# Obesità, tessuto adiposo e infiammazione

**Clara Bambace, Martina Pedrotti, Giada Ferrara, Mauro Zamboni**
Divisione di Medicina Geriatrica, Università degli Studi, Verona

## ABSTRACT

**Obesity, adipose tissue and inflammation.** Obesity is reaching epidemic proportions in many industrialized countries and, being related to chronic diseases such as type 2 diabetes and cardiovascular disease, is becoming a major public health problem. Adipose tissue is now considered a complex endocrine organ, able to express and secrete a variety of bioactive peptides, known as adipokines, involved in many biological processes. Obesity is associated with a state of low-grade inflammation, which plays a role in the pathogenesis of insulin resistance and endothelium disfunction. Adipose tissue excess, particularly in the visceral compartment, is associated with a disregualtion of adipokine production, resulting from adipocyte hypertrophy and hypoxia and an increased immunocells infiltration, such as macrophages and lymphocytes.

## INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni si è assistito a un progressivo aumento della prevalenza di obesità nei paesi industrializzati. Per esempio, negli Stati Uniti, tra il 2007 e il 2008, la prevalenza di obesità negli adulti è stata stimata al 32,2% negli uomini e al 35,5% nelle donne (1). Considerando insieme obesità e sovrappeso, si raggiungono percentuali del 72,3% negli uomini e 64,1% nelle donne (1). In Europa, la prevalenza di obesità risulta essere triplicata dal 1980 e si stima che ogni anno quattro milioni di persone diventino obese (2). I dati europei mostrano una grande variabilità all'interno delle singole nazioni, presentando valori più elevati nei paesi dell'Europa centrale, orientale e settentrionale (3).

L'obesità rappresenta un importante problema sanitario, che si accompagna ad aumento di morbilità e mortalità per numerose patologie croniche, di cui le più importanti risultano essere il diabete mellito di tipo 2 e le patologie cardiovascolari (4). Per tale motivo, sempre maggior interesse è stato rivolto ad approfondire le conoscenze relative al tessuto adiposo e ad analizzare e comprendere il suo possibile ruolo fisiopatologico nello sviluppo di tali patologie.

Per molti anni il ruolo del tessuto adiposo è stato ritenuto quello di mero deposito di energia e mezzo di isolamento termico e meccanico (5), ma piú recentemente esso é stato riconosciuto come un complesso organo endocrino in grado di secernere numerose molecole, chiamate nel loro insieme adipochine, con molteplici azioni a livello locale e sistemico (6, 7). In questa produzione sono coinvolti non solo gli adipociti, ma anche altri componenti del tessuto adiposo, quali tessuto nervoso, matrice connettivale, cellule stromavascolari e cellule immunitarie (5, 8).

## OBESITÀ E INFIAMMAZIONE CRONICA DI BASSO GRADO

Quando nell'organismo si viene a creare una condizione di bilancio energetico positivo, con introito energetico che supera i consumi, si assiste a modificazioni morfologiche e metaboliche a livello del tessuto adiposo, che si accompagnano a maggior espressione di citochine ad azione proinfiammatoria, quali ad esempio interleuchina 6 (IL-6) e "tumor necrosis alfa" (TNF-$\alpha$), e a minor produzione di molecole antiinfiammatorie, come l'adiponectina (9). Tali modifiche, in corso di obesità, non hanno effetti solo localmente, ma si accompagnano a un aumento delle concentrazioni sieriche di proteine della fase acute (10), andando a determinare quella che viene chiamata "infiammazione cronica di basso grado", che sembrerebbe avere un ruolo fisiopatologico importante nello sviluppo e nella progressione delle complicanze legate all'obesità.

Alla base di tale meccanismo vi sono molteplici fattori. Lo stato di ipossia che si verrebbe a sviluppare nel tessuto adiposo del soggetto obeso è uno dei principali meccanismi proposti (9). Con l'eccesso di nutrienti, si assiste ad un aumentato accumulo di acidi grassi a livello del tessuto adiposo, con modificazioni tissutali

Corrispondenza a: Clara Bambace, Divisione di Medicina Geriatrica, Università di Verona, Ospedale Maggiore, Piazzale Stefani 1, 37126 Verona. Tel. 0458122537, Fax 045812043, E-mail clara.bambace@univr.it

Ricevuto: 13.04.2011 Revisionato: 09.05.2011 Accettato: 13.05.2011

inizialmente in senso ipertrofico (11) e consecutivamente iperplastico (12, 13). All'aumentare delle dimensioni dei depositi adiposi, l'ossigenazione e la vascolarizzazione cellulare adipocitaria e tissutale diventerebbero insufficienti (14).

