

## Adipose tissue: immune function and alterations caused by obesity

### Tejido adiposo: función inmune y alteraciones inducidas por obesidad

Gloria Bertha Vega-Robledo,<sup>1</sup> María Guadalupe Rico-Rosillo<sup>1</sup>

#### Abstract

The adipose tissue, which is currently viewed as an organ with neuroimmunoendocrine functions, participates in the homeostasis of the human organism. It has great plasticity and functional variability based on the intake of nutrients or to the increase or decrease of its tissue volume, which modifies both the function and the number of the cells that form it or reach it. The elements that are released abnormally by these cells, among other cytokines and adipokines, cause both local and systemic inflammation, mainly when they come from the visceral adipose tissue, and they can affect diverse organs like the liver and the cardio-vascular system. It has been pointed out that obesity entails a greater risk for developing inflammatory, metabolic, autoimmune, or allergic diseases, as well as alterations in scarring, and cancer.

**Keywords:** Adipose tissue; Immune function; Inflammation; Obesity; Metabolic syndrome

Este artículo debe citarse como: Vega-Robledo GB, Rico-Rosillo MG. Tejido adiposo: función inmune y alteraciones inducidas por obesidad. Rev Alerg Mex. 2016;66(3):340-353

#### ORCID

Gloria Bertha Vega-Robledo, 0000-0002-5816-1910; María Guadalupe Rico-Rosillo, 0000-0002-3117-1617

<sup>1</sup>Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Unidad de Medicina Experimental, Ciudad de México, México

Correspondencia: Gloria Bertha Vega-Robledo. gloriavr@unam.mx

Recibido: 2019-01-23

Aceptado: 2019-07-26

DOI: 10.29262/ram.v66i3.589



## Resumen

El tejido adiposo, actualmente considerado un órgano con funciones neuroinmunoendocrinas, participa en la homeostasis del organismo. Posee gran plasticidad y variabilidad funcional acorde con la ingesta de nutrientes o con el incremento o la disminución de su volumen tisular, el cual modifica la función y el número de las células que lo integran o llegan a él. Los elementos liberados anormalmente por estas células, entre otros citocinas y adipocinas, ocasionan inflamación local y sistémica, predominantemente cuando provienen del tejido adiposo visceral y pueden afectar diversos órganos como el hígado y el sistema cardiovascular. Se ha señalado que la obesidad implica un mayor riesgo de padecer enfermedades inflamatorias, metabólicas, autoinmunes, alérgicas, alteraciones en la cicatrización y cáncer.

**Palabras clave:** Tejido adiposo; Función inmune; Inflamación; Obesidad; Síndrome metabólico

## Abreviaturas y siglas

BMP7, *morphogen bone morphogenetic protein 7*

JNK, *c-Jun N-terminal kina*

MCPI, *monocyte chemoattractant protein*

MyF5, *myogenic regulatory factor 5*

P2RX5, *P2X purinergic receptor 5*

PAT2, *proton-coupled amino acid transporter 2*

PDGFR $\alpha$ , *platelet-derived growth factor receptor*

PM20DI, *peptidase M20 domain-containing protein 1*

PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptors*

SLIT2, *Slit homologue 2 protein*

TGF, *transforming growth factor*

UCP1, *uncoupling protein 1*

## Antecedentes

Por su rápido incremento, la obesidad constituye un problema para la salud pública mundial. Esta enfermedad se caracteriza por aumento de tejido adiposo corporal, el cual se torna disfuncional, origina bajo grado de inflamación sistémica crónica y daño en diversos órganos, que se manifiestan a través del síndrome metabólico, de ahí la importancia de conocer los elementos esenciales que participan en la función inmune de este tejido, así como los cambios que se originan en él asociados con la obesidad, objetivos principales de esta revisión.

El tejido adiposo, generalmente considerado como un anexo útil para brindar protección, calor y energía, ha sobrepasado estas no menos importantes actividades y conforme avanza su estudio se ha posicionado como un órgano con funciones neuroinmunoendocrinas, ya que a través de la producción de moléculas como hormonas, antimicrobianos, citocinas y adipocinas, participa en la función de diversas células y órganos, lo que le permite intervenir en la defensa y la homeostasis del organismo. Además, es el órgano con mayor plasticidad, ya que se regenera después de cirugía y aumenta o disminuye su tamaño

dependiendo de la edad, la actividad física, la ingesta de alimentos, la función endocrina, la predisposición genética y la programación neonatal. A lo señalado, se suma su capacidad de transdiferenciación (paso de un tipo de adipocito a otro), que puede presentarse en el humano<sup>1,2</sup> y ser reversible,<sup>3</sup> así como la facilidad que, en ciertas condiciones, como en la inflamación crónica, tiene el adipocito de adoptar fenotipo y funciones muy similares a las del macrófago.<sup>4</sup>

Respecto a su participación en el balance de energía, el adipocito blanco almacena, en tanto el pardo la gasta o disipa en forma de calor. A su vez, el beige tiene un fenotipo flexible y, acorde con las circunstancias fisiológicas, puede almacenar o disipar la energía.<sup>5</sup>

Publicaciones recientes incluyen un nuevo tipo de adipocito, el rosa, que proviene de la transformación reversible de adipocitos blancos y pardos en otros tipos celulares en la glándula mamaria de murinos.<sup>3</sup>

## Origen y marcadores de los adipocitos

Aproximadamente la décima parte del total de grasa se renueva cada año, por muerte de adipocitos y

adipogénesis; sin embargo, se ha señalado que un adipocito puede vivir hasta nueve años.

Hasta el momento, estudios encaminados a esclarecer el origen de los adipocitos parecen coincidir en que proceden de distintos linajes derivados de células madre de la mesénquima (6 1) y se han señalado numerosos genes diferentes entre los adipocitos blanco y pardo (figura 1).<sup>6</sup> Una familia de factores de transcripción esencial para la maduración y la activación de los adipocitos blanco, pardo y beige son los PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*).

Asimismo, las moléculas PAT2 (*proton-coupled amino acid transporter 2*) y P2RX5 (*P2X purinergic receptor 5*) son consideradas como marcadores de superficie de los tres tipos de adipocitos.<sup>7</sup>

El adipocito blanco deriva de la célula madre mesenquimatosa y tiene como etapas intermedias a los adipoblastos y a los preadipocitos que expresan el factor de transcripción 21. El pardo deriva de las células de la mesénquima que expresan el factor de transcripción MyF5 (*myogenic regulatory factor 5*) y BMP7 (*morphogen bone morphogenetic protein 7*).<sup>8</sup> Los adipocitos beige pertenecen al linaje celular de los blancos y se relacionan más con BMP4,<sup>9</sup> sin embargo, para explicar el origen del adipocito beige se han propuesto dos mecanismos:

- La transdiferenciación del adipocito blanco.
- Su procedencia de una población precursora diferente. Al respecto, se han señalado progeni-

tores PDGFR $\alpha$  (*platelet-derived growth factor receptor*) los cuales son bipotenciales y pueden originar adipocitos blancos o beige. Los blancos en general no expresan MyF5, pero estudios recientes han detectado en algunos de sus progenitores a este marcador. Así, los adipocitos beige pueden ser MyF5<sup>+</sup> o MyF5<sup>-</sup>, según el depósito de grasa donde se formen<sup>10</sup> y expresar además marcadores como Cd137, UCP1 (*uncoupling protein 1*) y proteína transmembrana 26.<sup>11,12</sup>

El adipocito rosa tiene su origen en la glándula mamaria de murinos. Durante el embarazo, los adipocitos blancos se convierten en células epiteliales productoras de leche y los adipocitos pardos en células mioepiteliales, ambas consideradas como reservorios grasos. Expresan como marcadores a las moléculas S-100b y a la leptina. Al finalizar la lactancia reversionan a su forma original.<sup>3</sup>

### Características y funciones

Los depósitos de grasa son diferentes entre sí, aún entre los de un mismo tipo de tejido adiposo. Cada uno es complejo, integrado por distintas células, con diferentes funciones y variaciones tanto en la expresión génica,<sup>13,14</sup> como en su respuesta a hormonas (el subcutáneo de muslos responde a hormonas sexuales, el de cuello, espalda alta y abdomen a corticoides).

