

脂肪细胞特性及其在肥胖相关炎症中的作用

陈丝丝 李媛 徐可叶 李燕 李明才*

(宁波大学医学院免疫学研究室, 宁波 315211)

摘要 在肥胖症中, 脂肪组织中低度慢性炎症的积累可导致脂肪组织功能障碍和全身能量代谢失衡。低度全身炎症可能与一些代谢紊乱或心血管疾病和其他慢性疾病的恶化有关。脂肪细胞具有复杂的生物学特性, 能够选择性地激活不同的代谢途径以响应环境刺激。研究表明, 脂肪细胞在适当的刺激下可以容易地分化和去分化, 从而根据代谢需要将自身转化成不同的表型。虽然其潜在的机制尚未完全明了, 但脂肪细胞大小的增加和在过量喂养下不能储存甘油三酯对代谢功能失调至关重要, 并表现为以炎症和凋亡途径激活及促炎脂肪因子分泌为特征。在肥胖症中, 脂肪因子分泌的改变、脂肪细胞失衡和脂肪酸释放到循环系统中, 有助于维持免疫细胞的激活和浸润到组织器官。最近研究发现, 脂肪细胞还参与调节与肥胖炎症相关的巨噬细胞、中性粒细胞和调节性T细胞等免疫细胞的活性。了解脂肪细胞调节途径和去分化过程可能有助于研究抑制肥胖相关炎症和相关代谢紊乱的新策略。

关键词 脂肪细胞; 脂肪因子; 炎症; 脂肪分泌; 肥胖

Characteristics of Adipocytes and Their Role in Obesity-Related Inflammation

Chen Sisi, Li Yuan, Xu Keye, Li Yan, Li Mingcai*

(Department of Immunology, Medical School of Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract In obesity, the accumulation of low-grade chronic inflammation in adipose tissue can lead to dysfunction of adipose tissue and imbalance of energy metabolism in the whole body. Low-grade systemic inflammation may be associated with several metabolic disorders or worsening of cardiovascular disease and other chronic diseases. Adipocytes have complex biological characteristics, which can selectively activate different metabolic pathways to respond to environmental stimuli. It has been demonstrated that adipocytes can easily differentiate and dedifferentiate under appropriate stimulation, thus converting themselves into different phenotypes according to metabolic needs. Although the underlying mechanism is not yet fully understood, the increase in adipocyte size and the inability to store triglycerides under overfeeding seem to be crucial for metabolic dysfunction, characterized by activation of inflammatory and apoptotic pathways and secretion of pro-inflammatory adipokines. In obesity, changes in adipokines secretion, as well as adipocyte imbalance and fatty acid release into the circulation, contribute to maintain the activation of immune cells and their infiltration into regulatory organs. Recent studies found that adipocytes also regulate the activity of immune cells such as macrophages, neutrophils

收稿日期: 2018-12-04 接受日期: 2019-01-16

浙江省自然科学基金(批准号: LY17H010001、LY18H010003)、浙江省公益技术应用研究项目(批准号: 2016C37139)和宁波市自然科学基金(批准号: 2017A610248、2017A610249)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0574-87609893, E-mail: mingcaili@126.com

Received: December 4, 2018 Accepted: January 16, 2019

This work was supported by the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (Grant No. LY17H010001, LY18H010003), Public Welfare Technology Application Project of Zhejiang Province (Grant No. 2016C37139) and the Natural Science Foundation of Ningbo (Grant No. 2017A610248, 2017A610249)

*Corresponding author. Tel: +86-574-87609893, E-mail: mingcaili@126.com

网络出版时间: 2019-06-13 18:11:43

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190613.1811.038.html>

and regulatory T cells associated with obesity inflammation. Understanding adipocyte regulatory pathways and dedifferentiation processes may be useful in developing new strategies to suppress obesity-related inflammation and related metabolic disorders.

