

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune

Fausto Sánchez-Muñoz,^{a,b*} Rebeca García-Macedo,^a
Francisco Alarcón-Aguilar,^b y Miguel Cruz^a

^aUnidad de Investigación Médica en Bioquímica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI,
Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F., México

^bLaboratorio de Farmacología, Departamento de Ciencias de la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud,
Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, México, D. F., México

Recibido en su versión modificada: 17 de agosto de 2005

Aceptado: 19 de agosto de 2005

RESUMEN

Adipocinas o adipocitocinas son los términos para referirse a las proteínas secretadas por el tejido adiposo. Entre ellas destacan la proteína estimuladora de acilación (ASP), TNF- α , IL-6, la resistina, la leptina y la adiponectina, con influencia sobre la sensibilidad a la insulina, así como el angiotensinógeno y el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1) que tienen efecto sobre la vascularización. Diversos estudios indican que existe relación entre los adipocitos y las células del sistema inmune, consecuencia de un mecanismo de supervivencia y adaptación metabólica bajo condiciones adversas. Ahora se sabe que las adipocinas contribuyen a la inflamación y la resistencia a la insulina que presenta el sujeto obeso. Estas adaptaciones, conjuntamente con el estrés y el confort de la vida moderna, han contribuido al deterioro del organismo y han desencadenado la inflamación originada en el tejido adiposo. El objetivo de esta revisión es analizar la información que ha llevado al descubrimiento y esclarecimiento de la fisiología del tejido adiposo en relación con la secreción de diversas proteínas y de la inflamación originada en el mismo. En este sentido, las terapias dirigidas al tratamiento de las enfermedades relacionadas con la obesidad deberán orientarse a modificar el proceso inflamatorio originado en el tejido adiposo.

Palabras clave:

Adipocinas, tejido adiposo, inflamación, resistencia a la insulina, obesidad.

SUMMARY

Adipokines or adipocytokines are the proteins secreted by the adipose tissue. These bioactive molecules include proteins that modify insulin sensitivity (acylation-stimulating protein (ASP), TNF- α , IL-6, resistin, leptin and adiponectin), and proteins that have known effects on vascularity (angiotensinogen and the plasminogen inhibitor protein PAI-1). Several studies have found a close relationship between adipocytes and immune cells as a consequence of evolutionary mechanisms that favor metabolic adaptation and survival under adverse conditions. It is known that adipokines contribute to the inflammation and insulin resistance present in obese individuals. The aim of this review is to analyze current information related to the physiology of the adipose tissue, with a special emphasis on the secretion of adipokines and their role in inflammation. We recommend that therapies addressing the treatment of obesity related disorders should focus on modifying the inflammatory process that originates in the adipose tissue.

Key words:

Adipokines, adipose tissue, inflammation, insulin resistance, obesity, macrophages.

Introducción

En años recientes se ha reconocido que el tejido adiposo secreta varias moléculas bioactivas llamadas adipocinas o “adipocitocinas” que provienen principalmente del tejido adiposo blanco (TAB) y tienen un papel primordial en la homeostasis de varios procesos fisiológicos, entre los que se incluyen: la ingesta de alimentos, la regulación del equilibrio energético, la acción de la insulina, el metabolismo de la glucosa (ej. proteína estimuladora de acilación (ASP), factor de necrosis

tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), resistina, leptina y adiponectina; también participan en la remodelación de la vascularización, la regulación de la presión arterial y la coagulación [ejemplo el angiotensinógeno y el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1)].¹

En el humano el tejido adiposo se divide en el tejido adiposo marrón (TAM) que es el encargado de la termogénesis y el TAB encargado del almacenamiento de la grasa y la secreción de citocinas. Como tejido secretor, el TAB presenta varias características inusuales:

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Fausto Sánchez-Muñoz. Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Av Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725. Tel.5761 2358. Correo electrónico: fausto22@yahoo.com.

- a) El TAB no está confinado en una sola región, se encuentra distribuido a través de todo el organismo en depósitos individuales que no están conectados físicamente. No es clara la regulación de la secreción de moléculas por los depósitos ni cómo se regula su conexión a través de estímulos humorales y nerviosos.
- b) El TAB está constituido por diferentes tipos celulares, que incluyen: fibroblastos, preadipocitos, adipocitos maduros, y macrófagos, los cuales contribuyen y además participan en mayor o menor grado en la función secretora del TAB.
- c) El tejido adiposo es sumamente heterogéneo en términos de sus capacidades metabólicas, de acuerdo con su localización visceral o subcutánea.^{2,3}
- d) Algunas adipocinas también son secretadas por tejidos diferentes al adiposo y no se puede determinar con exactitud cuál es la contribución de este tejido a las concentraciones de adipocinas circulantes. Además, es poco lo que se conoce con respecto a los mecanismos moleculares involucrados en la biosíntesis y la exocitosis de las adipocinas, aunque existe evidencia de algunos mecanismos de regulación en las vías de secreción en los adipocitos.⁴

La síntesis de las adipocinas se encuentra desregulada en respuesta a las alteraciones de la masa del TAB. Se ha observado que la obesidad y las patologías asociadas a la misma, presentan una respuesta inflamatoria crónica caracterizada por: producción anormal de citocinas, aumento de los reactantes de fase aguda y activación de vías de señalización relacionadas con las respuestas inflamatorias.⁵ Una característica muy interesante es que la inflamación crónica interrelaciona a la obesidad, la diabetes tipo 2 (DT2), la enfermedad cardiovascular y al síndrome metabólico.

