

MAKROFAG PADA JARINGAN ADIPOSA OBES SEBAGAI PENANDA TERJADINYA RESISTENSI INSULIN

Diniwati Mukhtar

Bagian Faal Fakultas Kedokteran Univ.YARSI, Jakarta

ABSTRACT

Obesity has become an epidemic affecting developed and developing countries. Along with the increase in obesity is a parallel increase in the prevalence of type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, and other complications of obesity, such as hypertension. The focus this review is on the role of macrophage in adipose tissue as a marker of insulin resistance in obesity. Insulin resistance is a central player of obesity related metabolic derangements. An increased number of macrophages resident in human adipose tissue has been reported in obesity. During adipose tissue expansion, hypoxia can occur due to reduced delivery of oxygen to the hypertrophic adipocytes. This hypoxia can cause adipocyte cell death and macrophages can be attracted to adipose tissue to phagocytose these dead adipocytes. The macrophages in adipose tissue are localized around dead adipocytes and form typical crown-like structures. Macrophage chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a well-known regulator of macrophage recruitment to site of inflammation. In obesity show increased plasma levels of MCP-1. Exercise has been shown to improve insulin sensitivity in obese individuals even in the absence of weight loss. Conclusion: overexpression MCP-1 in human obese was associated with insulin resistance. Exercise training reduced peripheral markers of inflammation, among them MCP-1.

PENDAHULUAN

Obesitas telah menjadi epidemi di negara maju maupun negara sedang berkembang dan merupakan penyebab utama untuk banyak penyakit metabolik. Suatu kelainan multifaktorial dan penyakit yang kompleks akibat keseimbangan energi positif dalam jangka waktu lama. Perkembangan obesitas berasal dari interaksi faktor-faktor sosial, perilaku, psikososial, metabolik, seluler, dan molekuler. (Sanchez, 2011:3118). Di banyak Negara Asia Timur seperti Indonesia, masalah gizi menjadi beban ganda (*double burden*), di satu sisi berhadapan dengan kekurangan gizi dan berat badan (BB) dibawah normal, dipihak lain ada serangan epidemi obesitas, diabetes, dan penyakit lainnya yang berkaitan dengan kelebihan gizi (Usfar, 2010: 926). Walaupun predisposisi genetik penting dalam peningkatan BB, meningkatnya prevalensi obesitas tampaknya sangat dipengaruhi oleh perubahan perilaku dan lingkungan.

Perkiraan global dari WHO, pada tahun 2005 kira-kira 1,6 miliar usia 15 tahun dan di atasnya mempunyai BB lebih (*overweight*) dan 400 juta di antaranya dewasa obes. Revisi definisi obes yang disesuaikan dengan perbedaan ras, oleh WHO menghasilkan prevalensi

yang lebih tinggi 1,7 miliar diklasifikasikan dengan BB lebih. WHO lebih lanjut memperkirakan bahwa pada tahun 2015, kira-kira 2-3 miliar dewasa akan BB lebih dan lebih dari 700 orang menderita obesitas (WHO, 2004). Di dunia jumlah individu obes mencapai 2,1 miliar yang menimbulkan masalah-masalah kesehatan terkait obesitas dan berhubungan dengan meningkatnya morbiditas dan mortalitas. Individu obes berkembang menjadi resisten terhadap kerja insulin pada tingkat seluler, yang dicirikan oleh gagalnya kemampuan insulin menghambat pengeluaran glukosa dari hepar dan menimbulkan ambilan glukosa dalam lemak dan otot. Resistensi insulin merupakan faktor kunci terjadinya kekacauan metabolik pada obesitas dan pemicu timbulnya diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) (Qatanani, 2007: 1443). Di Indonesia, kenaikan prevalensi obesitas cukup tajam, Depkes RI, ditemukan BB lebih (*overweight*) 17,5 % dan obesitas 4,7% dengan presentase wanita tetap lebih besar dari pada pria (Damanik, 2009: 5).

Tujuan tulisan ini adalah untuk membahas mengenai peran infiltrasi makrofag pada jaringan adiposa individu obes sebagai penanda awal dari terjadinya resistensi

insulin. Metoda penulisan menggunakan studi kepustakaan yang berasal dari beberapa jurnal dan buku ajar.

