

# EL TEJIDO ADIPOSO Y LA RESPUESTA DE MACRÓFAGOS EN EL PROCESO INFLAMATORIO Y RESISTENCIA A INSULINA\*

María Maldonado Vega<sup>1</sup>, José Víctor Calderón Salinas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío. Dirección de Planeación, Enseñanza e Investigación. Blvd. Milenio 130. San Carlos La Roncha. León, Guanajuato. México C.P. 37660.

<sup>2</sup>Centro de Investigación y Estudios Avanzados-IPN. Departamento de Bioquímica Laboratorio de Bioquímica Médica. Av. IPN 2508. San Pedro Zacatenco. C.P. 07360. CDMX, México.  
Autor de correspondencia, correo E: vega.maldonado.m@gmail.com

## RESUMEN

El tejido adiposo es fisiológicamente un órgano muy activo que además de almacenar los lípidos es un tejido endocrino. Puede tener hipertrofia e hiperplasia debido al desequilibrio entre ingesta y el gasto energético. Tiene función endocrina y comunicación con el sistema nervioso y coordinación con diferentes tejidos, por lo que interviene en los procesos fisiológicos de hambre y saciedad, además de la acumulación y liberación de lípidos con fines metabólicos. Adicionalmente interacciona con el sistema inmunológico principalmente los macrófagos de tejido adiposo. En la hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos se presentan señales de activación en los macrófagos tipo M2 cambiando el fenotipo a macrófagos M1 que están involucrados en estados oxidativos y proinflamatorios, favoreciendo la liberación de citocinas IL-6, IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$  proinflamatorias. La desregulación hormonal principalmente de la leptina e insulina, inflamación crónica, hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo genera cambios tanto en el receptor como en el sustrato de la insulina, el cual es hiperfosforilado inactivando la ruta y provocando la resistencia a insulina. Esta revisión describe las funciones metabólicas de los adipocitos, su función endocrina y su interacción con los macrófagos de tejido adiposo en el proceso de inflamación crónica en la obesidad.

## ABSTRACT

Adipose tissue is physiologically a very active organ that, in addition to storing lipids, is an endocrine tissue. It could be hypertrophy and hyperplasia due to the imbalance between intake and energy expenditure. It has an endocrine function and communication with the nervous system and coordination with different tissues, which is why it intervenes in the physiological processes of hunger and satiety, in addition to the accumulation and release of lipids for metabolic purposes. Additionally, it interacts with the immune system, mainly adipose tissue macrophages. In adipocyte hypertrophy and hyperplasia, activation signals are presented in type M2 macrophages, changing the phenotype to M1 macrophages that are involved in oxidative and proinflammatory states, favoring the release of pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$ . The hormonal dysregulation mainly of leptin and insulin, chronic inflammation, hypertrophy and hyperplasia of adipose tissue generate changes in both the insulin receptor and substrate, which is hyperphosphorylated, inactivating the pathway and causing insulin resistance. This review describes the metabolic functions of adipocytes, their endocrine function and their interaction with adipose tissue macrophages in the process of chronic inflammation in obesity.

## PALABRAS CLAVE:

Inflamación, tejido adiposo, macrófagos, citocinas, hormonas.

## KEY WORDS:

Inflammation, adipose tissue, macrophages, cytokines, hormones.

## El tejido adiposo

El Tejido Adiposo (TA) está formado por adipocitos y el estroma visceral que incluye los pre-adipocitos, los fibroblastos, los macrófagos, los linfocitos, las terminaciones nerviosas y los vasos sanguíneos. El TA se localiza en la capa más profunda de la piel como tejido subcutáneo, alrededor de los órganos internos, en la médula ósea, el tejido mamario y el tejido graso intramuscular (1). Una de las funciones del TA es acumular grasa para la reserva energética lipídica del organismo, participa en la regulación de la glucosa sanguínea y a través del apetito en la ingesta de alimento; es un tejido endocrino que secreta: leptina, adiponectina, resistina y el inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1); actúa como aislante térmico, protector de órganos y en la termogénesis (2, 3). El TA tiene una rica inervación aferente, eferente y responde a diferentes hormonas entre las más importantes la insulina, pero incluso tiene respuesta a la testosterona y la progesterona (4- 6).

Histológicamente los adipocitos se observan al microscopio con el núcleo, las mitocondrias y el citoplasma localizados en una pequeña área cerca de la membrana celular y el resto está ocupado por triacilglicerol, que se observa como una gota de grasa (7, 8). Los adipocitos se asocian en tejidos que se conocen como tejidos grasos, se han descrito tres tipos de tejido graso: blanco, pardo y beige. Así mismo, el tejido graso se puede encontrar en diferentes áreas anatómicas del organismo logrando diferenciar a grandes rasgos el tejido celular subcutáneo, grasa intramuscular y el tejido visceral, éste último se encuentra alrededor de órganos como el corazón, las gónadas, el riñón entre muchos otros, donde cumplen funciones de protección adicional a las funciones mencionadas (6-8).

La grasa blanca se puede localizar en el tejido celular subcutáneo, mediastino, mesenterio y retroperitoneo. La grasa parda o marrón se presenta en los recién nacidos sobre todo en la parte baja del cuello y la región supraclavicular cumpliendo funciones en la termogénesis (8). La grasa beige se puede distinguir al interior del tejido adiposo blanco, estos adipocitos son inducidos por exposición al frío, estimulación de receptores  $\beta$ -adrenérgicos o por tratamiento de agonistas del receptor **g** activado por el factor proliferador de peroxisomas (PPARG), este tejido se asocia con resistencia a la obesidad y sus alteraciones, por lo cual, su estudio toma cada vez interés clínico (3, 8).

En el tejido adiposo se encuentran células del sistema inmunológico entre las que destacan los macrófagos del tejido adiposo (ATM del inglés

adipose tissue macrophages) que participan en la secreción de citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), quimioatrayentes (IL-8), factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), citocinas antiinflamatorias, reguladoras de angiogénesis, de cicatrización que participan en la respuesta inflamatoria y en la atracción de otras células inmunológicas, así como en procesos de la resistencia a insulina, de la diabetes tipo-2 y de la obesidad (9).

La obesidad central o visceral corresponde al exceso de tejido graso en los órganos abdominales internos, con un desbalance que resulta de la acumulación de grasa y bajo gasto energético; involucrando procesos crónicos de descontrol metabólico y hormonal, así como alteración y aumento de la actividad de los ATM generando estrés proinflamatorio (10, 11).

La desregulación hormonal en los adipocitos afecta el ingreso, la acumulación y la movilización de lípidos, resultando a largo plazo en el aumento de la proliferación de adipocitos, el reclutamiento y diferenciación de fibroblastos a adipocitos, resultando en hiperplasia e hipertrofia; así como la atracción de monocitos y macrófagos gracias a la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1) (12).

La disfunción de los adipocitos involucra alta secreción de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , y las interleucinas IL-1 y IL-6) relacionadas con la resistencia a insulina, falla en el almacén del triacilglicerol y el incremento de la lipólisis, alta concentración de ácidos grasos en circulación; además de la acumulación de triacilglicerol en el músculo esquelético y el hígado, todo asociado con una baja respuesta a la insulina en estos tejidos (11, 13).

## La función endocrina del tejido adiposo

Los adipocitos, macrófagos y fibroblastos del TA son parte activa del sistema endócrino e inmunológico (14); las hormonas secretadas por los adipocitos participan en la regulación de procesos de saciedad y hambre con influencia en la regulación del peso corporal, la resistencia a insulina, la función vascular y la respuesta inmune (8, 15, 16). En general, como se describirá, las hormonas secretadas por el TA en los pacientes con obesidad tienen incrementado la concentración de la leptina, la resistina, la visfatina, el PAI-1, el angiotensinógeno y las citocinas inflamatorias IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , mientras que la adiponectina se encuentra en baja concentración.

La leptina es una hormona secretada por los adipocitos y tiene relación directa con la cantidad

de grasa corporal, participa en la regulación del peso corporal a través de señales hacia el eje hipotálamo-hipófisis con la liberación de neuropéptidos cerebrales orexigénicos, al incrementar su concentración inhibe el apetito y con ello la ingesta (17) y aumenta el catabolismo de los lípidos con incremento de la actividad metabólica y del gasto energético (18). Su mecanismo de acción es a través de los receptores transmembranales (OBRa, OBRb, OBRc y OBRd) (19) que tienen como mecanismo de señalización intracelular (fosforilación de tirosina, JAK2, STAT3, SHP-2, PI3K) entre otros a la proteína cinasa (AMPK) activada por AMP, la cual, en el hígado y el músculo está regulando las vías anabólicas como la síntesis de proteínas, el colesterol, los ácidos grasos y los triacilglicerol, induciendo la disminución de la resistencia a la insulina. Sin embargo, los efectos de la leptina sobre todo en el sistema nervioso central pueden sufrir procesos de resistencia, por lo cual, paradójicamente se puede encontrar niveles elevados en plasma sin que haya un control en la saciedad (19) y posiblemente prevaleciendo otros efectos, ahora nocivos de la leptina a nivel periférico; lo que puede promover la agregación de plaquetas explicando en parte la enfermedad aterotrombótica y cardiovascular observada en pacientes con obesidad (20, 21).

