

Pathologie 2020 · 41:224–229
<https://doi.org/10.1007/s00292-020-00782-z>
 Online publiziert: 6. April 2020
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

Schwerpunktherausgeber
 Peter Möller, Ulm



Pamela Fischer-Posovszky¹ · Peter Möller²

¹ Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

² Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

Das Fettgewebe im Fokus des Immunsystems: adipositas-assoziierte Inflammation

Das Fettgewebe wird schon lange nicht mehr nur als passiver Energiespeicher angesehen. Seit der Entdeckung des Hormons Leptin [56], das von Adipozyten sezerniert wird und im zentralen Nervensystem ein Sättigungsgefühl vermittelt, wird es vielmehr als wichtiges endokrines Organ erkannt [12]. Klassischerweise wird das Fettgewebe in 2 Grundtypen eingeteilt, das weiße Fettgewebe, das aus univakuolären, weißen Adipozyten besteht, und das braune Fettgewebe, in dem man multivakuoläre, mitochondrienreiche, braune Adipozyten findet [14, 37]. Diese einfache Klassifikation wird der Heterogenität und der dynamischen Wandlungsfähigkeit des Fettgewebes jedoch längst nicht gerecht. Als intermediärer Typ wurde vor kurzem das beige Fettgewebe beschrieben, das funktionell dem braunen Fett sehr ähnlich ist [14]. Zusätzlich zu nennen ist das Fettgewebe des Knochenmarks, das nicht nur aufgrund seiner anatomischen Lokalisation als eigenes gewebliches System zu betrachten ist [21].

Das weiße Fettgewebe

Das weiße Fettgewebe ist das größte Energiereservoir des menschlichen Körpers. Überschüssige Energie kann in Form von Triglyzeriden gespeichert, aber in Zeiten eines erhöhten Energiebedarfs, z. B. während einer Fastenperiode, jederzeit wieder mobilisiert werden. Weiße Fettzellen sind sekretorisch hoch aktiv. Neben Fettsäuren und anderen Metaboliten geben sie eine Vielzahl von Sekretionsprodukten, die sowohl klassische Hormone wie auch Wachstumsfaktoren oder inflam-

matorische Mediatoren umfassen, in die Blutbahn ab. Über diese sog. Adipokine kann das weiße Fettgewebe mit anderen Organsystemen des Körpers kommunizieren und wichtige Prozesse wie die Glukose- und Energiehomöostase, Immunreaktionen und Reproduktion u. v. a. mehr beeinflussen [26, 37, 51].

Etwa 20–40% der Zellen im weißen Fettgewebe sind terminal differenzierte, lipidgefüllte, univakuoläre Adipozyten (Abb. 1a; Tab. 1). Sie nehmen ca. 83% des Volumens des Gewebes ein [46]. Die restlichen Zellen gehören der stromal-vaskulären Fraktion an, die sich aus Fibroblasten, Adipozyten-Progenitorzellen unterschiedlichen Differenzierungsgrades wie mesenchymalen Stammzellen oder Präadipozyten, vaskulären Zellen, neuronalen Elementen und Immunzellen zusammensetzt [24].

Adipositasassoziierte Veränderungen im weißen Fettgewebe

Das weiße Fettgewebe ist ein dynamisches Organ. Um den metabolischen Bedürfnissen des Organismus gerecht zu werden, kann es entweder enorm expandieren, aber auch schrumpfen. Die Fähigkeit zur Expansion wird hauptsächlich durch eine Hypertrophie, d. h. eine Zunahme des Volumens bereits vorhandener Adipozyten bewerkstelligt. Darüber hinaus kann es zur Hyperplasie, also einer Neubildung von Adipozyten, aus dem gewebständigen Pool von Vorläuferzellen kommen. Bei der exzessiven Expansion des Fettgewebes im Kontext einer Adipositas kommen beide Mechanismen zum Tragen [24].

Das adipöse weiße Fettgewebe ist pathologisch verändert. Hypertrophierte Adipozyten sezernieren verstärkt proinflammatorische Faktoren [42] und können einen Durchmesser erreichen, der mit >200 µm die maximale Diffusionsdi-

Tab. 1 Charakteristika von weißem, braunem und beigem Fettgewebe

	Weiß	Braun	Beige
<i>Lokalisation</i>	Subkutan Intraabdominal	Interskapulär Paravertebral Zervikal Supraklavikulär Perirenal	Inselartig im weißen Fettgewebe
<i>Lipidtropfen</i>	Univakuolär	Multivakuolär	Multivakuolär
<i>Mitochondriendichte</i>	Niedrig	Hoch	Mittel
<i>UCP1-Expression</i>	Negativ	Positiv	Positiv
<i>Funktion</i>	Energiespeicher Endokrines Organ	Thermogenese Endokrines Organ	Thermogenese? Endokrines Organ?