PEMBAHASAN

Obesitas

Definisi yang sederhana dari *overweight* dan obesitas adalah kelebihan lemak tubuh, atau istilah yang lebih netral, adipositas. Adipositas adalah jumlah lemak tubuh yang diekspresikan sebagai massa lemak absolut (kg) atau persentase dari massa tubuh total (Greenberg). Obesitas disebabkan oleh pemasukan jumlah makanan yang lebih besar daripada yang dapat dipakai oleh tubuh untuk energi (Guyton, 1998:1880). Menurut *World Health Organization* (WHO) definisi obesitas adalah indeks massa tubuh (IMT) > 30 kg/m² sedangkan *overweight*, jika IMT 25 kg/m² (Sanchez, 2011:3118).

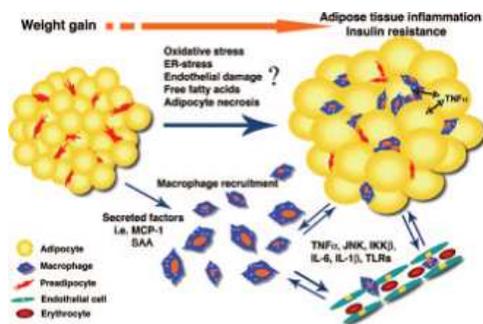
Penentuan kegemukan dari segi praktis yang sering dilakukan ialah dengan cara pengukuran antropometrik tubuh, misalnya perbandingan BB dengan tinggi badan, pengukuran berbagai lingkaran bagian tubuh tertentu dan pengukuran tebal lemak jaringan. IMT yaitu $BB (Kg) / Tinggi\ Badan^2 (M^2)$, (juga diketahui sebagai indeks quatelet's) merupakan parameter yang digunakan secara luas dalam menentukan kegemukan seseorang. *International Obesity Task Force* (IOTF) mengusulkan titik potong (*cut off point*) IMT untuk berat badan lebih dan obesitas adalah 25 dan 30 kg/m² pada usia 18 tahun (Warnberg, 2006: 2). Organisasi kesehatan dunia (WHO) telah menentukan nilai IMT untuk daerah Asia Pasifik, bila IMT > 23 dianggap *overweight* (BB lebih) dan dianggap obesitas bila IMT >25. Revisi ini berdasarkan pada kenyataan bahwa morbiditas dan mortalitas orang Asia cenderung terjadi pada IMT yang lebih rendah. Rekomendasi WHO yang lain untuk daerah Asia Pasifik adalah batas atas lingkaran pinggang (*waist circumference*) bagi pria > 90 cm, dan bagi wanita >80 cm.

Rekomendasi ini dibuat karena orang Asia cenderung mengalami akumulasi lemak visceral tanpa obesitas. Kompartemen lemak diklasifikasikan menjadi lemak subkutan (tubuh bagian bawah dan tubuh bagian atas), lemak subkutan (tubuh bagian atas) dan lemak visceral / intra -abdominal. Pendapat yang diterima adalah bahwa lemak visceral berhubungan dengan metabolik yang

abnormal dan profil adipokin. Observasi awal pada tahun 1956 oleh Vague mengatakan bahwa distribusi lemak android (*apple-shaped body*) berhubungan dengan meningkatnya risiko penyakit kardiovaskular. Bahkan pada individu yang mempunyai IMT normal, akumulasi lemak visceral tetap berada sebagai faktor risiko independen. Penimbunan lemak tubuh bagian bawah atau disebut juga obesitas tipe buah pir, secara independen berhubungan dengan risiko penurunan disregulasi metabolik karbohidrat dan lemak. Simpanan yang lebih besar jaringan lemak pada tubuh bagian bawah menyimpan lemak dari asupan makanan lebih efisien (Jarvie, 2010:125).

