.

Criterios diagnósticos de síndrome metabólico

El NCEP-ATP III ha propuesto cinco criterios para la identificación del SM, la presencia de tres de ellos lo diagnostica como SM.²¹ El NCEP-ATP III es la única organización que propone para su diagnóstico la presencia de tres de los cinco criterios sin darle prioridad a uno solo (*Cuadro II*).¹⁸

Quemerina en síndrome metabólico

Recientemente se ha dado importancia a esta adipocina en el SM. El EIARNm de quemerina se encuentra elevado en tejido adiposo y se observan altos niveles circulantes de esta adipocina en pacientes con mayor grado de adiposidad en comparación con los de peso saludable.¹

En el *cuadro III* se muestran algunos estudios en los que se ha identificado una relación existente entre los niveles de quemerina y los parámetros de SM. Un estudio realizado por Stejskal y colaboradores, quienes compararon los niveles de quemerina entre los pacientes con SM y sin SM, reveló diferencias significativas entre los niveles de quemerina de estos dos grupos, lo que sugiere que esta última podría funcionar como un marcador independiente de desórdenes metabólicos.² Estos resultados coinciden con un estudio realizado por Wang y co-

laboradores en China, en el que los niveles de quemerina encontrados en pacientes con SM y sin SM tuvieron diferencias significativas, correlacionándose positivamente los niveles de quemerina con índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura (CC) y tensión arterial sistólica (TAS), mientras que se correlacionó negativamente con el colesterol HDL (c-HDL).²⁵ Chu y colaboradores en Japón obtuvieron resultados similares, al igual que Fatima y colaboradores en Pakistán quienes al correlacionar los niveles de quemerina de sus pacientes con los parámetros de SM hallaron una correlación positiva con niveles de colesterol total, triglicéridos y glucosa. En cambio descubrieron una correlación negativa con los niveles de colesterol-HDL.^{12,26} En el estudio realizado por Fatima y colaboradores los niveles más altos de quemerina se presentaron en el grupo con obesidad comparado con el grupo de normopeso y el grupo de sobrepeso clasificados por IMC.¹² Al correlacionar los niveles de quemerina de los tres grupos con parámetros de SM se observó una correlación positiva con los niveles de colesterol total y glucosa sérica.¹²

Otro estudio comparó los niveles séricos de quemerina en pacientes sanos con pacientes diagnosticados con diabetes mellitus 2 (DM2) e identificó niveles significativamente mayores de quemerina en DM2. Este estudio además indica que en el grupo con DM2 la quemerina

Cuadro III. Niveles de quemerina asociados a la presencia de síndrome metabólico.

Autor/país/año	Diseño	Grupos	Resultados	Conclusiones
Stejskal D/ República Checa/2008 ²	Trans-versal	55 CL 59 SM	Con SM 285 ± 80.7 Sin SM 228.9 ± 41.1 p < 0.01 Qm* Qm**	Los niveles séricos de quemerina se asociaban a características del SM y podrían ser un marcador independiente de desórdenes metabólicos
Bozaoglu K/Australia/2009 ²⁷	Trans-versal	173 DM2 969 ND	ND 180.5 ± 61.8 DM2 191.3 ± 61.7 P 0.026 Qm**	Los niveles de quemerina fueron significativamente mayores en pacientes con DM2; sin embargo, no hay diferencias de los niveles de Qm** entre normopeso, sobrepeso y obesidad en el grupo DM2
Chu SH/ Japón/2012 ²⁶	Trans-versal	92 sujetos	Niveles de Qm** 100.3 ± 23.5 Correlación (r) Qm** con parámetros metabólicos p 0.281 0.354 -0.295 % Gc TAG HDL	Los niveles de quemerina se correlacionaron positivamente con grasa corporal, y triglicéridos, pero negativamente con HDL. No existe diferencia en los niveles de Qm entre hombres y mujeres
Fatima SS/Pakistán/2013 ¹²	Trans-versal	90 Sujetos	NP 12.0 ± 3.3 SP 17.2 ± 6.1 OB 76.4 ± 13.4 P 0.001 Qm***	Los niveles séricos de quemerina se encuentran asociados a obesidad, dislipidemia y resistencia a la insulina
Takahashi M/ Japón/2013 ²⁸	Trans-versal	66 CL H 22 CL M 59 SM H 27 SM M 88 DM2 H 59 DM2 H	Correlación de niveles de Qm*** con otros parámetros R p 0.255 0.016 0.323 0.002 CL SM DM2 218.7 ± 7.3 167.5 ± 12.6 209.8 ± 7.7 178.8 ± 11.4 DM2 164.9 ± 6.3 182.4 ± 7.7 CL vs SM DM2 p = 0.444 p = 0.525 p = 0.257	Estos resultados sugieren el papel de la quemerina en dismorfismo sexual y un link potencial entre los niveles de quemerina y la patogénesis de DM2
Wang D/ China/2013 ²⁵	Trans-versal	30 CL 30 SM	CL SM 70.26 ± 6.97 97.61 ± 6.49 p < 0.05 Qm**	Los niveles plasmáticos de quemerina se correlacionan positivamente con CC, IMC, TAS y negativamente con HDL, lo que sugiere que podría jugar un papel en el SM