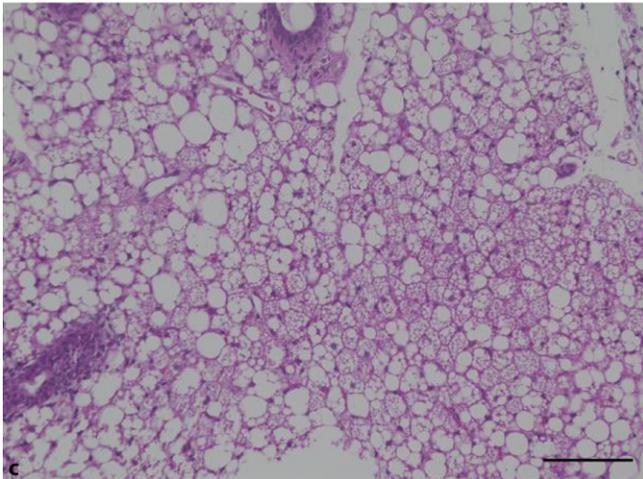
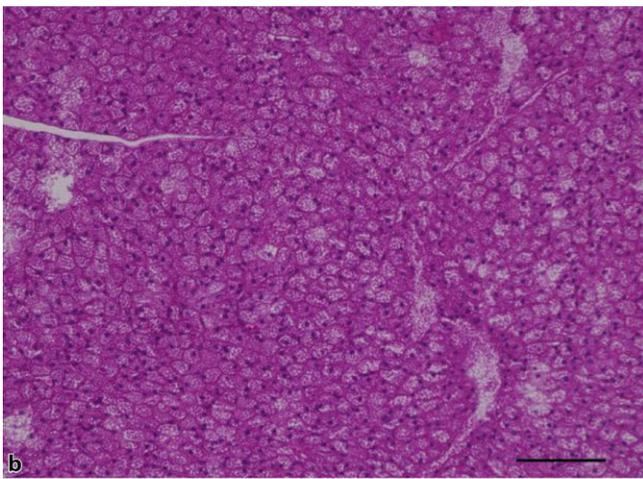
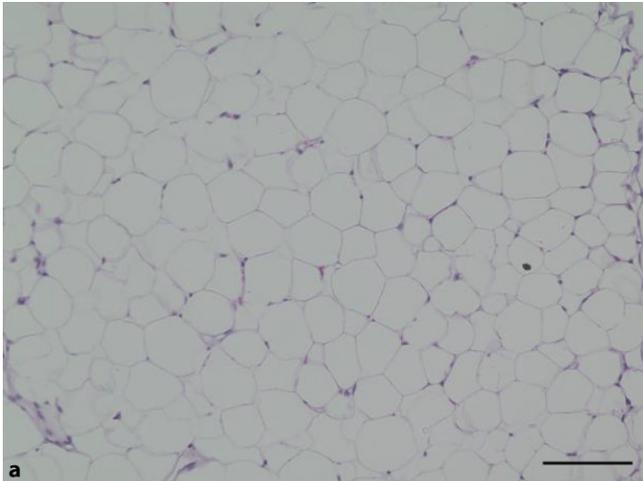


Abb. 1 ◀ Histologie von weißem, braunem und beigeem Fettgewebe. Hämatoxylin-Eosin-Färbung von (a) gonadalem, weißem, (b) interskapulärem, braunem und (c) beigeem Fettgewebe von 8 Wochen alten C57/BL6-Mäusen. Das weiße Fettgewebe ist gekennzeichnet durch univakuoläre Fettzellen mit Siegelringstruktur. Die Adipozyten im braunen Fettgewebe sind multivakuolär. Beiges Fettgewebe ist durch das Auftreten von multivakuolären Fettzellen innerhalb des weißen, univakuolären Gewebeverbands charakterisiert. Die Maßstableiste entspricht 100 µm

stanz von Sauerstoff überschreitet. Eine akute lokale Hypoxie kann als vorteilhaft angesehen werden, da sie eine Umorganisation der extrazellulären Matrix und auch die Angiogenese stimuliert, sodass es zu einer gesunden Expansion des Fettgewebes kommen kann [4]. Wenn das Gewebe aber an sein Expansionsmaximum stößt und die Angiogenese nicht

mehr Schritt halten kann, findet man eine chronische Hypoxie und fibrotische Prozesse im Gewebe vor [4]. Das adipöse Fettgewebe altert vorzeitig und ist durch eine mitochondriale Dysfunktion, zelluläre Seneszenz, Telomerverkürzung und einen seneszenzassoziierten sekretorischen Phänotyp gekennzeichnet [33]. Besonders auffallend jedoch ist eine