La adiponectina es la hormona que a diferencia de la leptina tiene actividad antiaterogénica y antitrombótica. Se considera antiinflamatoria ya que inhibe la expresión de moléculas de adhesión endotelial VCAM-1 (molécula-1 de adhesión de células vasculares), ICAM-1 (molécula-1 de adhesión intracelular) y E-selectina (molécula de adhesión endotelial-leucocitos) (22, 23) que activan la liberación de citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral-alfa y la interleucina-6 (TNF- $\alpha$ , IL-6). La adiponectina tiene dos receptores: el AdipoR1 que se expresa en el músculo y el AdipoR2 presente en el hígado, donde disminuye la producción de glucosa en el hígado y estimula la degradación del triacilglicerol y la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos (24). La adiponectina incrementa la captación de la glucosa y la sensibilidad de insulina mediante la interacción en la vía de señalización de la insulina, regulando el estado de fosforilación del receptor de insulina (24- 26), por ello se considera insulino-sensibilizante al disminuir la resistencia a insulina. La concentración de adiponectina en el plasma se encuentra dos a tres veces más alta en las mujeres y disminuye en patologías como el síndrome metabólico, en los pacientes con obesidad, las dislipidemias, la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial, la lipodistrofia y la enfermedad cardiovascular (2, 10).

La visfatina también conocida como FACCB (factor aumentador de colonias de células B tempranas), esta hormona se produce en los adipocitos del TA visceral en mayor concentración comparado con el TA subcutáneo; también se produce en el hígado, el músculo esquelético, la médula ósea, los testículos, el bazo, el pulmón y los linfocitos (27). Su expresión está regulada por las citocinas proinflamatorias que promueven resistencia a la insulina (28). Se sugiere tiene actividad endocrina, paracrina y autocrina. La visfatina secretada por los adipocitos es capaz de reducir la concentración de la glucosa en la sangre y estimular la utilización de la glucosa por las células musculares, suprimiendo la liberación de glucosa por el hígado, por lo que su función puede ser un mecanismo compensador cuando se tienen altos niveles de glucosa en personas con diabetes (29, 30).

La resistina o FIZZ3 (FIZZ del inglés Found Inflammatory Zone 3) descrita por primera vez en asma experimental e identificada como una proteína asociada en la inflamación pulmonar, el nombre de resistina derivó de su potencial participación como mediador en la resistencia a la insulina evaluada en roedores con obesidad. La resistina forma parte de la familia de proteínas ricas en cisteína denominadas FIZZ. La resistina se expresa en los adipocitos de roedores, mientras que en humanos su expresión se ha demostrado mayoritariamente en los monocitos y los macrófagos (31) y en una condición inflamatoria la producción de resistina en el tejido adiposo parece que es secretada por los macrófagos residentes en este tejido (31, 32). Tiene acción paracrina junto con TNF- $\alpha$ , atenuando los efectos anabólicos de la insulina. En los pacientes con obesidad mórbida existe una correlación positiva de la concentración de resistina con la hemoglobina glicosilada y la micro albumina, teniendo un papel crucial en los procesos metabólicos, inflamatorios y en las enfermedades autoinmunes, recientemente se le relaciona con el proceso de envejecimiento (32, 33). Solo cuando se pierde peso la resistina tiene correlación positiva con la tensión arterial sistólica. Aunque no hay consenso, el nivel sérico elevado de resistina ocurre en las personas con obesidad y resistencia a la insulina (34, 35).

El PAI-1 es la hormona que se produce principalmente en las plaquetas (90%), los hepatocitos y las células endoteliales, así como en los adipocitos y las células musculares lisas. El PAI-1 regula el sistema fibrinolítico que reduce de forma competitiva el paso de plasminógeno a plasmina en la destrucción del trombo e inhibe al PAI-1 (36, 37). El PAI-1 es abundante en los gránulos de plaquetas, se libera por acción del colágeno y el ADP, además de participar en la diferenciación de

adipocitos (38). Las sustancias que regulan la síntesis del PAI-1 en tejido endotelial son: las endotoxinas, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , la angiotensina-II y el FACCB, los factores de crecimiento y la insulina regulan al PAI-1 en el hepatocito (39). El PAI-1 correlaciona positivamente con el aumento del TA visceral, la obesidad, la resistencia a la insulina, la hiperlipidemia, la hipertriacilgliceridemia, la hipertensión y la aterosclerosis (38). La mayor concentración sérica del PAI-1 contribuye al riesgo cardiovascular, el evento cerebro vascular, el infarto y la muerte (40).

El angiotensinógeno es la hormona que se produce principalmente en el hígado, pero también hay producción local en los adipocitos. Se ha descrito que el angiotensinógeno se puede transformar localmente por acción de renina y la ECA (enzima de conversión de angiotensina-I) en angiotensina I (AT-I) y angiotensina II (AT-II), respectivamente, estas hormonas participan en la diferenciación de los adipocitos y el almacén de las reservas grasas (triacilgliceroles) (41). En pacientes con obesidad la concentración del angiotensinógeno, la AT-I, la AT-II y la aldosterona y las actividades de la renina y la ECA están elevadas, y por ello se han relacionado con el incremento de la presión arterial, y correlacionan con el aumento de la leptina y el descontrol en los mecanismos compensadores del sistema nervioso y el sistema renal (42, 43).

Los receptores para AT-I y AT-II tienen mayor concentración en los adipocitos del TA visceral en comparación con el TA subcutáneo; lo cual aunado a la mayor concentración de AT-II contribuye a una disfunción de la respuesta a insulina con la resistencia a la misma y al desarrollo del síndrome metabólico (42, 43).

### La respuesta inflamatoria

Las citocinas (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6) son proteínas de bajo peso molecular y función hormonal, secretadas por células del sistema inmune, están presentes en los procesos inflamatorios y tienen influencia en los procesos de citólisis y quimiotaxis. Las TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 se producen en macrófagos del TA y los adipocitos, participan en la regulación metabólica de la glucosa y el control energético de los lípidos, con acción paracrina o autocrina en el TA.

Las IL-1, IL-6 son citocinas proinflamatorias además de ser sintetizadas en adipocitos y macrófagos también son secretadas por células endoteliales, los fibroblastos y los linfocitos. Su concentración sanguínea tiene correlación positiva con la obesidad, la intolerancia a la glucosa y la resistencia a insulina debido a que en el proceso inflamatorio su secre-

ción persiste crónicamente (9, 44-46). Se propone que participan en reducir la lipólisis, incluyendo el disminuir la actividad de la lipoproteinlipasa, incrementando la concentración de triacilgliceroles y el depósito de estos (45).