Hay también diferencias metabólicas y en replicación en tejidos como el mesentérico y el omental,

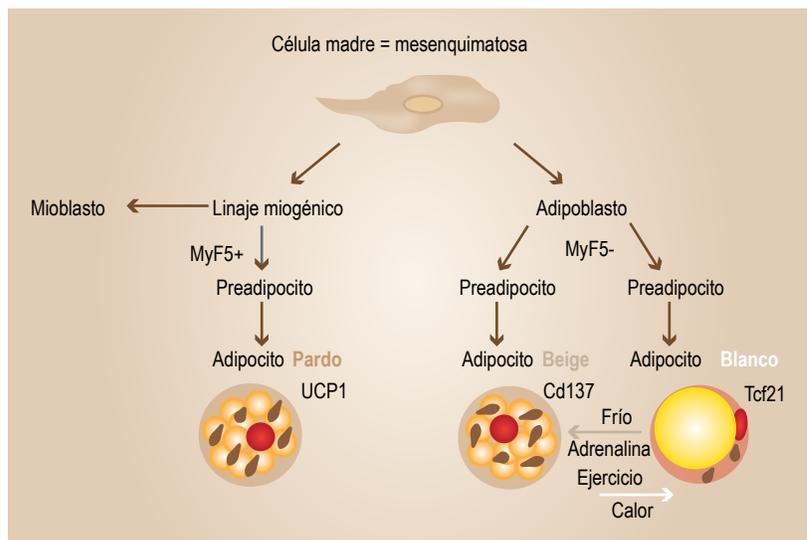


Figura 1. Origen de los adipocitos. Diversos linajes procedentes de la célula madre de la mesénquima generan los diferentes tipos de adipocitos, acorde con la expresión de distintos genes o factores de transcripción. En el humano, se originan también por el fenómeno de transdiferenciación de adipocito blanco a beige o a pardo, lo cual puede ser reversible.

lo que sugiere que no son funcionalmente similares y que los diferentes depósitos del tejido adiposo constituyen “miniórganos” separados. Las diferencias regionales pueden influir en las complicaciones de la obesidad y la génesis de otra patología.

### Tejido adiposo blanco

El adipocito almacena ácidos grasos y su diámetro varía de 20 a 200  $\mu\text{m}$ . Contiene una gran gota de lípidos que desplaza al núcleo a la periferia, escasas mitocondrias, elementos antibacterianos, radicales libres y óxido nítrico, citocinas y adipocinas. Posee numerosos receptores, entre otros para reconocimiento de patógenos y lípidos, tipo *toll* o *scavenger*, respectivamente, así como para insulina, citocinas y hormonas como TSH, tiroideas, corticoides, estrógenos, andrógenos.

Como responsables del paso de adipocito blanco a beige y a pardo se han señalado entre otros la exposición al frío y las cantidades elevadas de noradrenalina por tiempo prolongado, así como a la irisina y la meteorina, miocinas liberadas durante el ejercicio.<sup>15</sup>

En los depósitos de este tejido se ha observado que la densidad de las fibras nerviosas simpáticas correlaciona positivamente con el desarrollo de grasa beige;<sup>16</sup> al respecto, estudios histoquímicos muestran que la exposición crónica al frío aumenta las fibras nerviosas noradrenérgicas. La transdiferenciación también se ha observado en pacientes con estrés prolongado por quemaduras,<sup>17</sup> en caquexia por cáncer y en cirugía bariátrica,<sup>18</sup> así como la conversión directa de tejido adiposo blanco a pardo en pacientes con feocromocitoma, tumor secretor de catecolaminas.<sup>19</sup>

#### Localización

El tejido adiposo blanco es el más abundante, está distribuido en todo el organismo y tiene varias áreas de depósito:

- *Subcutáneo*: corresponde a 80% del total y tiene diferencias marcadas entre el hombre y la mujer. Provee aislamiento térmico y tiene menor relación con el daño metabólico secundario a obesidad, sin embargo, recientemente se ha asociado con trombosis venosa<sup>20</sup> y disfunción de las células progenitoras.<sup>21</sup>
- *Perivascular*: da protección y soporte estructural e influye en la contractilidad y homeostasis de la pared vascular.<sup>20</sup>

- *Visceral*: se divide en omental o epiploico y mesentérico. Ocupa los espacios entre los órganos abdominales y los mantiene en su sitio; posee nódulos linfáticos y mayor cantidad de vasos sanguíneos y receptores adrenérgicos que el resto del tejido blanco. Los adipocitos en el tejido visceral expresan también un mayor número de receptores para corticoides y en obesidad se sobreexpresa la enzima 11 beta-hidroxisteroide dehidrogenasa, que a partir de glucocorticoides inactivos genera activos, los cuales estimulan la adipogénesis y aumentan la grasa visceral.<sup>22</sup>

El tejido adiposo visceral tiene mayor relación con la génesis del síndrome metabólico y la patología asociada con la obesidad.<sup>22</sup>

#### Omental

El tejido adiposo blanco que conforma el omento, cubre y conecta bazo, estómago, páncreas y colon. Además de adipocitos, tiene gran cantidad de macrófagos y linfocitos (B1, B2, LI-2, TCD4, TCD8, T reguladores y NKT). Los linfocitos se sitúan alrededor de los vasos sanguíneos y forman conglomerados denominados “puntos lechosos”.<sup>23</sup> Estos conglomerados colectan líquidos, partículas y bacterias de la cavidad peritoneal y son capaces de generar respuestas inmunes activadoras o supresoras y de reparación tisular peritoneal; su número aumenta cuando hay inflamación o infección abdominal.<sup>24</sup> Existe una interacción recíproca entre los adipocitos y los grupos de linfocitos para que el omento ejerza sus funciones metabólicas, inmunitarias y de regeneración de tejidos.