Fungsi dan Jenis Jaringan Adiposa

Kesepakatan klasik dan utama fungsi jaringan adiposa adalah isolasi serta bantalan tubuh, menyimpan asam lemak bebas setelah asupan makanan dan melepaskan asam lemak bebas selama keadaan puasa sehingga menjamin status energi yang cukup. Jaringan adiposa mamalia terdiri dari dua jenis, yaitu: (1) jaringan lemak putih (*white adipose tissue, WAT*) dan (2) jaringan lemak coklat (*brown adipose tissue, BAT*), WAT dan BAT berperan dalam proses metabolik, tetapi WAT terutama menyimpan kelebihan energi untuk kebutuhan yang akan datang, sedangkan BAT berfungsi sebagai energi (bahan bakar) yang akan digunakan. BAT penting dalam mencegah dan mengurangi obesitas melalui peningkatan penggunaan energi (bahan bakar) dan produksi panas. Meskipun pada manusia belum jelas, tetapi diketahui pada bayi baru lahir jumlah BAT sangat banyak dan akan berkurang secara drastis dalam waktu singkat setelah kelahiran (Gustafson, 2007:2779). Selama periode kelebihan kalori dan penggunaan energi yang kurang akan terjadi ketidakseimbangan energi, ukuran adiposit menjadi membesar atau hipertrofi dan jika berlangsung lama terjadi penambahan jumlah adiposit atau hiperplasia. Terjadi proses diferensiasi dari sel prekursor (preadiposit) menjadi adiposit yang matang (*mature*). Jaringan adiposa menjadi 'radang' dan terdapat infiltrasi makrofag yang kemudian meningkatkan kondisi proinflamasi sehingga diferensiasi preadiposit gagal. Diferensiasi adiposit meliputi perubahan morfologi, *cell arrest*, akumulasi lipid dan adiposit menjadi resisten terhadap insulin.



Gambar 1. Diferensiasi dan infiltrasi makrofag pada jaringan adiposa

Riset lebih dari 10 tahun secara dramatik mengubah pandangan tentang lemak. Saat ini lemak diklasifikasikan sebagai organ endokrin terbesar di tubuh. Adiposit (sel lemak) melepaskan banyak hormon dan faktor lain yang beredar melalui sinyal tubuh sistem muskuloskeletal, pankreas, hepar, jantung, kelenjar adrenal dan sistem saraf pusat. Selain fungsi endokrin, lemak sebagai organ imunitas. Bahkan beberapa peneliti berargumentasi bahwa lemak lebih menonjol sebagai organ imun.

Hubungan antara obesitas dengan aterosklerosis dan penyakit vaskular lainnya mungkin didasarkan pada fungsi imun adiposity (Dixit, 2008:886). Istilah adipokin umum dipakai untuk zat yang secara biologi aktif yang ditemukan pada adiposit jaringan adiposa. Kadar plasma adipokin meningkat sesuai dengan meluasnya jaringan adiposa dan volume adiposit, kecuali adiponektin plasma yang lebih rendah pada obesitas. Jaringan adiposa selain dikenal sebagai penyimpan trigliserida juga merupakan organ endokrin dan parakrin yang aktif melepaskan sejumlah sitokin dan mediator bioaktif yang mempengaruhi tidak hanya homeostasis BB tetapi juga inflamasi, koagulasi, fibrinolisis, RI, diabetes, aterosklerosis dan beberapa bentuk kanker (Iyer, 2010:71).

Tabel 1. Adipokin penting dan peran dalam metabolisme

Adipokin	Fungsi, sifat, jaringan sasaran, efek terhadap metabolisme dan sistem KV
TNF-	terutama dihasilkan oleh sel inflamasi dan limfosit, tetapi juga oleh adiposit dan sel stroma. Menginduksi RI dengan menghambat fosforilasi SRI-1 dan ekspresi GLUT-4
IL - 6	dihasilkan oleh sel inflamasi, limfosit dan adiposity, menghambat transkripsi gen SRI-1, GLUT-4 dan PPAR. Kadar dalam darah berkorelasi dengan BB
IL - 10	sitokin antiinflamasi, disekresi terutama oleh limfosit dan sel inflamasi. di ekspresikan dalam JA dan

merangsang SI dalam jaringan yang berbeda. Melindungi dari RI yang di induksi IL-6

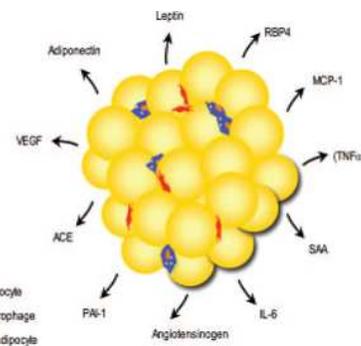
MCP - 1 kemokin yang diekspresikan dan disekresi oleh adiposity. konsentrasi serum meningkat pada subjek obes. Menginduksi RI dan steatosis hepar. Ekspresi MCP-1 adiposit meningkat oleh TNF-

IL - 6 disekresi terutama oleh adiposity. Kadar dalam sirkulasi menurun pada obsitas, berkorelasi positif dengan SI. Ditekan oleh TNF-a, ILA-6, stimulus renergic dan glukortikoid. Menginduksi fosforilasi tirosin pada reseptor insulin dan menurunkan glukoneogenesis di hepar. Meningkatkan oksidasi asam lemak di hepar.