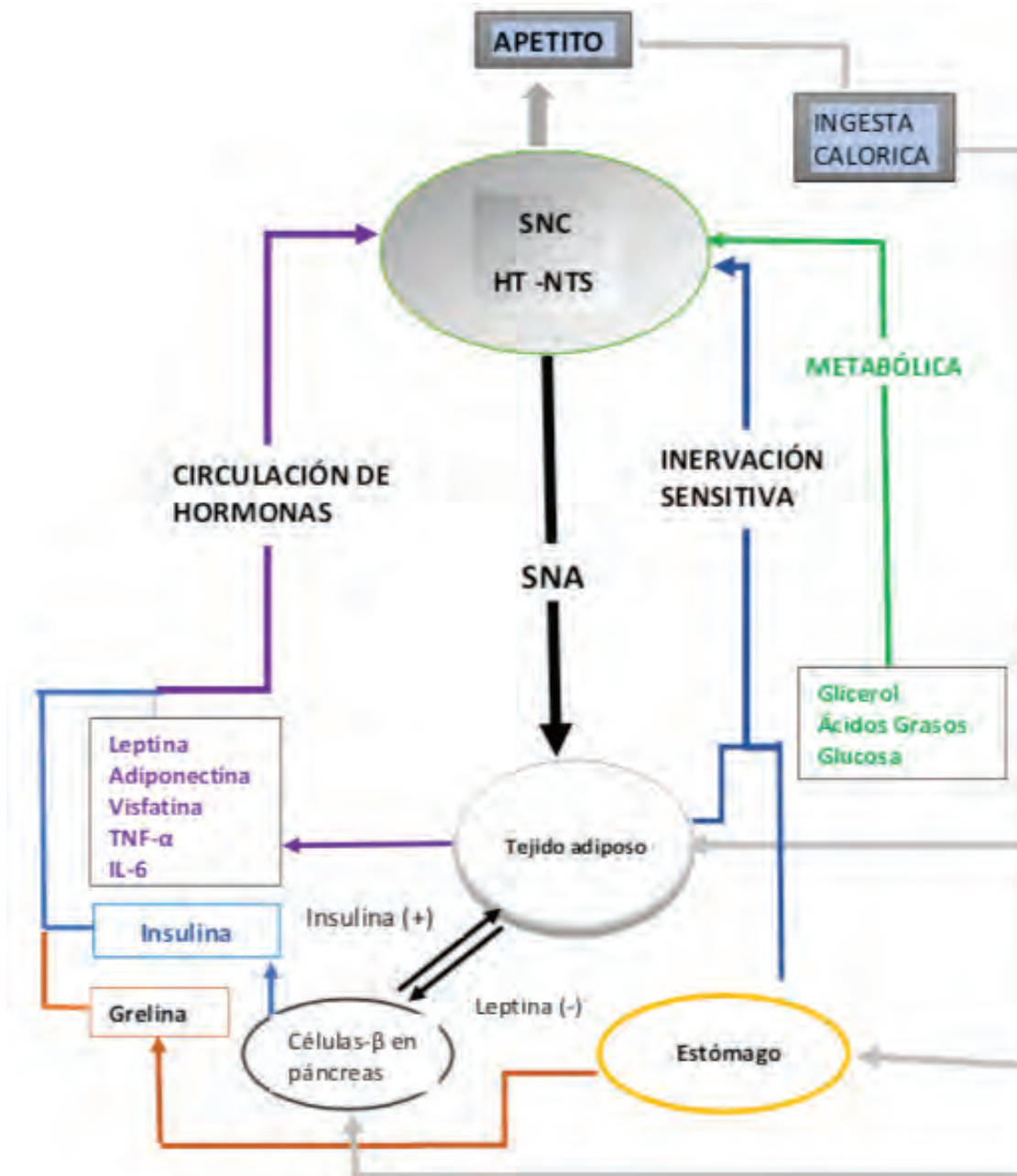
El TNF- $\alpha$  esta hormona se produce por los macrófagos residentes del tejido adiposo y en menor grado por los adipocitos y los macrófagos del tejido muscular. El TNF- $\alpha$  además de ser secretado en el TA también actúa sobre el TA a través de sus receptores tipo I y II en los adipocitos, lo cual, favorece la disminución de la captación de los ácidos grasos no esterificados con aumento de ácidos grasos en la circulación (9). En el humano la mayor concentración del TNF- $\alpha$  se presenta en el plasma y el TA de pacientes con obesidad y su concentración disminuye con la pérdida de peso. El TNF- $\alpha$  tiene efectos que pueden provocar resistencia a insulina; modifica la expresión de la leptina afectando el proceso de saciedad por su efecto anorexígeno (46), también inhibe la expresión de la lipoproteinlipasa afectando la lipólisis (46).

### El tejido adiposo y la regulación por el sistema nervioso

El sistema nervioso regula el metabolismo energético corporal, modulando la ingesta y el gasto de triacilgliceroles en el TA (16, 47). El hipotálamo y el núcleo del tracto solitario (NTS) reciben información del TA a través de las hormonas (leptina, adiponectina y visfatina) y por los productos de vías metabólicas (glicerol, ácidos grasos) (Fig. 1).

Además de las hormonas liberadas desde el TA, otras hormonas participan en la compleja regulación del apetito y el gasto energético tales como las provenientes del tracto gastrointestinal: la proteína similar al glucagón, los polipéptidos pancreáticos, el péptido YY, la colecistocinina, la grelina y la oxitomodulina; hormonas secretadas desde el sistema endócrino: la insulina, la adrenalina y la noradrenalina, los estrógenos; y del sistema nervioso la hormona liberadora de corticotropina-(CRH), la proopiomelanocortina (POMC), el péptido relacionado con el agouti (AgRP), el transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART), la hormona concentradora de melanina (MCH), histamina y glucocorticoides (48, 49).

Aunque la liberación de la insulina no es regulada por los adipocitos, se ha demostrado que su concentración aumenta proporcionalmente con el volumen del TA corporal, mientras que la sensibilidad a insulina disminuye. Esta hormona interacciona con el hipotálamo para el control de la ingesta, teniendo como señales la concentración sérica de la glucosa y los ácidos grasos libres (47, 48).



**Figura 1.** Inicio de la señal del apetito, ingesta calórica y red de comunicación del SNC a través de hipotálamo (HT), el núcleo del tracto solitario (NTS) y el sistema nervioso autónomo (SNA) con el tejido adiposo (vía eferente). El tejido adiposo, páncreas y estómago secretan hormonas: la leptina, la insulina y la grelina respectivamente que llegan vía sanguínea al SNC. El SNC inicia la señal del apetito para continuar con la ingesta calórica activando el tejido adiposo, el páncreas y el estómago la secreción de hormonas para regular la ingesta y saciedad. La insulina y la leptina son las principales hormonas involucradas en el control de ingesta y saciedad. La insulina actúa indirectamente estimulando la producción de leptina desde el adipocito. Componentes como los ácidos grasos, el glicerol y la glucosa también participan en el proceso de ingesta y saciedad por la vía metabólica. La inervación sensitiva o vía aferente el tejido adiposo y el estómago envían señales al SNC para el control. (Modificado de 16, 47).

En el hipotálamo se integran múltiples señales centrales y periféricas que son procesadas para responder a través del sistema nervioso autónomo y el endócrino. El núcleo arqueado del hipotálamo está conformado por dos tipos de neuronas: Las

que sintetizan el neuropéptido Y (NPY) y el AgRP, cuya estimulación promueve la ingesta de alimento (neuronas orexigénicas). El otro grupo de neuronas que sintetizan POMC y el CART su activación provoca la inhibición de la ingesta de alimento (neuronas

anorexigénicas). En su conjunto estas neuronas responden a las señales periféricas del TA (leptina), del páncreas (insulina) y del tracto gastrointestinal (glucagón, los polipéptidos pancreáticos, el péptido YY, la colecistocinina, la grelina y la oxitomodulina) (50). La grelina actúa en el hipotálamo activando al NYP/AgRP y la inhibición de POMC/CART, mientras que las señales de leptina y la insulina inhiben la ingesta de alimento y estimulan las neuronas anorexigénicas disminuyendo la ingesta de alimento y aumento del gasto energético (51, 52). Complementariamente, el núcleo paraventricular, el núcleo ventromedial y el núcleo dorsomedial representan el centro de la saciedad y control de la ingesta (53), además de participar con señales anorexigénicas con la hormona corticotropina y oxitocina. El área lateral del hipotálamo tiene neuronas que sintetizan y liberan la hormona concentradora de melanina y las orexinas A y B con función sobre las neuronas orexigénicas (49, 54). Bajo esta serie de señales ocurre el control de la saciedad que funciona en el corto plazo a través de la activación de la colecistocinina, la cual, regulará la proporción de la comida actuando en áreas específicas en el núcleo del tracto solitario (52, 53, 55).

El aporte energético depende de la calidad y cantidad de la ingesta, así como de la reserva calórica para su uso en el corto, mediano y largo plazo, todo estará regulado por las señales hormonales del TA, el tracto gastrointestinal, integrados con recepción y respuesta en el hipotálamo, controlando el apetito y la utilización de energía y con ello la masa corporal. La colecistocinina y el péptido YY son hormonas del tracto gastrointestinal que junto con leptina y la insulina aumentan la saciedad y conducen a la inhibición de la hormona NPY/AgRP, que es un neuropéptido que disminuye el apetito. La presencia mecánica y química del alimento en el tracto intestinal estimula la liberación de colecistocinina estimula la secreción pancreática y la contracción de la vesícula biliar, adicional a sus efectos centrales. Una vez alcanzada la saciedad el sistema nervioso y la leptina ejercen su acción para disminuir (55). Adicionalmente la colecistocinina puede regular la cantidad de alimento al limitar la digestión y la absorción en parte por el antagonismo con los receptores de la oxitomodulina. De esta manera la colecistocinina tiene la capacidad de reducir el apetito y el proceso digestivo y favorecer el gasto de energía conjuntamente con el glucagón, la bombesina y el incremento de la concentración de la glucosa.