Keywords adipocytes; adipokines; inflammation; liposecretion; obesity

肥胖和超重经常伴随低级别的慢性炎症,以全身性的炎症标志物增加为标志^[1]。低级别的慢性炎症和非特异性免疫系统的激活有助于代谢疾病和心血管疾病等肥胖相关疾病的病理发展。有证据表明,以肥胖为特征的低度慢性炎症是癌症易发的主要因素之一^[2]。内脏脂肪的增加,与癌症发病率的增加有关,例如肥胖患者(BMI>30 kg/m²)患结肠癌的风险增加,且预后不好,复发几率高^[2]。炎症性肠病和肥胖的发生和发展也有关,肥胖患者中免疫系统的异常激活可能与代谢疾病的发生及恶化有关。

脂肪组织不仅可以储存能量,还有调节内分泌的功能^[3]。脂肪组织中的免疫细胞在维持组织内稳态方面起着很重要的作用^[4],免疫细胞的失衡是导致肥胖相关的局部和全身性炎症的关键^[2]。过多脂肪的积累会导致脂肪组织功能失衡以及免疫细胞数量、分布和极化发生变化^[5]。有趣的是,不仅在增重和脂肪积累过程中可观察到脂肪组织炎症,而且在短期热量限制或减肥手术导致体重减轻的过程中也能观察到脂肪组织炎症^[6]。脂肪细胞通常被认为是终末分化的细胞,然而最近研究表明,在某些情况下,成熟的脂肪细胞可以可逆地改变它们的表型^[7]。白色脂肪细胞在生理刺激下能直接转分化为不同生理特征的另一个完全不同的表型^[8]。白色脂肪组织在冷暴露、慢性耐力运动或 β 3-肾上腺素刺激下能发生“褐变”,经历褐变的白色脂肪组织在形态学上类似于棕色脂肪细胞,表达解偶联蛋白1^[9]。白色脂肪细胞的高可塑性已在体内外得到证实^[10-12]。例如已证明了乳腺脂肪细胞在泌乳期间去分化为前脂肪细胞样前体,并且在断奶时有再分化的新能力^[7]。

本综述的目的是描述分离的成熟脂肪细胞和脂肪组织的功能特性,通过分泌脂肪因子和趋化因子来发挥它们的促炎作用。讨论肥胖、慢性炎症和代谢紊乱之间的关系,重点介绍脂肪组织和免疫细胞之间的相互作用。此外,阐述脂肪细胞的形态学、分子及功能特性,并且主要聚焦于脂肪分泌过程前后的免疫调节功能的改变,为寻找代谢疾病的潜在治疗方案提供新思路。

1 成熟脂肪细胞的形态学特征

人体脂肪细胞分为棕色脂肪细胞和白色脂肪细胞。棕色脂肪细胞由多腔脂肪细胞组成,其有大量线粒体,表达大量的解偶联蛋白1,负责该组织的产热活性;白色脂肪细胞则负责储存脂肪。白色脂肪细胞是球形细胞,含有由甘油三酯组成的大脂质液滴,占细胞体积90%以上。它的细胞质中包含着通常被大的脂质液滴挤压的细胞核、发育不全的高尔基体、短而孤立扁平囊组成的粗内质网和溶酶体^[13]。白色脂肪细胞的大小是可以变化的,主要取决于储存在细胞中脂滴的大小。

从分子层面看,脂肪形成是由来源于脂肪干细胞的脂肪向含有脂肪细胞的成熟脂质的发展过程。脂肪形成受许多转录调节因子的严格调控,如CCAT/C/EBP- α 和C/EBP- β 在早期分化过程中起作用。这些转录调节因子诱导特异性的脂肪细胞表型的基因表达^[14-16]。有报道指出,在肥胖患者的脂肪组织活检过程中也发现了脂肪分泌的机制^[8]。

虽然我们对成熟脂肪细胞的多能性特征了解很少,但有关脂肪分泌后细胞群体(通常指去分化脂肪细胞)的很多信息是可获得的。因为脂肪组织丰富,并且在各年龄段人群中都容易获取。在适当的培养条件下,去分化脂肪细胞可以转化为完全分化的细胞,如体内和体外的脂肪细胞、体外的软骨细胞和骨骼肌细胞。特别是去分化脂肪细胞可能适用于骨组织工程治疗、细胞疗法以及用于治疗中枢神经系统疾病^[17-18]。总之,去分化细胞具有重编程细胞的分子特征,具有与干细胞相似的特征,有能力分化成多种细胞系。