Einwanderung und Akkumulation von Immunzellen in das adipöse Fettgewebe, die im Folgenden näher erläutert werden soll. All diese Veränderungen führen dazu, dass lokal ein proinflammatorisches Milieu entsteht, das in den Adipozyten eine Insulinresistenz induziert, die sich im Verlauf vom Fettgewebe auf den ganzen Organismus ausbreitet. Insulinresistente Adipozyten sind nicht mehr in der Lage Triglyzeride zu speichern und es kommt zu ektopischen Lipideinlagerungen beispielsweise in Leber, Skelett- und Herzmuskel und in der Folge zu den typischen adipositasassoziierten Begleiterkrankungen [37, 43]. Eine Vielzahl von Studien in Tiermodellen belegen, dass die Akkumulation von Immunzellen im Fettgewebe eine wichtige Ursache der adipositasassoziierten Insulinresistenz ist [13, 36]. Interessanterweise findet man bei adipösen Individuen mit ausgeprägter Insulinresistenz einen hohen Grad an Inflammation im Fettgewebe, während adipöse, aber insulinsensitive Individuen keine Anzeichen dafür aufweisen [16, 18].

Makrophagen

Makrophagen sind die häufigste Immunzellpopulation im weißen Fettgewebe [16]. In schlanken Probanden gehören die Fettgewebemakrophagen („adipose tissue macrophages“, ATM) hauptsächlich dem antiinflammatorischen M2-Phänotyp an und exprimieren Markermoleküle wie CD301 („macrophage galactose/N-acetylgalactosamine [GalNAc] specific lectin“) und CD206 (Mannoserezeptor) sowie Arginase-1 (Arg-1) und Interleukin-10 (IL-10) [16, 39]. Sie sind wie andere gewebeständige Makrophagen für die Beseitigung geschädigter Zellen und Debris, die Modellierung der extrazellulären Matrix und die Regulation der Angiogenese verantwortlich [16, 39].

Bei einer Adipositas findet man eine Akkumulation von Makrophagen im Fettgewebe, die sich in typischen kronenähnlichen Strukturen („crown-like structures“) um einzelne Adipozyten herum anlagern (▣ Abb. 2a; [16, 17, 50]). Auch im Zellkulturmodell kann man dieses Phänomen beobachten

(**Abb. 2b**; [17]). Unsere Arbeitsgruppe fand heraus, dass sich im Zentrum dieser Strukturen absterbende Adipozyten befinden (**Abb. 2a**; [17]). In der Tat konnten wir in einem Mausmodell, in dem spezifisch nur Adipozyten zum Absterben gebracht werden können, beweisen, dass die Apoptose von Adipozyten zur Infiltration von Makrophagen in das Fettgewebe führt [10]. Typisch für Adipositas ist die Polarisierung von Makrophagen zu einem proinflammatorischen M1-Phänotyp, der sich durch die Expression von Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), IL-6 und die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) auszeichnet [23]. Prozesse wie Endoplasmatischer-Retikulum(ER)-Stress, epigenetische Veränderungen und die Aktivierung von verschiedenen inflammatorischen Signalwegen verursachen die phänotypische Veränderung der Makrophagen [22, 40].

Lymphozyten

Adipositas führt zu einer Akkumulation von T-Zellen im Fettgewebe [29, 54]. CD8+-zytotoxische T-Zellen scheinen eine pathologische Rolle zu spielen. Sie sind für die Rekrutierung von Makrophagen zuständig [29]. Was CD4+-T-Zellen angeht, so findet man im adipösen Fettgewebe sowohl T-Helferzellen (Th) wie auch regulatorische T-Zellen (Tregs) [9, 16, 22]. Die proinflammatorischen Th1-Zellen sind als pathologisch zu werten, während antiinflammatorische Th2-Zellen eine protektive Rolle spielen [9, 16, 22].

Tregs scheinen im schlanken Fettgewebe angereichert und im Kontext der Adipositas reduziert zu sein, allerdings stammen die meisten Informationen hierzu aus Tierversuchen [16, 41]. Murine Tregs des Fettgewebes unterscheiden sich von klassischen Tregs. Sie weisen eine limitierte T-Zellrezeptor-Diversität auf und sie sind abhängig von IL-33 [47]. Sie exprimieren den „peroxisome proliferator-activated receptor gamma“ (PPAR γ), den zentralen Transkriptionsfaktor für die Expression von Genen des Lipidstoffwechsels, was suggeriert, dass Lipide essenziell für die Funktion von Tregs sind [3]. Tregs sind wesentlich für

die metabolische Homöostase. Eine IL-33-vermittelte Expansion von Tregs im Fettgewebe führt zu einer Verbesserung der Glukosehomöostase [3]. Andererseits kann eine Depletion von Tregs in gealterten Mäusen die altersassoziierte Insulinresistenz verbessern [1]. Derzeit gibt es noch keine Erklärung für diese widersprüchlichen Befunde.