Actualmente se observa un incremento en la prevalencia del aumento de peso y de la obesidad en la población mundial, donde los factores ambientales-nutricionales y genéticos participan en el desarrollo de la pandemia. El perfil de adipocinas expresadas durante la obesidad, puede ser de ayuda para entender la patofisiología en el desarrollo de enfermedades como la DT2, el síndrome metabólico y la obesidad misma. La presente revisión tiene como finalidad presentar un panorama general sobre la expresión de las adipocinas en el tejido adiposo y aquéllas asociadas al aumento en la masa del TAB, la relación de este tejido con células del sistema inmune y el porqué de las similitudes entre los diferentes tipos celulares que componen al tejido adiposo desde los puntos de vista evolutivo y funcional.

Adipocinas y la homeostasis metabólica

Uno de los principales efectos de las adipocinas es la homeostasis metabólica ya sea sensibilizando o desensibilizando la acción de la insulina en los diferentes tejidos blanco, lo que se conoce como resistencia a la insulina. La obesidad se caracteriza clínicamente por un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m², donde ocurre un aumento desmesurado de la adiposidad, principalmente la del TAB visceral. En estos tejidos se ha demostrado un incremento de las adipocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, ASP, resistina) y un decremento de las adipocinas antiinflamatorias (adiponectina), las cuales modifican la sensibilidad a la insulina (resistencia a la insulina), desencadenando la arteriosclerosis y otras complicaciones microvasculares⁶ (Figura 1).

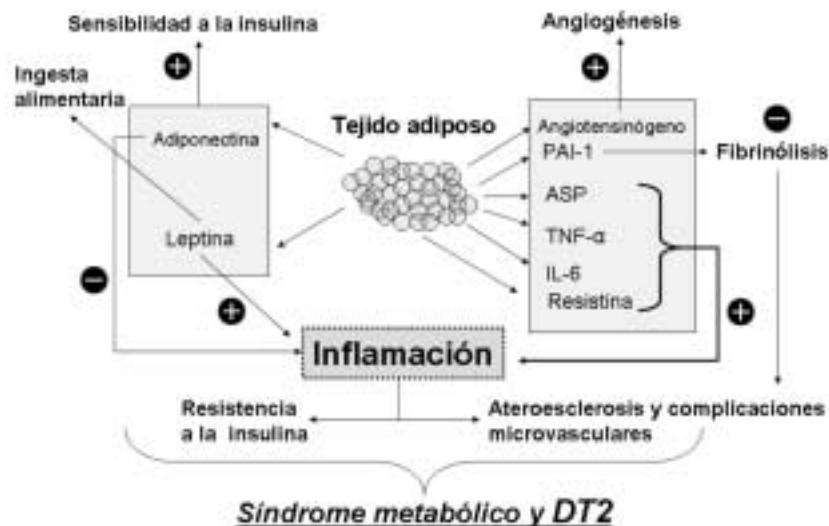


Figura 1. Efecto de las adipocinas sobre la sensibilidad a la insulina, la ingesta de alimento, la inflamación, y el sistema vascular. Los signos indican el tipo de regulación (positiva o negativa) que ejercen las adipocinas después de ser secretadas por el tejido adiposo.

Proteína estimuladora de acilación (ASP)

El TAB produce varias proteínas de la vía alterna del complemento, entre las que se encuentra la adipsina que es una proteasa de serinas idéntica al factor D de esta vía.⁷ En este sentido, el TAB del humano libera gran cantidad de ASP, que es una proteína derivada del factor C3 que es conocido también como C3desArg.⁸ En el plasma de sujetos obesos se presentan aumentos sustanciales de ASP acompañados de una sobreexpresión moderada del RNAm de C3 en el TAB. No se sabe si el incremento en la concentración plasmática de ASP produce aumento en su actividad o resistencia. La resistencia a ASP podría promover la redirección del flujo de ácidos grasos libres del TAB al hígado.⁸ En el hepatocito, la ASP estimula el almacenamiento de triglicéridos a través de la estimulación del transporte de glucosa, el aumento de la reesterificación de ácidos grasos libres y la inhibición de la lipólisis.^{9,10} Sin embargo, su receptor y la vía de señalización no se han caracterizado. Los estudios en ratones muestran que la ausencia de ASP provoca decremento en el almacenamiento de triglicéridos y la reducción moderada de la masa del TAB tanto en una dieta normal como en una alta en grasas; además, el ratón deficiente de ASP es más sensible a insulina.¹¹

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

TNF- α fue el primero de los productos del tejido adiposo que a nivel molecular se encontró incrementado en la obesidad y que contribuye a la resistencia a la insulina.^{12,13} El TNF- α es una proteína que se expresa como un péptido de 26 kDa en la membrana celular y sufre un corte que da lugar a su forma soluble de 17 kDa.¹⁴ A pesar de que en humanos los niveles del RNAm y de la proteína de TNF- α son bajos, en el TAB correlacionan positivamente con la adiposidad y disminuyen en sujetos obesos después de la pérdida de peso, mejorando la sensibilidad a la insulina.¹⁵ Un artículo reciente informa que en individuos obesos la mayor parte de la liberación de TNF- α en el tejido adiposo se presenta en las células no adiposas.¹⁶ A nivel molecular, TNF- α induce la lipólisis, activa las isofomas inflamatorias de las MAPK cinasas: la cinasa N-terminal de c-Jun y la de p38 MAPK¹⁷ y disminuye tanto la actividad de IRS-1 al inducir su fosforilación en residuos de serinas, como la expresión del transportador de glucosa (GLUT-4).¹⁸ En la obesidad se han observado aumentos de la forma de TNF- α unida a la membrana (26 kDa) y esta forma puede actuar de manera autocrina alterando profundamente la biología del TAB.^{12,19} De manera local, el TNF- α aumenta la expresión de los genes de PAI-1 y C3 y disminuye la de adiponectina en el TAB.²⁰ En síntesis, en la obesidad el TNF- α regula vías en el TAB mediando, al menos en parte, las alteraciones en los niveles plasmáticos de otras adipocinas.²¹