2 成熟脂肪细胞的分子特征

细胞的去分化过程可以理解为细胞回到未分化状态,这是成熟脂肪细胞形态、分子和功能变化的表现。新近研究数据显示,人体脂肪生成与基因组片段广泛的DNA甲基变化有关^[14]。脂肪细胞与脂肪干细胞相比,表达下降和甲基化升高的基因在细胞周期过程中大大增加^[14]。此外,在体外刺激下,多

能干细胞转化为成熟的脂肪细胞过程中, 会发生很大的表观遗传和转录组重组。多能干细胞分化为成熟的脂肪细胞主要与DNA甲基化增加有关, 并占有甲基化变化的88%^[14]。

除了细胞表观遗传重组外, 还发现了脂肪分泌过程和脂肪细胞功能性相关的分子途径。与细胞增殖有关的基因在成熟脂肪细胞中下调, 而在脂肪分泌后的细胞中上调。特别是Sox2下降(如PPAR γ 及其靶蛋白PTEN和FOXO1), 提示AKT通路在促进细胞生长和增殖的过程中起重要作用^[8]。这些在成熟脂肪细胞中的初步数据表明, Sox2在维持细胞的分化状态、调节PPAR γ 和PTEN方面起重要的作用^[19-20]。总之, 研究结果显示脂肪组织微环境可以调节与脂肪细胞脂质分泌有关的分子通路。

3 脂肪细胞功能紊乱触发肥胖相关炎症

肥胖患者炎症的触发机制尚不清楚。持续的营养过剩导致细胞内氧化应激, 然后导致不同组织中炎症标志物的表达增加^[21]。持续过量进食会造成脂肪细胞细胞质内甘油三酯的大量积累, 导致脂肪细胞数量的增加和随后的细胞肥大。研究发现, SWELL1可作为脂肪细胞大小的一个标志分子, 它能调节脂肪细胞生长、胰岛素敏感性和葡萄糖耐受^[22]。Spexin是一种参与能量代谢调控的新肽, Spexin能抑制脂肪生成并下调前脂肪生成因子如PPAR γ 、C/EBP α 、C/EBP β 和FABP4的表达, 通过增加激素敏感性脂肪酶的磷酸化来刺激脂肪分解, 还能抑制人脂肪细胞中的脂肪生成和葡萄糖摄取^[23]。脂肪细胞的大小有一个阈值, 一旦储存的脂质超过这一阈值, 细胞内就开始发生改变, 将严重影响其功能并导致细胞功能紊乱甚至死亡^[24]。功能紊乱和受损的肥大脂肪细胞产生大量异常的脂肪因子和趋化因子, 招募局部和循环中的巨噬细胞^[25]。招募的巨噬细胞吞噬凋亡和死亡的脂肪细胞, 形成所谓的“冠状结构”, 这是炎症和病理性脂肪组织的典型标志^[26]。

尽管脂肪组织功能障碍的机制复杂, 但都是促炎细胞因子和趋化因子的分泌、免疫细胞浸润、衰老细胞的积累以及衰老相关分泌表型增加的结果^[27]。最近发现, 肥胖或超重引起的脂肪组织功能紊乱与发生在单个脂肪细胞(尤其是内脏脂肪)中的脂肪分解和脂肪生成有关。研究发现, 核因子红细胞2相关因子1(nuclear factor erythroid 2-related fac-

tor 1, NFE2L1)缺乏可能干扰脂肪细胞中脂肪分解基因的表达, 导致脂肪细胞肥大、炎症、细胞凋亡和胰岛素抵抗^[28]。特定脂肪酸对新陈代谢的正调节很重要, 脂肪酸本身也能够直接激活免疫细胞或通过脂肪细胞和炎症细胞中的Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)和其他受体相互作用, 促进促炎性介质的产生^[29]。TLR4的激活主要通过ERK和NF- κ B通路, 启动促炎的级联反应, 诱导非特异性免疫中的各种细胞中细胞因子的表达, 包括IL-6和MCP-1^[30]。这种代谢环境会导致过多的脂肪酸释放到循环系统中, 从而在脂肪组织细胞以及肝脏等器官中激活TLR4级联反应, 进而调节全身代谢^[31]。因此, 肥胖症中的低级别炎症很可能是通过激活驻留脂肪组织细胞和全身性免疫细胞释放过量的脂肪酸来持续维持。

