



Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin och  
husdjursvetenskap**

Institutionen för biomedicin och  
veterinär folkhälsovetenskap

# Metabol inflammation vid övervikt

*Albin Hilmersson*

*Uppsala  
2018*

*Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen*

*Delnummer i serien: 2018:96*



# Metabol inflammation vid övervikt

## Obesity-induced metabolic inflammation

*Albin Hilmersson*

**Handledare:** *Caroline Fossum, Magnus Åbrink, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

**Examinator:** *Maria Löfgren, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

**Omfattning:** 15 hp  
**Nivå och fördjupning:** grund nivå, G2E  
**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin  
**Kurskod:** EX0700  
**Program:** Veterinärprogrammet

**Utgivningsort:** Uppsala  
**Utgivningsår:** 2018  
**Serienamn:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen  
**Delnummer i serie:** 2018:96  
**Elektronisk publicering:** <https://stud.epsilon.slu.se>  
**Nyckelord:** övervikt, inflammation, metainflammation  
**Keywords:** obesity, inflammation, metainflammation

Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning.....	1
Summary .....	2
Inledning.....	3
Metod och material.....	3
Litteraturoversikt.....	3
Normal funktion av adipocyt vävnad .....	3
Övervikt och inflammation.....	4
Metainflammation (Metabol inflammation).....	4
Adipokiner .....	6
Innate lymphoid cells (ILC) .....	9
Makrofager.....	11
Diskussion.....	12
REFERENSER .....	15



## **SAMMANFATTNING**

Kroniskt överintag av näringsämnen kan leda till övervikt och förändring av fettvävnadens metabola och endokrina funktion. Detta kan resultera i en ökad frisättning av fettsyror, hormoner och proinflammatoriska molekyler och uppkomsten av metabolt aktiverad inflammation. När fettvävnaden expanderar skadas adipocyterna och dess kringliggande stroma. Expansionen kan leda till att vävnaden blir syrefattig och att adipocyter skadas eller går i nekros. Vid sådana tillfällen sänds stressignaler ut vilket resulterar i en ökad proinflammatorisk miljö och rekrytering av immunceller. I inflammationens tidiga skede rekryteras T-lymfocyter som efter exponering för proinflammatoriska signaler från bland annat adipocyter i fettvävnaden utvecklar ett Th-1 svar. Th-1 cellerna driver inflammationen vidare genom rekrytering av monocyter som tillsammans med de fettvävnadsmakrofager som redan finns i fettvävnaden differentieras mot proinflammatoriska M1 fenotypen. Vid en fullt utvecklad metabol inflammation, meta-inflammation, ses en närvaro av nära på alla typer av immunceller i fettvävnaden där makrofagerna dominerar i antal. Rekrytering och differentiering av immunceller till fettvävnaden medieras till stor del av signaler från adipocyter i form av adipokiner och cytokiner från innate lymphoid cells. Framförallt adipokinernas inverkan på det adaptiva immunförsvaret genom utsöndring av proinflammatoriska signaler visar på en nära koppling mellan det metabola systemet och immunsystemet. En ökad insulinresistens ses jämsides med en ökad inflammationsgrad då flera av de signaler som driver inflammation även påverkar insulinregleringen.

## **SUMMARY**

Chronic obesity changes the metabolic and endocrine function of the adipose tissue. This can lead to an increased release of fatty acids, hormones, and proinflammatory molecules resulting in a metabolic inflammation. With the expansion of adipose tissue during obesity the adipocytes and stromal cells take damage. The expansion may lead to hypoxia and necrosis of adipocytes. In such cases the release of stress-signals is initiated in the adipose tissue which results in an increasingly proinflammatory milieu and recruitment of immune cells. In the early stages of inflammation T-lymphocytes are recruited and are exposed to proinflammatory signals in the adipose tissue that primes the cells towards a Th-1 response. The now proinflammatory Th-1 cell is a potent mediator that drives the inflammation forward. Later on macrophages are recruited and together with adipose tissue macrophages already on site they are primed towards the proinflammatory M1 phenotype. In the fully developed meta-inflammation nearly all types of immune cells may be present in the adipose tissue with macrophages as the dominant cell type. The recruitment and differentiation of immune cells are largely mediated by signals from adipocytes in form of adipokines and cytokines from the innate lymphoid cells. Chiefly the effect that adipokines have on the adaptive immune system will differentiate cells towards a proinflammatory response illustrating the close relation between the metabolic system and the immune system. Alongside with the increasing inflammation an increased insulin resistance will occur due to the inhibitory effect on the insulin signaling that many of the proinflammatory signals exert.



## INLEDNING

Övervikt hos våra husdjur, och hos oss själva är inte enbart ett socialt eller kosmetiskt problem utan är i grund och botten ett (djur)hälsoproblem som trots en ökad medvetenhet inte är ett problem som minskar. Övervikt definieras som en ackumulering av fettvävnad i kroppen och uppstår vanligtvis vid en längre tids positiv energibalans där djuret får i sig mer energi än det gör sig av med. Övervikt kan utöver dietära grunder ha en genetisk predisposition men även kön, kastrationsstatus och ålder påverkar risken. En övervikt förändrar fettvävnadens metabola och endokrina funktion, vilket bland annat leder till en dysfunktionell sekretion av adipokiner (German *et al.*, 2010). Övervikt är väl utbredd bland både människor och husdjur. I en studie utförd på universitetsdjursjukhuset i Uppsala (UDS) påvisades en prevalens av övervikt och fetma på 44% hos katter under åren 2013–2015 (Palmgren, 2016). Övervikt kan leda till flera olika problem. Ökad fettmassa ger ökad mekanisk stress på leder och ben med möjliga ortopediska problem som följd, trånga luftvägar, minskad värmeavgivning och försvårad hygien är några av problemen som ofta ses vid övervikt (German *et al.*, 2010). Utöver de mekaniska problemen finns flera metabola, endokrina och immunologiska risker med övervikt. Vanliga sådana risker inkluderar diabetes, kardiovaskulära sjukdomar, insulinresistens, hepatisk lipidosis, förändringar i energimetabolismen, samt det som denna litteraturstudie kommer fokusera på, inflammation (Clark & Hoenig, 2016).