Interleucina 6 (IL-6)

La IL-6 es secretada por varios tipos celulares, entre los que se encuentran las células del sistema inmune, fibroblastos, células endoteliales, músculo esquelético y por supuesto el

tejido adiposo. Esta proteína se secreta en forma glucosilada cuyo peso molecular es de 22 a 27 kDa y se une a su receptor transmembranal.²² El TAB humano produce grandes cantidades de IL-6 (10 a 30% del total de la proteína circulante).²² IL-6 es secretada principalmente por el tejido adiposo visceral y no por el subcutáneo,² sin embargo, es posible que la mayor liberación de esta citocina se deba a las células del estroma vascular.¹⁶ La IL-6 plasmática correlaciona positivamente con la adiposidad y negativamente con la sensibilidad a la insulina.^{23,24} La IL-6 tiene un efecto directo sobre la sensibilidad a la insulina por varios mecanismos; después de ser secretada por el TAB en los depósitos viscerales, llega al hígado y puede estimular la secreción hepática de triglicéridos y la gluconeogénesis.²⁵ Se sugiere también que IL-6 participa en la resistencia a la insulina alterando la señalización en los hepatocitos por la inducción de la proteína SOCS-3 (siglas en inglés de Suppressor of Cytokine Signaling- 3), inhibiendo la autofosforilación del receptor de la insulina dependiente de insulina.²⁶ Aunado a esto, en adipocitos de ratón disminuye también la activación del IRS-1 y la PI-3 cinasa, por lo que induce resistencia a la insulina.²⁶ En modelos de roedores con diabetes, la IL-6 induce también resistencia a la insulina en el músculo y apoptosis en las células β .^{27,28} En conclusión, IL-6 puede actuar a varios niveles, tanto de forma paracrína y autocrina en el tejido adiposo, como de manera endocrina, en los tejidos periféricos, alterando el peso corporal, la homeostasis energética y la sensibilidad a la insulina.

Resistina

Una nueva proteína caracterizada que es secretada en el TAB, también conocida como ADSF (siglas en inglés de Adipose Tissue Specific Secretory Factor) es la resistina.^{29,30} Esta adipocina pertenece a una familia de proteínas de secreción ricas en cisteína llamadas FIZZ (siglas en inglés de Found Inflammatory Zone), ahora conocida como Retn. El RNAm de la resistina codifica para un polipéptido de 114 aminoácidos, con 20 de ellos como péptido señal y que es secretado en forma de dímero.³¹ La resistina también se expresa en células inmunocompetentes.^{32,33} La proteína humana presenta 59% de homología con el ratón, su expresión en el TAB humano es menor a la de los ratones y no está del todo claro cuál es su papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina en humanos.³³ En ellos, la principal fuente de resistina parecen ser los macrófagos^{33,34} y su expresión se correlaciona con la resistencia a la insulina.^{35,36} Estudios recientes han informado que tanto la expresión de la resistina en el TAB como sus concentraciones séricas se encuentran aumentadas en individuos obesos y con DT2.³⁷⁻³⁹ La resistina recombinante promueve la resistencia a la insulina a nivel sistémico cuando es administrada a ratones y disminuye el transporte de glucosa por células del tejido adiposo, mientras que el anticuerpo para resistina produce el efecto contrario.²⁹ La infusión de resistina en ratas induce la resistencia a la insulina en el hígado y aumenta la producción de glucosa.⁴⁰ Lo anterior correlaciona con los datos en humanos en donde también se ha asociado con resistencia a la insulina a nivel hepático, pero no en el músculo.^{1,36}

Leptina

La leptina es una proteína de 167 aminoácidos que es secretada por los adipocitos. La cantidad es directamente proporcional a la masa del tejido adiposo, aunque también puede ser secretada por células inmunocompetentes y endoteliales.⁴¹ La leptina circula junto con la forma soluble de su receptor y ejerce su función al unirse con sus receptores (Ob-R), siendo el mejor caracterizado el Ob-Rb que activa la vía de señalización del sistema de Jak-Stat.⁶ La leptina participa en la regulación normal a largo plazo de la ingesta de alimentos, el peso corporal, el gasto energético y las funciones neuroendocrinas. Sin embargo, es paradójico el hecho de que la leptina se encuentra sobreexpresada en el TAB en la mayoría de los obesos, lo que ha llevado al desarrollo del concepto de la resistencia a la leptina. A nivel fisiológico, la leptina induce un efecto sensibilizador de insulina, al promover la oxidación de ácidos grasos libres y la reducción de la acumulación de grasa ectópica en tejidos no adiposos.^{42,43} A nivel molecular, este efecto se encuentra mediado directamente por leptina a través de la activación de AMPK en el músculo esquelético e indirectamente en el eje del sistema nervioso simpático hipotalámico.⁴⁴ Lo anterior favorece la inhibición de la entrada de ácidos grasos a la mitocondria por malonil CoA y la oxidación de ácidos grasos.^{45,46} Un mecanismo planteado de la resistencia a leptina puede ser la inducción del supresor de la señalización de citocinas 3 (SOCS-3), que puede inhibir la señalización intracelular de leptina.⁴⁷

En la inflamación, la leptina actúa directamente sobre los macrófagos para aumentar su actividad fagocítica y la producción de citocinas proinflamatorias.⁴⁸⁻⁵⁰ También se ha involucrado a la leptina en la inflamación asociada con la aterosclerosis y el síndrome metabólico.⁵¹ La leptina actúa como una señal en la regulación de la sensibilidad a la insulina a nivel de todo el organismo. De manera más puntual, la resistencia a la leptina es en sí uno de los factores causales de las complicaciones cardiovasculares en la obesidad.