4 脂肪细胞产生的炎症相关脂肪因子

脂肪细胞产生大量的脂肪因子, 调节与代谢调控相关的多种生理作用。肥胖症患者体内中表现出更高水平的血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和IL-6, 这些促炎细胞因子刺激脂肪组织炎症的发生^[32]。肥胖患者脂肪组织能激活CD8⁺T细胞, 进而促进该组织中巨噬细胞的招募和激活。数据显示, 被成熟脂肪细胞激活的淋巴细胞中瘦素受体有高水平表达, 而脂联素受体低水平表达。瘦素是一种促炎脂肪因子, 在内皮细胞的重构与调节、细胞生存和大量细胞因子的产生中发挥着重要作用^[33]。在细胞缺氧时, 可通过缺氧诱导因子诱导人脂肪细胞中瘦素基因的表达^[34]。相反, 脂联素对体内能量平衡、葡萄糖和脂质代谢有调节作用。它具有抗炎特性, 能下调多种促炎免疫介质的表达和释放^[35]; 而TNF- α 和IL-6对脂联素的表达和分泌也有抑制作用。瘦素直接作用于巨噬细胞, 增加其吞噬活性, 促进促炎细胞因子的产生, 也对T细胞、单核细胞、中性粒细胞和内皮细胞产生影响。

抵抗素是另一种来源于脂肪细胞的介质, 具有促炎特性, 肥胖患者中抵抗素含量明显高于瘦子。抵抗素可能通过抑制PPAR γ 而激活NF- κ B介导的途径诱导牛肺泡巨噬细胞产生IL-1 β 和TNF- α 等促炎细胞因子^[36]。另外, 促炎细胞因子能上调内脂素, 在炎症条件下可能在局部或全身性炎症的发展中起着一

定的作用,内脂素通过与胰岛素受体-1结合而发挥胰岛素样作用,具有降血糖效果^[37]。网膜素是内脏脂肪分泌的一种肽,与内脂素类似的是,它有利于葡萄糖的摄取,作为胰岛素增敏剂,具有类似胰岛素的特性。有研究证明,内脂素-1下调小分子RNA-27a(mir-27a)的表达,随后抑制氧化应激和炎症反应^[38]。心肌营养素-1已经被确认来源于脂肪组织,它是一种能够激活脂肪细胞中主要信号通路和代谢途径的细胞因子,研究发现,它的基因表达水平在饮食诱导的肥胖小鼠白色脂肪组织中下调^[39]。如前所述,随着脂肪细胞体积的增大,脂肪细胞中促炎介质(瘦素、IL-6、IL-8、MCP-1等)的分泌量会增加,同时抗炎或胰岛素敏感因子如脂联素和IL-10分泌会减少。最近研究表明,包括颗粒蛋白前体、趋化素、视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein 4, RBP4)等其他脂肪因子可能作为趋化分子,启动或维持脂肪组织炎症。成熟脂肪细胞与淋巴细胞共培养的形态学观察发现,脂肪细胞具有趋化作用。脂肪细胞分泌的潜在趋化因子,决定了随后脂肪细胞与淋巴细胞之间的联系^[11]。

5 脂肪细胞对脂肪组织中免疫细胞活性的调节

脂肪组织中各种固有和适应性免疫细胞与脂肪组织炎症和胰岛素抵抗的调节有关^[40]。然而,不同免疫细胞启动和维持脂肪组织炎症的机制尚不清楚。免疫细胞按来源一般可分为两类:髓系和淋巴系。髓系包括巨噬细胞、树突细胞、肥大细胞和粒细胞;淋巴系包括T淋巴细胞和B淋巴细胞、自然杀伤细胞和自然杀伤T细胞。

巨噬细胞是脂肪组织中最丰富的免疫细胞类型,在组织稳态中起关键性角色,可被某些环境因素激活,进而调节炎症、组织修复和血管再生^[41]。研究表明,脂肪组织中的巨噬细胞聚集在脂肪细胞周围,在冠状结构中发生凋亡,清除脂肪细胞碎片^[26]。冠状结构中巨噬细胞的局部增殖可能有助于维持脂肪组织炎症,但巨噬细胞招募到脂肪组织的确切机制仍尚未明确。