Immunsystemet och det metabola systemet är starkt integrerade med varandra och har båda varit evolutionärt viktiga för överlevnad. De representerar två livsviktiga funktioner, överlevnad trots infektiösa agens i omgivningen och överlevnad vid perioder av svält. Denna litteraturstudie ämnar visa hur de två systemen påverkar varandra så att en kronisk inflammation utvecklas och bibehålls vid övervikt. Signalerna som ligger bakom inflammationen, de involverade cellerna, effekterna av inflammationen samt möjliga inducerare och behandlingsmetoder kommer att diskuteras.

## METOD OCH MATERIAL

Litteratursökning i SLU bibliotekets databas Web of science och i Google scholar. Ytterligare artiklar har tagits från referenslistorna hos artiklar funna i dessa databaser. Sökord har varit obesity, overweight, innate lymphoid cell\*, adipokine\*, leptin, adipocyt\*, inflammation, metainflammation.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Normal funktion av adipocyt vävnad

Fettvävnaden utgörs till cirka 50% av adipocyter. Utöver dessa finns det i fettvävnaden preadipocyter, multipotenta mesenkymala stamceller, endoteliala celler, pericyter, fettvävnadsmakrofager och nervceller. Preadipocyter och stamceller kan vid behov omvandlas till adipocyter. Fettvävnaden delas normalt in i två typer med olika funktion, den vita fettvävnaden (WAT) och den bruna fettvävnaden (BAT). WAT verkar som isolering, mekaniskt stöd, lagringsplats för lipider och innehar fettvävnadens endokrina funktion. BAT associeras främst med termogenes (Radin *et al.*, 2009).

Däggdjurens fettvävnad är specialiserad för att ta upp, metabolisera och lagra cirkulerande lipider. Triglycerider tas upp och lagras av adipocyter som glycerol för att sedan vid behov frisättas. Fettvävnaden är en endokrint aktiv vävnad som producerar och frisätter egna cytokiner, så kallade adipokiner. Adipokinernas primära verkan är att reglera energimetabolismen. Fettvävnaden har ett flertal receptorer som möjliggör kommunikation med andra system om hur energibehovet ser ut i kroppen. Fettvävnadens betydelse påvisas tydligt i experiment hos möss med total avsaknad av fettvävnad. Dessa möss utvecklar insulinresistens, diabetes typ 2, dyslipidemi och ektopisk lipidlagring. När kroppen vid övervikt får en ökad massa av adipocyter ses en minskad förmåga att bibehålla de normala metabola och endokrina funktionerna i fettvävnaden (Clark & Hoenig, 2016; Radin *et al.*, 2009).

## **Övervikt och inflammation**

Kopplingen mellan övervikt och inflammation gjordes 1993 i och med upptäckten av att tumör nekros faktor(TNF)- $\alpha$ , en proinflammatorisk cytokin, var överuttryckt i fettvävnaden hos överviktiga (Hotamisligil *et al.*, 1993). Flera studier (Hotamisligil, 2006; Nishimura *et al.*, 2009; Meiliana *et al.*, 2015) har sedan dess ytterligare stärkt kopplingen mellan övervikt och inflammation och det råder idag konsensus om att kronisk övervikt åtföljs av en kronisk subklinisk inflammation.

En klassisk inflammation beskrivs i litteraturen som kroppens svar på skada vilket inkluderar kardinalsymptomen svullnad, rodnad, smärta och feber (tumor, rubor, dolor, calor). Vid en klassisk inflammation elimineras hotet (e.g. patogener, parasiter), vävnaden repareras och inflammationen upplöses. Den inflammation som ses hos överviktiga skiljer sig, den är av kronisk typ och fortgår subkliniskt. Vid denna typ av inflammation, så kallad metainflammation (metabol inflammation) ses sällan några av de klassiska inflammationssymptomen men flera av signaleringsvägarna som används är desamma som hos en klassisk inflammation (Hotamisligil, 2006).

Övervikt, insulinresistens och typ 2 diabetes, är nära associerade med kronisk inflammation. De karaktäriseras alla av icke normal cytokinproduktion, ökade nivåer av akutfas-reaktanter och andra inflammatoriska mediatorer samt en ökad aktivitet av de inflammatoriska signalvägarna (Hotamisligil, 2006; Wellen & Hotamisligil, 2005).

### **Metainflammation (Metabol inflammation)**

Vid en metainflammation ses en kraftig cellinfiltration av flera immunceller i fettvävnaden, där makrofagerna dominerar i antal. Trots avsaknaden av patogener liknar fettvävnaden vid metainflammation en vävnad som är kroniskt infekterad av en intracellulär mikroorganism (Shapiro *et al.*, 2011).

Metainflammation tros börja i adipocyten och är främst lokaliserad till fettvävnaden (Wellen & Hotamisligil, 2005). Adipocyten genuttryck och deras funktion samt utveckling av nya adipocyter (adipogenes) minskar vid metainflammation då inflammatoriska signaler inom adipocyten nedreglerar aktiviteten hos transkriptionsfaktorn peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), vilket bland annat reglerar adipocyternas differentiering och kan därmed främja inflammation (Gregor & Hotamisligil, 2011).

Vid övervikt ackumuleras fettsyror i fettvävnaden vars adipocyter lagrar dessa. Om övervikten fortgår kommer adipocyternas förmåga att lagra fett att överskridas och adipocyten kan skadas och släppa ut sitt innehåll eller gå i apoptos för att städas bort av makrofager. Mängden fria fettsyror (FFS), lösa från adipocyterna, ökar vid övervikt och sprids med blodet och ackumuleras i andra vävnader med ökad risk för insulinresistens, non-alcoholic fatty liver och (Shapiro *et al.*, 2011) hepatisk lipidos som följd. De fria fettsyrorerna ger upphov till en dyslipidemi som ökar risken för kardiovaskulära problem som blodproppar och stroke (Clark & Hoenig, 2016).

