

¹María Guadalupe Rico-Rosillo,

²Gloria Bertha Vega-Robledo

Nuevo rumbo en macrófagos, inflamación y tejido adiposo

¹División de Investigación

²Departamento de Medicina Experimental

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México,
Distrito Federal, México

Comunicación con: María Guadalupe Rico-Rosillo

Tel y fax: (55) 5623 2332

Correo electrónico: gricor12@yahoo.com.mx

Resumen

La obesidad se considera un estado inflamatorio de bajo grado. Un número creciente de reportes sugiere que el tejido adiposo por sí mismo puede ser una fuente de factores proinflamatorios y un blanco de los procesos inflamatorios. Las evidencias acumuladas sugieren la participación de proteínas derivadas del tejido adiposo, llamadas adipocinas, así como otros factores producidos en este tejido por los adipocitos y otras células como fibroblastos, linfocitos y macrófagos. La repercusión de la obesidad en la salud se extiende a través de múltiples órganos y enfermedades (aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, osteoartritis, diabetes, hipertensión y dislipidemia). La alta incidencia y su condición inflamatoria crónica han tenido gran impacto. La naturaleza crónica de la obesidad produce una activación sostenida de bajo grado del sistema inmune innato que afecta el estado de homeostasis metabólica todo el tiempo. En esta revisión destacamos la participación del macrófago en la generación de la inflamación inducida por la obesidad.

Palabras clave

obesidad
tejido adiposo
macrófagos
adipocitos
inflamación

Summary

Obesity is considered a low-inflammatory condition. An increasing number of reports suggest that the adipose tissue itself might be a source of proinflammatory factors and a target of inflammatory processes. Accumulating evidence suggest the involvement of adipose tissue derived proteins, collectively known as adipokines as well as other factors produced in this tissue by cells besides to adipocytes, like fibroblasts, lymphocytes and macrophages. The burden of obesity on health extends across multiple organs systems and diseases (atherosclerosis, coronary heart diseases, osteoarthritis, diabetes, hypertension, dyslipidemia). The high incidence and its chronic inflammatory condition have had a wide impact. The chronic nature of obesity produces a tonic low-grade activation of the innate immune system that affects steady-state measures of metabolic homeostasis over time. In this review we highlight the macrophage participation in the generation of obesity-induced inflammation.

Key words

obesity
adipose tissue
macrophages
adipocytes
inflammation

Epidemiología de la obesidad

Desde el punto de vista epidemiológico, la obesidad se considera un factor de riesgo para algunas enfermedades o una enfermedad por sí misma. Los factores predisponentes para la obesidad son los familiares o genéticos, los fisiológicos y, principalmente, los ambientales, incluyendo el estilo de vida.¹ La etiología es multifactorial pero la obesidad se atribuye fundamentalmente a un desequilibrio entre la ingesta calóri-

ca y el gasto de energía del individuo. El desequilibrio energético permite almacenar el exceso en forma de depósitos de triglicéridos en el adipocito.

La obesidad en los últimos años ha cobrado gran interés, ya que se considera un factor predisponente para el desarrollo de algunas enfermedades (cardiovasculares, osteoarticulares, diabetes, hipertensión, hiperlipidemias, entre otras).² En la actualidad, la Organización Mundial de la Salud considera a la obesidad como un problema de salud pública de carácter mun-

dial, catalogada como una enfermedad crónica que se caracteriza por numerosas complicaciones.³ Lo anterior, aunado a su alta prevalencia, que aumenta de manera continua en el mundo, ha permitido considerarla una epidemia.^{4,5}