Leptin dirangsang oleh insulin, TNF-, glukortikoid, ditekan oleh katekolamin via reseptor 2 dan 3. Disintesis dan disekresi oleh adiposit. Menghambat nafsu makan dan menurunkan konsumsi makanan. Kadar meningkat pada subjek obes. Mempengaruhi fungsi reproduktif. Menurunkan ambilan glukosa yang diperantarai oleh insulin.

Resistin meningkat pada subjek obes. Mengunduksi disfungsi endotel dan terlibat dalam genesis aterosklerosis.

Adipokin yang terlibat dalam metabolisme glukosa (adiponektin, resistin), metabolisme lipid yaitu cholesteryl ester transfer protein (CETP), inflamasi TNF- interleukin-6 (IL-6), koagulasi Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1), tekanan darah (angiotensinogen, angiotensin II), apelin, hepcidin, vaspin, IL-1. dan perilaku makan (leptin) yang mempengaruhi metabolisme dan fungsi banyak organ dan jaringan meliputi otot, hepar, vaskular, dan otak. Leptin, lebih istimewa karena disekresikan oleh jaringan adiposa subkutan, sementara ekspresi adiponektin, PAI 1, IL8 dan IL1 lebih penting pada jaringan adiposa visceral. Ukuran adiposit berbanding terbalik dengan jumlah faktor-faktor anti inflamasi: insulin, adipokin dan berbanding lurus dengan faktor –faktor inflamasi: sitokin IL-6, penanda inflamasi protein Serum Amyloid A (SAA) dan kegagalan diferensiasi preadiposit (Gustafson, 2007:2278).



Gambar. 2 Adipokin yang berada dilepaskan oleh jaringan adiposa

Makrofag Jaringan Adiposa

Pada subyek normal, asupan makronutrien diketahui menyebabkan stress oksidatif dan perubahan proinflamasi dalam plasma dan sel mononuklear. Perubahan ini terjadi paling tidak dalam 3 sampai 4 jam setelah asupan makronutrien. Sehingga, kondisi pro oksidatif dan pro inflamasi pada obesitas mungkin diakibatkan oleh asupan makronutrien secara kronik. Bukti-bukti terbaru menunjukkan bahwa sel mononuklear berkontribusi terhadap meningkatnya sitokin pro inflamasi serta makrofag tersebut mengatur aktifitas sitokin pro inflamasi pada individu obes sehingga ditemukan peningkatan sel mononuklear. Sel mononuklear mudah dilihat pada kondisi inflamasi secara keseluruhan dan dapat mengaktifasi faktor transkripsi yang berkorelasi dengan penanda inflamasi sistemik dalam sirkulasi. Sehingga sel mononuklear dapat dijadikan model untuk mempelajari dan mengevaluasi inflamasi sistemik dan hubungannya dengan resistensi insulin (Ghanim, 2005: 1564). Lebih jauh, sel mononuklear pada obesitas berada dalam kondisi pro inflamasi. Penemuan akumulasi makrofag pada jaringan adiposa manusia dan rodent yang obes menjadi penting karena merupakan sumber molekul inflamasi pada obesitas. Diketahui bahwa makrofag yang teraktifasi mensekresikan beragam sitokin dan kemokin inflamasi yang akan mengganggu sinyal insulin. Peningkatan asam lemak bebas seperti terjadi pada obesitas dilaporkan menginduksi inflamasi sel mononuklear (Jiao, 2009: 104)