Om adipocyterna växer snabbt ökar risken för att vaskulariseringen i vävnaden inte hinner med och lämnar vävnaden syrefattig. En syrefattig fettvävnad tros aktivera transkriptionsfaktorn hypoxia inducible factor(HIF)-1 $\alpha$  vilket stimulerar produktion och frisättning av inflammatoriska adipokiner (German *et al.*, 2010). Hypoxi tillsammans med tidigare nämnda cellskador och apoptos skapar en proinflammatorisk miljö i fettvävnaden. Histologiskt ses vid metainflammation en kronlik formation av makrofager kring döda adipocyter vilket tyder på att makrofager attraheras till fettvävnaden vid adipocyt celldöd. Fettvävnaden ökar sin utsöndring av TNF- $\alpha$ , interleukin(IL)-6 och monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1/CCL2) vid övervikt som även de attraherar makrofager till fettvävnaden. Fria fettsyror bidrar sedan tillsammans med andra substanser som känns igen av pattern recognition receptors (PPR) på makrofagen till att makrofagerna differentieras mot ett proinflammatorisk M1 svar eller ett antiinflammatorisk M2 svar (Shapiro *et al.*, 2011; Lauterbach & Wunderlich, 2017). Hos överviktiga dominerar M1 fenotyp som med sin cytokinproduktion driver inflammationen (Gregor & Hotamisligil, 2011). Troligen kan monocytt/makrofag-infiltrationen och makrofagernas differentiering mot M1 inte ensamt förklaras av varken apoptos hos adipocyter eller av den cytokin/kemokin-frisättning som sker (Shapiro *et al.*, 2011). Detta öppnar för inverkan av ytterligare faktorer som ännu inte är karakteriserade.

Tidigt i utvecklingen av metainflammation ses infiltration av T-lymfocyter som föregår makrofaginfiltrationen. T-lymfocyter har påvisats i fettvävnaden redan 5 veckor in i en "high fat diet" (HFD) i en studie på möss. (Kintscher *et al.*, 2008). T-lymfocyterna differentieras mot ett proinflammatorisk interferon(IFN)- $\gamma$  producerande Th-1 svar. I en jämförande studie mellan överviktiga och normalviktiga möss visades att T-celler hos överviktiga möss producerar betydligt mer IFN- $\gamma$  än T-celler hos normalviktiga individer. IFN- $\gamma$  har i in vitro studier bevisats stimulera uttrycket av kemokiner som attraherar både T-celler och monocyter (exv. MCP-1/-2). IFN- $\gamma$  som produceras av T-lymfocyterna har således en stor roll i rekryteringen av övriga immunceller till fettvävnaden (Rocha *et al.*, 2008).

Flera av de inflammatoriska celltyperna ger med deras cytokinproduktion upphov till ökad insulinresistens och sänkt glukosupptag. Insulinresistens anses som ett förstadium till diabetes typ 2. Utvecklingen av insulinresistens sker dels via de inflammatoriska kinaserna c-Jun N-terminal kinase (JNK) och I $\kappa$ B kinase (IKK) som påverkar insulinreceptor substrate 1 (IRS-1) genom serin-fosforylering vilket inhiberar den intracellulära signalkaskaden från insulinreceptorerna och minskar insulinkänsligheten. JNK och IKK driver även på metainflammationen. Fria fettsyror kan via aktivering av toll like receptorer (TLR) aktivera både JNK och IKK. Även TNF- $\alpha$  kan via sin receptor (TNF-R1) aktivera JNK. Andra metabola stressignaler som IL-1, intracellulär ackumulering av toxiska lipider och väldigt hög blodglukosnivå kan aktivera

kinaserna. JNK kan även aktiveras av tillväxthormon och mikrobiella komponenter såsom LPS. Efter aktivering påverkar JNK transkriptionsfaktorer som kodar för proinflammatoriska cytokiner och andra inflammatoriska mediatorer med ökat uttryck som följd. Aktivering av JNK är ofta en dödsdom för cellen då det vanligen leder till apoptos medan aktivering av IKK påverkar transkription av DNA, cytokinproduktion och cellöverlevnad. Generellt verkar JNK och IKK för att bibehålla homeostasen genom att aktivera och amplifiera komponenter i immunförsvaret (Solinas & Karin, 2010). Även proteinkinase R (PKR) kan antagonisera insulinsignaleringen (Gregor & Hotamisligil, 2011; Solinas & Karin, 2010). Jämfört med normalviktiga kontrolldjur visade överviktiga individer kraftigt ökad aktivering av JNK, PKR, IKK och deras nedströms signalkaskader. Även inflammasomer och toll-liknande receptorer (TLR) är aktiverade i högre grad hos överviktiga försöksdjur. Sammantaget finns det flera signalvägar i den metabola cellen som ökar sin aktivitet vid övervikt (Gregor & Hotamisligil, 2011; Solinas & Karin, 2010).

Fettvävnaden vid övervikt domineras av proinflammatoriska celler och cytokiner men inflammationen regleras till viss del av eosinofiler. Eosinofilerna attraheras till den inflammerade fettvävnaden av olika kemokiner (exv. RANTES/CCL5, MCP1-4 och IL-13). Eosinofilerna aktiveras av IL-5 från Th-2 celler och innate lymphoid cells (ILC)-2. Eosinofilernas reglerar inflammationen främst via frisättning av IL-4 som aktiverar antiinflammatoriska M2 makrofager och inhiberar M1 makrofager. De aktiverade M2 makrofagerna sekretarar i sin tur bland annat IL-10 vilket nedreglerar Th-1 cytokiner och uttryck av MHC klass-II molekyler, samt främjar B-cellers överlevnad och proliferation. Det är främst hos det normalviktiga djuret som eosinofiler, M2 makrofager och ILC-2 verkar antiinflammatoriskt och ökar insulinkänsligheten då de minskar i antal vid övervikt. Eosinofiler kan via frisättning av bland annat reactive oxygen species (ROS) och vävnadstoxiska proteiner även driva inflammation (Zhang *et al.*, 2015; O'Sullivan *et al.*, 2016).

Metainflammationen anses starta vid en överdriven konsumtion av näringsämnen och tros vara lokaliserad enbart till adipocyterna. Enligt en hypotes verkar överskott av näringsämnen inflammatoriskt då de inte är kroppsegna molekyler och utlöser därför en inflammatorisk reaktion när de inte metaboliseras. En annan hypotes gör gällande att näringsämnena inte i sig själva är inflammatoriska men att kroppen misstar dem för patogena ämnen och startar en immunrespons mot dem. En tredje hypotes riktar in sig på lipopolysackarider (LPS) från Gramnegativa tarmbakterier som vid kronisk övervikt lättare kommer ut i blodcirkulationen t.ex. via skadade tight junctions i tarmväggen. LPS är en potent inflammationsmediator som kan initiera inflammation och driva den framåt (Harris *et al.*, 2012).