En estas agrupaciones, los linfocitos B1 pueden ser estimulados por patógenos y producir IgM o IgA y los linfocitos B2 en respuestas dependientes de T, producir además IgG. Sin embargo, en el omento se puede generar un ambiente toleragénico cuando los linfocitos B1, NKT y T reguladores producen IL10.<sup>25</sup> Como recolector, el omento es uno de los sitios principales al cual llegan metástasis de cáncer gastrointestinal y de ovario. Las células tumorales secretan TGF $\beta$ , que suprime la respuesta inmune y estimula a células mesoteliales para que segreguen factores de crecimiento y angiogénicos, lo cual, aunado a la transferencia de lípidos de los adipocitos a las células tumorales, favorece el rápido crecimiento de las metástasis.<sup>26</sup>

### Mesentérico

En este sitio, los islotes de tejido adiposo se encuentran de la siguientes formas:

- Conglomerados de linfocitos asociados con grasa, principalmente B1 e innatos tipo 2. Los LI-2 actúan como fagocitos, presentadores, secretan citocinas Th2 (IL4, IL5, IL6, IL13), estimulan la división de B1 y participan en la eliminación de parásitos.
- Nódulos linfáticos con linfocitos predominantemente LI-2.

### Funciones

- Protección mecánica y soporte.
- Almacén de lípidos.
- Metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas.
- Regulación del apetito.
- Fagocitosis.
- Secreción de lípidos bioactivos, proteínas de fase aguda, moléculas inflamatorias, bactericidas, factores del complemento (B, D, C3), citocinas y adipocinas.
- Producción de glucocorticoides.
- Producción de hormonas sexuales.<sup>27</sup>

Algunos autores señalan su participación en el desarrollo de ciertas enfermedades como la de Crohn, ya que la grasa mesentérica se torna hiperplásica e hipertrófica y se desborda alrededor de los segmentos inflamados del intestino delgado, aumenta en ella la presencia de órganos linfoides terciarios y la densidad de vasos linfáticos. Se ha descrito, además, que el flujo linfático a través del mesenterio está alterado, lo que puede disminuir la captación antigénica y su función defensiva.<sup>28,29</sup>

### Tejido adiposo pardo

Considerado termogénico, este tejido está constituido por células de menor tamaño que el blanco, contienen múltiples gotas de lípidos (multilocular) y el color refleja los citocromos presentes en sus numerosas mitocondrias. Estos organelos poseen abundantes crestas y una actividad *sui generis*, debido a la función de la proteína desacoplante (UCP1), conocida inicialmente como termogenina, que modifica la fosforilación oxidativa. Dicha modificación le permite disminuir la producción de ATP y aumentar la cantidad de energía que se disipa como calor.<sup>30</sup>

Este mecanismo aumenta la oxidación de ácidos grasos y glucosa, mejora la sensibilidad a la insulina. Se activa con la oscuridad, el frío, el estrés (noradrenalina) y las hormonas tiroideas.<sup>31</sup> Al activarse, este tejido reduce el hipercolesterolemia y evita el desarrollo de aterosclerosis.<sup>32</sup>

El tejido pardo tiene numerosos capilares sanguíneos y terminaciones nerviosas noradrenérgicas involucradas en la regulación de su desarrollo y la termogénesis, funciones en las cuales también participan las neuronas sensoriales, situadas entre las células que integran este tejido.<sup>33,34</sup>

### Localización

Predomina en el recién nacido, principalmente en regiones interescapular, perirrenal e inguinal. En el adulto, estudios basados en la captación de glucosa, a través de tomografía por emisión de positrones y de <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucosa, lo han detectado en el cuello, disperso en tejido blanco y en regiones interescapular y supraclavicular. Está casi ausente en sujetos con obesidad y ancianos.<sup>35</sup>

### Funciones

- *Termogénesis adaptativa*: regula la temperatura corporal y se le ha llamado “glándula de la hibernación”.
- *Homeostasis metabólica*: disminuye triglicéridos circulantes y almacén de glucosa.
- *Secreción*: prostaglandinas, óxido nítrico, adiposina, citocinas y batocinas.<sup>36,37</sup>

### Tejido adiposo beige

Las células tienen un tamaño intermedio entre el observado en las integrantes del tejido blanco y las del pardo; se desarrollan en los lechos capilares del tejido adiposo.<sup>38</sup> Únicamente al ser estimuladas expresan en mitocondrias los componentes termogénicos característicos (UCP1) del adipocito pardo,<sup>12</sup> con lo cual responden ante estímulos como el frío y algunas citocinas.<sup>39</sup> En humanos, el envejecimiento celular impide la formación del adipocito beige por el frío.<sup>40</sup>

Además de los factores señalados en el párrafo correspondiente al tejido adiposo blanco, ciertos elementos del sistema inmune participan también en la transdiferenciación del adipocito beige. Así, se ha observado que la IL33 secretada por células del tejido adiposo activa a los linfocitos innatos LI-2, los cuales a través de elementos como el péptido met-

encefalina y citocinas<sup>39</sup> promueven la diferenciación en adipocitos beige.

Los LI-2 secretan IL5 e IL13, que activan a eosinófilos productores de IL4;<sup>39</sup> esta citocina activa al macrófago M 2, secretor de catecolaminas, y a los precursores celulares PDGFR $\alpha$ + para que se diferencien en adipocitos beige.<sup>41</sup> Lo señalado evidencia la importante participación de las citocinas tipo Th2 (IL4, IL5, IL13) en la génesis de este adipocito. Por lo contrario, el TGF (*transforming growth factor*)  $\beta$  la inhibe.<sup>5</sup>

#### Localización

Se encuentra inmerso en los tejidos blanco y pardo.

#### Funciones

Su fenotipo flexible le permite almacenar o eliminar energía acorde con las modificaciones ambientales o fisiológicas y solo expresa el componente UCP1 al ser estimulado.<sup>12</sup> Sin embargo, estudios en ratones

han mostrado que este adipocito tiene un mecanismo termogénico adicional e independiente del descrito, relacionado con el metabolismo de la creatina, el cual, como respuesta al frío o a la activación adrenérgica, utiliza energía y produce calor.<sup>42</sup>

Investigaciones recientes señalan que el tejido beige preactivado puede mejorar la tolerancia a la glucosa al ser trasplantado en ratones obesos.<sup>38</sup>

### Efectos de la obesidad en el tejido adiposo

La función del tejido adiposo se modifica cuando hay obesidad; el exceso de moléculas liberadas por los adipocitos alterados y por el resto de las células locales y de nuevo ingreso en este tejido, origina un nivel bajo pero constante de inflamación (figura 2), entre otras cosas. A la remodelación del tejido blanco por hipertrofia e hiperplasia de adipocitos se suma la remodelación vascular y de la matriz extracelular.<sup>43</sup>

Acorde con lo anterior, en obesidad sostenida hay fibroinflamación, lo cual exagera la alteración