Sin embargo, el apetito depende de una compleja red de comunicación hormonal para modularlo, así como el gasto de energía lo que involucra al sistema endocrino gastrointestinal,

el sistémico (insulina, adrenalina, estrógenos), el TA (leptina), el sistema nervioso (dopamina, serotonina y  $\beta$ -adrenérgicos de la noradrenalina) y los sistemas metabólicos tales como el ácido  $\beta$ -hidroxibutírico.

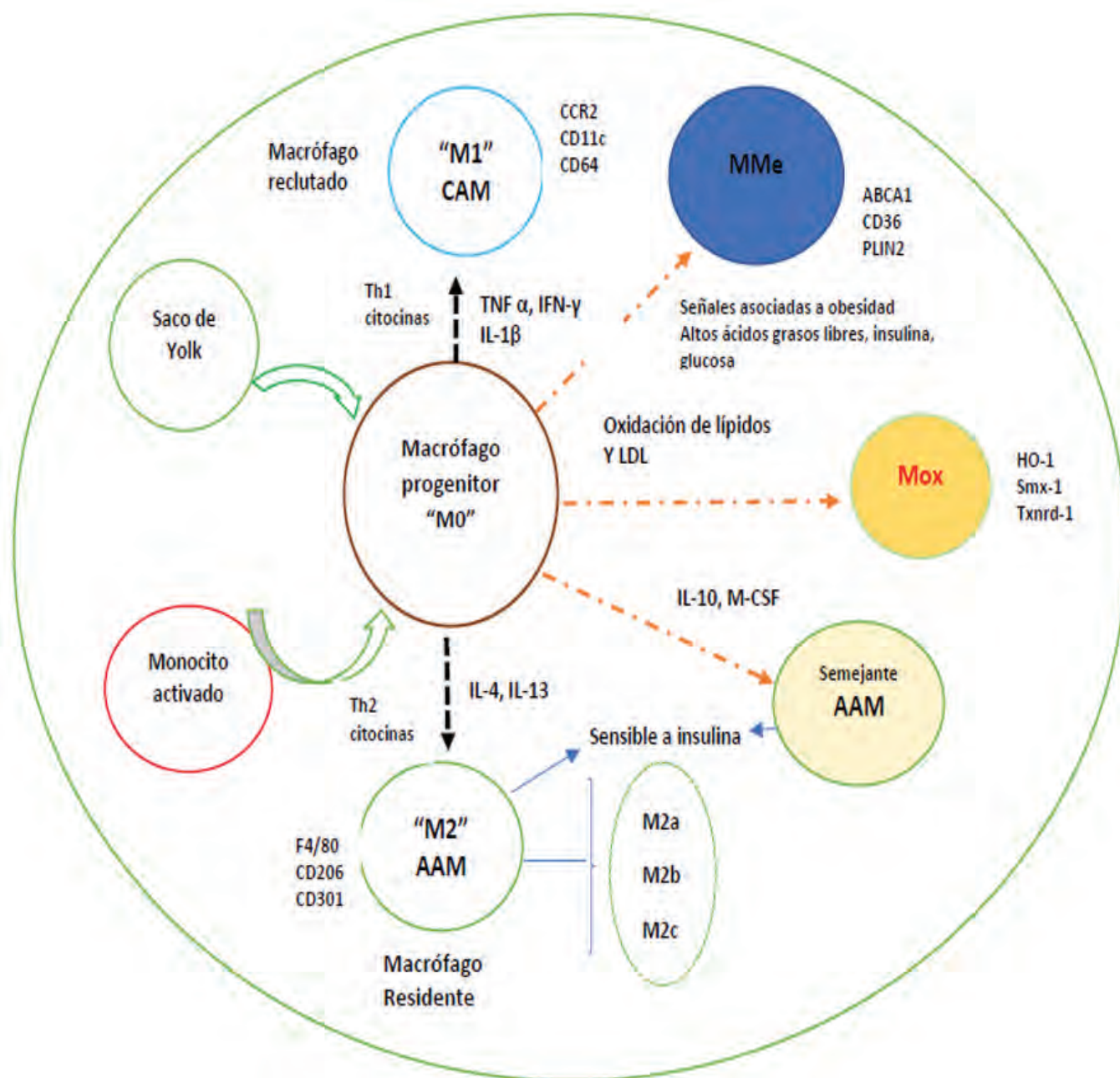
### **Células del sistema inmunológico y su participación en el tejido adiposo**

El sobrepeso y la obesidad son estados fisiopatológicos con acumulación anormal y exceso de grasa en el TA. Previamente se mostró la participación de múltiples señales hormonales del TA, sistema nervioso y el tracto gastrointestinal en la regulación de la ingesta. Los elementos celulares que se encuentran en el TA están involucrados en diversas señales y el control energético entre los cuales los macrófagos tienen un papel importante con liberación de las hormonas reguladoras y la sensibilidad metabólica.

### **Los macrófagos del tejido adiposo**

La diversidad funcional de los ATM está relacionada con la localización visceral o subcutánea del TA, las conexiones nerviosas, el tracto gastrointestinal y la producción hormonal. Los ATM dependen del metabolismo del TA en la obesidad cuando se identifica como tejido en expansión, observándose un incremento numérico de los ATM de un 10% de todas las células presente en TA a más del 40% en la obesidad severa (56, 57).

Los ATM hasta recientemente se consideraban en el modelo bidimensional intercambiando entre macrófagos tipos M1/M2 (proinflamatorios/antiinflamatorios) de acuerdo con su respuesta inmunológica (9, 58). Los ATM son células altamente plásticas con función específica de acuerdo con su inmunofenotipo y en respuesta a los estímulos del microambiente del TA (59). En el inicio de la obesidad los ATM adoptan una actividad preponderante para eliminar los adipocitos senescentes y apoptóticos (Fig. 2). En esta figura se representa como los macrófagos iniciales "M0" tienen progenitores en la médula ósea o progenitores en el saco de yolk (saco vitelino) e hígado fetal. Dependiendo del estímulo pueden diferenciarse en subgrupos: "M1" o macrófagos de activación clásica tipo1 (CAM-M1) o inflamatoria, los cuales se originan por estimulación con lipopolisacáridos, interferón- $\gamma$  y el TNF- $\alpha$ . Estos macrófagos CAM-M1 se caracterizan por la presencia de interleucinas IL-12, IL-23 en alta concentración y baja concentración de IL-10; los macrófagos CAM-M1 muestran antígenos de superficie CD64 CD11b, CD11c, CD206, CD9 F4/80; producir mediadores de inflamación como TNF- $\alpha$ ,



**Figura 2.** Clasificación de macrófagos de tejido adiposo (ATM). M0 macrófagos derivados de monocitos en médula ósea o células progenitoras en saco de Yolk; los subgrupos de macrófagos que se forman a partir de M0 dependen del estímulo del medio (mostrados en las flechas que salen de M0). M1 o macrófagos de activación clásica (CAM) estimulados con lipopolisacáridos (LPS), interferón (IFN- $\gamma$ ), factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) e IL-1 $\beta$ . Se caracteriza por marcadores de superficie CD11c, CD64 y CCR2. M2 o macrófagos activados alternativamente (AAM) de fenotipo antiinflamatorio derivan de la estimulación de IL-4, IL-10, IL-13 y glucocorticoides, expresan en superficie CD206, CD301 y F4/80. Los M2 derivan en tres variantes M2a provocada por la IL-4 o IL-3; M2b marcados los receptores Fc- $\gamma$  en presencia de TLR y M2c estimulada por glucocorticoides, IL-10 y TGF- $\beta$ . En un entorno de obesidad las señales metabólicas de altos ácidos grasos libres, alta insulina, glucosa alta, fosfolípidos oxidados, LDL oxidado dan lugar a una población de macrófagos activados metabólicamente MMe o macrófagos oxidados Mox asociados al estado de resistencia a la insulina. Los ácidos grasos saturados, que se liberan de los adipocitos hipertrofiados durante la obesidad, pueden actuar como señal de peligro para los macrófagos MMe a través de los receptores tipo Toll (TLR4). Los macrófagos MMe exhiben fenotipo muy diferente del típico M1/M2. Las proteínas de la superficie celular sobre expresadas específicamente por los macrófagos MMe incluyen ABCA1, CD36 y PLIN2. Los macrófagos Mox se caracterizan por una alta expresión de hemooxigenasa-1 (HO-1), sulforredoxina-1 (Srnx-1), tiorredoxina-1 reductasa (Txnr-1), todos los genes reguladores redox bajo el control del factor de transcripción Nrf2. (Modificado de 59).