### **Adipokiner**

Adipokiner är cytokiner med ursprung i fettvävnaden som har lokal och systemisk effekt. Hos människa och gnagare har man karaktäriserat omkring 100 olika adipokiner. Adipokiner har inverkan på många biologiska processer utöver energiregulering (German *et al.*, 2010). Kunskapen om de olika adipokinerna varierar stort. Nyligen upptäckta adipokiner som resistin vet man mycket lite om medan man om vissa, t.ex. leptin, har en större kunskap (Radin *et al.*, 2009). Den dysfunktionella adipokinsekretionen vid övervikt (Shapiro *et al.*, 2011) påverkar

bland annat glykemi-regleringen, inflammationssvaret samt det kardiovaskulära systemets funktion (Radin *et al.*, 2009). Bevisen för adipokinernas effekter är många och innefattar bland annat utvecklingen och bibehållningen av metainflammation (Nishimura *et al.*, 2008). Adipokiner undersöks som möjliga biomarkörer för överviktsrelaterade problem (Radin *et al.*, 2009). De adipokiner som tros vara viktigast när det gäller metainflammation sammanfattas i Tabell 1.

#### *Leptin:*

Hormonet leptin ökar vid övervikt. Det produceras främst av adipocyter i fettvävnaden, men låga nivåer har påvisats i placenta, magsäck, juver och lever vilket indikerar att leptin också produceras utanför fettvävnaden. Produktionen kan påverkas av bland annat kön, dräktighet och hormonella faktorer (Margetic *et al.*, 2002).

Leptins primära funktion är att genom bindning till sin receptor (Ob-R) i hypotalamus ge en långsiktig reglering av hunger- och mättnadskänslor (Clark & Hoenig, 2016; Friedman & Halaas, 1998). Leptin har effekt på flera andra system i kroppen såsom reproduktion (Fujioka *et al.*, 1999), synaptisk plasticitet (Shanley *et al.*, 2001), angiogenes, hämning av apoptos (Radin *et al.*, 2009) och neurodegenerativa processer (Signore *et al.*, 2008; Armando *et al.*, 2008). Leptins verkan på immunförsvaret sker främst via stimulering av CD4+ T-hjälparcellers differentiering mot Th-1 celler och stimulering av cytokinproduktionen från dessa celler. Upp till en tiofald ökad proliferation har påvisats hos naiva T-celler och deras produktion av IFN- $\gamma$  uppreglerar adhesionmolekyler, ökar produktion av kemokiner, MHC klass-II antigen samt förbättrar antigenpresentation hos makrofager och endoteliala celler (Lord *et al.*, 1998; Rocha *et al.*, 2008). Lord *et al.* (1998) visade dessutom att leptin minskar Th-2 cellers cytokinproduktion. Leptin aktiverar dessutom neutrofiler och mastceller (Jarti *et al.*, 2009; German *et al.*, 2010) som båda kan frigöra proinflammatoriska cytokiner (e.g. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) (Mukai *et al.*, 2018). Höga nivåer av leptin främjar aggregeringen av blodplättar vilket tillsammans med ökade nivåer av adhesionmolekyler ökar risken för problematiska blodproppar (Margetic *et al.*, 2002).

#### *TNF- $\alpha$ :*

Uttryck av TNF- $\alpha$  ökar vid övervikt. TNF- $\alpha$  sekreteras av adipocyter och aktiverade fettvävnadsmakrofager (Maury & Brichard, 2010). Dess primära funktion är att skapa nekros hos tumörceller (Ruan & Lodish, 2003). TNF- $\alpha$  attraherar monocyter till fettvävnaden (Kuryszko *et al.*, 2016), aktiverar flera signalkaskader där ibland JNK och IKK (Solinas & Karin, 2010), stimulerar leptinsekretion (Margetic *et al.*, 2002), inducerar lipolys (Gregor & Hotamisligil, 2011), inhiberar produktion av adiponectin (Kuryszko *et al.*, 2016) och aktiverar akutfas proteiner i levern (Shapiro, 2011).

### *IL-6:*

Även IL-6 produceras av adipocyter och aktiverade fettvävnadsmakrofager (Weisberg *et al.*, 2003) som ökar vid övervikt (Kuryszko *et al.*, 2003). IL-6 är en proinflammatorisk cytokin och användas som markör för kronisk inflammation (Weeth, 2016). IL-6 verkar kemoattraherande för monocyter (Kuryszko *et al.*, 2016). Genom att inhibera komponenter i insulinsignaleringen ökar IL-6 insulinresistensen i vävnaden. IL-6 inhiberar adiponectinsekretion (Fernandes-Real & Ricart, 2003) och aktiverar akutfasproteiner i levern (Shapiro, 2011).

### *Adiponectin:*

Adiponectin uttrycks nästan uteslutande av mogna adipocyter och uttrycket minskar vid övervikt (Chandran *et al.*, 2003). Adiponectin kan i blodcirkulationen anta flera multimerformer (trimer, hexamer, high molecular weight multimer). De multimerformerna tros ha olika biologiska funktioner och regleringsmekanismer. T.ex. har de olika multimerformerna olika affinitet för adiponectins receptorer. Flera av receptorerna aktiverar AMP-activated protein kinase (AMPK) och PPAR $\alpha$  vilket leder till ökad  $\beta$ -oxidering av fetter i lever och i muskler samt ett ökat glukosupptag via GLUT-4 translokation. Adiponectins främsta funktion är att öka insulinkänslighet, verka antiinflammatoriskt och inhibera utveckling av atheroskleros. Adiponectins antiinflammatoriska egenskaper är inhibering av TNF- $\alpha$  produktion hos makrofager, inhibering av adhesionsmolekyler och inhibering av makrofagomvandling till "foam"-celler (Radin *et al.*, 2009; Kershaw & Flier, 2004).

### *Resistin:*

Resistin är en relativt nyupptäckt cytokin som utsöndras från immun- och epitel-celler (primater, gris, hund) eller från fettvävnad (gnagare) (Lazar, 2007). Resistin ökar vid övervikt och har i studier på gnagare visat sig ge upphov till insulinresistens (Steppan *et al.*, 2001), stimulera produktion av de proinflammatoriska cytokinerna TNF, IL-1, IL-6, och IL-12 samt uppreglera adhesionsmolekyler (Kuryszko *et al.*, 2016; Radin *et al.*, 2009).