Terdapat paling tidak ada dua bukti dari obesitas sebagai penyakit inflamasi kronik: (1) adanya peningkatan moderat faktor-faktor inflamasi dalam sirkulasi individu obes; dan ke (2) identifikasi terbaru adalah infiltrasi sel-sel makrofag dalam JAP dan pengamatan ini menimbulkan revisi dari patofisiologi obesitas dan komorbidnya. Pada saat dewasa, obesitas berhubungan dengan pembesaran sel adiposa tubuh bagian atas disebut obesitas hipertrofik dan ukuran sel berkorelasi dengan resistensi insulin di seluruh tubuh. Jaringan adiposa tidak hanya suatu organ yang menyimpan trigliserida, tetapi penelitian-penelitian menunjukkan peran jaringan adiposa sebagai suatu penghasil substansi bioaktif tertentu yang dinamakan adipokin. Inflamasi yang timbul pada jaringan adiposa selama tahap awal

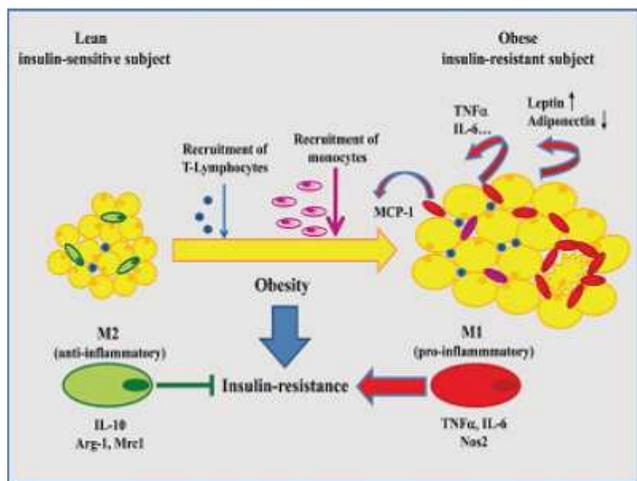
obesitas mendahului perkembangannya dalam hepar dan organ lain. Inflamasi jaringan adiposa mempunyai ciri khas yaitu infiltrasi limfosit yang difus, termasuk makrofag, sel T, dan limfosit lainnya. Dalam proses inflamasi, infiltrasi makrofag jaringan adiposa atau *adipose tissue macrophage* (ATM) memainkan peran sentral. Infiltrasi makrofag tidak hanya terjadi pada adiposit tetapi juga pada hepar dan otot (Solinas, 2010:3, Warner, 2008:139).

Pada obesitas, ukuran adiposit membesar (hipertrofi) akan tetapi sel-sel lemak mempunyai kapasitas yang terbatas untuk memperluas diri. Ketika sel lemak membesar sampai volume kritis adiposit akan pecah yang disebabkan oleh tekanan. Selain itu pembesaran adiposit juga akan menyebabkan suplai oksigen berkurang sehingga timbul hipoksia dan adiposit yang mati akan mengaktifkan jalur *signaling* inflamasi selanjutnya melepaskan sitokin. Secara lokal sekresi kemokin akan menarik makrofag ke dalam jaringan adiposa yang berlokasi terutama disekeliling adiposit yang mati atau rusak untuk membersihkan debris seluler, dan khas membentuk '*crown like structures*'. (Rull, 2010:3, Sun, 2011;2094). *Monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) mewakili kelompok kemokin CC berfungsi untuk mengarahkan monosit / makrofag meninggalkan sirkulasi masuk ke dalam jaringan adiposa.

Resistensi insulin di seluruh tubuh erat hubungannya dengan peningkatan ekspresi penanda makrofag. Resistensi insulin merupakan faktor kunci terjadinya kekacauan metabolik pada obesitas dan pemicu timbulnya diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) (Qatanani, 2007; 1443, Westerbacka, 2008:845).

Makrofag jaringan adiposa (ATMs) terdiri dari paling sedikit dua fenotip yang berbeda yaitu, 1) makrofag yang aktif secara klasik M1 dan 2) makrofag residen M2. M1 ATMs menghasilkan sitokin proinflamasi, seperti *tumor necrosis factor* (TNF), interleukin (IL)-6, dan *monocyte chemoattractant protein* (MCP)-1, dan berkontribusi menginduksi resistensi insulin. Di lain pihak, M2 ATMs, merupakan makrofag yang utama (residen) dalam jaringan adiposa kurus, rasio M1:M2 berhubungan dengan berkembangnya resistensi insulin. Penanda makrofag M1 meningkat oleh makanan lemak tinggi dan menurun oleh terapi pioglitazone (suatu *insulin*

sensitizer), sementara penanda makrofag M2 tidak. Pemicu utama rekrutmen makrofag M1 adalah sekresi TNF dari adiposit yang membesar (Surmi, 2008:7, Fuentes,2010:12). Sitokin ini diduga merangsang preadiposit dan sel endotel untuk menghasilkan MCP-1, kemudian menarik monosit ke dalam jaringan adiposa dan menstimulasi diferensiasi M1 ATM (di daerah jaringan adiposa tikus obes yang diinduksi diet lemak tinggi).