Adiponectina

La adiponectina, que también es conocida por los nombres adipoQ, ACRp30, apM1, GBP28, está compuesta por una cola de colágeno y una cabeza globular, que forma dímeros y trímeros; estos complejos de alto peso molecular se encuentran en la circulación, aunque no se ha determinado cuál es la forma bioactiva.⁵² Hoy en día, las únicas células que se conoce que secretan adiponectina son los adipocitos del TAB y del TAM.⁵³ La adiponectina ejerce su función al unirse a sus receptores Adipo R1 y Adipo R2.⁵⁴

De manera contrastante con las otras adipocinas, la expresión de adiponectina y sus concentraciones en el plasma no se encuentran aumentadas sino más bien disminuidas en una amplia variedad de enfermedades que presentan resistencia a la insulina y obesidad. Se sugiere que los individuos con altas concentraciones de adiponectina son menos propensos a desarrollar diabetes tipo 2 que aquellos con concentraciones bajas, razón por la cual se le considera un importante marcador tanto de resistencia a la insulina como de riesgo de enfermedad cardiovascular.^{55,56} Un estudio con niños obesos

realizado en nuestro laboratorio mostró que las concentraciones de adiponectina plasmáticas pueden encontrarse disminuidas de manera previa al desarrollo de la DT2.⁵⁷ Tanto los tratamientos nutricionales como farmacológicos para mejorar la sensibilidad a la insulina, que implican la pérdida de peso por la restricción calórica y el tratamiento con tiazolidinedionas (TZD) aumentan la expresión del gene de adiponectina en el TAB, así como los niveles plasmáticos de la proteína.⁵⁸⁻⁶¹ El efecto estimulante de las TZD es regulado vía la activación del heterodímero PPAR γ /receptor retinoico X y por la subsecuente unión de éste al elemento de respuesta al PPAR (PPRE), que se encuentra en el promotor del gene humano de adiponectina.⁶² El TNF- α y la IL-6 son potentes inhibidores de la expresión y secreción de adiponectina en las biopsias de TAB humano y en células en cultivo.^{60,63} Esto sugiere que la inducción de la resistencia a la insulina por TNF- α e IL-6 puede también ejercer una inhibición autocrina-paracrina de la liberación de adiponectina. Estudios recientes, revelan que la administración de adiponectina recombinante, ya sea en su forma completa o en la forma aislada (cabeza globular), ejerce efectos hipoglucémicos y disminuye la resistencia a la insulina en modelos de ratones con obesidad o diabetes.^{64,65} También la adiponectina tiene propiedades antiaterogénicas al inhibir la adhesión de los monocitos a las células endoteliales y la transformación de macrófagos a células espumosas *in vitro*.^{66,67} El fenotipo del ratón knockout para adiponectina confirmó que existe un efecto protector mediado por adiponectina contra la aterosclerosis y la inducción de la resistencia a la insulina.^{68,69} El efecto sensibilizador de insulina por adiponectina es mediado en parte por un incremento en la oxidación de ácidos grasos a través de la activación de AMPK en el músculo esquelético;^{70,71} de manera similar a la acción de la leptina, la adiponectina activa a la AMPK en el hígado y como resultado, disminuye la síntesis de glucosa por el tejido hepático.^{70,72}

Adipocinas y la homeostasis vascular

La regulación de la homeostasis vascular juega un papel primordial en el incremento del tejido adiposo. Cuando este tejido se expande participan varios factores tróficos que pueden desencadenar complicaciones a nivel sistémico ya sea por sí mismos o por el aumento en la obesidad. Un ejemplo de esto es la hipertensión relacionada con el síndrome metabólico. Entre las citocinas que participan en dichos procesos se encuentra el angiotensinógeno (AGE) y el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1)¹ (Figura 1).

Angiotensinógeno (AGE)

Estudios epidemiológicos han mostrado que las concentraciones circulantes del AGE, que es el precursor del péptido vasoactivo angiotensina II, correlacionan positivamente con la presión arterial. El hígado es la fuente principal de AGE, aunque el TAB es considerado como una de las principales fuentes extrahepáticas en sujetos obesos. En los estudios con ratones, cuando se introduce el gene de AGE tejido específico en el TAB se sobreexpresa el RNAm de AGE en el tejido adiposo y se observa un aumento de esta proteína en el

plasma, acompañado de hipertensión y crecimiento del TAB. La reexpresión de AGE en el tejido adiposo en el ratón nulo para AGE, animal que es hipotensor y delgado, es suficiente para reestablecer el volumen del tejido adiposo blanco y normalizar la presión arterial.^{73,74} En conclusión, la producción de AGE por el TAB aumenta los niveles circulantes de la proteína en sujetos obesos, favoreciendo la hipertensión.⁷⁵ El incremento en la síntesis de AGE puede contribuir al aumento del TAB, atribuible al hecho de que la angiotensina II actúa localmente como factor trófico para la formación de nuevas células adiposas.⁷⁶

Inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1)