Tejido adiposo

El tejido adiposo es considerado una glándula de secreción interna, sirve como guardián de la reserva energética del organismo y participa en su equilibrio metabólico. Es el más extenso de los tejidos endocrinos. Hasta hace poco se creía un tejido inerte dedicado a almacenar energía y lípidos, sin embargo, estudios recientes lo señalan como un órgano altamente activo y productor de numerosas proteínas, llamadas adipocinas, las cuales tienen una amplia actividad biológica y desempeñan un importante papel autocrino en complicaciones asociadas con la obesidad. Estas proteínas le permiten participar de manera importante en regulación del apetito, coagulación, reproducción, funciones endocrinas y cardiovasculares. Además, se ha considerado parte importante del sistema inmune, ya que es el sitio primario de inflamación en obesidad y secreta gran cantidad de factores que participan en la respuesta inmune. El tejido adiposo produce gran variedad de citocinas inflamatorias y quimiocinas, como las interleucinas IL1b, IL6, IL8, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la proteína-1 quimioattractante de monocitos (MCP1), entre otras. El tejido adiposo en general y la grasa visceral en particular podrían ser los reguladores más importantes en la inflamación, los cuales participan en la aparición y desarrollo de enfermedades aterotrombóticas. Aunque el exceso de tejido adiposo subcutáneo implica cierto riesgo, el exceso del tejido adiposo visceral es más fuertemente predictivo de la comorbilidad y mortalidad a largo plazo asociado con la obesidad. Una mayor liberación de adipocinas proinflamatorias del tejido adiposo visceral, asociado con una disminución de la secreción de adipocinas y citocinas antiinflamatorias, puede determinar un estado de inflamación de bajo grado y participar en el futuro desarrollo del síndrome metabólico, diabetes y aterosclerosis a través de resistencia a la insulina y disfunción endotelial. Estímulos como la sobrenutrición, inactividad física y envejecimiento resultan en hipersecreción de citocinas que conduce a la resistencia a insulina y diabetes en individuos con predisposición genética o metabólica.

Obesidad e inflamación

La obesidad está asociada con una respuesta inflamatoria de baja intensidad pero crónica, que se caracteriza por la producción anormal de adipocinas y la activación de algunas vías de señalización proinflamatorias, que resultan en la inducción de varios marcadores biológicos de inflamación.^{6,7}

Otros autores afirman que la obesidad se asocia con el incremento de proteína C reactiva, IL6, IL8 y TNF α en pacientes y en diferentes modelos animales de obesidad.^{8,9} Varios estudios demuestran una correlación entre el índice de masa corporal y el número de macrófagos en el tejido adiposo, en particular en el tejido adiposo visceral, el metabólicamente más relevante en humanos. Los macrófagos del tejido adiposo pueden ser un blanco prometedor para prevenir y tratar la resistencia a la insulina.¹⁰⁻¹⁴

El desarrollo de la inflamación en obesidad podría explicarse al menos parcialmente por lo siguiente:

El exceso de nutrientes como la glucosa y los lípidos aumentan la actividad mitocondrial de las células, lo que ocasiona un aumento de especies reactivas del oxígeno (ROS), inductoras de inflamación directamente o a través de productos de peroxidación de lípidos.

El aumento de lípidos altera la función del adipocito, el estrés celular resultante activa cascadas de señalización molecular proinflamatoria con sobreexpresión de genes, IKK β , NF κ B (que además regulan la respuesta a la glucosa), PKC y JNK1.¹⁵

El aumento de volumen del tejido adiposo ocasionado por el exceso de nutrientes disminuye el riego sanguíneo, la hipoxia resultante activa genes que inducen en las células la producción de factor de necrosis tumoral.¹⁶ A lo anterior se suma el aumento en la apoptosis y la necrosis de los adipocitos consecutiva a la sobredistensión por almacenamiento.

Las citocinas proinflamatorias producidas por los adipocitos y las sustancias liberadas por la necrosis de los adipocitos son quimioattractantes para monocitos, los que ayudados por el aumento en la expresión de moléculas de adherencia inducida por leptina pasan de los vasos sanguíneos al tejido adiposo, en este sitio los macrófagos se activan y producen una mayor cantidad de IL1, IL6 y TNF.

El tejido adiposo de obesos y diabéticos aumenta la producción de células cebadas, potentes inductores de inflamación. Asimismo, aumenta la producción de células T cooperadoras y citotóxicas, pero disminuye en forma importante la población de T supresoras (CD4-CD25, Foxp3).