SM = Síndrome metabólico, según los criterios del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III); CL = Controles sanos; H = Hombres; M = Mujeres; Qm* = Quemerina (µg/L); Qm** = Quemerina (ng/mL); Qm*** = Quemerina (Pg/mL) ND = no diabéticos; DM2 = Pacientes con diabetes mellitus II; IMC = Índice de masa corporal (kg/m²); %Gc = porcentaje de grasa corporal; TAG = Triglicéridos; HDL = Lipoproteínas de alta densidad; Gluc = Niveles séricos de glucosa; mM = milimol; NP = Pacientes con normopeso; SP = Pacientes con sobrepeso; OB = Pacientes con obesidad; CC = Circunferencia de cintura; TAS = Tensión arterial sistólica; c-HDL = Colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad).

se halla elevada independientemente de la presencia o ausencia de obesidad.²⁷ No obstante, se requieren futuras investigaciones para elucidar si los niveles séricos de quemerina son causa o consecuencia de las alteraciones metabólicas encontradas.²⁷

El estudio realizado por Takahashi y colaboradores en Japón obtuvo resultados diferentes, ya que dividieron a los pacientes en sanos, con SM y con DM2. A su vez los grupos se subdividieron por género identificando diferencias de los niveles de quemerina entre los tres grupos únicamente en hombres, mientras que en mujeres la diferencia de quemerina no fue estadísticamente significativa. Los autores sugieren que la quemerina podría presentar un dimorfismo sexual con un papel potencial en la patogénesis de DM2 sólo en hombres (*Cuadro III*).²⁸

CONCLUSIONES

El SM es un conjunto de alteraciones en el metabolismo lipídico y glúcido en el que intervienen diversos factores para su desarrollo. Aunque la ciencia ha avanzado y se han

hecho descubrimientos respecto a las causas, consecuencias y tratamiento del SM, nuevos conocimientos originan nuevas dudas. La relativamente reciente asociación de diversas adipocinas al desarrollo de obesidad y de otras alteraciones metabólicas como la dislipidemia, hiperglucemia e hipertensión arterial ha abierto un campo de investigación con el objetivo de comprender a fondo el papel que juegan en estos desórdenes.