La cellula adiposa aumenta di dimensioni in un processo ipertrofico, raggiungendo un diametro massimo stimato di 140-180 μm definito come "critical size", geneticamente determinato e specifico per ogni deposito (11-13, 15). Tale accrescimento arriverebbe a superare il limite di diffusibilità dell'ossigeno all'interno delle cellule (stimato di circa 100-200 μm) (11), creando uno stato di ipossia cellulare, che determinerebbe una condizione di stress per il reticolo endoplasmatico, contribuendo all'alterata produzione di adipochine (15). In particolare, si è dimostrato che in condizione di ridotta concentrazione di ossigeno l'espressione degli mRNA di adiponectina e "peroxisome proliferator-activated receptors" (PPAR) risulta inibita (16).

Altro importante meccanismo che contribuisce allo stato di infiammazione cronica nell'obesità sembra essere legato all'infiltrazione di cellule infiammatorie nel tessuto adiposo, principalmente macrofagi e linfociti. Tali cellule verrebbero richiamate in sede dal circolo periferico, tramite la produzione e immissione in circolo da parte degli adipociti di chemochine quali ad esempio "monocyte chemotactic protein-1" (MCP-1) e "vascular cell adhesion protein" (VCAM). Recenti studi hanno evidenziato un aumento di tale infiltrato infiammatorio in parallelo con lo sviluppo di obesità. La componente non adipocitaria del tessuto adiposo presenta elevate capacità secretive di citochine proinfiammatorie, andando così ad amplificare notevolmente la risposta flogistica del tessuto (17, 18).

## ADIPOCHINE PRO- E ANTI-INFIAMMATORIE NELL'INFIAMMAZIONE CRONICA DI BASSO GRADO

Numerosi studi dimostrano che le concentrazioni sieriche di IL-6, della cui produzione è responsabile il tessuto adiposo per circa un 25% (19), sono aumentate in condizioni di obesità (20-22). Sono state evidenziate differenze regionali nella produzione di adipochine da parte del tessuto adiposo. I depositi adiposi viscerali, rispetto a quelli sottocutanei, sono i maggiori determinanti dei livelli circolanti di IL-6 di origine adiposa (21) e, drenando direttamente nel circolo portale citochine proinfiammatorie, possono modulare direttamente l'attività del fegato nella sintesi di proteine della fase acuta, come proteina C-reattiva (PCR) o "plasminogen activator inhibitor-1" (PAI-1) (23). Il tessuto adiposo viscerale sembra dunque svolgere un ruolo predominante rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo, nel determinare lo stato di infiammazione sistemica che caratterizza l'obesità.

Il tessuto adiposo è inoltre fonte importante di TNF-α, mediatore precoce della risposta di fase acuta, prodotto principalmente da macrofagi e adipociti (5). Anche la secrezione di TNF-α aumenta in condizioni di obesità (20, 24) e partecipa all'infiammazione sistemica, ad esempio stimolando la produzione di chemochine, IL-6, PCR e inducendo l'espressione di molecole di adesione leucocitaria (25).

Al contrario, la concentrazione sierica di adiponectina, molecola principalmente prodotta a livello dell'adipocita, ad azione antiinfiammatoria e antiaterogena, si correla negativamente all'aumento dell'indice di massa corporea (BMI) (9). In particolare, un eccesso di tessuto adiposo viscerale sembra associarsi a bassa adiponectinemia (26). In condizioni di obesità, soprattutto addominale, si riduce quindi l'azione protettiva antiinfiammatoria dell'adiponectina, esplicata attraverso meccanismi quali l'inibizione dell'azione di TNF-α, dell'attivazione macrofagica e la diminuzione dell'espressione di molecole di adesione monocitaria e di "scavenger receptor" a livello vascolare (5, 27).

La misurazione della PCR del siero è stata proposta per valutare lo stato di infiammazione sistemica presente nell'obesità. Essa è secreta dal fegato in risposta a varie citochine, tra le quali IL-6 sembra aver un ruolo predominante (20, 28). Aumenta rapidamente in seguito a traumi, infezioni e infiammazione e le sue concentrazioni sieriche diminuiscono altrettanto velocemente con la risoluzione della condizione patologica (29). Oltre ad essere marcatore di infiammazione, questa molecola ha un importante ruolo nel sistema immunitario innato. E' in grado infatti di attivare il complemento, agire come opsonina per vari agenti patogeni e legarsi al recettore Fc stimolando in questo modo un'ulteriore produzione di citochine proinfiammatorie (29). Concentrazioni di PCR >2,2 mg/L sono di più facile riscontro in persone obese e sovrappeso (19), anche dopo aggiustamento per potenziali fattori confondenti quali fumo e patologie infiammatorie, e si correlano fortemente alla quantità di tessuto adiposo viscerale (19, 20). La relazione tra adiposità addominale e concentrazioni sieriche di PCR è dimostrata anche in soggetti normopeso, indipendentemente dal BMI (30, 31).

