



Artículo de revisión

Obesidad y monocitos macrófagos en el tejido adiposo

Adipose tissue monocytes and macrophages in obesity

Jorly Mejia-Montilla MD^a
Nadia Reyna-Villasmil MD^a
Andreina Fernández-Ramírez MD^a
Eduardo Reyna-Villasmil MD^b

^a Facultad de Medicina, La Universidad del Zulia, Maracaibo, estado Zulia, Venezuela.

^b Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, estado Zulia, Venezuela.

RESUMEN

Introducción: el tejido adiposo ha sido objeto de estudio en las últimas décadas y existen nuevos conceptos de su compleja biología. Se conoce que la obesidad está asociada con un estado inflamatorio crónico de bajo grado tanto local como sistémico y parece desempeñar un papel clave en las consecuencias del aumento en diferentes comorbilidades metabólicas y vasculares. **Discusión:** de los diversos tipos de células inmunes que contribuyen a la inflamación inducida por la obesidad, los monocitos/macrófagos en el tejido adiposo juegan un papel central. Las modificaciones estructurales y fenotípicas de ambas células pueden contribuir no solo a alteraciones inflamatorias y metabólicas, sino también ayudar a mantener la homeostasis del tejido adiposo en respuesta al aumento de la grasa corporal. Los macrófagos son células efectoras esenciales en la organización de la inflamación, ya que se cree que promueven la progresión de la obesidad y los trastornos relacionados. No está completamente establecido si dichas células ejercen un papel beneficioso o nocivo en el tejido adiposo. En cualquier caso, su presencia modifica la biología de las células adiposas especializadas. **Conclusiones:** en esta revisión se analiza el conocimiento sobre la contribución de los monocitos/macrófagos dentro del tejido adiposo en el desarrollo y mantenimiento de la obesidad y las complicaciones potenciales relacionadas.

Palabras clave: monocitos; macrófagos; tejido adiposo; obesidad; inflamación.

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: junio 28 de 2021
Fecha aceptado: enero 12 de 2023

Autor para correspondencia:
Dr. Eduardo Reyna:
sippenbauch@gmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1242

ABSTRACT

Introduction: during the last decades, adipose tissue has been a matter of study, and novel insights into its complex biology have been described. Obesity is known to be associated with a state of chronic low-grade inflammation, both local and systemic, and appears to play a key role in the consequences of the increased development of different metabolic and vascular comorbidities. *Discussion:* of the various immune cell types that contribute to obesity-induced inflammation, adipose tissue monocytes/macrophages play a central role. Structural and phenotypic modifications of both cells may contribute not only to inflammatory and metabolic alterations, but also to help maintain adipose tissue homeostasis in response to increased body fat. Macrophages are essential inflammation organization effector cells, as they are thought to favor obesity and obesity-related disorders progression. Whether such cells exert a beneficial or deleterious role in adipose tissue is not fully established. In either case, their presence modifies the biology of specialized adipose cells. *Conclusions:* in this review we discuss what is known about the contribution of monocytes/ macrophages within adipose tissue in the development and maintenance of obesity and associated potential complications.

Keywords: monocytes; macrophages; adipose tissue; obesity; inflammation.

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La inflamación es la respuesta fisiológica del organismo contra estímulos perjudiciales que marca el inicio del proceso de restauración de la homeostasis activando moléculas reconocidas por sensores celulares y produciendo mediadores que actúan en el tejido afectado. Esta respuesta termina con un proceso regulado conocido como resolución. Cuando esto no ocurre se produce un estado inflamatorio crónico.¹ La obesidad se considera un estado inflamatorio crónico de bajo grado, asociado con aumento de las concentraciones circulantes de citoquinas inflamatorias y proteínas de fase aguda, además de concentraciones bajas de otras moléculas como la adiponectina. Se ha descrito que la regulación genética local de las proteínas inflamatorias en el tejido adiposo (TA) se asocia con acumulación de macrófagos.^{2,3}

La inflamación crónica puede conducir a ciclos de retroalimentación que la conectan al proceso patológico que la acompaña.⁴ Para entender las consecuencias negativas en obesos se deben conocer los mecanismos celulares y moleculares, así como la respuesta inmune asociada con la obesidad que puede producir efectos locales y sistémicos. Aunque algunas células inflamatorias como neutrófilos, mastocitos y linfocitos pueden estar implicados en la inflamación del TA, esta revisión se enfoca de manera específica en la relación entre los monocitos-macrófagos en el TA y la obesidad.⁵⁻⁷

Inflamación y tejido adiposo

Se han propuesto diferentes elementos y vías de señalización para explicar la causa de la acumulación de células inflamatorias en el tejido graso. Los adipocitos

son capaces de producir varios mediadores incluyendo citoquinas, quimiocinas y moléculas específicas del adipocito conocidas como adipocinas. Una característica propia de la obesidad es el aumento del volumen de los adipocitos, que secretan grandes cantidades de citoquinas inflamatorias.⁸ Se han descrito algunos marcadores asociados con la hipertrofia de los adipocitos como la proteína amiloide A sérica (PAAS). Esta proteína de fase aguda participa en la comunicación entre el adipocito y las células inflamatorias *in vitro*, la PAAS contribuye a la inflamación local, regulación de la salida de colesterol y lipólisis del adipocito.^{9,10} La hipertrofia también puede conducir a destrucción celular con liberación del contenido que causa respuestas inflamatorias en células vecinas, en especial en los macrófagos que rodean al adipocito.¹¹ Por lo tanto las alteraciones del adipocito podrían tener relación directa con el estado inflamatorio crónico de bajo grado mediante producción de moléculas proinflamatorias y/o liberación de componentes intracelulares.

Los factores nutricionales también pueden contribuir a la inflamación local. Los ácidos grasos son capaces de unirse y activar el receptor de tipo Toll-4 (rToll-4) en adipocitos y macrófagos. La capacidad de los ácidos grasos para inducir la señalización inflamatoria en el TA se atenúa en ratones que carecen del rToll-4.^{12,13} Los ácidos grasos liberados de adipocitos destruidos por hipertrofia también podrían servir como ligando natural para el rToll-4 y promover la inflamación. El aumento de la concentración circulante de lipopolisacáridos (LPS) desde la microbiota intestinal representa un elemento que puede contribuir a la liberación de citoquinas proinflamatorias que se unen al rToll-4 en la superficie de las células inmunitarias.¹⁴ Por último, la hipoxia también puede inducir la expresión de genes proinflamatorios en adipocitos y macrófagos,

incorporando un mecanismo adicional a la inflamación crónica observada en los individuos obesos.¹⁵ El estrés del retículo endoplásmico es otro mecanismo crítico subyacente a la respuesta inflamatoria inducida por la obesidad.¹⁶

Si bien los mecanismos que inducen a la acumulación de células inflamatorias aún no son totalmente conocidos, es probable que no exista una vía única y así la inflamación observada en individuos obesos se produciría por vías de señalización inflamatoria complejas, superpuestas y complementarias. En ese caso la obesidad podría denominarse “inflamación estéril”, ya que ningún patógeno o molécula derivada de este puede identificarse, aunque no pueden excluirse reacciones antigénicas potenciales, por ejemplo a LPS o ácidos grasos circulantes.¹⁷ Cualquiera que sea el mecanismo inductor, la inflamación resultante conduce a una respuesta compleja en la cual macrófagos y adipocitos forman un asa de respuesta paracrina. Esta comunicación acentúa y automantiene los cambios inflamatorios dentro del TA.¹⁸