En ese sentido, la quemerina es una de las adipocinas más novedosas cuyas funciones y mecanismos exactos aún no han llegado a comprenderse del todo, sin embargo su reciente interés ha impulsado nuevas investigaciones con el fin de saber con certeza si la manipulación de esta adipocina, al ser utilizada como un blanco terapéutico, podría modificar el curso del padecimiento y funcionar mejor en lugar de atacar cada alteración metabólica por separado o bien, si podría hacer las veces de un marcador biológico que predijera la aparición de todas o algunas de las alteraciones previamente descritas antes de ser detectadas por otros parámetros o sintomatologías, de tal manera que se ataquen en una etapa temprana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2007; 148: 4687-4694.
2. Stejskal D, Karpiesek 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 (2): 217-221.
3. Roh SG, Song SH, Choi KC, Katoh K, Wittamer V, Parmentier M et al. Chemerin-A new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. *Biochem Biophys Res Comm*. 2007; 362: 1013-1018.
4. Chamberland JP, Berman RL, Aronis KN, Mantzoros CS. Chemerin is expressed mainly in pancreas and liver, is regulated by energy deprivation and lacks day/night variation in humans. *Eur J Endocrinol*. 2013; 169 (4): 453-462. doi:10.1530/EJE-13-0098
5. Tan BK, Chen J, Farhatullah S, Adya R, Kaur J, Heutling D et al. Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin. *Diabetes*. 2009; 58: 1971-1977.
6. Parlee SD, Ernst MC, Muruganandan S, Sinal CJ, Gorski KB. Serum chemerin levels vary with time of day and are modified by obesity and tumor necrosis factor- α . *Endocrinology*. 2010; 151: 2590-2602.
7. Meder W, Wendland M, Busmann A, Kutzleb C, Spodsborg N et al. Characterization of human circulating TIG2 as a ligand for the orphan receptor ChemR23. *FEBS Lett*. 2003; 555: 495-499.
8. Zabel BA, Nakae S, Zúñiga L, Kim JY, Ohyama T, Pan J 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: 2207-2220.
9. Bozaoglu K, Curran JE, Stocker CJ, Zaibi MS, Segal D et al. Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (5): 2476-2485.
10. Gorski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem*. 2007; 282: 28175-28188.
11. Becker M, Rabe K, Lebherz C et al. Expression of human chemerin induces insulin resistance in skeletal muscle

- but does not affect weight, lipid levels, and atherosclerosis in LDL receptor knockout mice on high-fat diet. *Diabetes*. 2010; 59: 2898-2903.
12. Fatima SS, Bozaoglu K, Rehman R, Alam F, Memon AS. Elevated chemerin levels in Pakistani men: an interrelation with metabolic syndrome phenotypes. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e57113.
 13. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006; 20: 665-679.
 14. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110: 227-239.
 15. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. Followup report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3160-3167.
 16. González-Chávez A, Simental L, Elizondo-Argueta S et al. Prevalencia del síndrome metabólico entre adultos mexicanos no diabéticos, usando las definiciones de la OMS, NCEP-ATPIIIa e IDF. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2008; 71 (1): 11-19.
 17. Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez-Corona A et al. Metabolic Syndrome in Mexican adults. Results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública de México*. 2010; 52 (1): S11-S18.
 18. Pineda CA. Síndrome metabólico: definición, historia, criterios. *Colombia Médica*. 2008; 39 (1): 96-106.
 19. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15: 539-553.
 20. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999; 16: 442-443.
 21. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-2497.
 22. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003; 9: 237-252.
 23. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Disponible en: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf
 24. Grundy S, Cleeman J, Daniels S, Donato K, Eckel R, Franklin B et al. AHA/NHLBI Scientific statement. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation*. 2005; 112: 2735-2752.
 25. Wang D, Yuan GY, Wang XZ et al. Plasma chemerin level in metabolic syndrome. *Genetics and Molecular Research*. 2013; 12 (4): 5986-5991.
 26. Chu SH, Lee MK, Ahn KY et al. Chemerin and adiponectin contribute reciprocally to metabolic syndrome. *PLoS ONE*. 2012; 7 (4): e34710.
 27. Bozaoglu K, Segal D, Shields KA, Cummings N et al. Chemerin is associated with metabolic Syndrome phenotypes in a Mexican-American Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94 (8): 3085-3088.
 28. Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K, Zolotaryov FN, Hong KS, Kitazawa R et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett*. 2008; 582: 573-578.