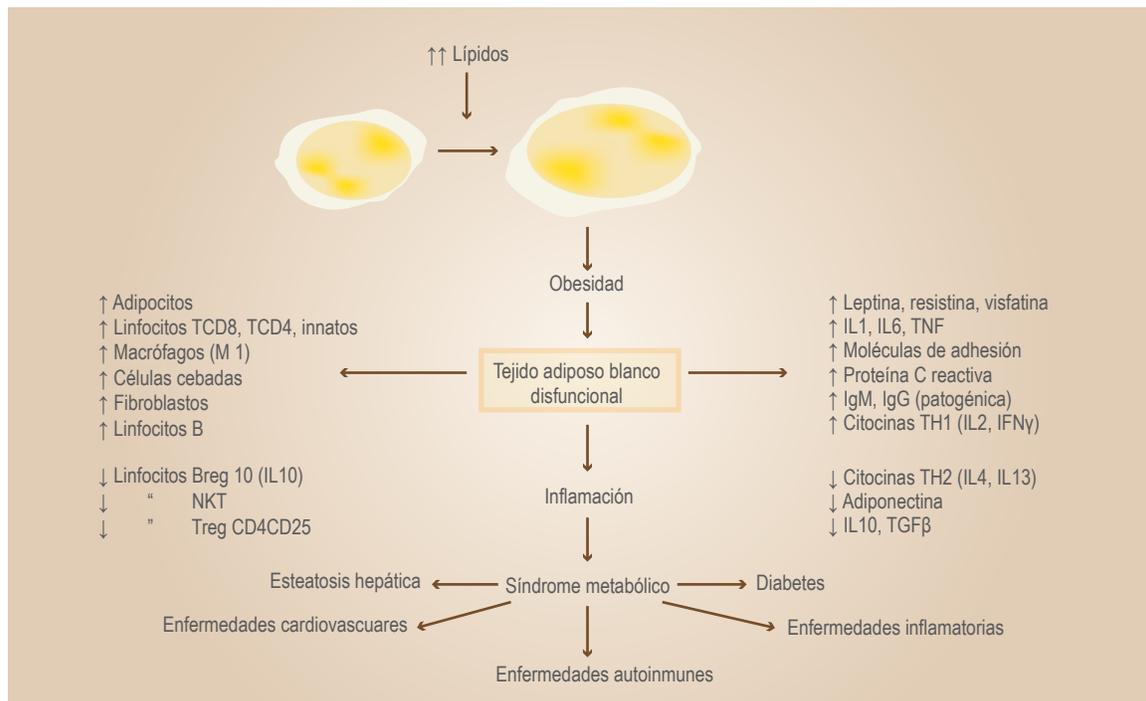


Figura 2. Alteraciones del tejido adiposo blanco y efectos inmunometabólicos. En la obesidad, tanto el número como la función normal de los integrantes celulares del tejido (columna izquierda) se alteran (columna derecha). El ambiente prooxidativo y proinflamatorio que se origina en este tejido induce resistencia a la insulina y daño en otros órganos, lo cual genera alteraciones inductoras del síndrome metabólico.

funcional del tejido adiposo, hay resistencia a la insulina y favorece la presentación de diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular. Incluso, se ha señalado que el tejido adiposo pardo puede modificar su actuación y funcionar como el blanco.

Se han planteado varios mecanismos<sup>44</sup> para explicar la patofisiología de los trastornos metabólicos inducidos por la obesidad, entre otros:

- Desbalance crónico de energía.
- Mayor captación por tejido adiposo de lípidos endógenos o provenientes de la dieta.
- Depósitos ectópicos de grasa y aumento de los normales con predominio del visceral.
- Expansión exagerada de adipocitos con limitación angiogénica que conduce a isquemia y fibrosis.
- Hipoxia.
- Apoptosis o necrosis de adipocitos.
- Toxicidad inducida por lípidos, con daño a integrantes celulares.
- Aumento de especies reactivas de oxígeno.
- Estrés oxidativo del retículo endoplásmico y disfunción mitocondrial.
- Ambiente prooxidativo que recluta células e induce polarización proinflamatoria.
- Disfunción del tejido adiposo blanco, con modificaciones celulares tanto en número como en función y moléculas secretadas, que originan alteraciones inmunometabólicas e inflamación (figura 2). Esta disfunción incapacita al tejido adiposo para manejar a los lípidos del organismo, por lo que empiezan a acumularse en tejidos no adiposos como hígado, músculo, hueso, corazón, promoviendo en ellos resistencia a la insulina, inflamación y disfunción metabólica.

### Células del tejido adiposo y modificaciones por obesidad

Numerosas células, de las cuales solo 50 % corresponde a los adipocitos, se encuentran en este tejido y participan en las funciones metabólicas e inmunitarias que ejerce en el individuo.

#### Célula madre mesenquimatosa

Son generadoras de diferentes tipos de adipocitos y de otras células como las de músculo y hueso, acorde con los estímulos locales o ambientales. En este tejido hay gran cantidad de células madre, por lo cual

se utiliza cada vez más en procedimientos como los involucrados en la regeneración de tejidos.<sup>45</sup>

En los sujetos con obesidad, el tejido adiposo subcutáneo contiene un conjunto disfuncional de células madre precursoras de adipocitos,<sup>21</sup> por cambios en el número y la forma de las mitocondrias.

Numerosos estudios han señalado que interacciones entre factores ambientales y genéticos son claves en el desarrollo de la obesidad. Al respecto, observaron que la obesidad induce cambios epigenéticos celulares por pérdida de metilación del ADN en ciertas regiones de las células madre mesenquimatosas. *TBX 15* es uno de los genes hipometilados en sujetos obesos y es un regulador de las mitocondrias, por lo que impacta el fenotipo metabólico de los adipocitos maduros y les impide una mayor expansión, el adecuado manejo de lípidos y la prevención de la lipotoxicidad.<sup>46</sup>

#### Preadipocito

Los precursores del adipocito son altamente fagocíticos y en condiciones normales ayudan a eliminar gérmenes.

En obesidad se activa su transformación en adipocitos o lipogénesis; si el ingreso de ácidos grasos en este tejido es muy elevado, el preadipocito no se transforma y se torna secretor de citocinas inflamatorias. En los ancianos disminuye la transformación y aumenta la proliferación de los preadipocitos inflamatorios, así como la lipotoxicidad y la disfunción del tejido adiposo, la cual se acentúa por la presencia de adipocitos senescentes.<sup>40</sup>

#### Adipocito

Las principales características de los diferentes tipos han sido descritas en los rubros correspondientes.

En obesidad proliferan y aumentan de volumen por la gran captación de lípidos, a un ritmo superior a la formación de vasos sanguíneos. Como consecuencia, pueden sufrir lipotoxicidad e hipoxia, lo cual conduce a disfunción, apoptosis, lisis o necrosis, con la consiguiente liberación de moléculas inflamatorias y quimioattractantes, las cuales inducen la llegada de numerosas células (macrófagos, monocitos, linfocitos). Estimulan, además, la activación proinflamatoria tanto de las células recién llegadas como de las locales, sobre las cuales pueden actuar como inductoras de su proliferación.

### Fibroblasto

A las funciones secretora de colágena, reparadora de tejidos y cicatricial, se añade su capacidad de movimiento a sitios dañados y la secreción de citocinas inflamatorias (IL1, L6, TNF), antivirales (IFN) y estimulantes de la producción celular (IL5: eosinófilos, IL11: plaquetas, GM-CSF: granulocitos).<sup>47</sup>

En los individuos senescentes y con obesidad, el número de fibroblastos se incrementa, así como la producción de elementos inflamatorios (citocinas) e intercelulares como la colágena, lo cual origina fibrosis en el tejido adiposo, daño que pudiera acentuarse como consecuencia del estímulo que sobre el fibroblasto ejerce el TGF- $\beta$  en obesidad.<sup>48</sup>

### Célula cebada

Puede derivar localmente de las células madre;<sup>49</sup> ejerce funciones antibacterianas, de fagocitosis y presentación de antígenos.