Se sabe que las células inflamatorias están presentes en el TA hipertrofiado. Se ha descrito la presencia de células del sistema inmune innato y adaptativo en modelos animales y en humanos obesos. Los monocitos y macrófagos son parte del sistema inmune innato y representan una gran proporción de la fracción de células no adipocitarias (vascular estromal) dentro del TA. También existen informes de la acumulación de macrófagos tanto en ratones con obesidad inducida por dieta como en humanos y se demostró que su número era directamente proporcional a las diferentes medidas de adiposidad.¹⁹

Acumulación de macrófagos en el tejido adiposo y obesidad

Los macrófagos proporcionan una defensa inmediata contra patógenos y coordinan la infiltración con los leucocitos. También contribuyen al equilibrio entre disponibilidad y eliminación de antígenos a través de la fagocitosis y la posterior degradación de microbios, células senescentes o apoptóticas. Su papel es esencial para desencadenar, dirigir y terminar la respuesta inmune adaptativa. De igual forma, colaboran con las células T y B a través de las interacciones célula-célula y mecanismos basados en liberación de citoquinas y quimiocinas. Los macrófagos derivados de la diferenciación de monocitos circulantes después de la extravasación dentro del tejido se someten a activación local. En los sitios de infección o cicatrización, por ejemplo, la selección de monocitos y sus precursores desde la médula ósea resulta en la acumulación de macrófagos en los tejidos.²⁰

Tráfico y fenotipos identificados

Los monocitos circulantes se liberan de la médula ósea como células no diferenciadas y circulan en la sangre de 1 a 3 días. Se conoce que presentan fenotipos heterogéneos caracterizados por la presencia de varios marcadores celulares. El de superficie específico para la población

de monocitos humanos es CD14 membranoso (mCD14). Utilizando el análisis de citometría de flujo, se han definido los subgrupos basados en la expresión de mCD14, logrando la separación adicional con el marcador de superficie CD16, también conocido como receptor FCγIII. Con base en estos marcadores se han identificado dos subconjuntos de monocitos circulantes. La principal población en humanos es el subgrupo CD14^{alto}CD16⁻ (correspondiente a los antígenos 7/4^{alto}/Ly-6C^{alto} en ratón), que se consideran como monocitos inflamatorios llevados a áreas afectadas. Se ha propuesto que el segundo subconjunto es una población celular residente en los tejidos en forma independiente a los estímulos inflamatorios (por ejemplo, macrófagos alveolares o esplénicos, células Kupffer). Estas células son CD14⁺CD16⁺ (correspondientes a los antígenos 7/4^{bajo}/Ly-6C^{bajo} en ratón) y muestran un fenotipo de macrófago con mejor capacidad de presentación de los antígenos y mayor afinidad endotelial.²¹ Estas células parecen ser potentes productores de citoquinas proinflamatorias. Se ha descrito el aumento de sus valores en trastornos inflamatorios como sepsis o aterosclerosis.²² Existe una tercera población identificada como CD14^{dim}CD16⁺, denominados monocitos “patrulla” cuya función es la vigilancia local de tejidos dañados o infectados; se desconoce si infiltran el TA.²³

Varios estudios han reportado un aumento significativo de los monocitos circulantes CD14⁺ en forma global, pero también en el subgrupo CD14⁺CD16⁺ en humanos obesos.^{24,25} También se ha descrito que los monocitos de obesos presentan un estado pro-inflamatorio con transcripción aumentada de genes regulados por el factor nuclear kappa β, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e interleucina-6 (IL-6).²⁶ Por lo tanto, el tráfico preferencial del subconjunto de monocitos CD14⁺CD16⁺ además de la acumulación habitual del monocito inflamatorio CD14^{alto}CD16⁻, pueden contribuir a la captación de macrófagos por el TA durante la obesidad.

La incorporación de estas células suele ser dirigida por quimiocinas que las atraen a través de la activación de su receptor correspondiente. Los diferentes subconjuntos celulares parecen mostrar diferentes perfiles de expresión de receptores que controlan en forma directa sus propiedades de selección distintivas. Así, en humanos los monocitos CD14^{alto}CD16⁻ clásicos expresan grandes cantidades de CCR2, bajos niveles de CCR5 (receptor de CCL3) y cantidades moderadas de CX3CR1. Por el contrario, el subconjunto CD16⁺ carece de CCR2, pero presenta gran cantidad de receptores CX3CR1 y CCR5.²²

Mediadores de selección celular

El mecanismo de diapedesis en el TA aún no se ha definido con claridad, pero parece contar con la secreción de moléculas quimiotácticas o algunas quimiocinas que están sobreexpresadas en ratones y humanos. Se considera que estas quimiocinas se originan de las células de la fracción vascular estromal de TA, aunque también se ha descrito la secreción directa por el adipocito.²⁷ El resumen de las sustancias y sus efectos se muestran en la **tabla 1**.

Tabla 1. Mediadores de selección celular y sus efectos los monocitos / macrófagos en el tejido adiposo.

Mediador	Efectos
Lectina 1 de tipo galactosa	Supervivencia y migración de monocitos 7/4 ^{alto} /Ly-6C ^{alto} en los sitios de inflamación
Proteína 1 quimioatrayente de monocitos	Su ausencia está relacionada con disminución de monocitos 7/4 ^{alto} /Ly-6C ^{alto}
Proteína quimioatrayente de monocitos 1	La sobre-expresión facilita la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo
CCL5 (RANTES)	Posible asociación con la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo y transmigración endotelial
Proteína inflamatoria de los macrófagos-1 α	Su deficiencia está asociada con aumento de la expresión de RANTES
Ligando 14 de la quimioquina	Aumento y atracción de macrófagos hacia el tejido adiposo

Fuente: los autores.

Modelos en ratones han permitido estudiar diferentes moléculas quimioatrayentes que movilizan a los monocitos desde la médula ósea y permiten su acumulación dentro del TA. Se ha identificado a la lectina 1 de tipo galactosa C (Mgl1) como fundamental para la supervivencia y migración de monocitos 7/4^{alto}/Ly-6C^{alto} en los sitios de inflamación.²⁸ Los animales que carecen de Mgl1 están protegidos de la acumulación de macrófagos en el tejido graso debido a la reducción en las concentraciones circulantes de este subtipo pro-inflamatorio.