B-Zellen sind in allen weißen Fettdepots zu finden [16]. Sie scheinen sowohl schädliche wie auch schützende Funktionen ausüben zu können. Im Mausmodell kommt es durch eine Hochfett-diät zur Anreicherung von B-Zellen im weißen Fettgewebe und die akkumulierenden Zellen produzieren vermehrt Chemokine, die andere Immunzellen wie Neutrophile, T-Zellen und Monozyten anlocken [52]. Inflammatorische B-Zellen können im Fettgewebe ankommende CD4+- und CD8+-T-Zellen aktivieren und Antikörper produzieren, die Makrophagen stimulieren [52, 53]. Auf der anderen Seite gibt es eine Subpopulation von regulatorischen B-Zellen (CD22+ CD19+ CD45R+), die via IL-10 andere Immunzellen supprimieren kann [30]. Übereinstimmend damit führt die B-Zell-spezifische Deletion von IL-10 zu einer vermehrten Aktivierung von Makrophagen, Infiltration von CD8+-T-Zellen und zur Entwicklung einer Insulinresistenz [30].

Granulozyten

Im schlanken Fettgewebe findet man einen großen gewebeständigen Pool von Eosinophilen [16]. Sie spielen eine wichtige Rolle für die Glukosehomöostase und die Regulation der Immunzellinfiltration in das Fettgewebe. Mäuse, denen Eosinophile fehlen, zeigen z. B. eine verstärkte Infiltration von Immunzellen in das Fettgewebe [19].

Neutrophile sind selten im schlanken Fettgewebe, können aber bei einer Gewichtszunahme das Fettgewebe infiltrieren [44]. Im Mausmodell kann man bereits nach 3 Tagen einer Hochfett-diät vermehrt Neutrophile im Fettgewebe detektieren – sie produzieren TNF- α und „monocyte chemoattractant protein-1“ (MCP1) und fördern die Inflammation und die Rekrutierung von Monozyten [7, 44].

Pathologie 2020 · 41:224–229
<https://doi.org/10.1007/s00292-020-00782-z>
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

P. Fischer-Posovszky · P. Möller

Das Fettgewebe im Fokus des Immunsystems: adipositasassoziierte Inflammation

Zusammenfassung

Das Fettgewebe ist ein endokrines Organ. Mittels seiner Sekretionsprodukte kommuniziert es mit anderen Organsystemen und übermittelt den Füllstand der Energiereserven. Durch die übermäßige Ansammlung von Fettgewebe im Kontext der Adipositas kommt es zu einer Infiltration von Immunzellen. Dieser Übersichtsartikel stellt die verschiedenen Populationen von Immunzellen im Fettgewebe dar und diskutiert ihre lokalen und systemischen Einflüsse.

Schlüsselwörter

Übergewicht · Adipokine · Makrophagen · Weißes Fettgewebe · Braunes Fettgewebe

The immune system of adipose tissue: obesity-associated inflammation

Abstract

Adipose tissue is an important endocrine organ. Via its secretion products, it cross-talks with other organs of the body and communicates the filling state of its triglyceride stores. Obesity is characterized by the excessive accumulation of body fat and leads to the infiltration and accumulation of immune cells in white adipose tissue. In this review article we introduce the various immune cell populations of adipose tissue and discuss their local and systemic influence.

Keywords

Overweight · Adipokine · Macrophages · White adipose tissue · Brown adipose tissue

Das braune Fettgewebe

Das braune Fettgewebe ist ein wichtiges thermogenes Organ. Braune Adipozyten besitzen multilokuläre Lipidvakuolen (**Abb. 1b**), haben eine hohe Mitochondriendichte und exprimieren das „uncoupling protein-1“ (UCP1; **Tab. 1**). Die