Con la secreción de citocinas (interleucinas 3, 4, 5, 6, 8, 10, 13, TNF, GM-CSF) y su contenido granular (histamina, PG, LT, etcétera) tiene una importante participación en la inflamación,<sup>47</sup> la cual acompaña a la disfunción por obesidad.

### Macrófagos

Comprenden 10 a 15 % de las células residentes en este tejido; fagocitan, procesan y presentan antígenos. Expresan principalmente el fenotipo M 2 (antiinflamatorio) con secreción de citocinas tipo Th2 (IL4, IL5, IL10, IL13) y TGF $\beta$ , el cual es inducido por varias células entre otros linfocitos NKT, TCD4+CD25+ y eosinófilos.<sup>50</sup>

En obesidad, la cantidad de macrófagos aumenta considerablemente como respuesta al microambiente proinflamatorio y prooxidativo del tejido adiposo, el cual recluta células e induce polarización proinflamatoria; la acumulación es mayor en los depósitos viscerales. Ingresan monocitos atraídos por CCL-2 o MCP1 (*monocyte chemoattractant protein*), quimiocina que además induce la proliferación de los macrófagos locales. El macrófago cambia su fenotipo a M-1 (clásico o inflamatorio), ejerce una importante actividad a través de la secreción de IL1, IL6, TNF y se ha señalado una relación positiva entre el número de macrófagos y el grado de resistencia a la insulina.<sup>51</sup>

Estas células endocitan ácidos grasos (LDL) a través de receptores basureros (*scavenger* SRA y

CD36),<sup>52</sup> lo que en exceso puede generar células espumosas y placas de aterosclerosis en diferentes sitios.

### Linfocitos

Las células B, Th, Tc, NK, NKT, así como los linfocitos T $\gamma\delta$ , LI-2 y TCD4CD25 FoxP3, se encuentran a diferente concentración en los distintos depósitos del tejido. En condiciones normales, la función celular del tejido adiposo está regulada por la coordinación entre los LI-2 y los eosinófilos, ambos secretores de citocinas tipo Th2 (IL4, IL5, IL10, IL13) e, importante, por la interacción de estos dos grupos celulares con los linfocitos TCD4+CD25+FoxP3.<sup>53</sup>

Estos linfocitos T reguladores, producen las citocinas antiinflamatorias TGF $\beta$  e IL10, así como las moléculas CTLA4 (T lymphocyte antigen 4) inactivadora del linfocito T. Las células TCD4+CD25+FoxP3 pueden, además, en momentos precisos inducir en otras células la secreción de citocinas tipo Th2 o ejercer su función antiinflamatoria y supresora de la respuesta inmune, para mantener la homeostasis de este tejido.<sup>54</sup>

En obesidad, en el tejido adiposo se incrementa la llegada de células Tc, en menor grado la de Th<sup>55</sup> y predomina la secreción de citocinas tipo Th1 (IFN $\gamma$ , IL2, TNF $\alpha$ ). La función de los linfocitos está alterada, ya que disminuyen los reguladores B10 (secretores de IL10), TCD4+CD25+FoxP3 y los NKT, que en el tejido adiposo a través de IL2 e IL7 estimulan la producción de los linfocitos innatos 2 y de los T reguladores.<sup>56</sup>

La acumulación de lípidos en el adipocito origina lisis, hipoxia y toxicidad, con daño en organelos. El estrés celular activa cascadas proinflamatorias de señalización molecular: genes PKC, *nuclear factor*  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), JNK (*c-Jun N-terminal kinase*) se sobreexpresan y hay producción de citocinas proinflamatorias (IL1, IL6, TNF), matriz extracelular y adipocinas.<sup>44</sup>

### Adipocinas

El tejido adiposo secreta adipocinas con actividad proinflamatoria como la leptina, visfatina y resistina, o antiinflamatoria como la adiponectina y la vaspina, las cuales funcionan como redes de señalización que comunican al tejido adiposo con diferentes órganos (cerebro, hígado, linfoides, etcétera) y regulan el metabolismo. En condiciones de obesidad, su secreción contribuye a un estado

bajo pero constante de inflamación, que promueve aterosclerosis y resistencia a la insulina.<sup>24</sup>

### Leptina

Antes llamada proteína OB, es conocida también como la hormona de la saciedad. Es sintetizada, entre otras células, por las del tejido adiposo, hueso, músculo, macrófagos, neuronas y Th1. Regula el balance de energía<sup>57</sup> y cuando hay privación de alimentos, disminuye el gasto metabólico para conservar la energía requerida por los órganos vitales.

Participa en la termogénesis y en la regulación del apetito al suprimir neuropéptidos orexigénicos como el Y en el hipotálamo.<sup>58</sup> Interviene en la hematopoyesis, formación de hueso, angiogénesis, reproducción y función de órganos como el páncreas e intestino. Ha sido aprobada por la Food and Drug Administration para su uso en individuos con lipodistrofia generalizada.<sup>59</sup>

Participa en la respuesta inmune innata y adaptativa, activa macrófagos y linfocitos, dirige la respuesta hacia Th1 (IL2, IFN $\gamma$ ) y disminuye la función de TCD4CD25FoxP3. Aumenta la proliferación de los linfocitos T vírgenes (TCD4Ra) y Th17, así como la apoptosis de células como los neutrófilos y los eosinófilos.<sup>60</sup>

En elevadas cantidades, esta citocina favorece enfermedades autoinmunes y se asocia con obesidad y procesos inflamatorios.<sup>61</sup> Aumenta en obesidad, pero no siempre lleva a cabo su función supresora del apetito en los individuos que la presentan, debido a disfunción de sus receptores en hipotálamo.<sup>62</sup> Su deficiencia se manifiesta por obesidad, hiperfagia e hiperinsulinemia.

### Adiponectina

Es sintetizada por el adipocito del tejido adiposo visceral e inhiben su producción el TNF, la leptina, los corticoides y la hipoxia. Tiene actividad antiinflamatoria: induce producción de IL10 e IL1Ra,<sup>63</sup> promueve la diferenciación de macrófagos al fenotipo M2, evita su transformación en célula espumosa y reduce la expresión de moléculas de adhesión endotelial, por lo cual ha sido considerada como un factor antiaterosclerosis y de protección vascular.<sup>64</sup>

Aumenta la proliferación de células epiteliales intestinales y disminuye su apoptosis; en ratones su administración revierte la inflamación intestinal.<sup>29</sup>

Guarda relación inversa con la masa del tejido adiposo y la edad. Disminuye en individuos senes-

centes u obesidad<sup>65</sup> y en pacientes con resistencia a la insulina. Su deficiencia se manifiesta por inflamación sistémica, disfunción endotelial, dislipidemia y aterosclerosis.