L'infiammazione di basso grado che caratterizza l'obesità è coinvolta nello sviluppo delle manifestazioni cliniche comuni a questa condizione, quali aterosclerosi, l'ipertensione, l'insulino-resistenza e la dislipidemia (29), e può dunque spiegare almeno in parte la patogenesi della sindrome metabolica e delle sue complicanze. Elevate concentrazioni sieriche di citochine pro-infiammatorie , quali IL-6 e TNF-α, sono predittive di insorgenza di diabete e complicanze cardiovascolari (32). In particolare, si è dimostrato che alte concentrazioni di IL-6 sono significativamente associate a sviluppo di sindrome coronarica acuta, infarto miocardico e scompenso cardiaco (32), probabilmente a causa delle molteplici azioni di questa molecola su piastrine, endotelio e sistema della coagulazione (21). Anche le concentrazioni sieriche di PCR si correlano positivamente ad un aumentato rischio di infarto del miocardico, ictus ischemico e arteriopatia periferica e aumentano linearmente con l'aumentare dei disordini metabolici (31, 33, 34).

Interessante notare come un calo di peso, e in particolare un calo di tessuto adiposo viscerale, possa contribuire a ridurre tale stato di infiammazione sistemica (35), accompagnandosi a riduzione delle concentrazioni sieriche di IL-6, TNF-$\alpha$ e ad aumento della adiponectinemia (36, 37). Il gruppo di ricerca del Programma di Prevenzione del Diabete ha registrato una diminuzione di circa il 30% delle concentrazioni circolanti di PCR dopo un anno di interventi mirati alla perdita di peso e all'aumento dell'attività fisica (35).

## INFILTRATO INFIAMMATORIO DEL TESSUTO ADIPOSO

In seguito all'osservazione che macrofagi proinfiammatori vengono reclutati a livello del tessuto adiposo, sempre maggiore interesse è stato rivolto ai rapporti tra adipocita e cellule infiammatorie (10, 17).

Il raggiungimento di una "critical size" di crescita adipocitaria e il successivo stato di ipossia cellulare sono stati proposti come le prime fasi di una sequenza di eventi verso sofferenza e morte adipocitaria, con conseguente attivazione di una risposta flogistica caratterizzata da reclutamento leucocitario e aumento della secrezione di mediatori infiammatori (8, 10, 38, 39).

Duffaut et al. (40) in un recente studio condotto con analisi citofluorimetrica sulla frazione stromo-vascolare (SVF) ottenuta da tessuto adiposo umano sottocutaneo, hanno caratterizzato la componente leucocitaria, evidenziando due principali frazioni CD-45 (marker panleucocitario): una popolazione predominante CD-14 macrofagica (19% delle totali cellule SVF) e una seconda CD-3 data da linfociti T (6% delle totali SVF). Due minori popolazioni erano inoltre rappresentate da linfociti T NK CD-56 e rari linfociti B CD-19 (40).

### Macrofagi

L'infiltrato macrofagico del tessuto adiposo risulta correlarsi al BMI e alla dimensione adipocitaria media (17). Diversi studi hanno evidenziato come lo sviluppo di obesità si accompagni ad aumentato rilascio da parte degli adipociti di fattori chemotattici per i macrofagi (17, 41), come MCP-1 e il fattore stimolante colonie-1 (CSF-1) necessario per la proliferazione e la sopravvivenza macrofagica (17).

Con lo svilupparsi di soprappeso e obesità, si assiste a modificazioni fenotipiche dinamiche nella popolazione macrofagica (42). I macrofagi vengono suddivisi in tipo M1, "classicamente attivati", stimolati da interferone-$\gamma$ e dall'antigene lipopolisaccaridico e secernenti fattori proinfiammatori come TNF-$\alpha$ e IL-6, attivi principalmente nelle reazioni infiammatorie in risposta a stimoli batterici, e tipo M2, indotti da interleuchina-4 (IL-4) e interleuchina-13 (IL-13) e, pertanto, chiamati "attivati per via alternativa" (42, 43). Attraverso la produzione di fattori quali interleuchina-10 (IL-10) e "tissue growth factor-$\beta$", i macrofagi M2 inibiscono i processi infiammatori M1-indotti. Inoltre, i macrofagi M2 sono coinvolti in processi non immunologici, come il rimodellamento tissutale e il metabolismo lipidico, con un ruolo importante nell'omeostasi e nei processi riparativi dei tessuti (42, 43).