中性粒细胞被认为是急性炎症反应的主要效应细胞,它们首先被招募到炎症部位并产生大量的细胞因子和趋化因子包括TNF- α 、IL-1 β 、IL-8和CCL3等^[42]。人体循环系统中性粒细胞的数量可用

于预测心血管事件的发生。此外,肥胖患者与瘦子对照组相比,血浆中性粒细胞激活标志物CD66b水平升高,这表明,肥胖影响了中性粒细胞的全身性激活^[43]。最近研究显示,骨髓间充质干细胞对中性粒细胞凋亡发挥抑制作用并减少活性氧产生^[44]。然而,中性粒细胞的激活机制尚不清楚。

研究表明,脂肪细胞能直接调控淋巴细胞的活化和增殖^[45]。成熟的脂肪细胞能刺激总淋巴细胞和CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺免疫细胞群的增殖。与脂肪分泌后的细胞相比,分离的成熟脂肪细胞中CIITA、人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-DR和CD80的表达水平显著升高。此外,HLA-G是一种非经典的MHC I类抗原,可能会抑制间充质干细胞的免疫反应,与脂肪分泌后的脂肪细胞相比,HLA-G在成熟脂肪细胞中表达较低^[11]。

在体内脂肪含量正常的情况下,内脏脂肪组织中抗炎辅助性T细胞2(T helper cell 2, Th2)和调节性T(T regulatory cell, Treg)细胞亚群占优势,随着脂肪含量的增加,Th2和Treg细胞的数量减少,而Th1和Th17细胞的数量增加,导致炎症和胰岛素抵抗增强^[46]。

6 结论

肥胖症的特点是甘油三酯在脂肪组织中过度储存,导致脂肪细胞功能紊乱,促进促炎脂肪因子分泌,最终导致肥胖患者胰岛素抵抗、血糖控制不良和慢性疾病发展等不良症状。

脂肪组织是一种高度活跃的器官,能够将代谢、内分泌和免疫功能整合到一起,对全身的稳态起着关键作用。脂肪组织除了储存能量外,在代谢调节中也起重要的作用。事实上,它作为一个调节器官,能够分泌各种细胞因子和其他具有旁分泌和内分泌作用的介质,从而直接或间接地调节特定的生物学功能。在生理条件下,脂肪组织的结构和功能的完整性是由免疫细胞和化学信号网络来维持的。慢性营养过剩通过改变免疫细胞活性,促进不同免疫细胞亚群的招募,从而导致局部炎症的发生和体内代谢网络的严重紊乱。

尽管有许多研究已经阐明免疫细胞与脂肪细胞相互影响在脂肪组织炎症中的作用机制,但许多未知的问题仍然存在。其中,脂肪细胞的转分化能力可能是一个有趣的课题,也代表了一个新的研究领域。深入研究脂肪细胞去分化的生理条件有助于

进一步了解脂肪组织的代谢调节机制。脂肪组织生物学的新发现在预防和治疗肥胖相关疾病的潜在治疗靶标中起重要作用。

参考文献 (References)