A la disregulación en el tejido adiposo, por lo señalado anteriormente, se suma la generada por la disminución de células supresoras. Los adipocitos producen una elevada cantidad de IL1, IL6, TNF y de adipocinas proinflamatorias como la leptina, y una disminución de moléculas antiinflamatorias como la adiponectina y la IL10. El aumento de la leptina disminuye a su vez el número de estas células supresoras, estimula la respuesta Th1 y consecuentemente activa linfocitos y macrófagos.

Células del tejido adiposo

El tejido adiposo es un tejido heterogéneo formado principalmente por adipocitos maduros y células que constituyen la frac-

ción estroma vascular. Esta fracción incluye preadipocitos, fibroblastos, células endoteliales, histiocitos y macrófagos. Estudios de citometría de flujo demostraron que la fracción estroma vascular tiene de 3 a 10 % de macrófagos residentes.¹⁷ En el tejido adiposo del ratón se encontraron células madre hematopoyéticas similares a las de la MO, y células cebadas que se forman en el tejido adiposo visceral que derivan de estas células madre.¹⁸ Su importancia radica en que, además de ser fagocítica, la célula cebada tiene un papel primario en la inflamación.¹⁹

En el omentum hay gran cantidad de macrófagos y células B1, pero también se encuentran células dendríticas y células *T natural killer*, que disminuyen ante obesidad²⁰ y pueden organizarse en *clusters* llamados *milky spots*. Estos *milky spots* del omentum colectan líquidos, partículas y bacterias del peritoneo, y son capaces de montar respuestas inmunes activadoras o supresoras y de reparar lesiones del peritoneo.

La infiltración de macrófagos en obesidad se limita al tejido adiposo y no se han encontrado diferencias en el número de macrófagos en hígado o en músculo de ratones obesos.^{21,22} Los macrófagos participan en el desarrollo y mantenimiento de la inflamación inducida por obesidad en el tejido adiposo y son la fuente principal de moléculas inflamatorias circulantes detectadas ante obesidad.¹⁷ El mecanismo para el reclutamiento de los macrófagos al tejido adiposo no ha sido definido con detalle, pero incluye moléculas quimiotácticas secretadas por el tejido adiposo, como las proteínas quimiotácticas de monocitos (MCP) y sus receptores. En roedores y humanos obesos, la expresión en el tejido adiposo de al menos una MCP1, el ligando 2 de quimiocina del motif C-C (CCL2 o MCP1), está incrementada en proporción a la adiposidad. Tanto la expresión en el tejido adiposo como las concentraciones circulantes de MCP1 están aumentadas en la obesidad y disminuyen después de un tratamiento con tiazolidinedionas.^{23,24} MCP1 inhibe la captación de glucosa estimulada por insulina, así como la expresión de genes metabólicamente importantes como Glut4, PPAR, FABP4 en líneas celulares de adipocitos de roedores.²⁵ Algunos estudios implican a MCP1 y su receptor CCR2 en la regulación de la función del adipocito. CCR2 es un receptor para otras MCP, incluyendo CCL8 (MCP2) y CCL7 (MCP3).^{26,27} Este receptor, CCR5 y CX3CR1 son necesarios para el reclutamiento de monocitos o macrófagos en modelos murinos de aterosclerosis, artritis reumatoide e infecciones por micobacterias.^{28,29} MCP1 se produce a través de la activación del factor de transcripción nuclear kappa B, se encuentra elevada en ratones obesos y disminuye con la pérdida de peso. Está incrementada en pacientes humanos con enfermedad cardiovascular y con diabetes tipo 2. Experimentos *in vitro* mostraron que niveles elevados de glucosa (35 mM) incrementan la producción de MCP1 en células endoteliales humanas, por otro lado también se demostró que MCP1 bloquea la captación de glucosa estimulada por insulina en adipocitos 3T3-L1, lo que sugiere su participación directa en la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad.^{30,31}

Al aumentar la grasa corporal hay mayor reclutamiento de células hacia el tejido adiposo. MCP1 (CCL2) es un potente quimioatrayente para monocitos que también se produce en el tejido adiposo, por lo que su expresión aumenta junto con el incremento en la grasa corporal. En consecuencia, esta proteína podría ser la más importante para reclutar a las células. Por otro lado, se ha observado que ratones a los que se les elimina genéticamente la expresión de CCR2 quedan parcialmente protegidos para desarrollar resistencia a la insulina inducida por dieta alta en grasa, y tienen un menor número de macrófagos reclutados en el tejido adiposo y una reducción en la expresión de genes proinflamatorios.³² Este receptor regula el reclutamiento de macrófagos y monocitos, además de su presencia es necesaria su funcionalidad para dar una respuesta apropiada.