### Visfatina

La sintetizan adipocitos viscerales. Participa en el metabolismo y la inmunidad. Interviene en la diferenciación de linfocitos B, inhibe la apoptosis de neutrófilos y se ha relacionado con inflamación. Mejora la sensibilidad a la insulina, pero favorece el depósito de grasa visceral. Visfatina se une al receptor para insulina, en un sitio diferente al utilizado por la insulina y reduce la liberación de glucosa por las células del hígado.<sup>66,67</sup>

### Apelina

Es sintetizada por los adipocitos, mejora la homeostasis de la glucosa y puede actuar como pro o antiinflamatoria. Está involucrada en la función cardiovascular: aumenta la contractilidad cardíaca, promueve vasodilatación del endotelio, dependiente del NO, y reduce la presión sanguínea arterial.<sup>66</sup>

La apelina participa en el desarrollo y estabilidad de los vasos linfáticos.<sup>68</sup> Aumenta en el colon de ratones con colitis y en el tejido adiposo mesentérico de los pacientes con enfermedad de Crohn y se ha sugerido que incrementa la densidad de vasos linfáticos en esta enfermedad.<sup>69</sup>

Al estudiar el efecto de la administración de apelina en ratones con colitis, se observó mejoría de la enfermedad, con disminución de las moléculas inflamatorias (IL1, IL6 y TNF) y aumento del drenaje linfático.<sup>70</sup>

### Zinc- $\alpha$ 2-glicoproteína

Molécula inicialmente caracterizada como un producto tumoral asociado con caquexia. Su expresión disminuye en obesidad y aumenta en caquexia; moviliza lípidos, es antiinflamatoria y estimula la producción de adiponectina por los adipocitos.<sup>71</sup> Correlaciona directamente con la creatinina sérica y aumenta en pacientes con alto grado de filtración glomerular, por ello ha sido propuesta como un marcador precoz de nefropatía diabética.<sup>72</sup>

### Proteína unidora de ácidos grasos

Es producida por los adipocitos, participa en el transporte y metabolismo de lípidos, aumenta la

producción de glucosa y correlaciona con obesidad y enfermedad metabólica;<sup>73</sup> aumenta en mujeres con diabetes mellitus gestacional y resistencia severa a la insulina.<sup>74</sup> Ha sido señalada como un marcador de enfermedades metabólicas y cardiovascular.<sup>75</sup>

#### Asprosina

Este polipéptido se expresa en adipocitos blancos y actúa en hígado estimulando la producción de glucosa e insulina. Aumenta en obesidad y sus niveles se relacionan con resistencia a la insulina.<sup>76</sup>

#### Neuroregulina 4

Nrg4 es producida por los tejidos adiposos blanco y pardo. Protege contra resistencia a la insulina inducida por la dieta y atenúa la señalización lipogénica hepática, lo que le confiere potencial terapéutico contra el hígado graso y trastornos metabólicos, como la diabetes por obesidad.<sup>77</sup>

#### Batocinas

Es el nombre que recibe un grupo de moléculas derivadas del tejido adiposo pardo y comprende entre otras a factores de crecimiento: endotelial vascular, nervioso y de fibroblastos. Estas moléculas promueven el crecimiento del tejido, así como su inervación, vascularización y flujo sanguíneo.<sup>78</sup>

SLIT2 (Slit homologue 2 protein)<sup>36</sup> y PM20DI (peptidase M20 domain-containing protein 1). Regulan la homeostasis de la glucosa y el gasto de energía.<sup>37</sup>

#### Triyodotironina

La T3 es una de las moléculas más importantes de este grupo. El tejido pardo posee D2 (*thyroxine deiodinase*), enzima que transforma a T4 en T3.<sup>79</sup> T3 participa en termogénesis, al unirse a receptor nuclear y modular genes UCP1.<sup>80</sup>

### Conclusión

El tejido adiposo se perfila como uno de los más importantes reguladores inmunoendocrinos de la homeostasis del organismo. Asimismo, su capacidad tanto local como sistémica para incidir en otros órganos, a través de sus redes de citocinas y adipocinas, debe ser considerada, ya que alteraciones de este tejido que es el órgano central de la inflamación en obesidad, rápidamente se relaciona con el daño a epitelios, vasos sanguíneos, piel y órganos como el hígado y el corazón. Es necesario profundizar en el estudio de la función inherente a sus células y moléculas excitadas, ya que, a través de ellas, participa importantemente tanto en la regulación neuroinmunoendocrina como en la patología del organismo

### Referencias

1. Barquissau V, Beuzelin D, Pisani DF, Beranger GE, Mairal A, Montagner A, et al. White-to-brite conversion in human adipocytes promotes metabolic reprogramming toward fatty acid-anabolic and catabolic pathways. *Mol Metab.* 2016;5(5):352-365. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.03.002
2. Sidossis LS, Porter C, Saraf MK, Børsheim E, Radhakrishnan RS, Chao T, et al. Browning of subcutaneous white adipose tissue in humans after severe adrenergic stress. *Cell Metab.* 2015;22(2):219-227. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.06.022
3. Cinti S. Pink adipocytes. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(9):651-666. DOI: 10.1016/j.tem.2018.05.007
4. Charriere G, Cousin B, Arnaud E, André M, Bacou F, Penicaud L, et al. Preadipocyte conversion to macrophage evidence of plasticity. *J Biol Chem.* 2003;278(11):9850-9855. DOI: 10.1074/jbc.M210811200
5. Wang W, Sale P. Control of brown and beige fat development. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(11):691-702. DOI: 10.1038/nrm.2016.96
6. Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, Walden TB, Lassmann T, Petrovic N, et al. Myogenic gene expression signature establishes that Brown and White adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(11):4401-4406. DOI: 10.1073/pnas.0610615104
7. Ussar S, Lee Y, Darkel SN, Boucher J, Haering MF, Kleinridders A, et al. ASC-1, PAT2 and P2RX5 are cell surface markers for white, beige and brown adipocytes. *Sci Transl Med.* 2014;6(247):247ra103. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008490

8. Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ, Huang TL, Winnay JN, Taniguchi CM, et al. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature*. 2008;454(7207):100-1004. DOI: 10.1038/nature07221
9. Elsen M, Raschke S, Tennagels N, Schwahn U, Jelenik T, Roden M, et al. BMP4 and MBP7 induce the white-to-brown transition of primary human adipose stem cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2014;306(5):C431-C440. DOI: 10.1152/ajpcell.00290.2013
10. Cinti S. The adipose organ at a glance. *Dis Models Mech*. 2012;5(5):588-594. DOI: 10.1242/dmm.009662
11. Billon N, Dani C. Developmental origins of the adipocyte lineage: new insights from genetics and genomics studies. *Stem Cell Rev Rep*. 2012;8(1):55-66. DOI: 10.1007/s12015-011-9242-x
12. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150(2):366-376. DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.016
13. Vohl ME, Sladek R, Robitaille J, Gurd S, Marceau P, Richard D, et al. A survey of genes differentially expressed in subcutaneous and visceral adipose tissue in men. *Obes Res*. 2004;12(8):1217-1222. DOI: 10.1038/oby.2004.153
14. Rehrer CW, Karimpuour-Fard A, Hernandez TI, Law CK, Stob N, Hunter L, et al. Regional differences in subcutaneous adipose tissue gene expression. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(11):2168-2173. DOI: 10.1038/oby.2012.117
15. Jedrychowski MP, Wrann CD, Paulo JA, Gerber KK, Szpyt J, Robinson MM, et al. Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell Metab*. 2015;22(4):734-740. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.08.001
16. Wang QA, Tao C, Gupta R, Scherer P. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat Med*. 2013;19:1338-1344.
17. Sidossis L, Kajimura S. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucosa homeostasis. *J Clin Invest*. 2015;125(2):478-486. DOI: 10.1172/JCI78362
18. Kajimura S, Spiegelman BM, Seale P. Brown and beige fat: physiological roles beyond heat generation. *Cell Metab*. 2015;22(4):546-559. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.09.007
19. Frontini A, Vitali A, Peregrini J, Murano I, Romiti C, Ricquier D, et al. White-to-brown transdifferentiation of omental adipocytes in patients affected by pheochromocytoma. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1831(5):950-959. DOI: 10.1016/j.bbailip.2013.02.005
20. Vilahur G, Ben-Aicha S, Badimon L. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis. *Cardiovascular Res*. 2017;113(9):1046-1054. DOI: 10.1093/cvr/cvx086
21. Pachón-Peña G, Serena C, Ejerque M, Petriz J, Durán X, Oliva-Olivera W, et al. Obesity determines the immunophenotypic profile and functional characteristics of human mesenchymal stem cells from adipose tissue. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5(4):464-475. DOI: 10.5966/sctm.2015-0161
22. Wolf G. Glucocorticoids in adipocytes stimulate visceral obesity. *Nutr Rev*. 2002;60(5 Pt 1):148-151. DOI: 10.1301/00296640260093823
23. Rangel-Moreno J, Moyron-Quiroz JE, Carragher DM, Kusser K, Hartson L, Moquin A, et al. Omental milky spots develop in the absence of lymphoid tissue-inducer cells and support B and T cell responses to peritoneal antigens. *Immunity* 2009;30(5):731-743. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.03.014
24. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007;56(4):1010-1013. DOI: 10.2337/db06-1656
25. Sag D, Krause P, Hefrick CC, Kronenberg M, Wingender G. IL-10 producing NKT10 cells are a distinct regulatory invariant NKT cell subset. *J Clin Invest*. 2014;124(9):3725-3740. DOI: 10.1172/JCI72308
26. Koppe MJ, Nagtegaal ID, de Wilt JH, Ceelen WP. Recent insights into the pathophysiology of omental metastases. *J Surg Oncol*. 2014;110(6):670-675. DOI: 10.1002/jso.23681
27. Wang F, Vihma V, Soronen J, Turpeinen U, Hämäläinen E, Savolainen-Peltonen H, et al. 17β estradiol and estradiol fatty acyl esters and estrogen-converting enzyme expression in adipose tissue in obese men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4923-4931. DOI: 10.1210/jc.2013-2605

28. Randolph GJ, Bala S, Rahier F, Johnson MW, Wang PL, Nalbantoglu I, et al. Lymphoid aggregates remodel lymphatic collecting vessels that serve mesenteric lymph nodes in Crohn disease. *Am J Pathol.* 2016;186(12):3066-3073 DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.07.026
29. Weidenger C, Ziegler J, Letizia M, Schmidt F, Siegmund B. Adipokines and the role in intestinal inflammation. *Front Immunol.* 2018;9:1974-1978. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01974
30. Fedorenko A, Lishko P, Kirichok Y. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria. *Cell.* 2012;151(2):400-413. DOI: 10.1016/j.cell.2012.09.010
31. Martínez-Sánchez N, Moreno-Navarrete JM, Contreras C, Rial-Pensado E, Ferno J, Nogueiras R, et al. Thyroid hormones induce browning of white fat. *J Endocrinol.* 2016;232(2):351-362. DOI: 10.1530/JOE-16-0425
32. Berbée JF, Boon MR, Khedoe PP, Bartelt A, Schlein C, Worthmann A, et al. Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development. *Nat Commun* 2015;6:6356. DOI: 10.1038/ncomms7356
33. Vaughan C, Bartness TJ. Anterograde transneuronal viral tract tracing reveals central sensory circuits from brown fat and sensory denervation alters its thermogenic responses. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012;302:R1049-R-1058. DOI: 10.1152/ajpregu.00640.2011
34. Ryu V, Garretson J, Liu Y, Vaughan CH, Bartness TJ. Brown adipose tissue has sympathetic-sensory feedback circuits. *J Neurosci.* 2015;35(5):2181-2190. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3306-14.2015
35. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E444-E-452.
36. Svensson KJ, Long JZ, Jedrychowski MP, Cohen P, Lo JC, Serag S, et al. A secreted Slit2 fragment regulates adipose tissue thermogenesis and metabolic function. *Cell Metab* 2016;23:454-466.
37. Long J, Svensson KJ, Bateman LA, Lin H, Kamenecka T, Lokurkar IA, et al. The secreted enzyme PM20D1 regulates lipidated amino acid uncouplers of mitochondria. *Cell.* 2016;166(2):424-435. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.071
38. Min SY, Kady J, Nam M, Rojas-Rodríguez R, Berkenwald A, Kim JH, et al. Human "brite/beige" adipocytes develop from capillary networks, and their implantation improves metabolic homeostasis in mice. *Nat Med* 2016;22(3):312-318. DOI: 10.1038/nm.4031
39. Lee MW, Odegaard J, Mukundau L, Qiu Y, Molofsky AB, Nussbaum JC, et al. Activated type 2 innate lymphoid cells regulate beige fat biogenesis. *Cell.* 2015;160(0):74-87. DOI: 10.1016/j.cell.2014.12.011
40. Berry D, Jiang Y, Arpke R, Close EL, Uchida A, Reading D, et al. Cellular aging contributes to failure of cold induced beige adipocyte formation in old mice and humans. *Cell Metab.* 2017;25(1):166-181. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.10.023
41. Qiu Y, Nguyen K, Odegaard JI, Cui X, Tian X, Locksley RM, et al. Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat. *Cell.* 2014;157(6):1292-1308. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.066
42. Kazak L, Chouchani ET, Jedrychowski MP, Erickson BK, Shinoda K, Cohen P, et al. A creatine-drivers substrate cycle enhances energy expenditure and thermogenesis in beige fat. *Cell.* 2015;163(3):643-655. DOI: 10.1016/j.cell.2015.09.035
43. Pellegrinelli V, Carobbio S, Vidal-Puig A. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues. *Diabetologia.* 2016;59(6):1075-1088. DOI: 10.1007/s00125-016-3933-4
44. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature.* 2017;542(7640):177-185. DOI: 10.1038/nature21363
45. Kim BS, Tilstam PV, Springeberg-Jung K, Boecker AH, Schmitz C, Heinrichs D, et al. Characterization of adipose tissue macrophages and adipose-derived stem cells in critical wounds. *Peer J.* 2017;5:e 2824. DOI: 10.7717/peerj.2824
46. Ejarque M, Caperuelo-Mallafré V, Serena C, Maymo-Masip E, Durán X, Díaz-Ramos A, et al. Adipose tissue mitochondrial dysfunction in human obesity is linked to a specific DNA methylation in adipose-derived stem cells. *Int J Obesity.* 2018;43:1256-1268. DOI: 10.1038/s41366-018-0219-6