Tabell 1. Översikt över adipokinernas effekter på immunsystemet

Typ av adipokin:	Primär funktion:	Effekt på immunsystemet:	Stimulerar:	Inhiberar:
Leptin	Hungerreglering, reproduktion, termogenes m.m.	Proinflammatorisk	Stimulerar CD4+ T-celler, ökad sekretion från Th-1 celler, aktivering av mastceller, ökad sekretion av IFN- $\gamma$ , blodplättsaggregation	Antiinflammatoriska cytokin från Th-2 celler
TNF- $\alpha$	Tumörnekros	Kemoattraherande för monocyter, feber	Leptinsekretion, leukocytaktivering, permeabilitet	Insulinsignalering, adiponectinsekretion
IL-6		Proinflammatorisk mediator, kemoattraherande för monocyter, feber	Leukocytaktivering	adiponectinsekretion
Adiponectin	Kolhydrat- och fett-metabolism	Antiinflammatorisk	Kväveoxidproduktion, angiogenes i endoteliala celler	Adhensionsmolekyler, makrofagomvandling,
Resistin		Proinflammatorisk	Proinflammatoriska cytokin TNF, IL-1, IL-6, IL-12	insulinsignalering

### ***Innate lymphoid cells (ILC)***

ILC är en del av den medfödda immuniteten. Alla ILC's har liknande morfologi som lymfoida celler men saknar antigenreceptorer. ILC svarar på många olika signaler och har viktiga roller i vävnadsreparation, vävnadshomeostas och inte minst i immuniteten mot infektiösa mikroorganismer där de har en nyckelroll i flera vävnader (Spits & Cupedo, 2012). De har studerats intensivt under de senaste fem åren och har visats producera både proinflammatoriska och reglerande cytokiner. ILC's ses framför allt i slemhinnor där de verkar som en del av det tidiga försvaret mot patogener. Persisterande inflammatoriska signaler till ILC's kan leda till otyglad aktivering av vissa ILC populationer vilket bland annat kan ge upphov till kolit och dermatit. I fettvävnad anses ILC's överlag ha en inflammationsmedierande effekt. ILC's reagerar på signaler som produceras vid skada, såsom alarminer och cytokiner och kan med sin cytokinproduktion reglera det adaptiva immunsvaret. ILC's är troligtvis involverade i utveckling och reglering av flera metabola sjukdomar, metainflammation inräknat. ILC's delas in i tre subpopulationer baserat på transkriptionsfaktorer och cytokinproduktion, ILC-1, ILC-2 och ILC-3. De tre subpopulationerna sammanfattas i Tabell 2.

ILC-1: Producerar IFN- $\gamma$  och TNF- $\alpha$ . ILC-1 ökar i mängd vid övervikt, detta på grund av en överproduktion av IL-12 (och i mindre utsträckning även IL-18) från bland annat M1 makrofager. Övriga källor av IL-12 och dess uppströms signaler är relativt okända. ILC-1 ökar sin närvaro främst via proliferation av redan närvarande celler i fettvävnaden kontra rekrytering från cirkulerande ILC-1. Inom ILC-1 subtypen inkluderas även omogna natural killer (iNK)

celler. IFN- $\gamma$  från ILC-1 och iNK-celler aktiverar proinflammatoriska M1 makrofager och inducerar insulinresistens. IFN- $\gamma$  tros ha förmåga att konvertera ILC-2 till ILC-1. IFN- $\gamma$  kan även motverka effekten av IL-33 och därmed inhibera aktivering av ILC-2. ILC-1 är troligtvis den celltyp som producerar mest IFN- $\gamma$  *in situ* under tidig diet-inducerad övervikt (O'Sullivan *et al.*, 2016; Jirakrit & Sangkhathat, 2017; Everaere *et al.*, 2018)

ILC-2: ILC-2 minskar sitt uttryck vid övervikt och har således liten effekt på immunsvaret vid övervikt. ILC-2 producerar typ 2 cytokinerna IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 som svar på IL-33, IL-25 och thymic stromal lymphoprotein (TSLP). IL-33 bidrar även till en ökad kaloriförbränning vilket motverkar övervikt. För att utvecklas kräver ILC-2 stimulering av IL-7 från stromaceller i benmärg och i tymus. ILC-2 reglerar det adaptiva immunsvaret via inverkan av IL-4 och IL-13 på CD4+ T-celler som drivs mot ett Th-2 svar och deras aktivering av M2 makrofager och IL-5 sekretion som aktiverar eosinofiler. Mekanismerna bakom migration till och från fettvävnaden av ILC-2 är inte kända. En förklaring till minskningen av ILC-2 vid övervikt är IFN- $\gamma$ 's inhiberande effekt. En avsaknad av ILC-2 i fettvävnaden driver på insulinresistens och ackumulering av adipocyter (Jirakrit & Sangkhathat, 2017; Everaere *et al.*, 2018; Brestoff *et al.*, 2015)

ILC-3: ILC-3 är främst närvarande vid barriärer så som huden, lungor och i tarm och deltar vid försvar av slemhinnor. De producerar IL-17 och IL-22. IL-17 är associerat med överviktsrelaterade sjukdomar t.ex. airway hyperresponsive reaction (AHR) och reglerar genuttryck för kemokiner och andra proinflammatoriska cytokiner. I ett friskt djur verkar ILC-3 för att bibehålla homeostasen och begränsa inflammation. I en skadad vävnad drivs ILC-3 mot ett otyglat proinflammatoriskt svar vilket driver inflammationen framåt. Vilket svar ILC-3 ger beror på balansen mellan exogena signaler som dietära metaboliter och kommensala mikrober och de endogena signalerna från immunceller, stromaceller och nervsystemet. Vid en meta-inflammation svarar ILC-3 mest troligt med att främja inflammationen. Vid exponering av en ohämmad cytokinproduktion vid till exempel kolit kan ILC-3 producera IFN- $\gamma$  (Jirakrit & Sangkhathat, 2017; Everaere *et al.*, 2018; Chung *et al.*, 2006; Withers & Hepworth, 2017).