El receptor de la proteína 1 quimioatrayente de monocitos (CCR2) también ha sido identificado en la movilización desde la médula ósea hacia la circulación periférica. Se ha demostrado que los ratones CCR2^{-/-} tienen marcada disminución en los valores sanguíneos de células 7/4^{alto}/Ly-6C^{alto}, a pesar de que la médula ósea contenía un número normal o mayor de progenitores, lo que sugiere más alteración en la movilización que deterioro de la diferenciación.²⁹ En consecuencia, los ratones transgénicos obesos con deficiencia de CCR2 en las células de médula ósea tenían una menor cantidad de macrófagos en el TA.³⁰ Varios estudios demostraron que el sistema CCR2 / proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) representa un papel crucial en la acumulación de macrófagos en el TA de los obesos. El gen y la MCP-1 están aumentados en depósitos grasos mesentéricos de ratones obesos por dieta.³¹ Otro ensayo in vitro demostró que tanto la migración de macrófagos inducida por las condiciones del tejido como la activación proinflamatoria se inhibieron tras el bloqueo de la MCP-1. El TA de los ratones transgénicos que sobreexpresan MCP-1 presentan mayor acumulación de macrófagos,^{32,33} mientras que la interrupción en un modelo de expresión dominante negativo la disminuye.³³ En forma similar, la alteración genética o la inhibición farmacológica de CCR2 reduce el contenido de macrófagos y el perfil inflamatorio del TA.³⁴ Sin embargo, existen resultados contradictorios y la relevancia fisiopatológica del MCP-1/CCR2 continúa en estudio.^{35,36}

La CCL5, también conocida como RANTES (Regulated on Activation Normal T cells Expressed and Secreted, por su nombre en inglés) tiene un papel emergente en la regulación de la acumulación de células inflamatorias en el TA. La RANTES se expresa en el TA del ratón y

aumenta en la obesidad, junto con las concentraciones del receptor CCR5.³⁷ Algunas investigaciones en humanos ha demostraron asociación entre la expresión de CCL5 y la acumulación de macrófagos en el TA, otros estudios celulares han confirmado la contribución de CCL5 en la adhesión de monocitos/macrófagos y la transmigración a través de la barrera endotelial.³⁸ La CCL3, también denominada proteína inflamatoria de los macrófagos-1 α (MIP-1 α) y sus potenciales receptores CCR1 y CCR5, muestran aumento significativo en la expresión de genes y proteínas en ratones obesos inducidos por modificaciones genéticas o dieta.³⁹

Los ratones que carecen de MIP-1 α no están protegidos de la acumulación de macrófagos en el TA. Esta deficiencia se asoció con disminución relativa de la expresión de RANTES y MIP-1 β . Las diferencias en la respuesta inflamatoria de este modelo sugieren que la función de estas quimiocinas puede estar compensada por otros factores que promueven la acumulación de macrófagos.⁴⁰ También se conoce que el ligando 14 de la quimioquina (CXCL14) y su receptor CXCR2 están involucrados en la atracción de macrófagos y aumentan en el TA de ratones obesos. Además, los que carecen de CXCL14 tienen alteración de la acumulación de macrófagos en el TA.⁴¹ Sin embargo dichas quimioquinas parecen tener funciones redundantes, de modo que una sola alteración de alguna quimioquina o receptor puede tener efectos menores sobre la acumulación de los macrófagos en el TA.

Estudios en humanos han confirmado el aumento en la expresión de genes y proteínas de varias quimiocinas y receptores en el TA de obesos. De hecho, MCP-1, MCP-2 (CCL7), MCP-3, MIP-1 α , RANTES junto con CCR1, CCR2, CCR3 y CCR3 están aumentados en obesos en comparación con quienes no lo son.⁴² Dichos factores se secretan en forma preferencial por células diferentes a los adipocitos dentro del TA⁴³ y se correlacionan en forma positiva con CD14 y CD68 expresados por el TA.⁴⁴ También se demostró que la mayoría de estas quimiocinas y receptores asociados estaban sobreexpresados en el TA del epiplón comparado con el tejido subcutáneo de pacientes obesos, estando relacionados también con el aumento de macrófagos en ese tejido.⁴⁵

Paso de monocitos a macrófagos dentro del tejido adiposo

La infiltración tisular por los monocitos es compleja e incluye activación y transmigración de los monocitos

a través de los vasos sanguíneos. El endotelio vascular funciona como barrera del tráfico de monocitos y dirige la adhesión y transmigración. En forma clásica la extravasación consta de cinco etapas que comienzan con la acumulación de monocitos circulantes sobre la superficie luminal del endotelio. Las células interactúan en forma transitoria con moléculas de adhesión celular como selectina E o CD62L (etapa 1). Esto facilita la detección y respuesta a las quimiocinas presentes en la superficie endotelial (etapa 2). Todo lo anterior desencadena interacciones de alta afinidad entre los receptores de integrina en los monocitos (antígeno 1 asociado a la función de linfocitos y antígeno 1 de macrófagos) con sus ligandos endoteliales (molécula de adhesión intercelular [ICAM] -1 y -2 y molécula de adhesión vascular-celular [VCAM] -1) que produce la inmovilización de los monocitos (etapa 3). Después los monocitos sufren dispersión, la cual es dependiente de actina, polarización y migración lateral de la superficie luminal del endotelio (etapa 4). Esta actividad permite a los monocitos buscar sitios que permitan la penetración de la barrera endotelial. A continuación, el monocito rompe y transmigra a través del endotelio (etapa 5) en un proceso conocido como diapedesis (**figura 1**).

Antes solo se conocía la vía básica de este proceso, la ruta paracelular, en la que leucocitos y endotelio cooperan para desarmar las uniones interendoteliales locales para abrir un espacio paracelular. Estudios posteriores han demostrado que existe una segunda vía, denominada ruta transcelular, en la que los monocitos pasan en forma directa a través de las células endoteliales individuales mediante la formación de poros trans-celulares.⁴⁶

La obesidad se caracteriza por aumento de la producción de moléculas de adhesión (selectina-P, selectina-E, ICAM y VCAM), que se manifiesta por mayor masa grasa que se asocia con activación endotelial sistémica acentuándose la diapedesis de los monocitos. Sin embargo, se desconocen los mecanismos precisos de extravasación a través del endotelio vascular del TA. Se ha descrito que los adipocitos humanos maduros liberan factores solubles que aumentan la diapedesis de los monocitos al TA. Este efecto se reprodujo en estudios en los que se administró leptina recombinante humana en dosis supra fisiológicas. Los medios acondicionados para adipocitos también pueden inducir la regulación positiva de la molécula 1 de adhesión celular de las plaquetas/células endoteliales y de la ICAM-1 a partir

de células endoteliales.³ En otro estudio se encontró que las células endoteliales estaban en un estado pro-inflamatorio más acentuado en el TA visceral que en el subcutáneo⁴⁷, lo que sugiere diferencias regionales en la acumulación de macrófagos en el TA.^{45,48}

Macrófagos dentro del tejido adiposo

Plasticidad

Los macrófagos son células versátiles que pueden adoptar funciones especializadas en tejidos particulares. Se adaptan y responden activamente al microambiente local.²⁰ Su increíble plasticidad se refleja en sus diferentes fenotipos. Para comprender la heterogeneidad de estas células y en un esfuerzo para imitar la nomenclatura Th1/Th2 de células T, se creó una clasificación de activación de macrófagos M1/M2 donde ambos puntos son un continuo de estados funcionales.⁴⁹ La estimulación de macrófagos con citoquinas Th1 como interferón-gamma solo, un conjunto de citoquinas (TNF- α y factor de estimulación de colonias de macrófagos de granulocitos) y estímulos bacterianos (LPS) promueve la maduración de macrófagos M1 activados. Estas células se caracterizan por alta secreción de IL-12 e IL-23, elevada producción de intermediarios tóxicos (especies reactivas de oxígeno) y alta capacidad para presentar antígenos. Por el contrario, varias señales (IL-4, IL-13, glucocorticoides y adiponectina) inducen distintas funciones M2 capaces de sincronizar la respuesta inflamatoria y promover la angiogénesis, el remodelado y la reparación tisular. Sin embargo, este término se utilizó de manera confusa. Se han propuesto tres formas en la nomenclatura M2⁵⁰: 1) M2a, inducida por IL4 o IL13 (participa en la muerte o encapsulación de parásitos); 2) M2b, inducida por exposición a inmunocomplejos (participa en inmunorregulación) y 3) M2c, inducido por IL-10 y glucocorticoides (depósitos de matriz y remodelación tisular) (**figura 2**).