IL-6, IL-1 $\beta$  y óxido nítrico. En tanto los macrófagos tipo "M2" o macrófagos de activación alternativa tipo 2 (AAM-M2) tienen fenotipo antiinflamatorio ya que secretan IL-4, IL-10, IL-13, TLR/IL1-R, TGF- $\beta$  y la estimulación de IL-4, IL-13, el PPAR- $\gamma$ , la adiponectina y la prostaglandina D2 (12). Los macrófagos AAM-M2 exhiben un fenotipo de alta concentración de receptores IL-10 y baja de IL-12 e IL-23, así como marcadores de superficie CD11b, CD163, F4/80, CD204, CD206, y CD301. Además, los macrófagos M2 tienen tres subgrupos (M2a, M2b, M2c) con funciones que varían por la sensibilidad a insulina, el remodelado tisular, la cicatrización, la producción de citocinas antiinflamatorias y el reclutamiento de linfocitos T que se han relacionado con la perpetuación de la inflamación del TA y la resistencia a insulina (57- 60) (Fig. 2).

Cuando se tiene una condición de alta concentración de ácidos grasos libres, insulina y glucosa se encienden señales para los denominados macrófagos activados metabólicamente MMe, los cuales sobre expresan los marcadores ABCA1, CD36 y PLIN2; los MMe y CAM-M1 quedan asociados con la condición de resistencia a insulina debido al incremento de lípidos, la actividad lisosomal, la exofagia, activación de células T y presencia de citocinas proinflamatorias. En tanto se presenta alta concentración de lípidos oxidados y lipoproteínas de baja densidad estos activan a los macrófagos de estado oxidado Mox (60- 63). Los Mox tienen alta expresión de la hemooxigenasa-1 (HO-1), la sulforredoxina-1 (Srxn-1) y la tiorredoxina-1 reductasa (Txnrd-1), donde sus genes están involucrados en la regulación redox bajo el control de los factores de transcripción Nrf2 (1) (Fig. 2).

### Los macrófagos del tejido adiposo en el proceso inflamatorio

La inflamación es una respuesta inmunológica normal ante la presencia de microorganismos patógenos, donde se involucra la participación de células efectoras como los monocitos, los macrófagos y los neutrófilos. La inflamación conlleva a la síntesis y la secreción de citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-1) que actúan sobre células del endotelio y los leucocitos para promover el reclutamiento celular en el área afectada (61, 62). La inflamación puede ser de dos tipos: la aguda y la crónica, la primera tiene tres componentes importantes: a) el aumento en el calibre vascular que llevan al incremento del flujo sanguíneo en el foco de inflamación; b) el aumento de la permeabilidad en la microcirculación que favorece la salida de proteínas y leucocitos desde el plasma hacia el tejido afectado; c) la adhesión y la transigración de leucocitos para activar la

respuesta de eliminación de los agentes patógenos. Una vez controlado el foco de infección, se activan los mecanismos para la reparación del tejido y limitar la respuesta de agresión en el huésped, todo esto es denominado proceso de resolución (58). La inflamación crónica corresponde a una inflamación no resuelta, es un proceso progresivo donde las células inflamatorias perpetúan el daño tisular sin que ocurra la reparación celular, generando así la patología por desregulación debido al incremento de las proteínas y las células inflamatorias en el sitio activo y manteniendo una inflamación crónica de baja intensidad, siendo este el proceso referido en la obesidad y el aumento de los adipocitos hipertróficos (9, 63).

El aumento de los ATM ocurre al menos por dos mecanismos distintos: a) el reclutamiento de monocitos desde la circulación y b) la proliferación local (57) y reclutamiento de los macrófagos, los neutrófilos del TA y los linfocitos Th1. En el estado normal los macrófagos residentes AAM-M2 expresan receptor tipo 2 de quimocinas CCR2<sup>bajo</sup> y Ly6C<sup>-</sup> los cuales, en el estado inflamatorio son inducidos al cambio de ATM-M1 expresando CCR2<sup>alto</sup> CCR2<sup>+</sup> (Tabla 1).

La expresión de receptores en los ATM-M2 son F4/80+, CD64+, CD206+, CD301+, CD11c-, identificadas como las células antiinflamatorias y secretoras de IL-10, de este modo son los macrófagos que eliminan las células apoptóticas para resolver la inflamación, cuando existe aumento de la lipólisis estos macrófagos actúan como un buffer que modula la depuración de detritus celulares que podrían llegar a la circulación (1). En la obesidad la señalización de los ATM-M2 pasa al fenotipo ATM-M1 en un estado proinflamatorio crónico, y se altera la ruta de muerte celular con el incremento en la sobrevivencia de los adipocitos hipertróficos (58, 61).

El reclutamiento de ATM-M1 locales es debido a la presencia de adipocitos hipertróficos, la señalización de la proteína MCP-1 y la atracción de monocitos Ly6C<sup>+</sup> de la circulación. De manera que los ATM-M1 se acumulan alrededor de adipocitos hipertróficos y muertos formando un clúster denominado estructura en corona (59, 64) características del TA en expansión visceral y abdominal. Las estructuras en corona son zonas de hipoxia, donde los macrófagos expresan CD11b, CD11c, CCR2 y receptores tipo toll (TLR4) con el inicio de señales celulares y la liberación de citocinas proinflamatorias IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ; además de la leptina y proteína C reactiva.

El incremento en el número de ATM-M1 del 10% al 40% y la formación de estructuras en corona son señales que favorecen la longevidad de ATM-M1



Tabla 1

Los cambios inflamatorios en el tejido adiposo con obesidad comparado con tejido adiposo normal

| Tejido adiposo normal  | Tejido adiposo en obesidad   |
|--|--|
| Adipocitos normales  | Adipocitos en hiperplasia e hipertrofia  |
| Condición normal   | Estado proinflamatorio-inflamatorio  |
| Sensibilidad a la insulina normal  | Sensibilidad a la insulina disminuida  |
| Menor concentración de MCP-1, IL-8   | Mayor concentración de MCP-1, IL-8   |
| Linfocitos T No activados  | Linfocitos T Activados   |
| Macrófagos M1 < M2   | Macrófagos M1>M2   |
| Macrófagos que presentan antígenos CD163 <sup>+</sup> , CD204 <sup>+</sup> , CD206 <sup>+</sup> , y CD301 <sup>+</sup> | Macrófagos que presentan antígenos CD64 <sup>+</sup> , CD11c <sup>+</sup> , CD163 <sup>+</sup> , CD206 <sup>+</sup> , CD9 <sup>+</sup> |
| Predominio de citocinas antiinflamatorias IL-4, IL-10, IL-13, CCR2 <sup>bajo</sup>                                     | Predominio de citocinas inflamatorias TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , CCR2 <sup>alto</sup>  |
| Estructuras en corona baja   | Estructuras en corona alta   |
| Bajo reclutamiento de monocitos y macrófagos   | Alto reclutamiento de monocitos y macrófagos   |
| Mayor número de macrófagos limpiadores de células apoptóticas  | Bajo número de macrófagos limpiadores de células apoptóticas   |
| Bajo número de adipocitos en apoptosis   | Alto número de adipocitos en apoptosis   |
| Regulación de lipólisis normal   | Regulación de lipólisis baja   |
| Activación receptores tipo Toll (TLR4) normal  | Activación receptores tipo Toll (TLR4) alta  |

Se muestran los cambios frecuentemente observados en el tejido adiposo normal y en el de un organismo con obesidad. Mayor que (>) y menor que (<). Tomado de: 9, 59-61, 72, 73.

con la permanencia, la disfunción de adipocitos y la continuidad de los procesos crónicos proinflamatorios, entre los cuales destaca la activación de IKK- $\beta$  y JNK-1, el incremento del factor de transcripción nuclear NF- $\kappa$ B y AP-1 además del aumento de varias proteínas nucleares de inflamación incluido el TNF- $\alpha$  y ciclooxigenasa-2 (9, 64, 65) todos estos procesos dan lugar a la resistencia a insulina (IR) (Fig. 3).