Tabell 2. Översikt över ILC-1, -2, och -3

Subpopulation:	Cytokinproduktion:	Effekter på immunsystemet:	Svarar på:	Ökar/minskar vid övervikt:
ILC-1	IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$	Aktiverar M1 makrofager, stimulerar insulinresistens, IFN- $\gamma$ konverterar ILC-2 till ILC-1 och inhiberar aktivering av ILC-2	IL-12 (IL-18)	Ökar
ILC-2	IL-4, IL-5, IL-13, IL-9	Driver CD4+ T-celler mot ett Th-2 svar, aktiverar och rekryterar eosinofiler, aktiverar M2 makrofager, stimulerar insulinkänslighet	IL-33, IL-25, TSLP	Minskar
ILC-3	IL-17, IL-22, möjligen IFN- $\gamma$	Reglerar kemokiner och cytokinproduktion	Exogena och endogena signaler	Troligen minskar

### **Makrofager**

Makrofager är celler i det medfödda immunförsvaret som i det friska djuret svarar på skada och infektion med att bland annat fagocytera infektiösa mikroorganismer och städa undan nekrotiskt debri. Makrofagerna påverkas av de metabola cellerna främst genom deras kemoattraherande adipokiner och är ett exempel på kopplingen mellan metabola systemet och immunsystemet. Olika organ innehåller olika specialiserade makrofager, i fettvävnaden återfinns fettvävnadsmakrofager som utgör en mindre del av den makrofaginfiltration som ses, en övervägande del av makrofagerna rekryteras från cirkulationen. M1 fenotypen benämns den klassiskt aktiverade makrofagen (CAM) och M2 fenotypen för alternativt aktiverad makrofag (AAM) (Shapiro, 2011; Lauterbach & Wunderlich, 2017).

M1 fenotypen ses under ett cellmedierat immunsvaret och kan utöver IFN- $\gamma$  även aktiveras av fria fettsyror och LPS. M1 makrofagen frisätter de proinflammatoriska cytokinerna TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-1 $\beta$ , IL-18 samt kväveoxid (NO) som är en fri radikal. IL-12 driver ackumulering och proliferation av ILC-1, stimulerar Th-1 polarisering av CD4+ lymfocyter och tillsammans med IL-18 stimulerar de IFN- $\gamma$  produktion hos Th-1 celler och NK celler. IL-6 och IL-1 $\beta$  är feberinducerande. M1 makrofagens produktion och frisättning av reactive oxygen species (ROS), proteaser och andra ämnen som främst ska skada infektiösa agens kan även skada parenkym och immunceller vilket ytterligare driver inflammationen (Shapiro, 2011; Lauterbach & Wunderlich, 2017).

M2 makrofager är antiinflammatoriska och bidrar bland annat i sårhäkning, försvaret mot helmintinfektioner, reparation av vävnadsskador och upplöser inflammationer. Makrofagerna differentieras mot M2 fenotyp med hjälp av bland annat cytokiner som sekreteras från ILC-2.

M2 makrofagen kan frigöra antiinflammatoriska cytokiner (e.g. IL-10, TGF- $\beta$  och IL-4), arginas och lektin. Arginas och lektin medierar reparation av vävnader och fagocytos av debri. IL-10 ökar adipocyten insulinkänslighet. I ett normalviktigt och friskt djur dominerar M2 fenotypen (Saetang & Sangkhahat, 2018; Lauterbach & Wunderlich, 2017).

## DISKUSSION

Det finns stora skillnader mellan hur en traditionell inflammation och en metainflammation ter sig. Det som skiljer dem åt är framför allt hur de initieras och hur de avslutas respektive fortgår som en kronisk inflammation. En metainflammation initieras vid en metabol stress av adipocyterna medan en traditionell inflammation ofta är patogeninducerad. Det är en viss skillnad i vilka immunceller som medierar inflammationen och vilka cytokiner som påverkar inflammationsprocessen. Hur vävnaden påverkas skiljer sig åt då man vid en metainflammation inte ser vävnadsskador som ses vid en traditionell inflammation. Dessutom skiljer sig de patologiska förändringarna mellan de olika inflammationstyperna, där en metainflammation associeras med bland annat dyslipidemi och diabetes typ II. Slutligen är den metabola inflammationen kronisk och subklinisk och uppvisar inga av de kardinalsymptomen (värme, rodnad, svullnad och smärta) som ses vid en traditionell inflammation (León-Pedroza *et al.*, 2015).

Övervikt resulterar i en hypertrofi av adipocyter vilket begränsar deras tillgång till näring och syre vilket resulterar i en bestående stress av både adipocyterna och dess omliggande stroma. Stressen av adipocyterna kan komma att ge skada på cellerna eller få dem att gå i apoptos. Svaret på stressen blir att rekrytera och aktivera immunceller såsom CD8<sup>+</sup> och CD4<sup>+</sup> T-celler, makrofager och natural killer (NK) celler. Den följande sekretionen av stressignaler, cytokiner och kemokiner från både adipocyter och andra rekryterade celler leder till en ökad ackumulering, proliferation och aktivering av inflammatoriska celler. Som en följd av ett nu otyglat Th-1 svar sekreteras cytokinerna TNF- $\alpha$  och IL-6 av proinflammatoriska M1 makrofager och adipocyter vilket reducerar insulinkänsligheten över tid vilket slutligen resulterar i en insulinresistens i vävnaden och möjligen utvecklandet av diabetes typ II. Th-1 celler och fettvävnads NK-celler bidrar genom sin produktion av IFN- $\gamma$  till polarisering av M1 makrofager och uppkomsten av insulinresistens. Via bland annat aktivering av de inflammatoriska kinaserna IKK, JNK och PKR drivs metainflammationen framåt, men håller sig subkliniskt (Shapiro *et al.*, 2011; German *et al.*, 2010; Gregor & Hotamisligil, 2011; Solinas & Karin, 2010). Enligt en teori utformad av Gregor & Hotamisligil (2011) orsakar den metabola överbelastningen en inflammation som i första läget inte är dramatisk nog att stimulera ett fullskaligt immunsvaret som kan lösa upp inflammationen utan istället bibehålls inflammationen i ett subkliniskt stadium. Det kan möjligen vara en orsak till att en metainflammation saknar flera av de inflammatoriska kardinalsymptomen. Själv tänker jag mig att metainflammationen fortgår då det stimuli (överskott av näringsämnen) som är bakgrunden till att inflammationen uppstår inte försvinner utan är ständigt närvarande. Det bör också vara därför som man ser en minskad inflammationsstatus vid vikttnedgång då överskottet av näringsämnen försvinner.