También se ha recomendado otra clasificación de los macrófagos dependiendo de sus funciones: defensa del huésped (fenotipo M1 con actividad microbicida), cicatrización de heridas (promovida por IL-4 producidas por células Th2) y regulación inmune (inducida por IL-10 de células T reguladoras).⁵¹

Fenotipos de los macrófagos en el tejido adiposo

La presencia de macrófagos en el TA en la obesidad se describió en 2003.^{19,39} Esas investigaciones presentaron los perfiles de expresión y encontraron que tanto la

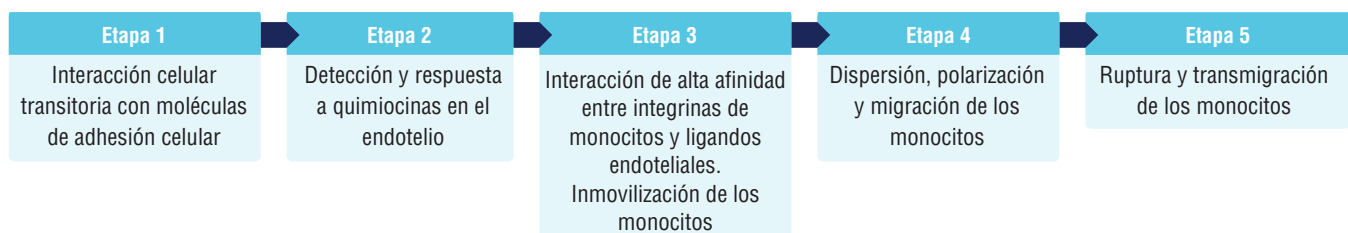


Figura 1. Etapas del proceso de extravasación de los monocitos al tejido adiposo. Fuente: los autores.

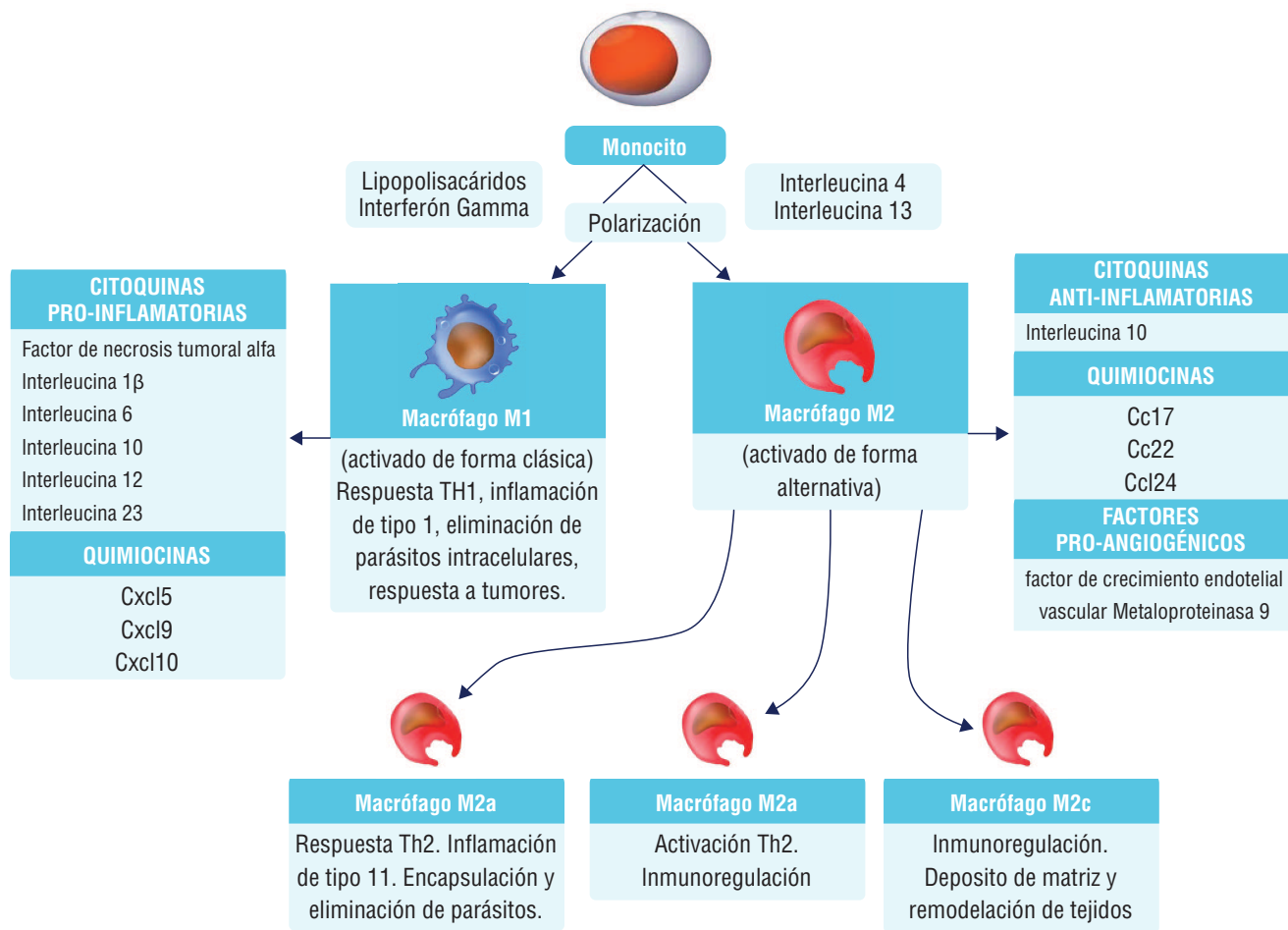


Figura 2. Proceso de diferenciación de los macrófagos tisulares a partir de monocitos. Fuente: los autores.

inflamación como los genes específicos de los macrófagos se incrementaron en modelos de ratones con obesidad genética e inducida por dieta. La masa corporal y el tamaño de los adipocitos parecen ser fuertes predictores del porcentaje de los macrófagos que expresan F4/80 y CD68 en el TA. Se consideró que el contenido de macrófagos oscilaba entre menos de 10% del recuento de núcleos celulares totales en ratones no obesos a más de 50% en los que cursaban con deficiencia de leptina y muy obesos.¹⁹ En el TA de obesos se describieron acúmulos de células F4/80 positivas alrededor de un único adipocito. Estos grupos contenían múltiples vesículas intracitoplasmáticas que acumulaban lípidos, apoyando la actividad fagocítica de los macrófagos.³⁹

