

La fonction sécrétrice du tissu adipeux : implication dans les complications métaboliques et cardiovasculaires de l'obésité

par Michèle Guerre-Millo

Inserm, U755 Nutriomique, 75004 Paris, France; Université Pierre et Marie Curie-Paris 6-Faculté de Médecine Les Cordeliers, 75006 Paris, France; AP-HP, Pitié Salpêtrière, Service de Nutrition, Hôtel-Dieu, 75004 Paris, France. Tél. : 01 42 34 84 55. Fax : 01 40 51 00 57. E-mail : mguerre@bhdc.jussieu.fr

Reçu le 23 novembre 2005

RÉSUMÉ

Le tissu adipeux exerce une double fonction qui le place au cœur de l'homéostasie énergétique chez les mammifères. D'une part, c'est le seul tissu capable de stocker les réserves de l'organisme sous forme de triglycérides dans des cellules hautement spécialisées, les adipocytes. D'autre part, il sécrète des molécules biologiquement actives, collectivement appelées « adipokines », qui sont impliquées dans la balance énergétique et le métabolisme glucido-lipidique. Les adipocytes eux-mêmes, mais également les cellules non-adipocytaires du tissu participent à cette fonction de sécrétion. Les adipokines agissent localement, de manière autocrine ou paracrine, et à distance (effet endocrine), sur des tissus cibles dont les muscles, le foie et l'hypothalamus. Certaines adipokines, comme

le TNF α et l'IL6, sont des facteurs d'insulino-résistance et d'inflammation, alors que d'autres, comme la leptine et l'adiponectine, exercent des effets bénéfiques sur la balance énergétique et l'homéostasie glucidique. Dans l'obésité, l'hypertrophie adipocytaire et le recrutement de macrophages altèrent la fonction sécrétoire et induisent un profil inflammatoire dans le tissu adipeux. Les analyses d'expression génique suggèrent que l'hypoxie soit l'un des facteurs favorisant l'attraction des macrophages. Les conséquences locales et systémiques des interactions entre macrophages et adipocytes sont actuellement activement étudiées, dans le but de comprendre leur implication potentielle dans les complications métaboliques et cardiovasculaires associées à l'obésité.

SUMMARY Adipose tissue secretory function: implication in metabolic and cardiovascular complications of obesity

The adipose tissue exerts a double function that is crucial for energy homeostasis. On the one hand, it is the only organ suited to stock triglycerides in highly specialized cells, the adipocytes. On the other hand, the adipose tissue produces biologically active molecules, collectively named "adipokines", which have been implicated in energy balance and glucose and lipid metabolism. Both adipocytes and cells of the stromal fraction participate in this function of secretion. The adipokines acts locally, in an autocrine or paracrine manner, and distantly (endocrine), on various targets, including muscles, the liver and the hypothalamus. Some adipokines, as TNF α and IL6,

promote insulin resistance and inflammation, whereas others, as leptin and adiponectin, are required for energy and glucose homeostasis. In obesity, adipose cell hypertrophy and the recruitment of macrophages alter the secretory function and induce an inflammatory profile in the adipose tissue. Analyses of gene expression suggest that hypoxia is one of the factors favoring the attraction of the macrophages. The local and systemic consequences of interactions between macrophages and adipocytes are currently actively studied, to understand their potential implication in the metabolic and cardiovascular complications associated with obesity.

LE TISSU ADIPEUX : UN ORGANE SÉCRÉTEUR ATYPIQUE

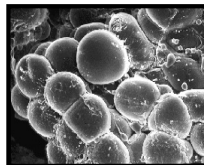
La découverte de la leptine en 1994 (Zhang *et al.*, 1994) a conduit à un changement profond de notre vision du rôle du tissu adipeux dans l'organisme. Auparavant,

ce tissu était considéré comme uniquement dévolu au stockage des réserves énergétiques grâce à des cellules hautement spécialisées, les adipocytes. Ces cellules sont les seules capables d'accumuler et de mobiliser des triglycérides chez les mammifères. Outre cette fonction cruciale pour assurer l'homéostasie énergétique face à

Produits sécrétés par le tissu adipeux

Métabolisme des lipides et lipoprotéines

- Lipoprotéine lipase (LPL)
- Cholesterol ester transfer protein (CETP)
- Acylation stimulating protein (ASP)
- Autotaxine (phospholipase D)
- Retinol binding protein (RBP)
- Prostaglandines



Métabolisme et homéostasie énergétique

- Leptine
- Adiponectine
- Résistine
- Interleukine-6, TNF α

Homéostasie vasculaire/Angiogenèse

- VEGF
- Leptine
- Angiopoïétines, ANGPTL4
- Angiotensinogène
- Tissue factor (TF)
- Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)