En ratones obesos, el tratamiento a corto plazo con un fármaco antagonista del receptor CCR2 disminuyó el número de macrófagos en el tejido adiposo y mejoró la sensibilidad a la insulina.³³ Estos hallazgos sugieren que CCR2 participa en el desarrollo de la obesidad, en la inflamación del tejido adiposo, en la resistencia a la insulina sistémica, participa también manteniendo a los macrófagos en el tejido adiposo y en la resistencia a la insulina local a nivel del adipocito, CCR2 controla la conducta alimentaria e inhibe la expresión de adiponectina.³⁴

La inhibición de la expresión del receptor CCR2 por antagonistas selectivos podría tener efectos directos o indirectos en los niveles producidos de adiponectina. Por otro lado, considerando que las quimiocinas, como el MCP1 (CCL2), también pueden actuar como factores angiogénicos, se puede especular que están involucradas en la neovascularización que ocurre durante la expansión del tejido adiposo.³⁵ El tejido adiposo de ratones obesos expresa 10 a 100 veces más mRNA de MCP1 que el hígado, riñón y pulmones, y puede incluirse en la familia de genes que responden a insulina exógena en ratones resistentes a insulina y en adipocitos.²⁵

Estudios recientes sugieren que el cambio del fenotipo de los macrófagos (M1/M2) en el tejido adiposo está asociado con la obesidad. Los macrófagos con fenotipo proinflamatorio M1 (activación clásica) aumentan el estado de inflamación crónica en el tejido adiposo, mientras que los macrófagos con fenotipo reparativo M2 (activación alternativa) lo inhiben. Lumeng y colaboradores³⁶ observaron que los macrófagos del tejido adiposo de ratones delgados expresan genes característicos del fenotipo M2 entre los que se incluyen Ym1, arginasa1, IL10, CD163 e integrina $\alpha\beta 5$ mientras que macrófagos del tejido adiposo de ratones en los que se induce obesidad con dieta rica en grasa expresan genes característicos del fenotipo M1 como TNF α e iNOS (sintasa inducible de óxido nítrico), receptores para IgG y para proteínas atractantes (que favorecen su ingreso a tejidos).³⁷

Por medio de microarreglos y RT-PCR en tiempo real se demostró que los genes que participan en la migración y en la fagocitosis (IL6, iNOS y CCR2) están sobreexpresados en los macrófagos reclutados al tejido adiposo, al igual que genes involucrados en el metabolismo de los lípidos como Pparg,

Adfp, Srebp1, Apob48r. El gene Apoe, que participa en el catabolismo de componentes lipoproteicos ricos en triglicéridos, disminuyó su expresión. En los macrófagos residentes algunos de estos genes no se expresan.³⁶

Los macrófagos residentes son un componente importante de la fracción vascular del estroma, se pueden identificar en tejido adiposo subcutáneo y en tejido adiposo visceral.¹⁷ En modelos murinos de obesidad y en tejido adiposo subcutáneo humano se ha encontrado una correlación positiva entre el número de macrófagos y el índice de masa corporal,^{21,22} la infiltración de macrófagos es dos veces mayor en tejido adiposo visceral que en tejido adiposo subcutáneo. El tejido adiposo produce factores inflamatorios como IL8, TNF α , además de otros factores quimioattractantes para monocitos y macrófagos como MIP1, GM-CSF, MCP1 y sus receptores, muy importantes en el reclutamiento de células inmunes a los sitios de inflamación.