- Sikaris KA. The clinical biochemistry of obesity. *Clin Biochem Rev* 2004; 25(3): 165-81.
- Del Corno M, Conti L, Gessani S. Innate lymphocytes in adipose tissue homeostasis and their alterations in obesity and colorectal cancer. *Front Immunol* 2018; 9: 2556.
- Romacho T, Elsen M, Rohrborn D, Eckel J. Adipose tissue and its role in organ crosstalk. *Acta Physiol (Oxf)* 2014; 210(4): 733-53.
- Schipper HS, Rakhshandehroo M, van de Graaf SF, Venken K, Koppen A, Stienstra R, *et al.* Natural killer T cells in adipose tissue prevent insulin resistance. *J Clin Invest* 2012; 122(9): 3343-54.
- Cildir G, Akincilar SC, Tergaonkar V. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage. *Trends Mol Med* 2013; 19(8): 487-500.
- Mraz M, Lacinova Z, Drapalova J, Haluzikova D, Horinek A, Matoulek M, *et al.* The effect of very-low-calorie diet on mRNA expression of inflammation-related genes in subcutaneous adipose tissue and peripheral monocytes of obese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(4): E606-13.
- Corsa CAS, MacDougald OA. Cyclical dedifferentiation and dedifferentiation of mammary adipocytes. *Cell Metab* 2018; 28(2): 187-9.
- Maurizi G, Poloni A, Mattiucci D, Santi S, Maurizi A, Izzi V, *et al.* Human white adipocytes convert into "Rainbow" adipocytes *in vitro*. *J Cell Physiol* 2017; 232(10): 2887-99.
- Sepa-Kishi DM, Ceddia RB. White and beige adipocytes: are they metabolically distinct? *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018; doi: 10.1515/hmbci-2018-0003.
- Poloni A, Maurizi G, Anastasi S, Mondini E, Mattiucci D, Discepoli G, *et al.* Plasticity of human dedifferentiated adipocytes toward endothelial cells. *Exp Hematol* 2015; 43(2): 137-46.
- Poloni A, Maurizi G, Ciarlantini M, Medici M, Mattiucci D, Mancini S, *et al.* Interaction between human mature adipocytes and lymphocytes induces T-cell proliferation. *Cytotherapy* 2015; 17(9): 1292-301.
- Poloni A, Maurizi G, Foia F, Mondini E, Mattiucci D, Ambrogini P, *et al.* Glial-like differentiation potential of human mature adipocytes. *J Mol Neurosci* 2015; 55(1): 91-8.
- Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297(5): E977-86.
- Broholm C, Olsson AH, Perfilov A, Gillberg L, Hansen NS, Ali A, *et al.* Human adipogenesis is associated with genome-wide DNA methylation and gene-expression changes. *Epigenomics* 2016; 8(12): 1601-17.
- Ferguson BS, Nam H, Stephens JM, Morrison RF. Mitogen-dependent regulation of DUSP1 governs ERK and p38 signaling during early 3T3-L1 adipocyte differentiation. *J Cell Physiol* 2016; 231(7): 1562-74.
- Nishina A, Sato D, Yamamoto J, Kobayashi-Hattori K, Hirai Y, Kimura H. Antidiabetic-like effects of Naringenin-7-O-glucoside from edible chrysanthemum "Kotobuki" and naringenin by activation of the PI3K/Akt pathway and PPARgamma. *Chem Biodivers* 2019; 16(1): e1800434.
- Cho YD, Bae HS, Lee DS, Yoon WJ, Woo KM, Baek JH, *et al.* Epigenetic priming confers direct cell trans-differentiation from adipocyte to osteoblast in a transgene-free state. *J Cell Physiol* 2016; 231(7): 1484-94.
- Kakudo T, Kishimoto N, Matsuyama T, Momota Y. Functional recovery by application of human dedifferentiated fat cells on cerebral infarction mice model. *Cytotechnology* 2018; 70(3): 949-59.
- Basu-Roy U, Bayin NS, Rattanakorn K, Han E, Placantonakis DG, Mansukhani A, *et al.* Sox2 antagonizes the Hippo pathway to maintain stemness in cancer cells. *Nat Commun* 2015; 6: 6411.
- Basu-Roy U, Han E, Rattanakorn K, Gadi A, Verma N, Maurizi G, *et al.* PPARgamma agonists promote differentiation of cancer stem cells by restraining YAP transcriptional activity. *Oncotarget* 2016; 7(38): 60954-70.
- Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13(11): 633-43.
- Zhang Y, Xie L, Gunasekar SK, Tong D, Mishra A, Gibson WJ, *et al.* SWELL1 is a regulator of adipocyte size, insulin signalling and glucose homeostasis. *Nat Cell Biol* 2017; 19(5): 504-17.
- Kolodziejewski PA, Pruszyńska-Oszmalek E, Micker M, Skrzypski M, Wojciechowski T, Szwarcokopf P, *et al.* Spexin: A novel regulator of adipogenesis and fat tissue metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2018; 1863(10): 1228-36.
- Cotillard A, Poitou C, Torcivia A, Bouillot JL, Dietrich A, Kloting N, *et al.* Adipocyte size threshold matters: link with risk of type 2 diabetes and improved insulin resistance after gastric bypass. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(8): E1466-70.
- Frasca D, Diaz A, Romero M, Thaller S, Blomberg BB. Secretion of autoimmune antibodies in the human subcutaneous adipose tissue. *PLoS One* 2018; 13(5): e0197472.
- Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, *et al.* Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 2005; 46(11): 2347-55.
- Stout MB, Justice JN, Nicklas BJ, Kirkland JL. Physiological aging: links among adipose tissue dysfunction, diabetes, and frailty. *Physiology (Bethesda)* 2017; 32(1): 9-19.
- Hou Y, Liu Z, Zuo Z, Gao T, Fu J, Wang H, *et al.* Adipocyte-specific deficiency of Nfe2l1 disrupts plasticity of white adipose tissues and metabolic homeostasis in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 503(1): 264-70.
- Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(10): 2062-8.
- Wang C, Ha X, Li W, Xu P, Gu Y, Wang T, *et al.* Correlation of TLR4 and KLF7 in inflammation induced by obesity. *Inflammation* 2017; 40(1): 42-51.
- Boden G. Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver. *Curr Diab Rep* 2006; 6(3): 177-81.