Inflammation-Immunité

- TNF α
- Interleukines 1b, 6, 8, 10 ...
- Leptine, Adiponectine
- CRP, SAA, Haptoglobine
- Facteurs du complément (B, D)
- MCP-1, MIP-1 α , MIF, ...
- NGF, VEGF

Matrice extracellulaire

- Collagènes
- Métalloprotéases, TIMPs ...
- Cathepsines (S, K)

FIG. 1. – Liste des facteurs sécrétés par le tissu adipeux et leur implication dans différentes grandes fonctions.

des apports caloriques discontinus, il est maintenant établi que le tissu adipeux exerce une fonction sécrétoire et endocrine. L'importance croissante que l'on accorde à cette « nouvelle » fonction repose sur le nombre et la variété des rôles biologiques des facteurs sécrétés (Fig. 1). D'ailleurs, la liste des molécules produites par le tissu adipeux, collectivement appelées « adipokines », ne cesse de croître. Certaines adipokines sont libérées dans la circulation générale et agissent à distance *via* des récepteurs spécifiques. C'est le cas de la leptine et de l'adiponectine, qui sont donc considérées comme des hormones adipocytaires. D'autres facteurs, en particulier des cytokines telles que le TNF α ou l'IL6, exerceraient plutôt un effet local, paracrine ou autocrine. La production de molécules biologiquement actives place le tissu adipeux au cœur d'un réseau complexe d'interactions entre organes, indispensable à l'homéostasie de l'organisme.

Les particularités anatomiques et histologiques du tissu adipeux en font un organe sécréteur atypique. Premièrement, il est réparti dans l'organisme en dépôts non contigus, dont les capacités sécrétoires diffèrent suivant la localisation anatomique. La contribution relative des différents dépôts adipeux, ainsi que les facteurs déterminant les niveaux circulants d'une adipokine donnée sont encore mal identifiés. Deuxièmement, le tissu adipeux est composé de différents types cellulaires, qui participent de manière spécifique à la production de molécules sécrétées. Parmi les adipokines, la leptine et l'adiponectine sont produites exclusivement par les adi-

pocytes, alors que d'autres (TNF α , IL6) émanent principalement des cellules de la fraction non-adipocytaire du tissu (Bouloumie *et al.*, 2005). Enfin, certaines protéines sécrétées ont également d'autres origines tissulaires ou cellulaires, et il est souvent difficile d'évaluer la contribution propre du tissu adipeux aux concentrations circulantes. Ainsi, l'angiotensinogène sanguin provient à la fois du tissu adipeux et du foie. Dans le cas de cette protéine, l'étude de modèles animaux d'obésité et de souris génétiquement modifiées a permis d'attribuer l'augmentation des concentrations circulantes chez l'obèse à une production accrue par le tissu adipeux (Massiera *et al.*, 2001 ; Hainault *et al.*, 2002).

Dans l'obésité, le tissu adipeux subit de profondes altérations cellulaires. D'une part, l'excès de stockage de lipides provoque une hypertrophie des adipocytes, dont la taille peut augmenter dans des proportions importantes. D'autre part, il est établi depuis peu qu'un grand nombre de macrophages infiltrent le tissu adipeux chez l'obèse, alors que ces cellules sont rares chez l'individu de poids normal (Xu *et al.*, 2003 ; Weisberg *et al.*, 2003 ; Curat *et al.*, 2004 ; Cencello *et al.*, 2005). Ces phénomènes bouleversent les fonctions biologiques du tissu, et particulièrement sa fonction sécrétoire. Un concept émergent propose que les altérations qualitatives et quantitatives de la production d'adipokines qui en découlent participent aux complications métaboliques et cardiovasculaires de l'obésité. La spécificité de l'action des adipokines sur les organes touchés est à définir.