47. Vega-Robledo GB. *Inmunología básica y su correlación clínica*. México: Editorial Médica Panamericana; 2014.
48. Bourlier V, Sengenès C, Zakaroff-Girard A, Decaunes P, Wdziekonski B, Galitzky J, et al. TGF- $\beta$  family members are key mediators in the induction of myofibroblast phenotype of human adipose tissue progenitor cells by macrophages. *PLoS One*. 2012;7(2):e31274. DOI: 10.1371/journal.pone.0031274
49. Poglio S, De Toni-Costes F, Arnaud E, Laharrague P, Espinosa E, Casteilla L, et al. Adipose tissue as a dedicated reservoir of functional mast cell progenitors. *Stem Cells*. 2010;28(11):2065-2072. DOI: 10.1002/stem.523
50. Wu D, Molofsky AB, Liang HE, Ricardo-Gonzalez RR, Jouihan HA, Bando JK, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science*. 2011;332(6026):243-247. DOI: 10.1126/science.1201475
51. Travers RL, Motta AC, Betts JA, Bouloumié A3, Thompson D. The impact of adiposity on adipose tissue-resident lymphocyte activation in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(5):762-769. DOI: 10.1038/ijo.2014.195
52. Yu XH, Fu YC, Zhang DW, Yin K, Tang CK, et al. Foam cells in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2013;424:245-252. DOI: 10.1016/j.cca.2013.06.006
53. Cautivo K, Molofsky AB. Regulation of metabolic health and adipose tissue function by group2 innate lymphoid cells. *Eur J Immunol*. 2016;46(6):1315-1325. DOI: 10.1002/eji.201545562
54. Becker M, Levings MK, Daniel C. Adipose-tissue regulatory T cells: critical player in adipose-immune crosstalk. *Eur J Immunol*. 2017;47(11):1867-1874. DOI: 10.1002/eji.201646739
55. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, et al. CD8<sup>+</sup> effector cell contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med*. 2009;15(8):914-920. DOI: 10.1038/nm.1964
56. Lynch L, Michelet X, Zhang S, et al. Regulatory iNKT cells lack expression of the transcription factor PLZF and control the homeostasis of T (reg) cells and macrophages in adipose tissue. *Nat Immunol*. 2015;16(1):85-95. DOI: 10.1038/ni.3047
57. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chem*. 2004;50(9):1511-1525. DOI: 10.1373/clinchem.2004.032482
58. Vera F, Pino J, Campos-Cabaleiro V, Ruiz-Fernández C, Mera A, González-Gay MA, et al. Obesity, fat mass and immune system: role for leptin. *Front Physiol*. 2018;9:640. DOI: 10.3389/fphys.2018.00640
59. Sinha G. Leptin therapy gains FDA approval. *Nat Biotechnol*. 2014;32(4):300-302. DOI: 10.1038/nbt0414-300b
60. Sun Z, Dragon S, Becker A, Gounni AS, Gounni AS. Leptin inhibits neutrophil apoptosis in children via ERK/NF $\kappa$ B dependent pathways. *PLoS One*. 2013;8(1):e55249. DOI: 10.1371/journal.pone.0055249
61. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:72-77. DOI: 10.3389/fendo.2013.00071
62. Williams LM. Hypothalamic dysfunction in obesity. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(4):521-533. DOI: 10.1017/S002966511200078X
63. Wolf AM, Wolf C, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1Ra in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323(2):630-635. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.08.145
64. Hara K, Yamauchi T, Imai Y, Manabe I, Nagai R, Kadowaki T, et al. Reduced adiponectin levels is associated with severity of coronary artery disease. *Int Heart J*. 2007;48(2):149-153. DOI: 10.1536/ihj.48.149
65. Holguín F, Rojas M, Brown LA, Fitzpatrick AM. Airway and plasma leptin and adiponectin in lean and obese asthmatics and controls. *J Asthma*. 2011;48(3):217-223. DOI: 10.3109/02770903.2011.555033
66. Beltowski J. Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity. *Med Sci Monit*. 2006;12(6):112-119.

67. Adeghate E. Visfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions. *Curr Med Chem.* 2008;15(18):1851-1862. DOI: 10.2174/092986708785133004
68. Kim JD, Kang Y, Kim J, Papangeli I, Kang H, Wu J, et al. Essential role of apelin signaling during lymphatic development in zebrafish. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(2):338-345. DOI: 10.1161/atvbaha.113.302785
69. Hang S, Wang G, Quiu S, Wang HQ, Gómez G, Englander EW, et al. Increased colonic apelin production in rodents with experimental colitis and in human with IBD. *Regul Pept.* 2007;142(3):131-137. DOI: 10.1016/j.regpep.2007.02.002
70. Ge Y, Li Y, Chen Q, Zhu W, Zuo L, Guo Z, et al. Adipokine apelin ameliorates chronic colitis in IL-10(-/-) mice by promoting intestinal lymphatic functions. *Biochem Pharmacol.* 2018;148:2012-212. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.01.011
71. Bing C, Mracek T, Gao D, Trayhurn P. Zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein: an adipokine modulator of body fat mass? *Int J Obes (Lond).* 2010;34(11):1559-1565. DOI: 10.1038/ijo.2010.105
72. Wang Y, Li Y, Zhang S, Zhao JY, Liu CY. Adipokine zinc-alpha-2-glycoprotein as a novel urinary biomarker presents earlier than microalbuminuria in diabetic nephropathy. *J Int Med Res.* 2016;44(2):278-286. DOI: 10.1177/0300060515601699
73. Hotamisligil GS, Bernlohr DA. Metabolic function of FABP-mechanisms and therapeutic implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(10):592-605. DOI: 10.1038/nrendo.2015.122
74. Li Y, Xiao R, Li CP, Huangfu J, Mao JF. Increased plasma levels of FABP4 and PTEN is associated with more severe insulin resistance in women with gestational diabetes mellitus. *Med Sci Monit.* 2015;21:426-431. DOI: 10.12659/MSM.892431
75. Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. *Clin Med Insights Cardiol.* 2014;8(Suppl 3):23-33. DOI: 10.4137/CMC.S17067
76. Kajimura S. Adipose tissue in 2016: Advances in the understanding of adipose tissue biology. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(2):69-70. DOI: 10.1038/nrendo.2016.211
77. Wang GX, Zhao XY, Meng ZX, Kern M, Dietrich A, Chen Z, et al. The Brown fat-enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuating hepatic lipogenesis. *Nat Med.* 2014;20(12):1436-1443. DOI: 10.1038/nm.3713
78. Hansen MJ, Broeders E, Samms RJ, Vosselman MJ, Van der-Lans A, Adams AC, et al. Serum FGF21 levels are associated with brown adipose tissue activity in humans. *Sci Rep.* 2015;5:10275-1082. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep10275>
79. Lombardi A, Senese R, De Matteis R, Busiello RA, Cioffi F, Goglia F, et al. 3,5-diiodo-L-thyronine activates brown adipose tissue thermogenesis in hypothyroid rats. *PLoS One.* 2015;10(2):e0116498. DOI: 10.1371/journal.pone.0116498
80. Villarroya J, Cereijo R, Villarroya F. An endocrine role for brown adipose tissue? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;305(5):E567-E572. DOI: 10.1152/ajpendo.00250.2013