Recientemente se ha observado que en la obesidad el deterioro del sistema fibrinolítico participa en las complicaciones cardiovasculares, defecto asociado con la presencia de altas concentraciones del PAI-1, el cual es principal inhibidor de la fibrinólisis. El PAI-1 es una proteasa de serinas que inhibe al activador de plasminógeno, cuya función es dar origen a la plasmina para activar la cascada fibrinolítica. El TAB y principalmente las células del estroma vascular y los preadipocitos de la grasa visceral son la principal fuente de PAI-1 plasmático.⁷⁷⁻⁷⁹ En el TAB y otros tejidos, el PAI-1 afecta la migración celular y la angiogénesis mediante la competencia con vitronectina por el sitio de unión para integrina en la matriz extracelular, efecto observado *in vitro* para la migración de los preadipocitos.⁸⁰ Es a través de esta función que PAI-1 puede afectar el crecimiento del TAB. También se ha observado que la sobreexpresión del RNAm de PAI-1 en el TAB disminuye la hipertrofia en ratones sometidos a una dieta rica en grasa.⁸¹ En ratones genéticamente obesos la inhibición del gene de PAI-1 reduce la adiposidad⁸² pero no tiene ningún efecto significativo sobre la masa del TAB en el modelo de inducción de obesidad por dieta.⁸³ En conjunto estas observaciones sugie-

ren que en la obesidad el aumento en la secreción de PAI-1 por el TAB aunque inhibe la fibrinólisis ejerce un efecto protector contra el crecimiento excesivo del TAB. Por último, en la resistencia a la insulina, la secreción de PAI-1 por el TAB se encuentra aumentada,^{84,85} ligando a la enfermedad vascular con la resistencia a la insulina, la obesidad y la DT2.¹

Tejido adiposo y sistema inmune

La mayoría de los estudios han examinado al tejido adiposo y a los adipocitos para la búsqueda de los mecanismos subyacentes de la obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y la aterosclerosis, que presentan defectos tanto en las vías metabólicas como en las inflamatorias. Mientras que se conoce bastante acerca del papel de los adipocitos en el metabolismo energético, es poco lo que se sabe de su papel en la inflamación. Se ha observado que los adipocitos y varias células del sistema inmune, tales como las células T y los macrófagos poseen características similares en cuanto a la producción de citocinas proinflamatorias y a las vías de señalización.^{17,86} Por ejemplo, las células precursoras de los adipocitos (preadipocitos) poseen potente actividad fagocitaria.⁸⁷ Aunado a esto, muchos genes críticos para los adipocitos, incluyendo aquellos que codifican para factores de transcripción, citocinas, moléculas inflamatorias, transportadores de ácidos grasos y receptores basureros (scavenger) también son expresados en los macrófagos y tienen un papel importante en la biología del macrófago.^{88,89} Sin embargo, se encuentran pocas excepciones a esta redundancia funcional y molecular entre los preadipocitos y los macrófagos. En este sentido, se ha observado que los preadipocitos pueden sufrir una transdiferenciación y adquirir la capacidad fagocítica al ser introducidas en el peritoneo expresando F4/80, Mac-1 y CD45 pero este fenómeno es dependiente de la presencia de macrófagos.⁹⁰

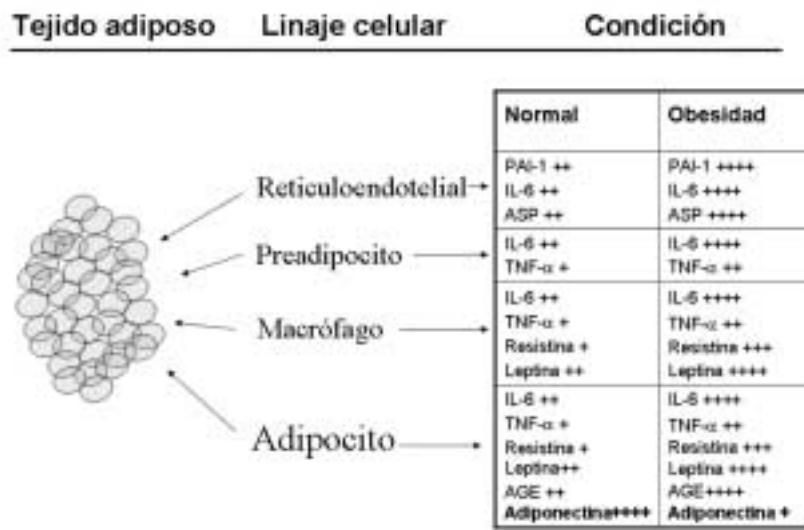


Figura 2. Expresión de adipocinas por los diferentes linajes celulares que componen al tejido adiposo. La figura muestra el aumento o disminución de la expresión de las adipocinas con respecto al incremento de la adiposidad (bajo condiciones de obesidad, resistencia a la insulina, DT2 o síndrome metabólico) y en condiciones normales en los diferentes linajes celulares.

Macrófagos en la obesidad

A partir de la comparación de patrones de expresión de genes entre muestras de tejidos adiposos humanos y de ratones obesos contra controles delgados, así como de estudios que correlacionan los patrones de expresión genética en sujetos con diferentes grados de obesidad,⁹¹ se ha encontrado que la infiltración de macrófagos al tejido adiposo en la obesidad puede ser parte integral de los cambios inflamatorios en el TAB.^{91,92} Esto sugiere que gran cantidad de genes que se regulan en la obesidad proviene de la expresión de genes de los macrófagos infiltrados en el TAB y de las células reticulodentiliales y no solamente de los preadipocitos o adipocitos^{91,92} (Figura 2). Recientemente se llegó a la conclusión de que algunas adipocinas, principalmente leptina, provenientes de los adipocitos maduros activan células endoteliales y por ende la estimulación de la diapédesis de los monocitos y la acumulación de macrófagos en el TAB. Bajo estas condiciones, el incremento en la masa TAB y el subsecuente aumento de la expresión de las adipocinas inflamatorias y la disminución de adiponectina contribuyen al estado de inflamación crónica característico de la obesidad y el síndrome metabólico.⁹³