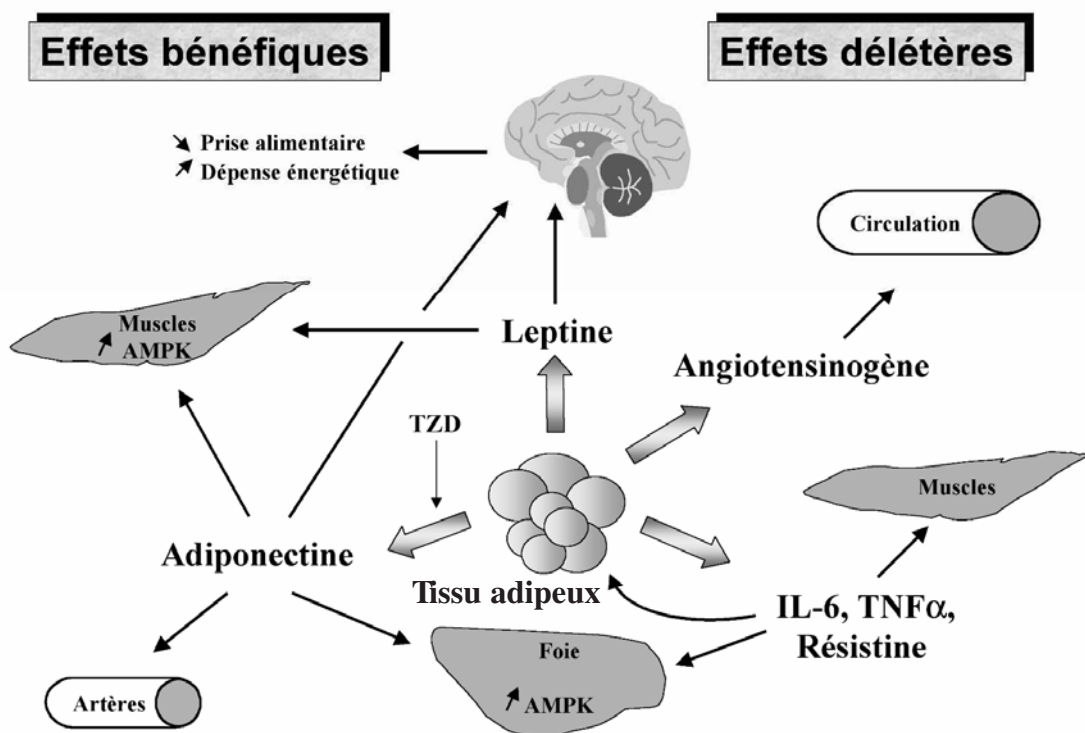


FIG. 2. – Tissus cibles des principales adipokines impliquées dans l'homéostasie énergétique et glucido-lipidique.

RÔLES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES FACTEURS SÉCRÉTÉS PAR LE TISSU ADIPEUX

Les fonctions biologiques des nombreuses adipokines connues à ce jour ne sont pas toutes identifiées. Il apparaît que le tissu adipeux produit à la fois des facteurs délétères, exerçant un effet pro-inflammatoire ou inducteur d'insulino-résistance, et des facteurs bénéfiques, indispensables à l'homéostasie énergétique et glucido-lipidique de l'organisme. Une représentation schématique des organes cibles des principales adipokines impliquées dans l'obésité et ses complications est donnée dans la figure 2.

Facteurs délétères

Le premier facteur sécrété par le tissu adipeux, dont le rôle néfaste sur l'homéostasie glucidique a été démontré, est le "tumor necrosis factor α " (TNF α) (Hotamisligil *et al.*, 1993). Dans les modèles d'obésité chez les rongeurs, le TNF α est surexprimé dans le tissu adipeux et sa neutralisation améliore la sensibilité à l'insuline. Chez l'Homme, l'expression de l'ARNm dans le tissu adipeux est corrélée positivement à l'indice de masse corporelle, mais l'élévation des concentrations circulantes de TNF α chez l'obèse sont modestes, suggérant plutôt une action locale (Engeli *et al.*, 2003). Plus récemment, l'intérêt s'est tourné vers l'IL6. L'expression de cette cytokine pro-inflammatoire dans le tissu adipeux et

les concentrations circulantes sont corrélées positivement à l'indice de masse corporelle et à la résistance à l'insuline (Bastard *et al.*, 2000; Bastard *et al.*, 2002; Engeli *et al.*, 2003). Ces deux adipokines exercent un effet délétère en interférant négativement avec l'action de l'insuline au niveau musculaire, hépatique et adipocytaire (Hotamisligil *et al.*, 1994; Lagathu *et al.*, 2003; Kim *et al.*, 2004). Découverte en 2001 (Steppan *et al.*, 2001), la résistine est également un facteur d'insulino-résistance, qui exerce cet effet principalement en augmentant la production hépatique de glucose (Rajala *et al.*, 2003; Banerjee *et al.*, 2004). Plus récemment, un effet inhibiteur de la résistine sur la signalisation insulinique a été démontré *in vitro* dans les adipocytes (Steppan *et al.*, 2005). Cette protéine a la particularité d'être exprimée dans les adipocytes chez les rongeurs, mais plutôt dans les macrophages circulants chez l'Homme. Dans l'espèce humaine, ce n'est donc pas à proprement parler une adipokine et ses liens avec résistance à l'insuline dans l'obésité ne sont pas clairement établis (Lehrke *et al.*, 2004).

Facteurs bénéfiques

Deux adipokines produites spécifiquement par les adipocytes exercent, au contraire, un effet bénéfique sur l'homéostasie énergétique et le métabolisme glucidique. Il s'agit de la leptine et de l'adiponectine. Les modèles animaux de déficience en leptine et les quelques patients connus à ce jour porteurs de mutations sur le gène de la

leptine présentent une obésité massive, dont ils sont guéris par administration de l'hormone (Ahima & Flier, 2000). La leptine contrôle la prise alimentaire en activant les voies neuropeptidergiques anorexigènes et en inhibant les voies orexigènes dans l'hypothalamus. Elle agit également au niveau périphérique, sur les muscles squelettiques où elle active la kinase activée par l'AMP (AMPK) (Minokoshi *et al.*, 2002). L'AMPK stimule l'oxydation mitochondriale des acides gras, permettant ainsi la dissipation des lipides musculaires dont la présence ectopique inhibe l'effet de l'insuline. La diminution de l'efficacité de la leptine (leptino-résistance) chez l'obèse réduit l'effet de l'hormone sur l'accumulation de lipides dans les tissus non adipogéniques. A ce titre la résistance à la leptine serait un facteur d'insulino-résistance.