Uno "switch" dal fenotipo M2 riparativo al fenotipo infiammatorio M1 è stato evidenziato da Lumeng et al. in topi con obesità dieta-indotta (44). In particolare, Cinti et al. hanno evidenziato una caratteristica organizzazione dei macrofagi M1, che sembrano disporsi a formare sincizi contenenti fino a quindici cellule in cosiddette "crown-like structures" in relazione a siti di sofferenza e morte adipocitaria (39, 45). Queste strutture sembrano avere il ruolo di fagocitare detriti cellulari, in particolare gocce lipidiche. Al loro interno si può osservare la formazione di cellule giganti multinucleate, segno dello sviluppo di un'infiammazione cronica (39).

L'analisi dell'espressione genica dei macrofagi presenti nel tessuto adiposo mostra come essi siano la fonte primaria di TNF-$\alpha$ e di altre molecole pro-infiammatorie come IL-6 nel tessuto adiposo e come quindi contribuiscano in modo importante all'amplificazione dell'infiammazione e allo sviluppo delle complicanze dell'obesità (17, 46).

### Linfociti

Analogamente a quanto discusso in relazione ai macrofagi, è stato recentemente evidenziato che l'obesità si accompagna ad un'alterazione fenotipica della popolazione linfocitaria presente nella SVF del tessuto adiposo. Si è visto infatti un significativo aumento a livello del tessuto adiposo viscerale, in relazione a obesità, della popolazione CD-8 ad attività citotossica, con riduzione delle sottopopolazioni linfocitarie CD-4 e T regolatoria (T-Reg) (38, 47). Nishimura et al. in un recente studio condotto *in vitro* hanno mostrato come la popolazione T CD-8 presente nel tessuto adiposo contribuisca in modo essenziale al reclutamento, differenziazione e attivazione macrofagica M1 proinfiammatoria (48). Le popolazioni CD-4 e T-Reg sono risultate invece essere correlate a induzione della popolazione macrofagica M2 antiinfiammatoria (49).

Una dieta ad alto contenuto di grassi è risultata correlarsi a uno "switch" in senso infiammatorio della popolazione T nel tessuto adiposo (49). Feuerer et al. (50) hanno inoltre evidenziato come la popolazione T-Reg, sottopopolazione CD-4 implicata nel controllo di inappropriate risposte immunitarie, come le allergie, e nel controllo della tumorigenesi (51), sia correlata positivamente a insulino-sensibilità a livello del tessuto adiposo e del fegato e negativamente all'espressione di citochine proinfiammatorie.

## CONCLUSIONI

Con lo sviluppo di sovrappeso e obesità il tessuto adiposo va incontro a variazioni morfologiche e secretive in senso proinfiammatiorio, che agendo a livello sistemico portano a uno stato di infiammazione cronica di basso grado, caratterizzato da aumento delle concentrazioni circolanti di citochine proinfiammatorie e

PCR. Tale stato infiammatorio sembra contribuire allo sviluppo e progressione di insulino-resistenza e aterosclerosi, con un significativo impatto sull'insorgenza delle patologie cardiovascolari. Oltre agli adipociti, anche l'infiltrato infiammatorio della SVF del tessuto adiposo ha un importante ruolo in tale processo. "Switch" fenotipici delle popolazioni macrofagiche e linfocitarie in senso proinfiammatorio in corso di soprappeso-obesità sono stati recentemente descritti, sottolineando il possibile ruolo di tali cellule nell'amplificazione dello stato di infiammazione cronica di basso grado.