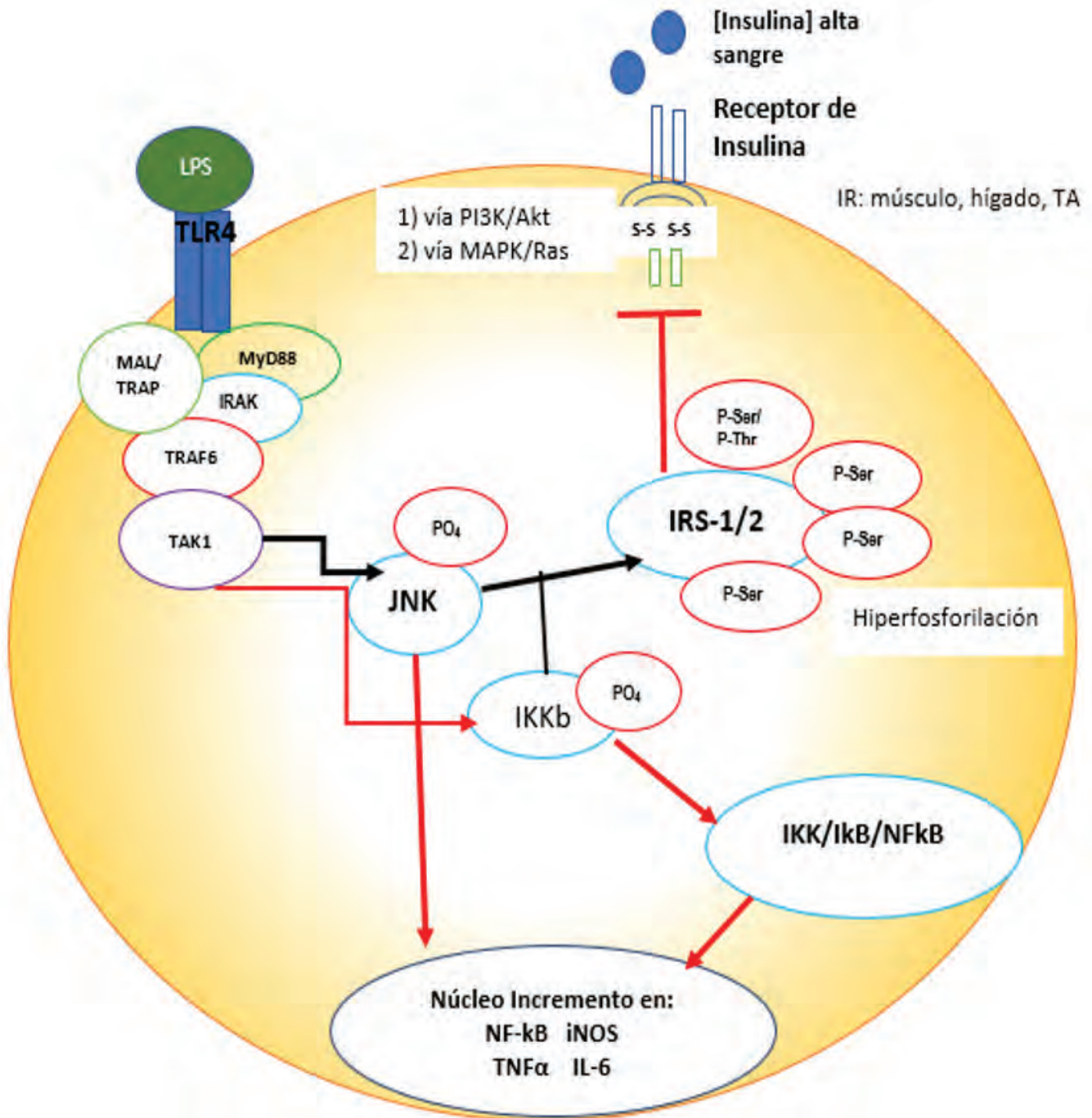
En la obesidad crónica se suma la activación de los linfocitos T convencionales y los neutrófilos que se agregan a las estructuras de corona. Bajo el estado inflamatorio crónico, las señales del TA promueven la producción sostenida de monocitos y neutrófilos desde las células progenitoras de granulocitos/macrófagos potenciando así la disfunción continua del TA (1).

Está demostrado que la inflamación crónica en el TA se mantiene debido a que el adipocito secreta componentes proinflamatorios (leptina, resistina, adiponectina, visfatina), MCP-1 y mayor liberación

de ácidos grasos no esterificados; mientras que los ATM secretan resistina, IL-1 $\beta$ , IL-6; y juntos adipocitos y ATM secretan IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y CCL2 (9, 58, 61). La continuidad de la inflamación crónica asociada a la obesidad y alta glucemia involucra la aterogénesis y la resistencia a insulina. Aunado a lo anterior, la respuesta sistémica a la inflamación originada en el TA con la secreción de citocinas y quimocinas, involucra a otros tejidos como el hígado, el páncreas, el hipotálamo y el músculo esquelético, alcanzando así la denominada metainflamación, observándose procesos como el hígado graso no alcohólico, la enfermedad cardiovascular y el cáncer (66).

### El tejido adiposo y la resistencia a insulina por el efecto del proceso inflamatorio

La acción de la insulina inicia cuando se une a su receptor, seguida de la autofosforilación de varios residuos de tirosina. Los cambios intracelulares se



**Figura 3.** Mecanismo molecular de la resistencia a insulina activado por LPS en receptor tipo Toll (TLR4) de ATM (macrófagos de tejido adiposo) en obesidad. Los LPS como inductores de inflamación y resistencia a la insulina en modelo de ratón y humanos. El LPS se une y activa al TLR4 que se dimeriza y recluta moléculas adaptadoras continuando con la cascada de señales como la proteína de diferenciación mieloide 88 (MyD88) /MyD88 y la proteína tipo adaptador (MAL) para establecer una respuesta inflamatoria. El MyD88/MAL activa después la cinasa asociada (IRAK), (TRAF6), la cinasa-1 asociada al factor de crecimiento transformante (TAK1), siendo dos vías posibles la JNK y la IKKb. El complejo IKK converge en NF-κB, que se mantiene en estado inactivo por el factor nuclear del potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en el inhibidor de células B (Ik-B), este a su vez es degradado por proteasomas, resultando en la translocación de NF-κB al núcleo, activando la respuesta inflamatoria. La activación de JNK+IKKb pueden inducir la fosforilación de las serinas y treoninas del IRS que explica cómo se establece la resistencia a la insulina, limitando la disponibilidad del IRS 1/2 con el receptor de insulina, provocando IR en músculo, hígado y TA (Modificado de 60).

activan por dos vías de señalización: a) PI3K-Akt/proteína cinasa B (PKB) y b) la vía de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK/Ras). Las acciones de la insulina por la primera vía son aumentar el transporte de glucosa, incrementar la síntesis de glucógeno y de proteínas en el músculo y elevar la síntesis y almacenamiento de los triacilgliceroles en el TA e inhibir la gluconeogénesis y glucogenólisis en el hígado (67-71). Por la segunda vía se median acciones de proliferación, diferenciación y sobrevivencia celular. Así, la IR es la baja respuesta a la insulina en los diferentes órganos (hígado, TA, músculo esquelético), resultando que todos los procesos que estimula la insulina están disminuidos y los procesos que son inhibidos por esta hormona están aumentados (71).

Los ATM-M1 y los adipocitos expresan receptores TLR4 con alta afinidad a lipopolisacáridos que pueden aumentar en la obesidad y en la formación de las estructuras en corona en el estado proinflamatorio, se ha demostrado que los receptores TLR4 en los ATM están influidos por la resistencia a insulina (60, 61). Es decir, en la inflamación crónica y la obesidad los ATM-M1 producen TNF- $\alpha$ , el cual, activará a sus receptores en los adipocitos y junto con la vía NF- $\kappa$ B, conducen a la lipólisis con la liberación de ácidos grasos no esterificados, que a su vez activarán a los receptores TLR4/NF- $\kappa$ B tanto en macrófagos como en adipocitos de manera que amplifican la inflamación. Esta condición enciende la vía de la atracción o infiltración de monocitos y macrófagos activando los receptores de quimiocina-CXC (CXCR) y de quimiocina-CC (CCR) de los macrófagos infiltrados al TA en un ciclo que puede permanecer como un estado crónico de inflamación (71). Adicionalmente la hiperglucemia favorece procesos infecciosos donde los ATM continúan con el proceso inflamatorio (1, 9, 10). Aunado a la cascada de activación de señales desde el dímero MAL/TRAP, MYD88 (proteína de diferenciación mieloide88, la proteína tipo adaptador (MAL) continúan con la activación de una serie de proteínas cinasas (IRAK, TRAF6, TAK1), seguida de la cinasa Jun-(JNK) y la IKK $\beta$  que al fosforilarse siguen una vía que activa NF- $\kappa$ B (JNK/I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B), estos complejos incrementan la sintasa del óxido nítrico-inducible (iNOS) activando así la liberación de compuestos proinflamatorios (TNF- $\alpha$ , IL-6) y de meta inflamación (Fig. 3).

Una segunda vía de activación participa las cinasas JNK e IKK $\beta$  que provocan la fosforilación de las cuatro serinas ligadas al sustrato del receptor de insulina (IRS1/2) alterando la actividad cinasa del receptor en respuesta a la unión de la insulina, se sugiere que la hiperfosforilación de IRS1/2

ocurren cambios conformacionales o de acceso a los residuos Tyr siendo este efecto la resistencia a insulina observado en la obesidad (9, 10, 60) (Fig. 3). Otros tejidos con receptores TLR4 además del TA son el hígado y el músculo.