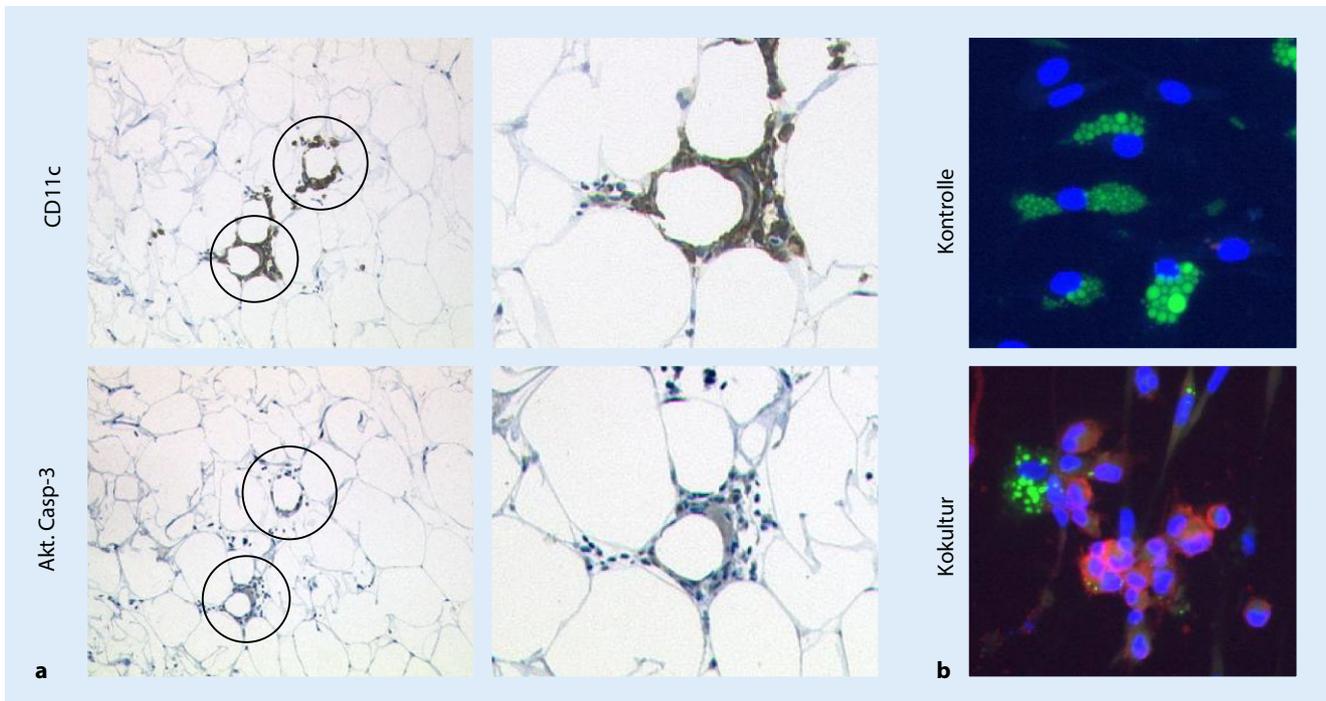


Abb. 2 ▲ Makrophagen bilden kronenähnliche Strukturen im weißen Fettgewebe. **a** Humanes weißes Fettgewebe gefärbt mit Anti-CD11c und „anti-cleaved“ Caspase-3. Zu erkennen sind typische kronenähnliche Strukturen. **b** Kokultur von THP-1-Makrophagen mit Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom(SGBS)-Adipozyten (rot: Anti-CD11c, grün: Lipide gefärbt mit BODIPY). Die Makrophagen lagern sich um die Adipozyten herum an. Im Vergleich dazu ist eine Monokultur von SGBS-Adipozyten gezeigt. Nachdruck. (Aus Keuper et al. [17]; © Mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags [Lizenznummer 4705860358567])

braune Farbe des Gewebes erklärt sich aus dem hohen Gehalt an Cytochrom c. Der physiologische Stimulus für die zitterfreie Thermogenese ist Kälte. Über das sympathische Nervensystem kommt es im braunen Fettgewebe zur Ausschüttung von Noradrenalin. Über entsprechende β -adrenerge Rezeptoren stimuliert es die Freisetzung von Fettsäuren in braunen Adipozyten, welche die Aktivierung von UCP1 stimulieren [17]. UCP1 ist in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert. Indem es Protonen zurück in die mitochondriale Matrix transportiert, kann es den in der Atmungskette aufgebauten Protonengradient von der ATP-Synthese entkoppeln. Die Energie der zellulären Oxidationsreaktionen wird dabei als Wärme abgegeben [2]. Bei Erwachsenen erhöht ein akuter Kältereiz die Körpertemperatur in der supraklavikulären Region, stimuliert die Glukose- und Fettsäureaufnahme, den Blutfluss und den oxidativen Metabolismus im braunen Fettgewebe und führt zu einer Erhöhung des Ruheumsatzes [27, 31].

Beim Menschen findet man braunes Fettgewebe in großen Mengen in Neugeborenen, lokalisiert um die inneren Organe herum, aber auch supraklavikulär und interskapulär. Durch die zitterfreie Thermogenese trägt es zur Regulation der Körpertemperatur bei. Mit zunehmendem Alter wird es durch weißes Fettgewebe ersetzt. Bis vor einigen Jahren war allgemein akzeptiert, dass es beim Erwachsenen kein braunes mehr Fett gibt. Diese Annahme jedoch wurde im Jahr 2009 durch 3 gleichzeitig im *New England Journal of Medicine* veröffentlichte Studien widerlegt. Mithilfe von ^{18}F -markierter Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie ([^{18}F]FDG-PET/CT) kombiniert mit histologischen und molekularen Analysen konnte erstmals aktives, braunes Fett bei Erwachsenen und ein Zusammenhang mit dem Körpergewicht und der Energiehomöostase demonstriert werden [5, 25, 49]. Der Befund, dass braunes Fett häufig in schlanken Probanden vorkommt, in adipösen Patienten jedoch kaum zu fin-

den ist, stimulierte die Idee, dass man es als Zielstruktur für die Behandlung von Adipositas und die assoziierten Begleiterkrankungen nützen könnte [45]. In den folgenden Jahren bestätigte sich, dass das braune Fettgewebe die systemische Energiehomöostase und das Körpergewicht reguliert und den Metabolismus, z.B. Insulinresistenz und Hyperlipidämie, positiv beeinflusst [15].