Ett av de huvudsakliga målen med arbetet har varit att beskriva den nära kopplingen mellan det metabola systemet och immunsystemet och hur de kan påverka varandra. De metabola cellernas kompetens att påverka immunsvaret har varit över mina tidigare föreställningar. Tydliga bevis på de metabola cellernas förmåga att påverka immunsystemet ses framför allt i adipokinernas roll i att differentiera T-lymfocyter mot ett Th-1 svar och rekrytering av bland annat makrofager (Lord *et al.*, 1998).

Denna litteraturstudie har riktat in sig på adipokiners inverkan på både de medfödda och adaptiva immuncellerna, hur de initierar och bibehåller en metainflammation hos det kroniskt överviktiga djuret. Flera av studierna är utförda på gnagare eller på människa och ger inte en exakt bild av metainflammation hos våra vanligaste husdjur. Många skillnader i hur metainflammationen ter sig mellan djurslag och arter finns säkerligen och flera är redan kända. Exempelvis ses skillnader i leptinnivåer hos olika hundraser (Radin *et al.*, 2009), skillnader i prevalensen av diabetes typ 2 som följd av övervikt och den ökade cancerrisk som ses hos människa men som ej ännu har påvisats hos våra husdjur (Chandler *et al.*, 2017). I och med både att art och rasskillnader finns krävs mycket ytterligare forskning för att ge oss en klar bild av hur metainflammation påverkar våra husdjur och möjliga behandlingsmetoder.

I ett försök att förhindra inflammation utfördes en studie (Ota, 2013) där man knockade ut kemokinet MCP-1 som är en betydande kemotaktisk substans som reglerar makrofagrekrytering till fettvävnaden. Makrofagmigrationen minskade inte vilket bevisade att makrofaginfiltration inte enbart beror på en kemotaxisk substans utan att rekrytering troligen går via flera olika signalvägar, och om en väg försvinner ökar trycket på de andra vägarna. Andra terapeutiska förslag mot metainflammation har kommit upp, däribland TNF- $\alpha$  blockerande droger. I den studien där TNF- $\alpha$  blockerande droger prövades påvisades en minskning av inflammatoriska markörer i plasma, men det påverkade inte den ökande insulinresistensen. En annan studie där man använde en rekombinant IL-1 receptor antagonist gav positiva metabola resultat såsom förbättrad blodsockerhalt och ökad insulinfrisättning av  $\beta$ -celler (Gregor & Hotamisligil, 2011). Studierna har visat att det kan ge positiva resultat att blockera enskilda cytokiner. Huruvida det är rimligt och tillräckligt potent att behandla mot enskilda cytokiner kan debatteras. Behandling mot större processer i metainflammationsprocessen bör rimligtvis vara av större betydelse. Försök på möss där man har inhiberat JNK har visat på stora metabola förbättringar däribland en förbättrad insulinkänslighet, minskade lipidnivåer i blodet och ökade adiponectinnivåer. Flera andra behandlingsvägar är under luppen, däribland har cell-baserad immunoterapi föreslagits som en möjlig behandling (Gregor & Hotamisligil, 2011). Inom behandling av metainflammationen försöker man blockera signalvägarna så tidigt som möjligt och de signalvägar som har störst och mest potent nedströmssignalering. En behandlingsväg som har visats fungera och bör ge mest positiva effekter på djuret är viktnedgång, där behandlar man problemet vid roten. Djuret får även vid en viktnedgång en ökad livskvalitet och livslängd (Weeth, 2016).

Fettvävnaden är bevisligen primärplatsen för metainflammation vid kronisk övervikt. Inflammation vid övervikt har även påvisats i lever, pancreas, hjärna och muskler (Gregor & Hotamisligil, 2011). Detta kan tyda antingen på att en liknande reaktion som ses hos adipocyterna sker i celler i dessa vävnader, eller att den reaktion som ses från adipocyterna sprider sig till andra vävnader. Här verkar det senare alternativet mer troligt, men båda

alternativen är värda att undersökas experimentellt för att om möjligt kunna ta fram en fungerande behandlingsmetod mot metabola syndrom.

Utöver möjliga behandlingsmetoder finns det flera andra spännande forskningsområden inom metainflammationens område, däribland huruvida det finns näringsämnen som är mer inflammatoriska eller icke-inflammatoriska och om man med en korrekt utfodring kan minska risken att utveckla metainflammation eller minska en befintlig metainflammation. Jag personligen är intresserad av de kortsiktiga konsekvenserna av övervikt. Vi har en stor medvetenhet om de långsiktiga konsekvenserna med bland annat diabetes och leverproblem. De långsiktiga problemen är ofta inte lika avskräckande för folk och en ökad medvetenhet om de eventuella kortsiktiga konsekvenserna av övervikt skulle möjligtvis kunna få folk att tänka om och ställa om sina utfodringsvanor, både hos sig själva och hos sina husdjur.