Durante el desarrollo de la obesidad, el indiscutible protagonista de este proceso fisiopatológico es el tejido adiposo³⁸ y en particular el adipocito, célula extremadamente activa que interviene en la regulación metabólica general y en el crecimiento celular, la respuesta inmunológica y la función reproductiva.³⁹ Los adipocitos aumentan en tamaño (hipertrofia), su diámetro varía de 20 a 200 μ m, su número se incrementa (hiperplasia), así como su actividad metabólica. Los adipocitos estimulados por señales de origen infeccioso o inflamatorio secretan reactantes de fase aguda y mediadores de la inflamación (MCP1, proteína C reactiva, haptoglobina, prostaglandina E2), así como moduladores potentes como la leptina, la adiponectina y la resistina.⁴⁰ Estas células expresan receptores *scavenger* y tipo Toll (TLR-2 y 4) que permiten la fagocitosis de lípidos y que median la de múltiples microorganismos. En su actividad bactericida participan especies reactivas del oxígeno y derivados del óxido nítrico.

En el tejido adiposo encontramos, además de los adipocitos, fibroblastos, preadipocitos, macrófagos residentes y constituyentes vasculares. Los macrófagos expresan la mayoría de las proteínas del adipocito (proteínas transportadoras de ácidos grasos (FABP-aP2 y PPAR) y los adipocitos expresan proteínas (exclusivas) de genes proinflamatorios señalados como exclusivos de macrófagos (TNF α , IL6, metaloproteinasas de matriz [MMP]). Los preadipocitos son altamente fagocíticos y en un ambiente favorable se pueden diferenciar a macrófagos, lo que sugiere un papel inmunológico potencial de estas células.⁴¹ En el tejido adiposo excesivo característico de la obesidad estos dos tipos de células se encuentran juntos. Los macrófagos contribuyen a la producción de mediadores inflamatorios, lo que sugiere una influencia importante para promover la resistencia a la insulina.⁴¹

Las células endoteliales del tejido adiposo incrementan la expresión de sustancias vasoactivas, claves para reclutar células del sistema inmune, como las proteínas de adhesión ICAM1, VCAM1, E-selectina y P-selectina, en respuesta a un incremento gradual en la cantidad total de grasa corporal.

El tejido linfóide anatómicamente está muy cercano al tejido adiposo, lo que genera un microambiente que ayuda al

sistema inmune a responder. Los dos tejidos interactúan a través de mediadores comunes como las citocinas y las adipocinas.

Citocinas liberadas por el tejido adiposo

En el suero y en el tejido adiposo blanco de sujetos obesos se encuentran elevadas citocinas proinflamatorias (IL6, TNF α). Los macrófagos y adipocitos contribuyen a la producción de IL6 en el tejido adiposo, este incremento probablemente sea el responsable del aumento de proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva. El TNF α liberado en el tejido adiposo es en su mayoría producido por los macrófagos.^{42,43} TNF α puede provocar directamente resistencia a la insulina induciendo fosforilación de serina en el receptor de insulina (IRS1), lo que inhibe la producción y la traslocación del transportador de glucosa (GLUT4).⁴⁴ TNF α se considera probable mediador de la resistencia a la insulina en diabetes tipo 2 asociado con un incremento en el tejido adiposo visceral, sin embargo, en ensayos donde se ha tratado de neutralizar no se han obtenido resultados alentadores que demuestren que la sensibilidad a la insulina mejora. Los niveles de TNF α disminuyen con la pérdida de peso.⁴⁵

Estudios transcripcionales revelaron que genes de estrés y de respuesta inflamatoria se expresan en forma abundante en el tejido adiposo de animales obesos. Además de las citocinas inflamatorias, que como señalamos alteran la homeostasis metabólica, existen adipocinas con funciones metabólicas que regulan la respuesta inmune.⁴⁶

Adipocinas

La leptina, adiponectina, resistina, visfatina y grelina entre otras son producidas por los adipocitos.