Das beige Fettgewebe

Neben den beiden klassischen Typen des weißen und braunen Fettgewebes wurde mittlerweile noch zusätzlich das beige Fettgewebe definiert. Es entsteht durch chronische Kälteexposition oder adrenerge Stimulation innerhalb des weißen Fettgewebes (■ **Abb. 1c**) in einem Prozess, der als „browning“ bezeichnet wird [37]. Beige Adipozyten lassen sich von weißen Adipozyten durch ihre multivakuoläre Morphologie (■ **Abb. 1c**) unterscheiden. Sie teilen viele Eigenschaften mit braunen Adipozyten, wie z. B. den hohen Mitochondriengehalt, die Express-

sion von UCP1 und die thermogene Aktivität (■ Tab. 1). Die Herkunft beiger Adipozyten ist wissenschaftlich umstritten. Nach heutigem Wissensstand wandeln sich weiße Adipozyten entweder direkt in beige Adipozyten durch eine Art Transdifferenzierung um oder sie gehen durch Differenzierung aus einem gesonderten Pool von Progenitorzellen hervor [38, 55].

Immunzellen im braunen/ beigen Fettgewebe

Auch in den beiden thermogenen Fettgeweben spielen Immunzellen eine wichtige physiologische Rolle. Die thermogene Aktivität beiger/brauner Fettzellen hängt von der Aktivität des sympathischen Nervensystems und der lokalen Ausschüttung von Noradrenalin ab. Es ist davon auszugehen, dass lokale Immunzellen den noradrenergen Tonus inhibieren [48]. Überraschenderweise aber gibt es auch kontrovers diskutierte Berichte [11, 48], dass M2-Makrophagen durch die Produktion von Katecholaminen zu einer Aktivierung des braunen Fettgewebes und zu einem Browning des weißen Fettgewebes beitragen können [28, 35]. Andererseits wurde eine Population von „neuronenassoziierten Makrophagen“ beschrieben, die zur lokalen Clearance von Noradrenalin beiträgt und damit inhibitorisch wirken soll [34]. In diesem Forschungsfeld ist in den nächsten Jahren mit interessanten neuen Erkenntnissen zu rechnen.

Fettgewebe und Malignität

Adipositas erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Typ-2-Diabetes. Epidemiologische Studien belegen mittlerweile auch einen Zusammenhang zwischen Adipositas und einer erhöhten Mortalität durch verschiedene Krebsarten [6, 20]. Die chronische Inflammation im adipösen Fettgewebe scheint zur Karzinogenese und auch zur Aggressivität eines Tumors beizutragen [20, 32]. Man vermutet, dass Tumorzellen und Fettzellen in eine „metabolische Symbiose“ treten [20]. Fettzellen sezernieren Adipokine und Metabolite, die der Tumorzelle nützlich sein können, während stromal-

vaskuläre Zellen und Immunzellen aus dem Fettgewebe das Tumorgewebe infiltrieren und so die Mikroumgebung des Tumors beeinflussen [20]. Es gibt eindeutige Hinweise, dass die Interaktion der verschiedenen Zelltypen nicht nur sein Wachstum, sondern auch Prozesse wie Metastasierung und Chemoresistenz beeinflussen [20, 32].

Schlussfolgerung

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass eine positive Energiebilanz und ein Überfluss an Nährstoffen zu einer vermehrten Inflammation im Fettgewebe führen, die wiederum entscheidend zur Pathogenese der adipositasassoziierten Begleiterkrankungen beiträgt. Inwiefern sich klassische antiinflammatorische Strategien, wie z.B. Salicylate, TNF- oder IL-6 Blocker usw., als therapeutische Option eignen können, muss noch im Detail untersucht werden [8].

Fazit für die Praxis

Das Fettgewebe kann sich durch seine Wandlungsfähigkeit optimal an die Anforderungen des systemischen Metabolismus anpassen. Das weiße Fettgewebe ist ein Energiespeicher und endokrines Organ. Das braune und das beige Fettgewebe dienen der Thermogenese. Das adipöse weiße Fettgewebe ist durch die Infiltration von Immunzellen und ein verändertes Sekretionsprofil charakterisiert und ist dadurch ursächlich an der Entstehung von adipositasassoziierten Begleiterkrankungen beteiligt. Der Zusammenhang zwischen Adipositas und einem vermehrten Auftreten bestimmter Krebserkrankungen kann sich durch die Interaktion von Tumorzellen mit Adipozyten und anderen Zelltypen des Fettgewebes erklären.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Pamela Fischer-Posovszky
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Ulm
Eythstr. 24, 89075 Ulm, Deutschland
pamela.fischer@uniklinik-ulm.de

Danksagung. Wir danken Dr. Julia Zinngrebe, Dr. Julian Roos und Dr. Daniel Tews für die kritische Durch-

sicht des Manuskripts. Vielen Dank an Dr. Daniel Tews für die Bereitstellung der Übersichtsfärbungen von murinem Fettgewebe.