El siguiente paso fue determinar qué fenotipo de macrófagos se produce durante la obesidad, usando marcadores de membrana e intracelulares específicos. Se ha demostrado que la obesidad induce cambios fenotípicos en los macrófagos de un estado M2 (antiinflamatorio) a un estado M1 (proinflamatorio).^{52,53} También se identificó una población de células proinflamatorias F4/80+ e integrina CD11c+ incluidas dentro del TA de ratones con obesidad

inducida por dieta. Estas células secretan en forma preferente IL-6 y sintasa inducible de óxido nítrico. Los macrófagos CD11c⁻ de ratones no obesos, conocidos como macrófagos residentes, expresaron la mayoría de los factores anti-inflamatorios.¹ Esto demuestra que los macrófagos tienen propiedades inflamatorias y aumento de la acumulación de lípidos. La proporción de macrófagos residentes M2a que expresan MGL1 se mantuvo estable con la obesidad, mientras que los macrófagos pro-inflamatorios M1 recién seleccionados que expresan CD11c pero no MGL1 se acumulan en el TA.⁵⁴ Otro estudio en ratones con obesidad inducida por la dieta demostró que la obesidad se asociaba con aumento tanto de macrófagos M1 (CD11c⁺CD206⁻) como M2 (CD11c⁻CD206⁺), con cambio de la relación por aumento de los macrófagos M1.⁵⁵ Estas investigaciones sugieren que la obesidad está asociada con acumulación de macrófagos proinflamatorios M1 en el TA, que ocurre en forma paralela a la estabilización o ligero aumento en el número de macrófagos residentes antiinflamatorios M2, que se considera que ayudan a mantener la homeostasis del tejido.

En ratones con macrófagos M2 que carecen del marcador

MGL1 el tráfico hacia los tejidos fue normal, mientras que el número de macrófagos M1 disminuyó de manera drástica. Se conoce que MGL1 se une a la proteína Lewis X, que se expresa en forma específica por el TA de ratones obesos, con concentraciones más altas en estructuras similares a coronas. Por lo tanto, se ha sugerido que la interacción entre MGL1 y la proteína Lewis X proporciona un medio para los precursores de monocitos circulantes MGL1⁺7/4^{alta} de los macrófagos M1 en el tráfico hacia estas estructuras.²⁸ Ese estudio planteó la hipótesis que los subconjuntos de monocitos tienen destinos específicos y se diferencian en macrófagos M1 o M2, independiente del microambiente local.⁵⁶

El modelo “macrófagos M1/M2” en ratones con obesidad inducida por dieta podría ser más complejo de lo propuesto.^{52,53} Se ha demostrado que la dieta alta en grasa no causa la aparición de macrófagos clásicos con polarización M1, sino un patrón mixto de expresión genética similar a M1/M2. Se han identificado tres poblaciones celulares: MGL1⁺CD11c⁻ (células M2a), MGL1⁺CD11c⁺ (células M1) y la nueva población MGL1^{med}/CD11c⁺ con un fenotipo intermedio. Cuando la dieta alta en grasa se prolongó en el tiempo, los macrófagos mostraron cambios globales en la expresión genética con regulación positiva de los marcadores M2 y regulación negativa de los M1. Además, el subgrupo MGL1^{med}/CD11c⁺ mostró propiedades adipogénicas y angiogénicas.⁵⁷ Luego de 20 semanas de alimentación con dieta alta en grasa, se demostró que el tamaño de los macrófagos junto con la muerte de los adipocitos aumentó hasta alcanzar su valor máximo a las 16 semanas, coincidiendo con la máxima expresión de CD11c y genes proinflamatorios.⁵⁸ A la vigésima semana se restableció el número de adipocitos con hiperplasia, junto con la disminución de la muerte de adipocitos y regulación negativa de CD11c. Por lo tanto, la muerte de los adipocitos es un evento progresivo que está vinculado en forma temporal con la selección de macrófagos posterior al cambio de fenotipo de M2 a M1. El retorno al tipo M2 parece ocurrir luego de un periodo extendido de dieta alta en grasa, correspondiendo a una respuesta adaptativa para restaurar la homeostasis del TA.

Varios grupos han estudiado el asunto del fenotipo de los macrófagos en el TA humano. Los análisis de citometría de flujo han demostrado la presencia de una población doblemente positiva de macrófagos CD14⁺CD206⁺, lo cual se correlaciona con el índice de masa corporal. Además de ser positivos para CD206, estos macrófagos expresan CD163 e integrina $\alpha V\beta 5$ y también producen citoquinas antiinflamatorias (IL-10 e IL-1RA), que son características de los macrófagos M2. Sin embargo, estas células también producen grandes cantidades de moléculas proinflamatorias (TNF- α , IL-1b, IL-6, MCP-1 y MIP-1 α) sugiriendo también la presencia de características del fenotipo M1. Por ello los macrófagos expresan marcadores de superficie similares al fenotipo M2, mientras que son

capaces de producir citoquinas proinflamatorias.⁵⁹ También se ha encontrado que los macrófagos CD14⁺CD206⁺ del TA humano tienen propiedades tanto M1 (TNF- α , IL8, MCP-1, ciclooxigenasa-2) como M2 (IL-10, factor de crecimiento y transformante beta).⁶⁰ Otro estudio demostró que el TA en obesos contiene una mayor cantidad de células que expresan CD40⁺, otro marcador proteico de los macrófagos M1. También fue encontrado un mayor número de estas células en los depósitos de grasa visceral comparada con el tejido subcutáneo, sin demostrar modificaciones en el número de células CD206 y CD163 positivas en obesidad severa.⁶¹ Se ha demostrado que los macrófagos del TA se definieron como CD206⁺CD11c⁻ residentes en el parénquima y como células con agregados de células en estructuras similares a coronas con alta expresión de CD11c y baja expresión de CD206 (CD11c⁺CD206^{bajo}). Una caracterización posterior demostró alta expresión de moléculas presentadoras de antígenos CD1c, HLA-DR, molécula co-estimuladora de células T CD86 y altas concentraciones de mediadores proinflamatorios (IL-8 y MIP-1 α).⁵⁸

Confirmando estas observaciones, otra publicación mostró que los macrófagos en estructuras similares a coronas reaccionaban desde el punto de vista inmune con CD86 y CD40 con baja tinción para CD206. Mientras tanto, los macrófagos intersticiales tomaban intensa coloración con CD206 pero leve con CD86. También se coloreaban en forma específica para la molécula de activación de linfocitos (SLAM o CD150), un marcador de la subclase de macrófagos M2c que participa en la cicatrización de heridas. Se realizó el recuento de macrófagos del TA y casi 60% de macrófagos no cerebrales marcaron tanto para CD86 como CD206 en no obesos, mientras que en los obesos había tendencia a un mayor número de macrófagos CD206 positivos, lo que sugiere un cambio del fenotipo M1/M2 al fenotipo M2 con el aumento de la obesidad.⁶²

Estas observaciones sugieren que los macrófagos acumulados en el TA tienen un fenotipo complejo. Los fenotipos de macrófagos M1/M2 pueden ser consecuencia de la incapacidad de diferenciar cada subgrupo de células residentes e inflamatorias. Además, es posible que el uso de la nomenclatura simplificada de los macrófagos M1/M2 no pueda adaptarse a la variación del desarrollo del TA, que es un proceso en evolución. Se desconoce si esta combinación de fenotipos descritos en obesos pudiese ser parte de la repolarización de macrófagos M2 residentes a tipo M1. Se ha propuesto la posibilidad de este cambio fenotípico durante el curso del desarrollo de lesiones ateroscleróticas en estudios animales.⁶³ De esta manera la incorporación de los macrófagos M1 como se describe en el experimento de ratones PKH26 podría no ser relevante en la obesidad humana.