Découverte à peu près en même temps que la leptine, l'adiponectine se distingue des autres adipokines par le fait que ses concentrations circulantes sont diminuées chez l'obèse. Dans les modèles animaux d'insulino-résistance associée à l'obésité génétique ou nutritionnelle, l'administration d'adiponectine améliore la sensibilité à l'insuline (Berg *et al.*, 2002 ; Tsao *et al.*, 2002). Comme la leptine, l'adiponectine active l'AMPK dans les muscles et favorise l'effet stimulateur de l'insuline sur l'utilisation périphérique du glucose. Le foie est également l'un de ses tissus cibles dans lequel elle provoque une diminution de la production de glucose, effet inverse de celui de la résistine. *In vitro*, le TNF α et l'IL6 sont de puissants inhibiteurs de l'expression adipocytaire et de la sécrétion d'adiponectine (Fasshauer *et al.*, 2002 ; Fasshauer *et al.*, 2003 ; Bruun *et al.*, 2003). Ces cytokines exercent donc un double effet néfaste, direct, par inhibition de la signalisation insulinique et, indirect, en diminuant la production d'une adipokine insulino-sensibilisatrice. L'injection intracérébroventriculaire d'adiponectine chez la Souris ne diminue pas la prise alimentaire, contrairement à la leptine, mais augmente la consommation d'oxygène ce qui reflète une dépense énergétique accrue (Qi *et al.*, 2004). De plus, outre ses effets bénéfiques sur l'homéostasie énergétique et glucidique, l'adiponectine exerce un effet anti-athérogène démontré *in vitro* et dans des modèles murins d'athérosclérose (Ouchi *et al.*, 2003). L'adiponectine est un gène cible du facteur de transcription PPAR γ , activé dans les adipocytes par les drogues antidiabétiques de la famille des thiazolidinediones. Ces drogues augmentent les concentrations circulantes d'adiponectine, ce qui pourrait rendre compte, au moins en partie, de leur effet insulino-sensibilisateur (Maeda *et al.*, 2001 ; Yu *et al.*, 2002 ; Combs *et al.*, 2002).

INFILTRATION MACROPHAGIQUE DANS LE TISSU ADIPEUX

La genèse d'un état inflammatoire dans le tissu adipeux de l'obèse et son enrichissement en macrophages sont des découvertes récentes dans le domaine de l'obésité. Chez l'Homme, les analyses d'expression génique

révèlent que sur environ 1 000 gènes modifiés en réponse à un régime à basses calories, 10 % correspondent à des facteurs de l'inflammation exprimés majoritairement dans la fraction non-adipocytaire du tissu adipeux (Clement *et al.*, 2004). Parallèlement, des analyses immunohistochimiques de coupes de tissu adipeux montrent que la diminution de masse grasse induite par la réduction gastrique s'accompagne d'une diminution significative du nombre des macrophages (Canello *et al.*, 2005). Ces observations sont en faveur de l'origine macrophagique des facteurs de l'inflammation et indiquent que leur régulation par la restriction calorifique repose, en grande partie, sur la disparition des macrophages du tissu adipeux après perte de poids.

Mécanismes de l'infiltration macrophagique

D'où proviennent les macrophages infiltrant le tissu adipeux chez l'obèse ? Les pré-adipocytes présentent des similarités d'expression génique avec les macrophages et peuvent acquérir des propriétés de phagocytose dans certaines conditions pro-inflammatoires (Villena *et al.*, 2001 ; Charriere *et al.*, 2003). La différenciation de pré-adipocytes en macrophages *in situ* semble donc possible. Cependant, des expériences de transplantation de moelle osseuse chez la Souris indiquent que les macrophages du tissu adipeux seraient plutôt recrutés à partir des monocytes circulants (Weisberg *et al.*, 2003).

Les mécanismes facilitant l'infiltration macrophagique dans les tissus sont partiellement connus (Bouloumie *et al.*, 2005). Dans le tissu adipeux, l'expression de protéines impliquées dans l'attraction des monocytes, dont le facteur MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein-1*), est augmentée chez les sujets obèses et diminue après perte du poids (Canello *et al.*, 2005). L'importance de MCP-1 a été confirmée récemment dans un modèle murin, où la délétion du gène CCR2, récepteur de MCP-1, atténue l'infiltration macrophagique et le profil pro-inflammatoire induit par le régime gras dans le tissu adipeux (Weisberg *et al.*, 2005). Cependant, la délétion de CCR2 dans un contexte de fond génétique moins sensible à l'obésité nutritionnelle n'influence pas significativement ces processus (Chen *et al.*, 2005).