Teoría evolutiva como explicación del proceso inflamatorio en el TAB

Existen varias propuestas con respecto a la relación estrecha que ocurre entre las respuestas metabólicas y las respuestas de tipo inmunológico. Una de las maneras de explicarlo es la evolutiva. De acuerdo con ésta, las estructuras que controlan funciones metabólicas e inmunológicas claves han evolucionado de ancestros evolutivos comunes. El mejor ejemplo de esto es el cuerpo graso que se encuentra en el dorso de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, el cual posee

funciones que son homólogas a las células del hígado del sistema hematopoyético y del sistema inmune del humano. Se observó que evolutivamente este sitio corresponde al tejido adiposo humano porque para una y otra especie, es donde se lleva un control estricto de la adipogénesis.⁹⁴ En este escenario es posible deducir qué moléculas y vías en común pueden regular tanto las funciones metabólicas como las inmunológicas. Aunado a esto, el factor de transcripción NF- κ B y el sistema JAK/STAT en humanos regulan la expresión de citocinas, primero bajo el estímulo de nutrientes (ej. glucosa y ácidos grasos) y después por la retroalimentación de las adipocinas producidas en los diferentes tipos celulares que componen al TAB (adipocitos, preadipocitos, macrófagos y células reticulodentiliales) y en la resistencia a la insulina (Figura 3), el mecanismo es similar a sus homólogos expresados en el cuerpo graso de *Drosophila*.^{5,94}

Además, esta cercanía entre la regulación de las funciones metabólicas e inmunológicas parece ser ventajosa, debido a que el organismo necesita organizar y redistribuir sus reservas metabólicas durante el desarrollo de una respuesta inmune o inflamatoria. De hecho, las respuestas más primitivas integran tanto las vías sensibles a patógenos como a nutrientes. Es así que los nutrientes pueden evocar respuestas inmunes y los patógenos pueden regular respuestas metabólicas.⁵

Conclusiones

Las adipocinas son importantes en la homeostasis de la glucosa modulando la sensibilidad a la insulina, que se deriva de la participación de estas proteínas en procesos inflamatorios y de remodelación vascular. La regulación de estas adipocinas se encuentra alterada en enfermedades como la obesidad, la aterosclerosis, la DT2 y el síndrome metabólico por el aumento en la masa del TAB.

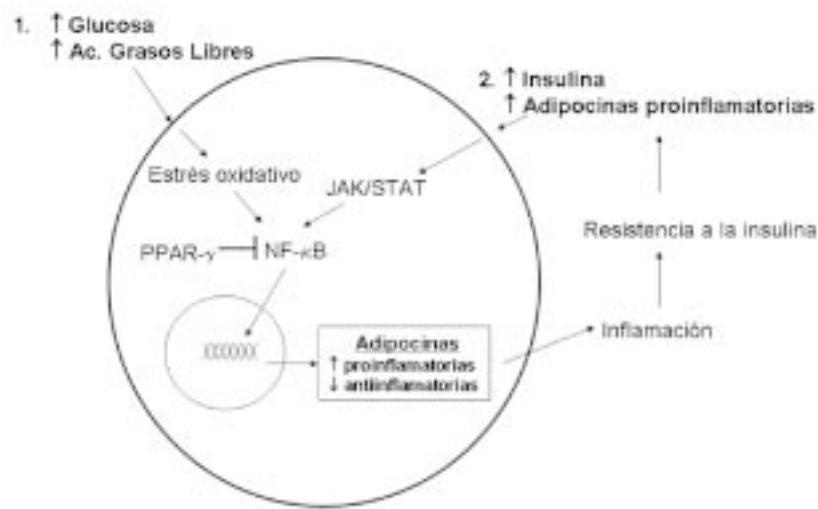


Figura 3. Mecanismos en la regulación de la expresión de las adipocinas, que comparten los componentes celulares del tejido adiposo. 1. Altas concentraciones de glucosa y ácidos grasos estimulan el estrés oxidativo y activan factores de transcripción, que a su vez regulan la expresión de citocinas pro y antiinflamatorias. 2. Como consecuencia de lo anterior se establece un ciclo en el que las adipocinas y la inflamación estimulan la expresión de las primeras, aumentando la resistencia a la insulina.

Durante el desarrollo de la obesidad se pone de manifiesto la asociación que existe entre las células del sistema inmune y las del TAB, cuyo origen tiene una explicación evolutiva. En el humano, esta asociación es consecuencia de los mecanismos de adaptación metabólica desarrollados para su supervivencia. Estas adaptaciones evolutivas bajo las condiciones de vida modernas, han contribuido al deterioro de la calidad de vida y junto con otros factores participan en el desarrollo de enfer-medades como la DT2 y el síndrome metabólico. El reto actual es encontrar alternativas terapéuticas que modifiquen la expresión y secreción de adipocinas para detener el avance de estas enfermedades crónicodegenerativas asociadas con la inflamación, producto de las alteraciones en el tamaño y la composición del tejido adiposo. Así es que medicamentos como las tiazolidinedionas y tratamientos para perder peso parecen ser la mejor opción en la actualidad.