Leptina

Antes denominada proteína OB, es conocida también como la hormona de la saciedad ya que regula el apetito, el balance de energía y la producción de la mayor parte de las adipocinas; también inhibe la producción de adiponectina y estimula la de resistina. La generan neuronas, monocitos, macrófagos, linfocitos Th1 y el tejido adiposo perinodal o de nódulos linfáticos, sitio donde activa macrófagos, induce producción de proteínas de fase aguda y dirige la respuesta de Th1. La leptina puede iniciar el reclutamiento de macrófagos al tejido adiposo a través de efectos directos sobre células endoteliales como la promoción del estrés oxidativo, la activación de las vías de señalización del factor de transcripción nuclear kappa B y AP1 (activador de proteína 1), y el incremento en la expresión de quimiocinas y moléculas de adhesión. Es, además, quimioattractante directo de

monocitos y macrófagos *in vitro*.⁴⁷ Se asocia con procesos inflamatorios, y en elevadas cantidades propicia enfermedades autoinmunes, lo que podría deberse a su capacidad para activar macrófagos, disminuir células TCD4, CD25, FoxP3 e inducir respuesta Th1.⁴⁸

Adiponectina

El factor protector tisular (antiaterosclerosis) guarda una relación inversa con la masa del tejido adiposo y la edad, está disminuido en humanos obesos y en pacientes con resistencia a la insulina. Frena el proceso inflamatorio desencadenado en la aterosclerosis. Se ha reportado que reduce la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales evitando la unión de los monocitos a ellas, estimula la producción de IL10 y suprime la expresión de mediadores proinflamatorios en monocitos y macrófagos. En modelos de ratones obesos su administración mejora la acción de la insulina.⁴⁹ Evita la transformación del macrófago en célula espumosa al inhibir la expresión del receptor *scavenger* y de la enzima Ac coenzima A, colesterol acetiltransferasa, responsable del almacenamiento de lípidos en esta célula.

La hipoadiponectinemia severa genera inflamación sistémica, disfunción endotelial, dislipidemia y aterosclerosis. El TNF, la leptina y los corticosteroides inhiben su expresión génica.

Visfatina

Participa en la inmunidad y en el metabolismo, tiene una relación directa con la masa de tejido adiposo y participa en la diferenciación de los linfocitos B en hígado y médula ósea. Esta adipocina mimetiza la acción de la insulina uniéndose y activando a su receptor, y puede disminuir los niveles de glucosa en ratones.⁵⁰ Estudios recientes la perfilan como un factor regulador de la respuesta inmune con propiedades proinflamatorias, ya que induce la producción de IL1, IL6, TNF en monocitos. Tiene, además, efectos vasodilatadores dependientes de endotelio y mediados por la vía del óxido nítrico, pero independiente del receptor de insulina.⁵¹ Aumenta durante la obesidad debido a la secreción por el tejido adiposo abdominal. Sus efectos resultan paradójicos: mientras mejora la

sensibilidad a la insulina (antidiabetogénica) favorece el depósito de grasa visceral contribuyendo a la obesidad.

Resistina

También conocida como ADSF (*adipose tissue specific secretory*). La principal fuente de resistina parece ser los macrófagos, tiene relación directa con la masa del tejido adiposo, se expresa en adipocitos e induce resistencia a la insulina. Regula la sobreexpresión de MCP1 y de ICAM1 en células endoteliales. La resistina suprime el consumo de glucosa en adipocitos 3T3-L1 estimulados con insulina, este efecto se elimina adicionando anticuerpos antiresistina. Estos datos sugieren que la resistina induce resistencia a la insulina y que la hiperresistinemia contribuye a empeorar la sensibilidad a la insulina en ratones obesos.^{52,53} Se ha asociado con resistencia a la insulina a nivel hepático, pero no en el músculo.⁵⁴

Grelina

Se describió como un péptido hormonal que estimula potencialmente la liberación de la hormona del crecimiento de la pituitaria anterior. Posteriormente se le denominó grelina, junto con otras hormonas tiene un efecto significativo en el crecimiento, la adiposidad y el balance de energía y el apetito. Antagoniza con la leptina e inhibe el estrés oxidativo. Se expresan receptores para la grelina en linfocitos T, células endoteliales y monocitos, se sintetiza principalmente por células epiteliales del fondo del estómago, y en pequeñas cantidades en placenta, riñón, hipotálamo, corazón y pituitaria.⁵⁵

Conclusiones

El avance en el conocimiento de la asociación del tejido adiposo, inflamación y obesidad despiertan un gran interés y varias posibles líneas de investigación que podrían conducir a blancos terapéuticos. La mayor comprensión de la participación del tejido adiposo en enfermedades metabólicas, en inmunidad e inflamación ayudará a entender mejor estas enfermedades y su posible control.