Une étude récente rapporte que la leptine stimule l'adhésion de macrophages dérivés de monocytes humains sur des cellules endothéliales isolées du tissu adipeux. Cet effet passe par la stimulation de l'expression de protéines d'adhésion telles que ICAM-1 (*Intracellular Adhesion Molecule*) et PECAM (*Platelet/Endothelial Cell Adhesion Molecule*) (Curat *et al.*, 2004). Dans des lignées de cellules endothéliales d'origine vasculaire, la résistine exerce un effet similaire, alors que l'adiponectine, à l'inverse, inhibe ce processus (Ouchi *et al.*, 1999 ; Verma *et al.*, 2003 ; Kawanami *et al.*, 2004). Ces observations expérimentales suggèrent l'existence d'un dialogue entre les adipokines qui pourraient exercer localement des effets inverses ou antagonistes sur le recrutement des macrophages dans le tissu adipeux (Fig. 3).

Dans certaines tumeurs et dans la plaque d'athérome, l'hypoxie tissulaire est une cause classique d'attraction et

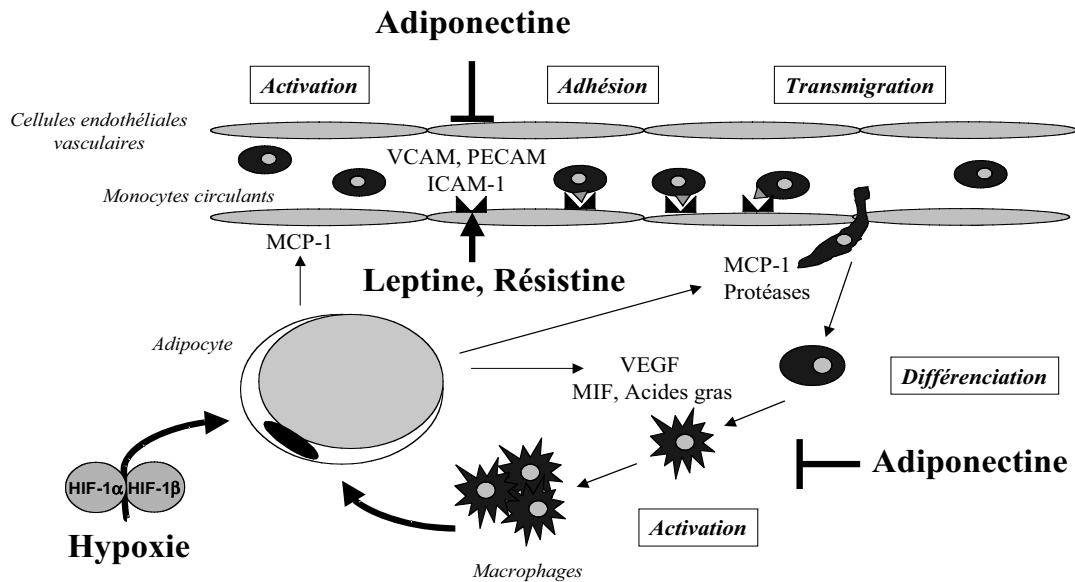


FIG. 3. – Infiltration macrophagique dans le tissu adipeux : rôle potentiel des adipokines (d'après Bouloumie *et al.*, 2005).

MIF : Macrophage inhibitory factor.

VEGF : Vascular endothelial growth factor.

MCP1 : Monocyte chemoattractant protein.

de différenciation macrophagique des monocytes. Il est possible, mais non encore démontré, que le tissu adipeux de l'obèse présente des zones hypoxiques favorisant localement l'expression de facteurs attracteurs ou de survie des macrophages. En faveur de cette hypothèse, la sous-unité HIF-1 α du facteur HIF-1 (*Hypoxia Inducible Factor*) relayant les effets géniques de l'hypoxie, ainsi que plusieurs gènes cibles de HIF-1, font partie des gènes fortement sur-exprimés dans le tissu adipeux de l'obèse et diminués en réponse à la perte de poids (Cancello *et al.*, 2005). De plus, nous avons montré que le gène de la leptine est inductible par l'hypoxie, *via* la transactivation de son promoteur par HIF-1 (Grosfeld *et al.*, 2002a ; Grosfeld *et al.*, 2002b). L'hypoxie tissulaire pourrait provoquer une surproduction locale de leptine, favorisant le recrutement des macrophages chez l'obèse (Fig. 3).