- 32 Wang T, He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2018; 44: 38-50.
- 33 Zelechowska P, Kozłowska E, Pastwinska J, Agier J, Brzezinska-Blaszczyk E. Adipocytokine involvement in innate immune mechanisms. *J Interferon Cytokine Res* 2018; doi: 10.1089/jir.2018.0102.
- 34 Rausch LK, Hofer M, Pramsohler S, Kaser S, Ebenbichler C, Haacke S, *et al.* Adiponectin, leptin and visfatin in hypoxia and its effect for weight loss in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 615.
- 35 Lopez-Jaramillo P, Gomez-Arbelaiz D, Lopez-Lopez J, Lopez-Lopez C, Martinez-Ortega J, Gomez-Rodriguez A, *et al.* The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2014; 18(1): 37-45.
- 36 Yang M, Zuo Z, Li B, Liang S, Gou L, Ren Z, *et al.* Resistin promotes the production of inflammatory factors in cultured bovine alveolar macrophages and its mechanism. *Chin J Cell Mol Immunol* 2018; 34(8): 673-7.
- 37 Radzicka S, Pietryga M, Iciek R, Brazert J. The role of visfatin in pathogenesis of gestational diabetes (GDM). *Ginekol Pol* 2018; 89(9): 518-21.
- 38 Song J, Zhang H, Sun Y, Guo R, Zhong D, Xu R, *et al.* Omentin-1 protects renal function of mice with type 2 diabetic nephropathy via regulating miR-27a-Nrf2/Keap1 axis. *Biomed Pharmacother* 2018; 107: 440-6.
- 39 Escote X, Gomez-Zorita S, Lopez-Yoldi M, Milton-Laskibar I, Fernandez-Quintela A, Martinez JA, *et al.* Role of omentin, vaspin, cardiotrophin-1, TWEAK and NOV/CCN3 in obesity and diabetes development. *Int J Mol Sci* 2017; 18(8).
- 40 Bluher M. Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance? *Clin Sci (Lond)* 2016; 130(18): 1603-14.
- 41 Ruf W, Samad F. Tissue factor pathways linking obesity and inflammation. *Hamostaseologie* 2015; 35(3): 279-83.
- 42 Skinner AC, Steiner MJ, Henderson FW, Perrin EM. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses throughout childhood. *Pediatrics* 2010; 125(4): e801-9.
- 43 Nijhuis J, Rensen SS, Slaats Y, van Dielen FM, Buurman WA, Greve JW. Neutrophil activation in morbid obesity, chronic activation of acute inflammation. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(11): 2014-8.
- 44 Salami F, Tavassoli A, Mehrzad J, Parham A. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells on leukocytes with emphasis on neutrophils. *Immunobiology* 2018; 223(12): 786-91.
- 45 Huh JY, Park YJ, Ham M, Kim JB. Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Mol Cells* 2014; 37(5): 365-71.
- 46 Zhou H, Liu F. Regulation, Communication, and functional roles of adipose tissue-resident CD4⁺ T cells in the control of metabolic homeostasis. *Front Immunol* 2018; 9: 1961.