## REFERENSER

- Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, Stine RR, Monticelli LA, Sonnenberg GF, Thome JJ, Farber DL, Lufty K, Seale P, Artis D. Group 2 innate lymphoid cells promote beigin of white adipose tissue and limit obesity. *Nature*. 2015 519(7542):242-6
- Chandler M, Cunningham S, Lund EM, Khanna C, Naramore R, Patel A, Day MJ. Obesity & associated comorbidities in people & companion animals: a one health perspective. *Journal of comparative pathology*. 2017 156(4):296-309
- Chandran M, Phillips SA, Ciraödi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes care*. 2003 aug;26(8):2442-50
- Chung Y, Yang X, Chang SH, Ma L, Tian Q, Dong C. Expression & regulation of IL-22 in the IL-17-producing CD4+ T lymphocytes. *Cell research*. 2006 16(11):902-7
- Clark M, Hoenig M. Metabolic effects of obesity & its interaction with endocrine diseases. *Veterinary clinics of north america, small animal practice*. 2016 46(5):797-815
- Everaere L, Yahia SA, Bouté M, Audousset C, Chenivesse C, Tsicopoulos A. Innate lymphoid cells at the interfface between obesity & asthma, *Immunology*. 2018 153(1):21-31
- Fernandes-Real JM, Ricart W. Insulin resistance & chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr rev*. 2003 24(3):278-301
- Friedman JM, Halaas JL. Leptin & the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998 oct 22;395(6704):763-70
- Fujioka K, Patane J, Lubina J, Djama L. CSF leptin levels after exogenous administration of recombinant methionyl human leptin. *The journal of the american medical association*. 1999 282(16):1517-8
- German AJ, Ryan VH, German AC, Wood IS, Trayhurn P. Obesity, its associated disorders & the role o finflammatory adipokines in companion animals. *The veterinary journal*. 2010 jul;185(1):4-9
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual review of immunology*. 2011 29:415-45
- Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity & its metabolic disorders? *Journal of obesity*, 2012 2012:879151
- Hotamisligil GS. Inflammation & metabolic disorders. *Nature international journal of science*. 2006 dec 14:444(7121):860-7
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelmann BM. Adipose expression of tumur necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993 259(5091):87-91
- Jartti T, Saarikoski L, Jartti L, Lisinen I, Jula A, Huupponen R, Viikari J, Raitakari OT. Obesity, adipokines and asthma. *Allergy*. 2009 64(5):770-7
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *The journal of clinical endocrinology & metabolsim*. 2004 89(6):2548-2556
- Kintscher U, Hartge M, Hess K, Foryst-Ludwig A, Clemenz M, Wabitsch M, Fischer.Posovszky P, Barth TF, Skurk T, Hauner H, Blüher M, Unger T, Wolf AM, Knippschild U, Hombach V, Marx N. T-lymphocyte infiltration in visceral adiposer tissue: a primary event in adipose tissue inflammation & the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arteriosclerosis, thrombosisi, & vascular biology*. 2008 28(7):1304-10
- Kuryszko J, Slawuta P, Sapikowski G. Secretory function af adipose tissue. *Polish journal of veterinary sciences*, 2016 19(2):441-446

Lauterbach MAR, Wunderlich FT. Macrophage function in obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Pflugers archive*. 2017 469(3-4):385-396

Lazar MA. Resistin- & obesity-associated metabolic disease. *Horm Metab Res*. 2007 oct;39(10):710-6

León-Pedroza J-L, Gonáles-Tapia L-A, Olmo-gil E-D, Castellanos-Rodríguez D, Escobedo G, González-Chávez A. Low grade inflammation and the development of metabolic diseases: From the molecular evidence to the clinical practice. *Cirugía y Cirujanos*. 2015 83(6):543-551

Lord G.M. Leptin modulates the T-cell immune response & reverses starvation induced immunosuppression. *Nature*. 1998 394(6696):897-901

Margetic S, Gazzola MS, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions & interaction. *International journal of obesity*. 2002 nov;26(11):1407-33

Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation & metabolic syndrome. *Molecular cell endocrinology*. 2010 314(1):1-16

Meiliana A, Dewi NM, Wijaya A. Adipose tissue, inflammation (meta-inflammation) & obesity management. *The indonesian biomedical journal*. 2015 7(3):147-52

Mukai K, Tsai M, Saito H, Galli SJ. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, & growth factors. *Immunological reviews*, 2018 282(1):121-150

Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, Otsu M, Hara K, Ueki K, Sugiura S, Yoshimura K, Kadowaki T, Nagai R. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment & adipose tissue inflammation in obesity. *Nature medicine*. 2009 15(8):914-20

Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Seo K, Yamashita H, Hosoya Y, Ohsugi M, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S. In vivo imaging in mice reveals local cell dynamic & inflammation in obese adipose tissue. *The journal of clinical investigation*. 2008 118(2):710-21

O'Sullivan TE, Rapp M, Fan X, Weizman O, Bhardwaj P, Adams NM, Walzer T, Dannenberg AJ, Sun JC. Adipose-resident group 1 innate lymphoid cells promote obesity-associated insulin resistance. *Immunity*. 2016 45(2):428-41

Ota T. Chemokine systems link obesity to insulin resistance. *Diabetes metabolic journal*. 2013 37(3):165-172

Palmgren, M. Övervikt hos svenska katter: prevalens och riskfaktorer. Examensarbete SLU, 2016

Radin MJ, Sharkey LC, Holycross BJ. Adipokines: a review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. *Veterinary clinical pathology*. 2009 38(2):136-56

Rocha V, Folco EJ, Sukhova G, Shimizu K, Gotsman I, Vernon AH, Libby P. Interferon-gamma, a Th1 cytokine, regulates fat inflammation. A role for adaptive immunity in obesity. *Circulation research*. 2008 103(5):467-476

Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct & indirect effects of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Cytokine growth factor review*. 2003 oct;14(5):447-55

Saetang J, Sangkhathat S. Role of innate lymphoid cells in obesity & metabolic disease. *Molecular medicine reports*. 2018 17(1):1403-1412

Shanley LJ, Irving AJ, Harvey J. Leptin enhances NMDA receptor function and modulates hippocampal synaptic plasticity. *Journal of neuroscience*. 2001 21(24):RC186

Shapiro H, Lutaty A, Ariel A. Macrophages, meta-inflammation, & immuno-metabolism. *The scientific world journal*. 2011 11:2509-29

Signore AP, Zhang F, Weng Z, Gao Y, Chen J. Leptin neuroprotection in the central nervous system: mechanisms & therapeutic potentials. *Journal of neurochemistry*. 2008 106(5):1977-90

- Solinas G, Karin M. JNK1 and IKKbeta: molecular links between obesity and metabolic disease. *FASEB J.* 2010 24(8):2596-611
- Spits H, Cupedo T. Innate lymphoid cells: emerging insights in development, lineage relationships, and function. *Annual review of immunology.* 2012 30:647-75
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001 409(6818):307-12
- Weeth LP. Other risks/possible benefits of obesity. *Veterinary clinics of north america: small animal practice.* 2016 46(5):843-53
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante. Jr AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The journal of clinical investigation.* 2003 112(12):1796-1808
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, & diabetes. *The journal och clinical investigation.* 2005 115(5):1111-9
- Withers DR, Hepworth MR. Group 3 innate lymphoid cells: communications hubs of the intestinal immune system. *Frontiers in immunology.* 2017 8:1298
- Zhang Y, Yang P, Cui R, Zhang M, Li H, Qian C, Qu S, Bu L. Eosinophils reduce chronic inflammation in adipose tissue by secreting Th2 cytokines & promoting M2 macrophages polarization. *International journal of endocrinology.* Volume 2015 (2015)