Förderung. Pamela Fischer-Posovszky wird im Heisenberg-Programm der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert (Fi 1700/7-1).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Fischer-Posovszky und P. Möller geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Bapat SP, Myoung Suh J, Fang S et al (2015) Depletion of fat-resident T reg cells prevents age-associated insulin resistance. *Nature* 528:137–141. <https://doi.org/10.1038/nature16151>
2. Cannon B, Nedergaard J (2004) Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 84:277–359. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003>
3. Cipolletta D, Feuerer M, Li A et al (2012) PPAR-γ is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue T reg cells. *Nature* 486:549–553. <https://doi.org/10.1038/nature11132>
4. Crewe C, An YA, Scherer PE (2017) The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J Clin Invest* 127:74–82. <https://doi.org/10.1172/JCI88883>
5. Cypess AM, Lehman S, Williams G et al (2009) Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 360:1509–1517. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810780>
6. Ehemann C, Henley SJ, Ballard-Barbash R et al (2012) Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975–2008, featuring cancers associated with excess weight and lack of sufficient physical activity. *Cancer* 118:2338–2366. <https://doi.org/10.1002/cncr.27514>
7. Elgazar-Carmon V, Rudich A, Hadad N, Levy R (2008) Neutrophils transiently infiltrate intra-abdominal fat early in the course of high-fat feeding. *J Lipid Res* 49:1894–1903. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800132-JLR200>
8. Esser N, Paquot N, Scheen AJ (2015) Anti-inflammatory agents to treat or prevent type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Expert Opin Investig Drugs* 24:283–307. <https://doi.org/10.1517/13543784.2015.974804>
9. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D et al (2009) Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med* 15:930–939. <https://doi.org/10.1038/nm.2002>
10. Fischer-Posovszky P, Wang QA, Asterholm IW et al (2011) Targeted deletion of adipocytes by apoptosis leads to adipose tissue recruitment of alternatively activated M2 macrophages. *Endocrinology*. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1031>
11. Fischer K, Ruiz HH, Jhun K et al (2017) Alternatively activated macrophages do not synthesize catecholamines or contribute to adipose tissue