Macrófagos y obesidad en humanos

Como ya se ha descrito, los potenciales inductores que desencadenan la acumulación de macrófagos en el TA son numerosos, pero una vez esto ocurre el fenotipo y el papel

funcional aún son poco conocidos. Un aspecto relevante es si la acumulación de macrófagos en obesos pudiese tener algún papel potencialmente benéfico. Una de las hipótesis propuestas es que los macrófagos M1 infiltran el TA para limitar la expansión de los adipocitos. Los ratones que carecen de CCR2 muestran menor cantidad de macrófagos y escasa inflamación sistémica, mientras aumentan de peso.^{52,53} En experimentos con células en cultivo, los preadipocitos humanos presentan alteración de la adipogénesis y aumento de depósitos de matriz extracelular en presencia de medios acondicionados con macrófagos derivados de monocitos activados con LPS o macrófagos aislados en el TA.⁶⁴ Por tanto, la inhibición de la adipogénesis combinada con el fenotipo profibrótico de los preadipocitos refuerza la hipótesis de que los macrófagos proinflamatorios intentan limitar la hipertrofia de los adipocitos. Sin embargo, otro escenario sugiere que los macrófagos apoyan el crecimiento y la angiogénesis secretando factores proangiogénicos como el factor de crecimiento derivado de plaquetas producido por los macrófagos M2.^{65,66} Por último, la función principal de los macrófagos es la fagocitosis de restos necróticos de adipocitos muertos y metabolizar los ácidos grasos que se producen para evitar la lipotoxicidad. Se ha demostrado que el aumento de la capacidad de almacenamiento de lípidos dentro de los macrófagos es secundario a la sobreexpresión de la enzima diacilglicerol O-aciltransferasa 1.⁶⁷ Así, los macrófagos podrían asegurar la homeostasis y remodelación del TA en la obesidad.

CONCLUSIÓN

La inflamación del TA y la infiltración por macrófagos son características bien establecidas de la obesidad. Sin embargo, las consecuencias fisiopatológicas aún no se han definido con claridad. Se debe determinar si los macrófagos ejercen un papel benéfico o perjudicial. En condiciones normales los macrófagos M2 pueden contribuir a mantener la homeostasis del TA. El papel de la obesidad, asociada con exceso de nutrientes o hipertrofia de los adipocitos, podría considerarse una respuesta adaptativa inducida por estrés tisular o alteraciones de la función y puede ser un punto intermedio entre los estados basal e inflamatorio. En este contexto, la inclusión de macrófagos (M1 y M2) podría ser parte de los mecanismos adaptativos dirigidos a restaurar la funcionalidad tisular y la homeostasis. Pero la posibilidad de si la inflamación del TA pudiese ser un objetivo terapéutico adecuado en la obesidad sigue en debate.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no presentan ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Antonelli M, Kushner I. It's time to redefine inflammation. *FASEB J*. 2017;31(5):1787-1791. <https://doi.org/10.1096/fj.201601326R>.
2. Kochumon S, Al Madhoun A, Al-Rashed F, Thomas R, Sindhu S, Al-Ozairi E, Al-Mulla F, Ahmad R. Elevated adipose tissue associated IL-2 expression in obesity correlates with metabolic inflammation and insulin resistance. *Sci Rep*. 2020;10(1):16364. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73347-y>.
3. Klein-Wieringa IR, Andersen SN, Kwekkeboom JC, Giera M, de Lange-Brokaar BJ, van Osch GJ, Zuurmond AM, Stojanovic-Susulic V, Nelissen RG, Pijl H, Huizinga TW, Kloppenburg M, Toes RE, Ioan-Facsinay A. Adipocytes modulate the phenotype of human macrophages through secreted lipids. *J Immunol*. 2013;191(3):1356-63. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203074>.
4. Yvan-Charvet L, Ivanov S. Metabolic Reprogramming of Macrophages in Atherosclerosis: Is It All about Cholesterol? *J Lipid Atheroscler*. 2020;9(2):231-242. <https://doi.org/10.12997/jla.2020.9.2.231>.
5. Johnson JL, Ramadass M, He J, Brown SJ, Zhang J, Abgaryan L, Biris N, Gavathiotis E, Rosen H, Catz SD. Identification of Neutrophil Exocytosis Inhibitors (Nexinhibs), Small Molecule Inhibitors of Neutrophil Exocytosis and Inflammation: Druggability of the small GTPase Rab27a. *J Biol Chem*. 2016;291(50):25965-25982. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.741884>.
6. Divoux A, Moutel S, Poitou C, Lacasa D, Veyrie N, Aissat A, Arock M, Guerre-Millo M, Clément K. Mast cells in human adipose tissue: link with morbid obesity, inflammatory status, and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):E1677-85. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1532>.
7. Antony A, Lian Z, Perrard XD, Perrard J, Liu H, Cox AR, Saha P, Hennighausen L, Hartig SM, Ballantyne CM, Wu H. Deficiency of Stat1 in CD11c+ Cells Alters Adipose Tissue Inflammation and Improves Metabolic Dysfunctions in Mice Fed a High-Fat Diet. *Diabetes*. 2021;70(3):720-732. <https://doi.org/10.2337/db20-0634>.
8. Ryan VH, German AJ, Wood IS, Hunter L, Morris P, Trayhurn P. Adipokine expression and secretion by canine adipocytes: stimulation of inflammatory adipokine production by LPS and TNFalpha. *Pflugers Arch*. 2010;460(3):603-16. <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0845-x>.
9. Yarur AJ, Quintero MA, Jain A, Czul F, Barkin JS, Abreu MT. Serum Amyloid A as a Surrogate Marker for Mucosal and Histologic Inflammation in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(1):158-164. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000991>.
10. Han CY, Tang C, Guevara ME, Wei H, Wietecha T, Shao B, Subramanian S, Omer M, Wang S, O'Brien KD, Marcovina SM, Wight TN, Vaisar T, de Beer MC, de Beer FC, Osborne WR, Elkon KB, Chait A. Serum amyloid A impairs the antiinflammatory properties of HDL. *J Clin Invest*. 2016;126(1):266-81. <https://doi.org/10.1172/JCI83475>.