Referencias

1. Moreno-Aliaga MJ, Santos JL, Marti A, Martínez JA. Does weight loss prognosis depend on genetic make-up? *Obes Rev* 2005;6:155-168.
2. Sánchez-Castillo CP, Pichardo-Ontiveros E, López P. Epidemiología de la obesidad. *Gac Med Mex* 2004;140(2):3-20.
3. Torres-Márquez ME. Invitación a considerar la lucha contra la obesidad y no contra el obeso. *Rev Ed Bioquim* 2006;25 (2):39-40.

4. Gutiérrez-Fisac JL. La obesidad: una epidemia en curso. *Med Clin* 1998;111(12):456-458.
5. Feng J, Glass TA, Curriero FC, Stewart WF, Schwartz BS. The built environment and obesity: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Health & Place* 2010; 16:175-190.
6. Bastard JP, Maachi M, Tran Van Nhieu J, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2084-2089.

7. Hotamisligil GS, Shargil NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- β : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
8. Kahn SE, Zinman B, Haffner SM, O'Neill MC, Kravitz BG, Yu D, et al. Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55:2357-2364.
9. Kim CS, Park HS, Kawada T, Kim JH, Lim D, Hubbard NE, et al. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes* 2006;30:1347-1355.
10. Canello R, Henegar C, Viguier N, Taleb S, Pitou C, Rouault C, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 2005;54:2277-2286.
11. Canello R, Tordjman J, Poitou C, Guilhem G, Bouillot JL, Hugol D, et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes* 2006; 55:1554-1561.
12. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and vifastin. *Diabetologia* 2006;49:744-747.
13. Zeyda M, Farmer D, Todoric J, Aszmann O, Speiser M, Györi G, et al. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive proinflammatory mediator production. *Int J Obes* 2007; 31(9):1420-1428.
14. Harman-Boehm I, Bluher M, Redel H, Sion-Vardy N, Ovardia S, Avinoach E, et al. Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the co-morbidities of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2240-2247.
15. De Luca C, Olefsky J. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett* 2008;582:97-105.
16. Trayhurn P, Wang B, Wood IS. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity. *Br J Nutr* 2008;100(2):227-235.
17. Curat CA, Miranville A, Sengenès C, Diehl M, Tonus C, Busse R, et al. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes* 2004;53:1285-1292.
18. Poglio S, De Toni-Costes F, Arnaud E, Laharrague P, Espinosa E, Casteilla L, et al. Adipose tissue as a dedicated reservoir functional mast cell progenitors. *Stem Cell* 2010; 28(11):2065-2072.
19. Azurek TM, Zhang LF, Zalewski A, Mannion J, Eiehl J, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003;108: 2460-2466.
20. Lynch L, O'Shea D, Winter DC, Geoghegan J, Doherty DG, O'Farrelly C. Invariant NKT cells and CD1d (+) cells amass in human omentum and are depleted in patients with cancer and obesity. *Eur J Immunol* 2009;39(7):1893-1901.
21. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosebaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112:1796-1808.
22. Xu H, Barnes HT, Yang Q, Ta G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003, 112:1821-1830.
23. Mohanty P, Aljada A, Ghanim H, Hofmeyer D, Tripathy D, Syed T, et al. Evidence for a potent anti-inflammatory effect of rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 2728-2735.
24. Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2282-2289.
25. Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemo-attractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci* 2003;100:7265-7270.
26. Kurihara T, and Bravo R. Cloning and functional expression of mCCR2, a murine receptor for C-C chemokines JE and FICS. *J Biol Chem* 1996;271:11603-11607.
27. McQuibban GA, Gong JH, Tam EM, McCulloch CA, Clark-Lewis I, Overall CM. Inflammation dampened by gelatinase A cleavage of monocyte chemoattractant protein-3. *Science* 2000;289:1202-1206.
28. Ingersoll M, Platt A, Polteaux S, Randolph S. Monocyte trafficking in acute and chronic inflammation. *Trends in Immunol* 2011; [Epub ahead of print].
29. Charo JF, and Peters W. Chemokine receptor 2 (CCR2) in atherosclerosis, infectious diseases, and regulation of T-cell polarization. *Microcirculation* 2003;10:259-264.
30. Tabata T, Mine S, Kawahara C, Okada Y, Tanaka Y. Monocyte chemoattractant protein-1 induces scavenger receptor expression and monocyte differentiation into foam cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;305(2):380-385.
31. Takaishi H, Taniguchi T, Takahashi A, Ishikawa Y, Yokoyama M. High glucose accelerates MCP-1 production via p38 MAPK in vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;305(1):122-128.
32. Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest* 2006;116:115-124.
33. Brodmerkel CM. Discovery and pharmacological characterization of a novel rodent active CCR2 antagonist, INCB3344. *J Immunol* 2005;175:5370-5378.
34. Kolonin MG, Saha PK, Chan L, Pasqualini R, Arap W. Reversal of obesity by targeted ablation of adipose tissue. *Nat Med* 2004;10:625-632.