Se ha sugerido que en la obesidad (1) la inflamación del TA y la resistencia a insulina involucran la presencia MME por dos vías. 1) la presentación inicial (Early-onset) en la liberación de ácidos grasos no esterificados; el NADPH-oxidasa-2 que estimula a los MME y la secreción de las citocinas inflamatorias provocando así daño en el órgano, y 2) la presentación tardía Late-onset que altera la apoptosis de los adipocitos también con la liberación de ácidos grasos no esterificados, de manera que inicia la participación de NOX2 sobre los procesos de oxidación de los MME, con exocitosis lisosomal para la depuración de adipocitos muertos y la internalización de ácidos grasos libres que favorecen un alto depósito de grasa ectópica. Parte de los ácidos grasos libres como el palmitato pueden ser confinados como células espumosas, reduciendo el efecto del inflamatorio del TA; también se ha sugerido se limita el depósito de grasa ectópica en el hígado y baja la resistencia a insulina (1).

Las implicaciones de la inflamación crónica, los cambios estructurales y funcionales del TA visceral alcanza a otros órganos; además de la resistencia a insulina, la liberación de especies reactivas de nitrógeno parece estar relacionada con las alteraciones cardiovasculares y el incremento en la oxidación de proteínas ricas en cisteína (71, 72).

## Conclusión

La reserva de grasa y la liberación de lípidos en el TA como fuente energética es un proceso complejo en el que la participación de los adipocitos y los ATM están conectados en una red de señalización hormonal local y a distancia que vincula al TA con sistema nervioso (eje hipotálamo-hipófisis-adrenales), sistema nervioso autónomo, sistema nervioso simpático y sistema gastrointestinal para el control de la saciedad y el hambre en la regulación del gasto energético o la acumulación de lípidos en el TA. Los macrófagos del tejido adiposo exhiben antígenos distintos entre las personas delgadas y en personas con obesidad, en estas últimas se presentan procesos de inflamación de baja intensidad crónica debido a procesos alterados en el control de liberación y almacén de los triacilgliceroles en los adipocitos hipertróficos e hiperplásicos. La hipertrofia de los adipocitos genera cambios en el número y tipo de macrófagos, adicional a que se establece el proceso proinflamatorio con la liberación de citocinas

proinflamatorias. En el estado proinflamatorio del TA y la señalización continua hacia el núcleo del adipocito, ocurre la fosforilación de las cuatro serinas del receptor de insulina lo que provoca la resistencia a insulina. Las rutas metabólicas descritas de los adipocitos son: secreción de hor-

monas involucradas en la homeostasis energética (leptina, adiponectina, resistina, visfatina, PAI-1, angiotensinógeno); vinculación estrecha con los ATM; hormonas de regulación del sistema inmune innato (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) y descripción del proceso inflamatorio. 

## REFERENCIAS

1. Coats BR, Schoenfeld KQ, Barbosa-Lorenzi VC, Peris E, Cui C, Hoffman A, Zhou G, Fernandez S, Zhai L, Hall BA, Haka AS, Shah AM, Reardon A, Brady MJ, Rhodes C, Maxfield FR, Becker L. (2017) Metabolically activated adipose tissue macrophages perform detrimental and beneficial functions during diet-induced obesity. *Cell Rep* 20(13): 3149–3161.
2. Marcano Y, Torcat J, Ayala L, Verdi B, Lairet C, Maldonado M, de Vegas J. (2006) Funciones endocrinas del tejido adiposo. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo* 4(1):1-12.
3. Antolin SP. (2019) Tejido Adiposo pardo: nueva alternativa contra la obesidad. Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid. Tesis 20-45.
4. Heine PA, Taylor JA, Iwamoto GA, Lubahan DB, Cooke PS. (2000) Increased adipose tissues in male and female estrogen receptor- $\alpha$  knockout mice. *PNAS* 97(23):12729-12734.
5. Becerro M. (2008) Las hormonas esteroideas sexuales, el envejecimiento y el ejercicio. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte* 1(1):22-36.
6. Velásquez N. (2011) El papel de los esteroides sexuales en la distribución de la grasa corporal y su relación con la obesidad del síndrome de ovario poliquístico. *Rev. Obstret. Ginecol. Venez* 71(1):9-17.
7. Zorzanelli RV, Folco EJ, Sukhova G, Shimizu K, Gotsman I, Vernon AH, Libby P. (2008) Interferon-gamma, a Th1 cytokine, regulates fat inflammation a role for adaptive immunity in obesity. *Circ Res* 103(5):467-476.
8. Ezquerro S, Fruhbeck G, Rodríguez A. (2000) El tejido adiposo, protagonista en las alteraciones metabólicas de la obesidad. *Soc. Española de Bioquímica y Biología Molecular. SEBBM* 1-10. <https://www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=323&url=el-tejido-adiposo-protagonista-en-las-alteraciones-metabolicas-de-la-obesidad>.
9. Calder PC, Namanjeet A, Fred B, Timo B. (2011) Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Zurich Open Repository and Archive. British J. Nutrition* 106(sup I3): S5-S78.
10. Kreuter R, Wankell M, Ahlenstiel G, Hebbard L. (2019) The role of obesity in inflammatory bowel disease. *BBA- Molecular Basis of Disease* 1865:63-72.
11. Alisi A, Carpio G, Oliveira FL, Panera N, Nobili V, Gaudio E. (2017) The role of tissue macrophage-mediated inflammation on NAFLD pathogenesis and its clinical implications. *Mediators of Inflammation* ID 8162421. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/8162421>
12. Thomas NE, Rowe DA, Murtagh EM, Stephens JW, Williams R. (2018) Associations between metabolic syndrome components and markers of inflammation in Welsh children. *European Journal of Pediatrics* 177:409-417.
13. Carvajal CC. (2015) Tejido adiposo, obesidad e insulino resistencia. *Medicina Legal de Costa Rica* 32(2):1-9
14. Reyes M. (2012) Características biológicas del tejido adiposo: el adipocito como célula endocrina *Revista Médica Clínica Las Condes* 23(2): 136-144.
15. Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. (2002) The adipose tissue a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol. Dial Transplant* 17:191-195.
16. Penicaud L. (1989) Relación entre el cerebro y el tejido adiposo blanco: características tempranas. [ebook.ecog-obesity.eu/es/biologia/relacion-entre-el-cerebro-y-el-tejido-adiposo-blanco-caracteristicas-tempranas](http://ebook.ecog-obesity.eu/es/biologia/relacion-entre-el-cerebro-y-el-tejido-adiposo-blanco-caracteristicas-tempranas). *European Childhood Obesity Group* 1-12
17. Lee MJ, Fried SK. (2009) Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296: E1230-8
18. Zarrati M, Aboutaleb N, Cheshmazar E, Shoormasti RS, Razmpoosh E, Nasirinezhad F. (2019) The association of obesity and serum leptin levels with complete blood count and some serum biochemical parameters in