11. Eguchi A, Feldstein AE. Adipocyte cell death, fatty liver disease and associated metabolic disorders. *Dig Dis.* 2014;32(5):579-85. <https://doi.org/10.1159/000360509>.
12. Rocha DM, Caldas AP, Oliveira LL, Bressan J, Hermsdorff HH. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response. *Atherosclerosis.* 2016;244:211-5. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.015>.
13. Davis JE, Braucher DR, Walker-Daniels J, Spurlock ME. Absence of Tlr2 protects against high-fat diet-induced inflammation and results in greater insulin-stimulated glucose transport in cultured adipocytes. *J Nutr Biochem.* 2011;22(2):136-41. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.12.008>.
14. Rizk NM, Fadel A, AlShammari W, Younes N, Bashah M. The Immunophenotyping Changes of Peripheral CD4+ T Lymphocytes and Inflammatory Markers of Class III Obesity Subjects After Laparoscopic Gastric Sleeve Surgery - A Follow-Up Study. *J Inflamm Res.* 2021;14:1743-1757. <https://doi.org/10.2147/JIR.S282189>.
15. Wu G, Lee YY, Gulla EM, Potter A, Kitzmiller J, Ruben MD, Salomonis N, Whitsett JA, Francey LJ, Hogenesch JB, Smith DF. Short-term exposure to intermittent hypoxia leads to changes in gene expression seen in chronic pulmonary disease. *Elife.* 2021;10:e63003. <https://doi.org/10.7554/eLife.63003>.
16. Gaber T, Strehl C, Buttgeret F. Metabolic regulation of inflammation. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(5):267-279. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.37>.
17. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(12):826-37. <https://doi.org/10.1038/nri2873>.
18. Rio MC, Dali-Youcef N, Tomasetto C. Local adipocyte cancer cell paracrine loop: can "sick fat" be more detrimental? *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2015;21(1):43-56. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2014-0044>.
19. Kalafati M, Lenz M, Ertaylan G, Arts ICW, Evelo CT, van Greevenbroek MMJ, Blaak EE, Adriaens M, Kutmon M. Assessing the Contribution of Relative Macrophage Frequencies to Subcutaneous Adipose Tissue. *Front Nutr.* 2021;8:675935. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.675935>.
20. Kurotaki D, Sasaki H, Tamura T. Transcriptional control of monocyte and macrophage development. *Int Immunol.* 2017;29(3):97-107. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxx016>.
21. Jin C, Henao-Mejia J, Flavell RA. Innate immune receptors: key regulators of metabolic disease progression. *Cell Metab.* 2013;17(6):873-882. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.05.011>.
22. Tapp LD, Shantsila E, Wrigley BJ, Pamukcu B, Lip GY. The CD14+CD16+ monocyte subset and monocyte-platelet interactions in patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1231-41. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04603.x>.
23. Metcalf TU, Wilkinson PA, Cameron MJ, Ghneim K, Chiang C, Wertheimer AM, Hiscott JB, Nikolich-Zugich J, Haddad EK. Human Monocyte Subsets Are Transcriptionally and Functionally Altered in Aging in Response to Pattern Recognition Receptor Agonists. *J Immunol.* 2017;199(4):1405-1417. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700148>.
24. Phillips CL, Grayson BE. The immune remodel: Weight loss-mediated inflammatory changes to obesity. *Exp Biol Med (Maywood).* 2020;245(2):109-121. <https://doi.org/10.1177/1535370219900185>.
25. Rogacev KS, Ulrich C, Blömer L, Hornof F, Oster K, Ziegelin M, Cremers B, Grenner Y, Geisel J, Schlitt A, Köhler H, Fliser D, Girndt M, Heine GH. Monocyte heterogeneity in obesity and subclinical atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2010;31(3):369-76. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp308>.
26. He L, He M, Lv X, Pu D, Su P, Liu Z. NF-kappaB binding activity and pro-inflammatory cytokines expression correlate with body mass index but not glycosylated hemoglobin in Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;90(1):73-80. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.06.016>.
27. Bastarrachea RA, López-Alvarenga JC, Bolado-García VE, Téllez-Mendoza J, Laviada-Molina H, Comuzzie AG. Macrófagos, inflamación, tejido adiposo, obesidad y resistencia a la insulina. *Gac Med Mex.* 2007;143(6):505-12.
28. Spite M, Hellmann J, Tang Y, Mathis SP, Kosuri M, Bhatnagar A, Jala VR, Haribabu B. Deficiency of the leukotriene B4 receptor, BLT-1, protects against systemic insulin resistance in diet-induced obesity. *J Immunol.* 2011;187(4):1942-9. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100196>.
29. Crane MJ, Hokeness-Antonelli KL, Salazar-Mather TP. Regulation of inflammatory monocyte/macrophage recruitment from the bone marrow during murine cytomegalovirus infection: role for type I interferons in localized induction of CCR2 ligands. *J Immunol.* 2009;183(4):2810-7. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900205>.
30. Fink LN, Costford SR, Lee YS, Jensen TE, Bilan PJ, Oberbach A, Blüher M, Olefsky JM, Sams A, Klip A. Pro-inflammatory macrophages increase in skeletal muscle of high fat-fed mice and correlate with metabolic risk markers in humans. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(3):747-57. <https://doi.org/10.1002/oby.20615>.
31. Yu R, Kim CS, Kwon BS, Kawada T. Mesenteric adipose tissue-derived monocyte chemoattractant protein-1 plays a crucial role in adipose tissue macrophage migration and activation in obese mice. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(8):1353-62. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.153>.
32. Kamei N, Tobe K, Suzuki R, Ohsugi M, Watanabe T, Kubota N, Ohtsuka-Kawatari N, Kumagai K, Sakamoto K, Kobayashi M, Yamauchi T, Ueki K, Oishi Y, Nishimura S, Manabe I, Hashimoto H, Ohnishi Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Nagai R, Kadowaki T. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J Biol Chem.* 2006;281(36):26602-14. <https://doi.org/10.1074/jbc.M601284200>.