## BIBLIOGRAFIA


1. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. JAMA 2010;303:235-41.
2. Thalmann S, Meier CA. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors. Cardiovascular Research 2007;75:690-701.
3. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, et al. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. BMC Public Health 2008;8:200.
4. Vachharajani V, Granger DN. Adipose tissue: a motor for the inflammation associated with obesity. IUBMB Life 2009;61:424-30.
5. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2548-56.
6. Zoico E, Rossi A, Zamboni M. Adipochine e complicanze metaboliche dell'obesitá. Biochim Clin 2011;35:10-9.
7. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. Br J Nutr 2004;92:347-55.
8. Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, et al. Integrative physiology of human adipose tissue. Int J Obes Relat Metab Disord 2003;27:875-88.
9. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. Biochem Biophys Res Commun 1999;257:79-83.
10. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. J Clin Invest 2003;112:1785-8.
11. Brook CGD, Lloyd JK, Wolf OH. Relation between age of onset of obesity and size and number of adipose cells. Br Med J 1972;2:25-7.
12. Cinti S. The adipose organ. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2005;73:9-15.
13. Hausman DB, Di Girolamo M, Bartness TJ, et al. The biology of white adipocyte proliferation. Obes Rev 2001;2:239-54.
14. Wood IS, de Heredia FP, Wang B, et al. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. Proc Nutr Soc 2009;68:370-7.
15. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. Diabetes 2007;56:901-11.
16. Chen B, Lam KS, Wang Y, et al. Hypoxia dysregulates the production of adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 independent of reactive oxygen species in adipocytes. Biochem Biophys Res Commun 2006;341:549-56.
17. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest 2003;112:1796-808.
18. Duffaut C, Zakaroff-Girard A, Bourlier V, et al. Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity: CCL20 as an adipochemokine and T lymphocytes as lipogenic modulators. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009;29:1608-14.
19. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. JAMA 1999;282:2131-5.
20. Park H, Jung Yul Park J, Yuc R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-a and IL-6. Diabetes Res Clin Pract 2005;69:29-35.
21. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. Diabetes 2007;56:1010-3.
22. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? Atherosclerosis 2000;148:209-14.
23. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. Circ J 2010;74:213-20.
24. Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Olszanecka-Glinianowicz M, et al. Serum concentrations of TNF-alpha and soluble TNF-alpha receptors in obesity. Int J Obes Relat Metab Disord 2000;24:1392-5.
25. Balistreri CR, Caruso C, Candore G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. Mediators Inflamm 2010;2010:802078.
26. Cotè M, Mauriege P, BergeronJ, et al. Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1434-9.
27. Ouchi N, Shinji Kihara S, Yukio Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. Circulation 2000;102:1296-301.
28. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:4196-200.
29. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? Nutrition 2001;17:953-66;
30. Lapice E, Maione S, Patti L, et al. Abdominal adiposity is associated with elevated C-reactive protein independent of BMI in healthy nonobese people. Diabetes Care 2009;32:1734-6.
31. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:972-8.
32. Cesari M, Penninx BWJH, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. Circulation 2003; 108;2317-22.
33. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. Circulation 1999;99;237-42.
34. Festa A, D'Agostino R, Williams K, et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25:1407-15.
35. Haffner S, Temprosa M, Crandall J, et al. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. Diabetes 2005;54:1566-72.
36. Moschen AR, Molnar C, Geiger S, et al. Anti-inflammatory effects of excessive weight loss: potent suppression of adipose interleukin 6 and tumour necrosis factor $\alpha$ expression. Gut 2010;59:1259-64.

37. Madsen EL, Rissanen A, Bruun JM, et al. Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study. Eur J Endocrinol 2008;158:179-87.
38. Rausch ME, Weisberg S, Vardhana P, et al. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. Int J Obes (Lond) 2008;32:451-63.
39. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. J Lipid Res 2005;46:2347-55.
40. Duffaut C, Zakaroff-Girard A, Bourlier V, et al. Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity: CCL20 as an adipochemokine and T lymphocytes as lipogenic modulators. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009;29:1608-14.
41. Curat CA, Miranville A, Sengenes C. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. Diabetes 2004;53:1285-92.
42. Anderson EK, Gutierrez DA, Hasty AH. Adipose tissue recruitment of leukocytes. Curr Opin Lipidol 2010;21:172-7.
43. Sell H, Eckel J. Adipose tissue inflammation: novel insight into the role of macrophages and lymphocytes. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2010;13:366-70.
44. Lumeng CN, Jennifer LB, Alan RS. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. J Clin Invest 2007;117:175-84.
45. Murano I, Barbatelli G, Parisani V, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. J Lipid Res 2008;49:1562-8.
46. Fain JN, Madan AK, Hiller ML, et al. 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;145:2273-82.
47. Kintscher U, Hartge M, Hess K. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:1304-10.
48. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. Nat Med 2009;15:914-20.
49. Winer S, Chan Y, Paltser G. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. Nat Med 2009;15:921-9.
50. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. Nat Med 2009;15:930-9.
51. Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. Nat Rev Immunol 2008;8:523-32.