- adaptive thermogenesis. *Nat Med* 23:623–630. <https://doi.org/10.1038/nm.4316>
12. Funcke J-B, Scherer PE (2019) Beyond adiponectin and leptin: adipose tissue-derived mediators of inter-organ communication. *J Lipid Res* 60:1648–1684. <https://doi.org/10.1194/jlr.R094060>
 13. Hotamisligil GS (2017) Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* 542:177–185. <https://doi.org/10.1038/nature21363>
 14. Ikeda K, Maretich P, Kajimura S (2018) The common and distinct features of brown and beige adipocytes. *Trends Endocrinol Metab* 29:191–200. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.01.001>
 15. Kajimura S, Spiegelman BM, Seale P (2015) Brown and beige fat: physiological roles beyond heat generation. *Cell Metab* 22:546–559. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.007>
 16. Kane H, Lynch L (2019) Innate immune control of adipose tissue homeostasis. *Trends Immunol* 40:857–872. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.07.006>
 17. Keuper M, Blüher M, Schön MR et al (2011) An inflammatory micro-environment promotes human adipocyte apoptosis. *Mol Cell Endocrinol*. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.04.004>
 18. Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A et al (2010) Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 299:E506–E515. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00586.2009>
 19. Lee EH, Itan M, Jang J et al (2018) Eosinophils support adipocyte maturation and promote glucose tolerance in obesity. *Sci Rep* 8:1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28371-4>
 20. Lengyel E, Makowski L, DiGiovanni J, Kolonin MG (2018) Cancer as a matter of fat: the crosstalk between adipose tissue and tumors. *Trends Cancer* 4:374–384. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2018.03.004>
 21. Li Z, Hardij J, Bagchi DP et al (2018) Development, regulation, metabolism and function of bone marrow adipose tissues. *Bone* 110:134–140. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.01.008>
 22. Lu J, Zhao J, Meng H, Zhang X (2019) Adipose tissue-resident immune cells in obesity and type 2 diabetes. *Front Immunol* 10:1173. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01173>
 23. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR (2007) Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 117:175–184. <https://doi.org/10.1172/JCI29881>
 24. Lynes MD, Tseng Y-H (2017) Deciphering adipose tissue heterogeneity. *Ann NY Acad Sci*. <https://doi.org/10.1111/nyas.13398>
 25. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM et al (2009) Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 360:1500–1508. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808718>
 26. Mathew H, Castracane VD, Mantzoros C (2018) Adipose tissue and reproductive health. *Metabolism* 86:18–32. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.006>
 27. Muzik O, Mangner TJ, Granneman JG (2012) Assessment of oxidative metabolism in brown fat using {PET} imaging. *Front Endocrinol* 3:15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00015>
 28. Nguyen KD, Qiu Y, Cui X et al (2011) Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature* 480:104–108. <https://doi.org/10.1038/nature10653>
 29. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M et al (2009) CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* 15:914–920. <https://doi.org/10.1038/nm.1964>
 30. Nishimura S, Manabe I, Takaki S et al (2013) Adipose natural regulatory B cells negatively control adipose tissue inflammation. *Cell Metab* 18:759–766. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.017>
 31. Ouellet V, Labbé SM, Blondin DP et al (2012) Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J Clin Invest* 122:545–552. <https://doi.org/10.1172/JCI60433>
 32. Park J, Morley TS, Kim M et al (2014) Obesity and cancer—mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol* 10:455–465. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.94>
 33. Pérez LM, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F et al (2016) ‘Adipaging’: ageing and obesity share biological hallmarks related to a dysfunctional adipose tissue. *J Physiol* 594:3187–3207. <https://doi.org/10.1113/JP271691>
 34. Pirzgalska RM, Seixas E, Seidman JS et al (2017) Sympathetic neuron-associated macrophages contribute to obesity by importing and metabolizing norepinephrine. *Nat Med* 23:1309–1318. <https://doi.org/10.1038/nm.4422>
 35. Qiu Y, Nguyen KD, Odegaard JI et al (2014) Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat. *Cell* 157:1292–1308. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.066>
 36. Reilly SM, Saltiel AR (2017) Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol* 13:633–643. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.90>
 37. Rosen ED, Spiegelman BM (2014) What we talk about when we talk about fat. *Cell* 156:20–44. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.012>
 38. Rosenwald M, Wolfrum C (2014) The origin and definition of brite versus white and classical brown adipocytes. *Adipocyte* 3:4–9. <https://doi.org/10.4161/adip.26232>
 39. Russo L, Lumeng CN (2018) Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology* 155:407–417. <https://doi.org/10.1111/imm.13002>
 40. Shan B, Wang X, Wu Y et al (2017) The metabolic ER stress sensor IRE1 α suppresses alternative activation of macrophages and impairs energy expenditure in obesity. *Nat Immunol* 18:519–529. <https://doi.org/10.1038/ni.3709>
 41. Sharma A, Rudra D (2018) Emerging functions of regulatory T cells in tissue homeostasis. *Front Immunol* 9:1–26. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00883>
 42. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H (2007) Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1023–1033. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1055>
 43. Smith U, Kahn BB (2016) Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids. *J Intern Med* 280:465–475. <https://doi.org/10.1111/joim.12540>
 44. Talukdar S, Oh DY, Bandyopadhyay G et al (2012) Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nat Med* 18:1407–1412. <https://doi.org/10.1038/nm.2885>
 45. Trayhurn P (2018) Brown adipose tissue—A therapeutic target in obesity? *Front Physiol* 9:1672. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01672>
 46. Tsiloulis T, Watt MJ (2015) Exercise and the regulation of adipose tissue metabolism. *Prog Mol Biol Transl Sci* 135:175–201. <https://doi.org/10.1016/BS.PMBTS.2015.06.016>
 47. Vasanthakumar A, Moro K, Xin A et al (2015) The transcriptional regulators IRF4, BATF and IL-33 orchestrate development and maintenance of adipose tissue-resident regulatory T cells. *Nat Immunol* 16:276–285. <https://doi.org/10.1038/ni.3085>
 48. Villarroya F, Cereijo R, Gavaldà-Navarro A et al (2018) Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. *J Intern Med* 284:492–504. <https://doi.org/10.1111/joim.12803>
 49. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J et al (2009) Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 360:1518–1525. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808949>
 50. Weisberg SP, McCann D, Desai M et al (2003) Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 112:1796–1808. <https://doi.org/10.1172/JCI19246>
 51. Wensveen FM, Valentić S, Šestan M et al (2015) Interactions between adipose tissue and the immune system in health and malnutrition. *Semin Immunol* 27:322–333. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2015.10.006>
 52. Winer DA, Winer S, Chng MHY et al (2014) B Lymphocytes in obesity-related adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Cell Mol Life Sci* 71:1033–1043. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1486-y>
 53. Winer DA, Winer S, Shen L et al (2011) B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat Med* 17:610–617. <https://doi.org/10.1038/nm.2353>
 54. Wu H, Ghosh S, Perrard XD et al (2007) T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. *Circulation* 115:1029–1038. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.638379>
 55. Wu J, Boström P, Sparks LM et al (2012) Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* 150:366–376. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.016>
 56. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425–432. <https://doi.org/10.1038/372425a0>