33. Kang JH, Goto T, Han IS, Kawada T, Kim YM, Yu R. Dietary capsaicin reduces obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis in obese mice fed a high-fat diet. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(4):780-7. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.301>.
34. Dommel S, Blüher M. Does C-C Motif Chemokine Ligand 2 (CCL2) Link Obesity to a Pro-Inflammatory State? *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1500. <https://doi.org/10.3390/ijms22031500>.
35. Chen A, Mumick S, Zhang C, Lamb J, Dai H, Weingarh D, Mudgett J, Chen H, MacNeil DJ, Reitman ML, Qian S. Diet induction of monocyte chemoattractant protein-1 and its impact on obesity. *Obes Res*. 2005;13(8):1311-20. <https://doi.org/10.1038/oby.2005.159>.
36. Kirk EA, Sagawa ZK, McDonald TO, O'Brien KD, Heinecke JW. Monocyte chemoattractant protein deficiency fails to restrain macrophage infiltration into adipose tissue [corrected]. *Diabetes*. 2008;57(5):1254-61. <https://doi.org/10.2337/db07-1061>.
37. Nakatsuji H, Kishida K, Sekimoto R, Komura N, Kihara S, Funahashi T, Shimomura I. Accumulation of adiponectin in inflamed adipose tissues of obese mice. *Metabolism*. 2014;63(4):542-53. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.12.012>.
38. Thomas AP, Dunn TN, Oort PJ, Grino M, Adams SH. Inflammatory phenotyping identifies CD11d as a gene markedly induced in white adipose tissue in obese rodents and women. *J Nutr*. 2011;141(6):1172-80. <https://doi.org/10.3945/jn.110.127068>.
39. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17(1):4-12.
40. Surmi BK, Webb CD, Ristau AC, Hasty AH. Absence of macrophage inflammatory protein-1{alpha} does not impact macrophage accumulation in adipose tissue of diet-induced obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;299(3):E437-45. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00050.2010>.
41. Hara T, Nakayama Y. CXCL14 and insulin action. *Vitam Horm*. 2009;80:107-23. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(08\)00605-5](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(08)00605-5).
42. Huber J, Kiefer FW, Zeyda M, Ludvik B, Silberhumer GR, Prager G, Zlabinger GJ, Stulnig TM. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3215-21. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2630>.
43. Ilhan N, Susam S, Canpolat O, Belhan O. The emerging role of leptin, Adiponectin and Visfatin in Ischemic/Hemorrhagic stroke. *Br J Neurosurg*. 2019;33(5):504-507. <https://doi.org/10.1080/02688697.2019.1578862>.
44. Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):2282-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1696>.
45. Walker GE, Marzullo P, Prodam F, Bona G, Di Blasio AM. Obesity modifies expression profiles of metabolic markers in superficial and deep subcutaneous abdominal adipose tissue depots. *Endocrine*. 2014;46(1):99-106. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0040-x>.
46. Chistiakov DA, Grechko AV, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Orekhov AN. The role of monocytois and neutrophilia in atherosclerosis. *J Cell Mol Med*. 2018;22(3):1366-1382. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13462>.
47. Pereira S, Teixeira L, Aguilar E, Oliveira M, Savassi-Rocha A, Pelaez JN, Capettini L, Diniz MT, Ferreira A, Alvarez-Leite J. Modulation of adipose tissue inflammation by FOXP3+ Treg cells, IL-10, and TGF-β in metabolically healthy class III obese individuals. *Nutrition*. 2014;30(7-8):784-90. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.11.023>.
48. Divoux A, Tordjman J, Lacasa D, Veyrie N, Hugol D, Aissat A, Basdevant A, Guerre-Millo M, Poitou C, Zucker JD, Bedossa P, Clément K. Fibrosis in human adipose tissue: composition, distribution, and link with lipid metabolism and fat mass loss. *Diabetes*. 2010;59(11):2817-25. <https://doi.org/10.2337/db10-0585>.
49. Park HR, Jo SK, Jung U. Ionizing Radiation Promotes Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Lung Epithelial Cells by TGF-β-producing M2 Macrophages. *In Vivo*. 2019;33(6):1773-1784. <https://doi.org/10.21873/invivo.11668>.
50. Komohara Y, Fujiwara Y, Ohnishi K, Shiraiishi D, Takeya M. Contribution of Macrophage Polarization to Metabolic Diseases. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(1):10-7. <https://doi.org/10.5551/jat.32359>.
51. Guillems M, Thierry GR, Bonnarde J, Bajenoff M. Establishment and Maintenance of the Macrophage Niche. *Immunity*. 2020;52(3):434-451. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.02.015>.
52. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007;117(1):175-84. <https://doi.org/10.1172/JCI29881>.
53. Lumeng CN, Deyoung SM, Bodzin JL, Saltiel AR. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. *Diabetes*. 2007;56(1):16-23. <https://doi.org/10.2337/db06-1076>.
54. Lumeng CN, DelProposto JB, Westcott DJ, Saltiel AR. Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes. *Diabetes*. 2008;57(12):3239-46. <https://doi.org/10.2337/db08-0872>.
55. Kawanishi N, Yano H, Yokogawa Y, Suzuki K. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. *Exerc Immunol Rev*. 2010;16:105-18.
56. Amengual J, Barrett TJ. Monocytes and macrophages in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30(5):401-408. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000634>.

57. Shaul ME, Bennett G, Strissel KJ, Greenberg AS, Obin MS. Dynamic, M2-like remodeling phenotypes of CD11c+ adipose tissue macrophages during high-fat diet--induced obesity in mice. *Diabetes*. 2010;59(5):1171-81. <https://doi.org/10.2337/db09-1402>.
58. Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, Perfield JW 2nd, DeFuria J, Jick Z, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes*. 2007;56(12):2910-8. <https://doi.org/10.2337/db07-0767>.
59. Zeyda M, Farmer D, Todoric J, Aszmann O, Speiser M, Györi G, Zlabinger GJ, Stulnig TM. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(9):1420-8. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803632>.
60. Bourlier V, Zakaroff-Girard A, Miranville A, De Barros S, Maumus M, Sengenès C, Galitzky J, Lafontan M, Karpe F, Frayn KN, Bouloumié A. Remodeling phenotype of human subcutaneous adipose tissue macrophages. *Circulation*. 2008;117(6):806-15. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.724096>.
61. Aron-Wisniewsky J, Tordjman J, Poitou C, Darakhshan F, Hugol D, Basdevant A, Aissat A, Guerre-Millo M, Clément K. Human adipose tissue macrophages: m1 and m2 cell surface markers in subcutaneous and omental depots and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4619-23. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0925>.
62. Spencer M, Yao-Borengasser A, Unal R, Rasouli N, Gurley CM, Zhu B, Peterson CA, Kern PA. Adipose tissue macrophages in insulin-resistant subjects are associated with collagen VI and fibrosis and demonstrate alternative activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;299(6):E1016-27. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00329.2010>.
63. Khallou-Laschet J, Varthaman A, Fornasa G, Compain C, Gaston AT, Clement M, Dussiot M, Levillain O, Graff-Dubois S, Nicoletti A, Caligiuri G. Macrophage plasticity in experimental atherosclerosis. *PLoS One*. 2010;5(1):e8852. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008852>.
64. Molgat AS, Gagnon A, Foster C, Sorisky A. The activation state of macrophages alters their ability to suppress preadipocyte apoptosis. *J Endocrinol*. 2012;214(1):21-9. <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0114>.
65. Elieh Ali Komi D, Shafaghat F, Christian M. Crosstalk Between Mast Cells and Adipocytes in Physiologic and Pathologic Conditions. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58(3):388-400. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08785-7>.
66. Rhee I. Diverse macrophages polarization in tumor microenvironment. *Arch Pharm Res*. 2016;39(11):1588-1596. <https://doi.org/10.1007/s12272-016-0820-y>.
67. Koliwad SK, Streeper RS, Monetti M, Cornelissen I, Chan L, Terayama K, Naylor S, Rao M, Hubbard B, Farese RV Jr. DGAT1-dependent triacylglycerol storage by macrophages protects mice from diet-induced insulin resistance and inflammation. *J Clin Invest*. 2010;120(3):756-67. <https://doi.org/10.1172/JCI36066>.