- Iranian overweight and obese individuals. *Medical J. Islamic Republic of Iran* 33:72.
19. Zhang F, Chen Y, Heiman M, DiMarchi R. (2005) Leptin: structure, function and biology. *Vitamins and Hormones* 71:345-372.
  20. Giandomenico G, Dellas C, Czeekay RP, Koschnick S, Loskutoff J. (2005) The leptin receptor system of human platelets. *J. Thrombosis and Hemostasis*. 3:1042-1049.
  21. Xia D, Song Y, Zhang F, Wei M. (2007) The change of serum leptin and its relationship with platelet membrane glycoprotein Ib in patients with coronary heart disease. *Front Med. China* 1(4):352-355.
  22. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Fumahashi T, Matsuzawa Y. (2000) Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 102(11):1296-1301.
  23. Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. (2005) Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J. Physiol Heart Circ. Physiol* 288:H2331-H2041.
  24. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. (2014) Adiponectin receptors: A review of their structure, function and how they work. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 28:15-23.
  25. González-Rodríguez C, Solano RL, González MJC. (2009) Adiponectina, insulina y glicemia, en individuos con sobrepeso u obesidad sometidos a un régimen de alimentación rico en carbohidratos complejos. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición* 59(3):2-12.
  26. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Linsfay RS, Youngren JF, Havel PH, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni A. (2002) Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in human. *Diabetes* 50:1884-1888
  27. Curat CA, Wegner V, Sengenés C, Miranville A, Tonus C, Busse R, Bouloumié. (2006) Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* 49:744-747.
  28. Skop V, Kontrova K, Zidek V, Pravenec M, Kazdova L, Mikulik K, Sajdok J, Zidkova J. (2010) Autocrine effects of visfatin on hepatocyte sensitivity to insulin action. *Physiol Res*. 59:615-618.
  29. Kabir F, Jahan FA, Khan I, Faruque OM, Ali L. (2015) Increased concentration of circulating visfatin associates with post-challenged hyperglycaemia and insulin resistance in IGT. *J. Taibah University Medical Sciences* 10(4):481-487.
  30. Kang YS, Lee MH, Song HK, Kim JE, Ghee JY, Cha JJ, Lee JE, Kim HW, Han JY, Cha DH. (2016) Chronic administration of visfatin ameliorated diabetic nephropathy in type 2 diabetic mice. *Kidney & Blood Pressure Research* 41:311-324.
  31. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA. (2004) An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med* 1:e45.
  32. Acquarone E, Monacelli F, Borghi R, Nencioni A, Odetti P. (2019) Resistin: A reappraisal. *Mechanisms of Ageing and Develop* 178:46-63.
  33. Filkova M, Haluzik M, Gay S, Senolt L. (2009) The role of resistin as a regulator of inflammation: implications for various human pathologies. *Clinical Immunology* 133(2):157-170.
  34. Nogueira R, González CR, Mendieta H, Lage R, Dieguez C. (2005) Resistina: Una nueva hormona expresada en el tejido adiposo. *Rev. Esp. Obes* 3 (4): 194-211
  35. Perreño CE (2014) Resistina y obesidad. Tesis doctoral. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. España. 20-114.
  36. Lijnen HR. (2002) Matrix metalloproteinases and cellular fibrinolytic activity. *Biochemistry (Moscow)* 67(1):92-98.
  37. Kopec KA, Abrahams SR, Thornton S, Palumbo JS, Divanovic S, Weiler H., Owens III AP, Mackman N, Goss A, Ryn Jv, Luyendyk JP, Flick M. (2017) Thrombin promotes diet-induced obesity through fibrin-driven inflammation. *Clinical Investigation* 127(8):3152-3166.
  38. Liang X, Kanjanabuch T, Mao SL, Hao CM, Tang YE, Declerck PJ, Hasty AH, Wasserman DH, Fogo AB, Ma LJ. (2005) Plasminogen activator inhibitor-1 modulates adipocyte differentiation. *Am.J. Physiol. Endocrinol. Metab* 290: E103-E113.
  39. Peña DA, Cruz RD, Pérez M., García TJJ, Arce FM, Vargas AG. (2007) Regulación antitrombótica por la fibrinólisis. *Arch. De Cardiología de México* 77:S4: 82-87.
  40. Song C, Burgess S, Eicher J, O'Donnell J, Johnson AD. (2017) Causal effect of plasminogen activator inhibitor type 1 on

- coronary heart disease. *J Am Heart Assoc* 6: e004918. DOI: 10.1161/JAHA.116.004918.
41. Marquez-Solom G, López-Jaramillo CP, Bucaramanga C. (2004) Papel de la angiotensina II producida en el adipocito en el desarrollo del síndrome metabólico. *Acta Medica Colombia* 29:112-116
  42. Jones BH, Standrigge H, Moustaid N. (1997) Angiotensin II Increases lipogenesis in 3T3.L1 and human adipose cells. *Endocrinology* 138(4):1512-1519.
  43. Morales-Olivas FJ, Estañ YL. (2010) Conceptos nuevos sobre el sistema renina angiotensina. *Hipertens. Riesgo Vasc* 27(5):211-217.
  44. Calzada-León R, Altamirano-Bustamante N, Ruiz-Reyes ML. (2008) Reguladores neuroendocrinos y gastrointestinales del apetito y la saciedad. *Bol. Med. Hosp. Infant Mex* 65:468-487.
  45. Coppack S. (2001) Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proceedings of the Nutrition Society* 60:349-356.
  46. Tsai YM, Fu SH, Dong JL, Chien MW, Liu YW, Hsu CY y Sytwu HK. (2020) Adipokine-modulated immunological homeostasis shapes the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *International J. Molecular Science* 21:9564.
  47. Havel PJ. (2001) Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp. Biol. Med* 226(11):963-77.
  48. Shipp S, Cline MA, Gilbert ER. (2016) Recent advances in the understanding of how neuropeptide Y and  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone function in adipose physiology. *Adipocyte* 5(4):333-350.
  49. Uribe-Londoño F, Gómez FJ, Mesa FLF, Lezcano TLA. (2005) Ejes neuroendocrinos del estrés síndrome metabólico y alteraciones psiquiátricas del síndrome de Cushing. *IATREA* 18(4):431-445
  50. Coniglio RI, Dahinten E, Boer M, Lebrun F, Monsalve AM. (2004) Alteraciones en el eje hipotálamo-tejido adiposo y su relación con el riesgo para la aterosclerosis coronaria. *Medicina (Buenos Aires)* 64:155-162.
  51. Cortez-Romero CE, Escobar NA, Cebada RJ, Soto RG, Bilbao RT, Vélez PM. (2018) Estrés y cortisol: implicaciones en la ingesta de alimentos. *Rev. Cubana de Investigaciones Biomédicas* 37(3):1-15.
  52. Gamberale MC. (2006) Regulación de la conducta alimentaria. Regulación neural de la Conducta Alimentaria. *Revista de la Universidad De Navarra* 50 (1):129-142.
  53. Cai G, Ziko I, Barwood J, Soch A, Sominsky L, Molero JC, Spencer SL. (2016) Overfeeding during a critical postnatal period exacerbates hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to immune challenge: a role for adrenal melanocortin 2 receptors. *Scientific Reports* 6:21097. DOI: 10.1038/srep21097.
  54. Uchoa ET, Aguilera G, Herman JP, Fielder JL, Deak T, Cordeiro de Sousa MB. (2014) Novel aspects of hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation and glucocorticoid actions. *J Neuroendocrine* 26(9):557-72.
  55. Borrajo E. (2002) Aspectos actuales de la obesidad. *An. Esp. Pediatr* 56(supl 4):1-11.
  56. Sánchez-Muñoz F, García-Macedo R, Alarcón-Aguilar F, Cruz M. (2005) Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gac. Méd. Méx* 141(6):505-512.
  57. Esteve RM. (2019) Tejido adiposo: heterogeneidad celular y diversidad funcional. *Endocrinología y Nutrición* 61(2):100-112.
  58. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. (2007) Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J. Clin. Invest* 117:175:184.
  59. Russo L and Lumeng CN. (2018) Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology. J Cell. Mol. Systems Technol* 155: 407-417.
  60. Saad MJA, Santos A, Prada PO. (2016) Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. *Physiology* 31:283-293.
  61. Macedo RM y Calder PC. (2018) Obesity, inflammation, Toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients* 10:432.2-19.
  62. Luo N, Wang X, Fu Y. (2011) Effects of macrophage-specific adiponectin expression on lipid metabolism in vivo. *Am. J Physiol. Endocrinol. Metab* 301(1): E180-E186.
  63. Rajala MW, Scherer PE. (2003) Minireview: The adipocyte- at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 144(9):3765-3773
  64. Izaola O, de Luis D, Sajoux I, Domingo JC, Vidal M. (2015) Inflamación y Obesidad (lipoinflamación). *Nutrición Hospitalaria* 31(6):2352-2358.
  65. Kratz M, Coats BR, Hisert K., Hagman D, Mutskov V, Peris E, Schoenfelt KQ, Kuzma JN, Larson I, Billing PS, Landerholm RW, Crouthamel M, Gozal D, Hwang S, Singh PK, Becker L. (2014) Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct proinflammatory

- phenotype in adipose tissue macrophages. *Cell. Metab* 20:614-25.
66. Kraakman MJ, Murphy AJ, Jandeleit-Daham K, Kammoun HL. (2014) Macrophage polarization in obesity and type 2 diabetes: weighing down our understanding of macrophage function? *Frontier in Immunology* 28:1-6
67. Velasco E y Kumate J. (2001) Señales intracelulares que intervienen en el control de la glucosa. *Gac. Med. Mex* 137(2):135-146.
68. Gutierrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares RJA. (2017) Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: una actualización. *Gac. Med. Mex* 153:214-228.
69. Chylikova J, Dvorackova J, Tauber Z, Kamarad V. (2018) M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. *Biomed Pap. Med. Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 162(2):79-82.
70. Xia D, Song Y, Li Ch, Zhang F, Wei M. (2007) The change of serum leptin and its relationship with platelet membrane glycoprotein Ib in patients with coronary heart disease. *Front. Med. China* 1(4):352-355.
71. Byung CL, Lee J. (2014) Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim. Biophys Acta* 184(3):446-462.
72. Singe, K and Lumeng CN. (2017) The initiation of metabolic inflammation in childhood obesity. *J. Clinic. Invest* 127(1):65-73