Referencias

1. **Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA.** Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):463-478.
2. **Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS.** Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(3):847-850.
3. **Dusserre E, Moulin P, Vidal H.** Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Biochim Biophys Acta* 2000;1500(1):88-96.
4. **Mora S, Pessin JE.** An adipocentric view of signaling and intracellular trafficking. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18(5):345-356.
5. **Wellen KE, Hotamisligil GS.** Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1785-1788.
6. **Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS.** Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):447-452.
7. **Cook KS, Min HY, Johnson D, Chaplinsky RJ, Flier JS, Hunt CR, et al.** Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. *Science* 1987;237(4813):402-405.
8. **Cianflone K, Xia Z, Chen LY.** Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents. *Biochim Biophys Acta* 2003;1609(2):127-143.
9. **Van Harmelen V, Reynisdottir S, Cianflone K, Degerman E, Hoffstedt J, Nilssell K, et al.** Mechanisms involved in the regulation of free fatty acid release from isolated human fat cells by acylation-stimulating protein and insulin. *J Biol Chem* 1999;274(26):18243-18251.
10. **Cianflone K, Maslowska M, Sniderman AD.** Acylation stimulating protein (ASP), an adipocyte autocrine: new directions. *Semin Cell Dev Biol* 1999;10(1):31-41.
11. **Murray I, Havel PJ, Sniderman AD, Cianflone K.** Reduced body weight, adipose tissue, and leptin levels despite increased energy intake in female mice lacking acylation-stimulating protein. *Endocrinology* 2000;141(3):1041-1049.
12. **Xu H, Hirosumi J, Uysal KT, Guler AD, Hotamisligil GS.** Exclusive action of transmembrane TNF alpha in adipose tissue leads to reduced adipose mass and local but not systemic insulin resistance. *Endocrinology* 2002;143(4):1502-1511.
13. **Cheung AT, Ree D, Kolls JK, Fuselier J, Coy DH, Bryer-Ash M.** An *in vivo* model for elucidation of the mechanism of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-induced insulin resistance: evidence for differential regulation of insulin signaling by TNF-alpha. *Endocrinology* 1998;139(12):4928-4935.
14. **Moller DE.** Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11(6):212-217.
15. **Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G.** Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280(5):E745-51.
16. **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.
17. **Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM.** Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259(5091):87-91.
18. **Stephens JM, Lee J, Pilch PF.** Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J Biol Chem* 1997;272(2):971-976.
19. **Xu H, Uysal KT, Becherer JD, Arner P, Hotamisligil GS.** Altered tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF-alpha in obesity. *Diabetes* 2002;51(6):1876-1883.
20. **Ruan H, Miles PD, Ladd CM, Ross K, Golub TR, Olefsky JM, Lodish HF.** Profiling gene transcription *in vivo* reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: implications for insulin resistance. *Diabetes* 2002;51(11):3176-3188.
21. **Fasshauer M, Paschke R.** Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 2003;46(12):1594-1603.
22. **Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppock SW.** Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22(12):1145-1158.
23. **Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, Hainque B.** Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3338-3342.
24. **Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, 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(5):2084-2089.
25. **Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, Moser AH, Staprans I, Grunfeld C, et al.** Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology* 1995;136(5):2143-2149.
26. **Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA.** Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 2002;51(12):3391-3399.
27. **Sandler S, Bendzen K, Eizirik DL, Welsh M.** Interleukin-6 affects insulin secretion and glucose metabolism of rat pancreatic islets *in vitro*. *Endocrinology* 1990;126(2):1288-1294.
28. **Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, Unger RH.** Fatty acid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(5):2498-2502.
29. **Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al.** The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409(6818):307-312.
30. **Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS.** A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2001;276(14):11252-11256.
31. **Steppan CM, Lazar MA.** Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13(1):18-23.
32. **Milan G, Granzotto M, Scarda A, Calzagno A, Pagano C, Federspil G, et al.** Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obes Res* 2002;10(11):1095-1103.
33. **Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, et al.** Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes* 2001;50(10):2199-2202.
34. **Nagaev I, Smith U.** Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;285(2):561-564.
35. **McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S.** Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet* 2002;359(9300):46-47.
36. **Smith SR, Bai F, Charbonneau C, Janderova L, Argyropoulos G.** A promoter genotype and oxidative stress potentially link resistin to human insulin resistance. *Diabetes* 2003;52(7):1611-1618.
37. **Wang H, Chu WS, Hemphill C, Elbein SC.** Human resistin gene: molecular scanning and evaluation of association with insulin sensitivity and type 2 diabetes in caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(6):2520-2524.
38. **McTernan PG, McTernan CL, Chetty R, Jenner K, Fisher FM, Lauer MN, et al.** Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):2407.
39. **Vidal-Puig A, O'Rahilly S.** Resistin: a new link between obesity and insulin resistance?. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(4):437-8.
40. **Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L.** Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003;111(2):225-230.
41. **Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al.** Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334(5):292-295.
42. **Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, Wang MY, Trieu F, Lee Y, et al.** Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(9):4637-4641.
43. **Muioz DM, Dohm GL, Fiedorek FT, Jr., Tapscott EB, Coleman RA, Dohm GL.** Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle. *Diabetes* 1997;46(8):1360-1363.
44. **Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Muller C, Carling D, Kahn BB.** Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002;415(6869):339-343.
45. **Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL.** Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 1999;401(6748):73-76.
46. **Ebihara K, Ogawa Y, Masuzaki H, Shintani M, Miyanaga F, Aizawa-Abe M, et al.** Transgenic overexpression of leptin rescues insulin resistance and diabetes in a mouse model of lipodystrophic diabetes. *Diabetes* 2001;50(6):1440-8.
47. **Bjorbaek C, El-Haschimi K, Frantz JD, Flier JS.** The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. *J Biol Chem* 1999;274(42):30059-30065.
48. **Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A, et al.** Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(25):14564-8.