35. Lacasa D, Taleb S, Keophiphath M, Miranville A, Clement K. Macrophage-secreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes. *Endocrinology* 2007;148:868-877.
36. Lumeng CN, Deyoung SM, Bodzin JL, Saltill AR. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. *Diabetes* 2007;56(1):16-23.
37. Heilbronn LK, and Campbell LV. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. *Curr Pharm Des* 2008;14(12):1225-1230.
38. Prins JB. Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16(4):639-651.
39. Spiegelman BM, Enerbäck S. The adipocyte: a multifunctional cell. *Cell metab* 2006;4(6):425-427.
40. Rajalá MW, and Scherer PE. Minireview: The adipocyte at the crossroad of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144(9):3765-3773.
41. Wellen KE and Hotasmiligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111-1119.
42. Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008;34(1):2-11.
43. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004;145(5):2273-2282.
44. Ito Y, Daitoku H, Fukamizu A. Foxo 1 increases proinflammatory gene expression by inducing C/EBPbeta in TNF-alpha-treated adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;378(2):290-295.
45. Bruun JM, Pedersen SB, Kristensen K, Richelsen B. Effects of proinflammatory cytokines and chemokines on leptin production in human adipose tissue in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 2002;190:91-99.
46. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004;25(1):4-7.
47. Gruen ML, Hao M, Piston DW, Hasty AH. Leptin requires canonical migratory signaling pathway for induction of monocyte and macrophage chemotaxis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;293(5):1481-1488.
48. Fantuzzi G. Three questions about leptin and immunity. *Brain Behavior Immun* 2009;23:405-410.
49. Vilarrasa N, Vendrell J, Maravall J, Broch M, Estepa A, Megia A, et al. Distribution and determinants of adiponectin, resistin, and ghrelin in a randomly selected healthy population. *Clin Endocrinol* 2005;63(3):329-335.
50. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307(5708):426-430.
51. Yamawaki H, Hara N, Okada M, Hara Y. Visfatin causes endothelium-dependent relaxation in isolated blood vessels. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;383(4):503-508.
52. Ukkola O. Resistin a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander? *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 571-574.
53. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity and insulin resistance the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001;345:1345-1346.
54. Sheng CH, Di J, Jin Y, Zhang YC, Wu M, Sun Y, et al. Resistin is expressed in human hepatocytes and induces insulin resistance. *Endocrine* 2008;33(2):135-143.
55. Hosada H, Kojima M, Mitzushima T, Shimizu S, Kangawa K. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by posttranslational processing. *J Biol Chem* 2003;278:67-70.