Les multiples acteurs cellulaires et moléculaires et les mécanismes impliqués dans ces processus complexes font l'objet d'une recherche active, dans le but de réduire l'infiltration macrophagique et l'inflammation dans le tissu adipeux. En effet, bien qu'encore partiellement identifiées, les conséquences de la présence de macrophages sont probablement impliquées dans la physiopathologie de l'obésité et de ses complications.

Conséquences de l'infiltration macrophagique

Les macrophages observés sur des coupes de tissu adipeux humain sont disposés majoritairement en forme de couronne entourant un adipocyte unique (Cancello *et al.*, 2005 ; Cinti *et al.*, 2005). En microscopie électronique, ces adipocytes entourés de macrophages présentent des signes de nécrose. Une disposition similaire a été rapportée dans deux modèles animaux d'induction de mort

cellulaire spécifiquement dans les adipocytes, en l'absence d'obésité (Loftus *et al.*, 1998 ; Imai *et al.*, 2004). Ces observations suggèrent que les macrophages puissent exercer leur rôle « classique » de phagocytose et d'élimination des adipocytes métaboliquement déficients dans le tissu adipeux de l'obèse, en particulier ceux ayant atteint une taille critique provoquant la mort cellulaire (Cinti *et al.*, 2005).

Outre ces effets potentiellement bénéfiques pour l'intégrité du tissu adipeux, la présence de macrophages a également des conséquences délétères. Une étude récente démontre que la culture d'adipocytes murins 3T3-L1 en présence de milieux conditionnés par une lignée macrophagique RAW264 augmente la sécrétion d'IL6 et de TNF α , et, à l'inverse, diminue l'expression et la sécrétion d'adiponectine (Suganami *et al.*, 2005). L'utilisation d'anticorps neutralisants montre que ces effets sont relayés principalement par le TNF α qui est produit en grande quantité par les macrophages activés. De plus, les acides gras libérés par les adipocytes activent les macrophages, ce qui suggère l'existence d'une boucle paracrine aggravant localement l'inflammation.

Les conséquences systémiques de l'infiltration macrophagique du tissu adipeux chez l'obèse sont encore largement hypothétiques. En altérant le profil sécrétoire du tissu adipeux, les macrophages participent probablement aux anomalies favorisant l'insulino-résistance, c'est-à-dire augmentation des cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'IL6, et diminution de l'adiponectinémie. En outre, certaines cytokines exercent un effet lipolytique, en activant directement la lipolyse dans les adipocytes (Khovidhunkit *et al.*, 2004) ou en contrecarrant l'effet antilipolytique de l'insuline. La production de cytokines par les macrophages pourrait donc favoriser la libération

d'acides gras et l'augmentation du pool circulant, facteur supplémentaire d'insulino-résistance systémique. Au cours de l'induction nutritionnelle de l'obésité chez la Souris, l'infiltration macrophagique du tissu adipeux précède l'hyperinsulinémie, suggérant un lien de cause à effet entre la présence de macrophages dans le tissu adipeux et l'insulino-résistance (Xu *et al.*, 2003). De même, la réduction du nombre des macrophages dans le tissu adipeux, consécutive à la délétion de CCR2, s'accompagne d'une amélioration de la sensibilité à l'insuline chez la Souris (Weisberg *et al.*, 2005). Cependant, chez l'Homme, le nombre de macrophages dans le tissu adipeux n'est pas corrélé aux paramètres de sensibilité à l'insuline, ni à leur amélioration après perte de poids dans une population d'obèses massifs (Cancello *et al.*, 2005). A notre connaissance, aucune relation entre le degré d'infiltration macrophagique du tissu adipeux et l'altération des paramètres biocliniques et systémiques associée aux complications métaboliques ou cardiovasculaires de l'obésité n'a été décrite à ce jour. Il est possible que les effets délétères de la présence de ces cellules dépendent de la localisation anatomique des dépôts adipeux (viscéral vs sous-cutané) ou soient particulièrement prédominants dans des sites très particuliers, tels que le tissu adipeux péricardique ou le tissu adipeux mammaire.

CONCLUSION

Caractériser les bases moléculaires du fonctionnement normal et pathologique du tissu adipeux est une voie de recherche en pleine expansion, dans l'espoir de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques de l'obésité. Par sa fonction de sécrétion, le tissu adipeux est au cœur d'un réseau complexe de facteurs capables du meilleur comme du pire. Si certaines adipokines comme la leptine et l'adiponectine exercent des effets bénéfiques sur l'homéostasie énergétique et glucidique, d'autres au contraire favorisent l'insulino-résistance (TNF α , IL-6, résistine). La présence de macrophages est un facteur déterminant de l'altération de la fonction sécrétoire du tissu adipeux chez l'obèse. L'identification des mécanismes et des conséquences locales et systémiques de l'infiltration macrophagique est un nouvel enjeu dans le domaine de l'obésité.