49. Fernandes G, Handwerger BS, Yunis EJ, Brown DM. Immune response in the mutant diabetic C57BL/Ks-dt+ mouse. Discrepancies between *in vitro* and *in vivo* immunological assays. *J Clin Invest* 1978;61(2):243-50.
50. Chandra RK. Cell-mediated immunity in genetically obese C57BL/6J ob/ob mice. *Am J Clin Nutr* 1980;33(1):13-16.
51. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998;41(10):1241-1248.
52. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schultheiss T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003;278(11):9073-9085.
53. Viengchareun S, Zennaro MC, Pascual-Le Tallec L, Lombes M. Brown adipocytes are novel sites of expression and regulation of adiponectin and resistin. *FEBS Lett* 2002;532(3):345-350.
54. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423(6941):762-769.
55. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360(9326):57-58.
56. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361(9353):226-228.
57. Cruz M, Garcia-Macedo R, Garcia-Valerio Y, Gutierrez M, Medina-Navarro R, Duran G, Wacher N, et al. Low adiponectin levels predict type 2 diabetes in mexican children. *Diabetes Care* 2004;27(6):1451-1453.
58. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001;50(9):2094-2099.
59. Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doeberer T, Wang WJ, Zhang BB, et al. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* 2002;143(3):998-1007.
60. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toustrup S, Astrup A, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: *in vivo* and *in vitro* investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285(3):E527-E533.
61. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC, et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes* 2003;52(2):268-276.
62. Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, Makishima M, et al. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes* 2003;52(7):1655-1663.
63. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;301(4):1045-1050.
64. Tsao TS, Lodish HF, Fruebis J. ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol* 2002;440(2-3):213-221.
65. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13(2):84-89.
66. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100(25):2473-2476.
67. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103(8):1057-1063.
68. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002;8(7):731-737.
69. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002;277(29):25863-25866.
70. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8(11):1288-1295.
71. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang CC, Itani SI, et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(25):16309-16313.
72. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001;108(12):1875-1881.
73. Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *Faseb J* 2001;15(14):2727-2729.
74. Massiera F, Seydoux J, Geloen A, Quignard-Boulange A, Turban S, Saint-Marc P, et al. Angiotensinogen-deficient mice exhibit impairment of diet-induced weight gain with alteration in adipose tissue development and increased locomotor activity. *Endocrinology* 2001;142(12):5220-5225.
75. Ailhaud G, Fukamizu A, Massiera F, Negrel R, Saint-Marc P, Teboul M. Angiotensinogen, angiotensin II and adipose tissue development. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24 Suppl 4:S33-S35.
76. Saint-Marc P, Kozak LP, Ailhaud G, Darimont C, Negrel R. Angiotensin II as a trophic factor of white adipose tissue: stimulation of adipose cell formation. *Endocrinology* 2001;142(1):487-492.
77. Mavri A, Stegnar M, Krebs M, Sencenck JT, Geiger M, Binder BR. Impact of adipose tissue on plasma plasminogen activator inhibitor-1 in dieting obese women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(6):1582-1587.
78. Mavri A, Alessi MC, Bastelica D, Geel-Georgelin O, Fina F, Sencenck JT, et al. Subcutaneous abdominal, but not femoral fat expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is related to plasma PAI-1 levels and insulin resistance and decreases after weight loss. *Diabetologia* 2001;44(11):2025-2031.
79. Bastelica D, Morange P, Berthele B, Borghi H, Lacroix O, Grino M, et al. Stromal cells are the main plasminogen activator inhibitor-1-producing cells in human fat: evidence of differences between visceral and subcutaneous deposits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(1):173-178.
80. Crandall DL, Busler DE, McHendry-Rinde B, Groeling TM, Kral JG. Autocrine regulation of human preadipocyte migration by plasminogen activator inhibitor-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2609-2614.
81. Lijnen HR, Maquioi E, Morange P, Voros G, Van Hoef B, Kopp F, et al. Nutritionally induced obesity is attenuated in transgenic mice overexpressing plasminogen activator inhibitor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(1):78-84.
82. Schafer K, Fujisawa K, Konstantinides S, Loskutoff DJ. Disruption of the plasminogen activator inhibitor 1 gene reduces the adiposity and improves the metabolic profile of genetically obese and diabetic ob/ob mice. *Faseb J* 2001;15(10):1840-1842.
83. Morange PE, Lijnen HR, Alessi MC, Kopp F, Collen D, Juhan-Vague I. Influence of PAI-1 on adipose tissue growth and metabolic parameters in a murine model of diet-induced obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(4):1150-1154.
84. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Naibone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997;46(5):860-867.
85. Birgel M, Gottschling-Zeller H, Rohrig K, Hauner H. Role of cytokines in the regulation of plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion in newly differentiated subcutaneous human adipocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(6):1682-1687.
86. Rosen BS, Cook KS, Yaglom J, Groves DL, Volanakis JE, Damm D, et al. Adipsin and complement factor D activity: an immune-related defect in obesity. *Science* 1989;244(4911):1483-1487.
87. Charriere G, Cousin B, Arnaud E, Andre M, Bacou F, Penicaud L, et al. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem* 2003;278(11):9850-9855.
88. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, Thomazy VA, Evans RM. PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998;93(2):241-252.
89. Makowski L, Boord JB, Maeda K, Babaev VR, Uysal KT, Morgan MA, et al. Lack of macrophage fatty-acid-binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoprotein E against atherosclerosis. *Nat Med* 2001;7(6):699-705.
90. Ron D, Brasier AR, McGehee RE, Jr., Habener JF. Tumor necrosis factor-induced reversal of adipocytic phenotype of 3T3-L1 cells is preceded by a loss of nuclear CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP). *J Clin Invest* 1992;89(1):223-233.
91. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1796-1808.
92. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan 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(12):1821-1830.
93. Curat CA, Miranville A, Sengenes 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(5):1285-1292.
94. Tong Q, Dalgin G, Xu H, Ting CN, Leiden JM, Hotamisligil GS. Function of GATA transcription factors in preadipocyte-adipocyte transition. *Science* 2000; 290(5489):134-138.