BIBLIOGRAPHIE

- Ahima R. S. & Flier J. S., Leptin. *Annu. Rev. Physiol.*, 2000, 62, 413-437.
- Banerjee R. R., Rangwala S. M., Shapiro J. S., Rich A. S., Rhoades B., Qi Y., Wang J., Rajala M. W., Poci A., Scherer P. E., Stepan C. M., Ahima R. S., Obici S., Rossetti L. & Lazar M. A., Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science*, 2004, 303, 1195-1198.
- Bastard J. P., Jardel C., Bruckert E., Blondy P., Capeau J., Laville M., Vidal H. & Hainque B., Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, 3338-3342.
- Bastard J. P., Maachi M., Van Nhieu J. T., Jardel C., Bruckert E., Grimaldi A., Robert J. J., Capeau J. & Hainque B., Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both *in vivo* and *in vitro*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, 2084-2089.
- Berg A. H., Combs T. P. & Scherer P. E., ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2002, 13, 84-89.
- Bouloumie A., Curat C. A., Sengenès C., Lolmede K., Miranville A. & Busse R., Role of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2005, 8, 347-354.
- Bruun J. M., Lihn A. S., Verdich C., Pedersen S. B., Toubro S., Astrup A. & Richelsen B., Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: *in vivo* and *in vitro* investigations in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2003, 285, E527-E533.
- Cancello R., Henegar C., Viguerie N., Taleb S., Poitou C., Rouault C., Coupaye M., Pelloux V., Hugol D., Bouillot J. L., Bouloumie A., Barbatelli G., Cinti S., Svensson P. A., Barsh G. S., Zucker J. D., Basdevant A., Langin D. & Clement K., Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes*, 2005, 54, 2277-2286.
- Charriere G., Cousin B., Arnaud E., Andre M., Bacou F., Penicaud L. & Casteilla L., Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 9850-9855.
- Chen A., Mumick S., Zhang C., Lamb J., Dai H., Weingarth D., Mudgett J., Chen H., MacNeil D. J., Reitman M. L. & Qian S., Diet induction of monocyte chemoattractant protein-1 and its impact on obesity. *Obes. Res.*, 2005, 13, 1311-1320.
- Cinti S., Mitchell G., Barbatelli G., Murano I., Ceresi E., Faloia E., Wang S., Fortier M., Greenberg A. S. & Obin M. S., Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J. Lipid Res.*, 2005, 46, 2347-2355.
- Clement K., Viguerie N., Poitou C., Carette C., Pelloux V., Curat C. A., Sicard A., Rome S., Benis A., Zucker J. D., Vidal H., Laville M., Barsh G. S., Basdevant A., Stich V., Cancello R. & Langin D., Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *FASEB J.*, 2004, 18, 1657-1669.
- Combs T. P., Wagner J. A., Berger J., Doebber T., Wang W. J., Zhang B. B., Tanen M., Berg A. H., O'Rahilly S., Savage D. B., Chatterjee K., Weiss S., Larson P. J., Gottesdiener K. M., Gertz B. J., Charron M. J., Scherer P. E. & Moller D. E., Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPAR γ agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology*, 2002, 143, 998-1007.
- Curat C. A., Miranville A., Sengenès C., Diehl M., Tonus C., Busse R. & Bouloumie A., From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapodesis by human mature adipocytes. *Diabetes*, 2004, 53, 1285-1292.
- Engeli S., Feldpausch M., Gorzelniak K., Hartwig F., Heintze U., Janke J., Mohlig M., Pfeiffer A. F., Luft F. C. & Sharma A. M., Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes*, 2003, 52, 942-947.
- Fasshauer M., Klein J., Neumann S., Eszlinger M. & Paschke R., Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002, 290, 1084-1089.
- Fasshauer M., Kralisch S., Klier M., Lossner U., Bluher M., Klein J. & Paschke R., Adiponectin gene expression and secretion is

- inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, 301, 1045-1050.
- Grosfeld A., Andre J., Hauguel-De Mouzon S., Berra E., Pouyssegur J. & Guerre-Millo M., Hypoxia-inducible factor 1 transactivates the human leptin gene promoter. *J. Biol. Chem.*, 2002a, 277, 42953-42957.
- Grosfeld A., Zilberfarb V., Turban S., Andre J., Guerre-Millo M. & Issad T., Effects of hypoxia on human PAZ6 adipocytes. *Diabetologia*, 2002b, 45, 527-530.
- Hainault I., Nebout G., Turban S., Ardouin B., Ferre P. & Quignard-Boulange A., Adipose tissue-specific increase in angiotensinogen expression and secretion in the obese (fa/fa) Zucker rat. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2002, 282, E59-E66.
- Hotamisligil G. S., Murray D. L., Choy L. N. & Spiegelman B. M., Tumor necrosis factor α inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 4854-4858.
- Hotamisligil G. S., Shargill N. S. & Spiegelman B. M., Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993, 259, 87-91.
- Imai T., Takakuwa R., Marchand S., Dentz E., Bomert J. M., Mes-saddeq N., Wendling O., Mark M., Desvergne B., Wahli W., Chambon P. & Metzger D., Peroxisome proliferator-activated receptor γ is required in mature white and brown adipocytes for their survival in the mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101, 4543-4547.
- Kawanami D., Maemura K., Takeda N., Harada T., Nojiri T., Imai Y., Manabe I., Utsunomiya K. & Nagai R., Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, 314, 415-419.
- Khovidhunkit W., Kim M. S., Memon R. A., Shigenaga J. K., Moser A. H., Feingold K. R. & Grunfeld C., Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J. Lipid Res.*, 2004, 45, 1169-1196.
- Kim H. J., Higashimori T., Park S. Y., Choi H., Dong J., Kim Y. J., Noh H. L., Cho Y. R., Cline G., Kim Y. B. & Kim J. K., Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action *in vivo*. *Diabetes*, 2004, 53, 1060-1067.
- Lagathu C., Bastard J. P., Auclair M., Maachi M., Capeau J. & Caron M., Chronic interleukin-6 (IL-6) treatment increased IL-6 secretion and induced insulin resistance in adipocyte: prevention by rosiglitazone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, 311, 372-379.
- Lehrke M., Reilly M. P., Millington S. C., Iqbal N., Rader D. J. & Lazar M. A., An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *Plos. Med.*, 2004, 1, e45.
- Loftus T. M., Kuhajda F. P. & Lane M. D., Insulin depletion leads to adipose-specific cell death in obese but not lean mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95, 14168-14172.
- Maeda N., Takahashi M., Funahashi T., Kihara S., Nishizawa H., Kishida K., Nagaretani H., Matsuda M., Komuro R., Ouchi N., Kuriyama H., Hotta K., Nakamura T., Shimomura I. & Matsuzawa Y., PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*, 2001, 50, 2094-2099.
- Massiera F., Bloch-Faure M., Ceiler D., Murakami K., Fukamizu A., Gasc J. M., Quignard-Boulange A., Negrel R., Ailhaud G., Seydoux J., Meneton P. & Teboul M., Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J.*, 2001, 15, 2727-2729.
- Minokoshi Y., Kim Y. B., Peroni O. D., Fryer L. G., Muller C., Carling D. & Kahn B. B., Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*, 2002, 415, 339-343.
- Ouchi N., Kihara S., Arita Y., Maeda K., Kuriyama H., Okamoto Y., Hotta K., Nishida M., Takahashi M., Nakamura T., Yamashita S., Funahashi T. & Matsuzawa Y., Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 1999, 100, 2473-2476.
- Ouchi N., Kihara S., Funahashi T., Matsuzawa Y. & Walsh K., Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2003, 14, 561-566.
- Qi Y., Takahashi N., Hileman S. M., Patel H. R., Berg A. H., Pajvani U. B., Scherer P. E. & Ahima R. S., Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat. Med.*, 2004, 10, 524-529.
- Rajala M. W., Obici S., Scherer P. E. & Rossetti L., Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule- β selectively impair insulin action on glucose production. *J. Clin. Invest.*, 2003, 111, 225-230.
- Steppan C. M., Bailey S. T., Bhat S., Brown E. J., Banerjee R. R., Wright C. M., Patel H. R., Ahima R. S. & Lazar M. A., The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001, 409, 307-312.
- Steppan C. M., Wang J., Whiteman E. L., Birnbaum M. J. & Lazar M. A., Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol. Cell Biol.*, 2005, 25, 1569-1575.
- 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 α . *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005, 25, 2062-2068.
- Tsao T. S., Lodish H. F. & Fruebis J., ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur. J. Pharmacol.*, 2002, 440, 213-221.
- Verma S., Li S. H., Wang C. H., Fedak P. W., Li R. K., Weisel R. D. & Mickle D. A., Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation*, 2003, 108, 736-740.
- Villena J. A., Cousin B., Penicaud L. & Casteilla L., Adipose tissues display differential phagocytic and microbicidal activities depending on their localization. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2001, 25, 1275-1280.
- Weisberg S. P., Hunter D., Huber R., Lemieux J., Slaymaker S., Vaddi K., Charo I., Leibel R. L. & Ferrante A. W., CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J. Clin. Invest.*, 2005, in press.
- Weisberg S. P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R. L. & Ferrante A. W. Jr., Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, 2003, 112, 1796-1808.
- Xu H., Barnes G. T., Yang Q., Tan G., Yang D., Chou C. J., Sole J., Nichols A., Ross J. S., Tartaglia L. A. & Chen H., Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2003, 112, 1821-1830.
- Yu J. G., Javorschi S., Hevener A. L., Kruszynska Y. T., Norman R. A., Sinha M. & Olefsky J. M., The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes*, 2002, 51, 2968-2974.
- Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L. & Friedman J. M., Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994, 372, 425-432.