Gambar 3, Pergeseran Makrofag pada Jaringan Adiposa Obes

Ukuran adiposit berhubungan terbalik dengan sensitifitas insulin atau dapat dikatakan bahwa bahwa adiposit kecil terkait dengan sensitifitas insulin dan thiazolidinedione akan meningkatkan jumlah adiposit kecil serta dan menurunkan jumlah adiposit besar. Adiposit besar menghasilkan lebih banyak *reactive oxygen species* (ROS) dan ROS ini yang mungkin menjadi salah satu pemicu penarikan makrofag ke dalam jaringan adiposa. Pemberian thiazolidinedione, menurunkan produksi ROS oleh adiposit kecil yang mengakibatkan menurunnya jumlah total ATMs. (Fujisaka, 2009:2582)

Penurunan infiltrasi makrofag dan reduksi ekspresi gen inflamasi pada jaringan adiposa dihubungkan dengan penurunan BB pada individu obes. Thiazolidinedione, suatu obat yang tergolong insulin sensitiser terutama memperbaiki sensitifitas insulin jaringan adiposa dari pasien DMT2, juga mempunyai pengaruh anti inflamasi yang poten, menekan ekspresi gen makrofag secara in vitro dan in vivo, serta menghambat sel mononuklear pro inflamasi (Jiao, 2009:108).

Latihan Fisik

Perubahan gaya hidup, meliputi aktifitas fisik reguler telah dilaporkan lebih efektif dalam mencegah terjadinya resistensi insulin daripada obat-obatan. Bagaimanapun dahulu, pengertian kepentingan fisiologi latihan terutama ditujukan terhadap otot skelet, dan lebih sedikit perhatian perhatiannya pada jaringan adiposa. Penelitian menunjukkan resistensi insulin dapat berkembang pada tahap awal tanpa diikuti oleh tanda-tanda inflamasi dan latihan fisik dapat mencegah pengaruh makanan lemak tinggi terhadap morfologi jaringan adiposa, ekspresi sitokin dan inflamasi. Latihan fisik akan memperbaiki sensitifitas insulin pada individu obes bahkan ketika tidak ada penurunan BB. Setelah intervensi 15 minggu gaya hidup yang terdiri dari diet hipokalorik dan latihan fisik moderat setiap hari terdapat penurunan yang bermakna kadar penanda inflamasi (CRP, TNF, IL-6, MCP-1, dan adiponektin) dalam sirkulasi dan jaringan adiposa dari subyek obes berat (Bruun,2006:E963).

Kawanishi et al melaporkan bahwa, terdapat pergeseran makrofag M1 menjadi M2 pada jaringan adipose tikus obes yang diinduksi makanan tinggi lemak setelah diberikan latihan treadmill 60 menit per hari, frekuensi 5 x/ minggu selama 16 minggu. Manfaat latihan fisik yang dihubungkan dengan mortalita kardiovaskuler adalah akibat penurunan kadar MCP-1. Berdasarkan temuan-temuan ini, MCP-1 menjadi perhatian karena merupakan target baru intervensi untuk mengurangi komplikasi pada obesitas. Latihan fisik sangat penting untuk pencegahan maupun pengobatan obesitas (Kawanishi, 2010:105).

PENUTUP

Kesimpulan

1. Pada saat ini obesitas telah menjadi epidemi global termasuk di negara maju maupun negara berkembang dengan berbagai konsekuensi disfungsi metabolik yang berakibat meningkatnya risiko penyakit kardiovaskuler.
2. Hipertrofi adiposit akibat simpanan trigliserida yang berlebih selanjutnya menyebabkan kematian adiposit dan memicu infiltrasi makrofag pada jaringan adiposa dan merupakan penanda awal dari resistensi insulin.
3. Perubahan gaya hidup, meliputi latihan fisik akan

KEDOKTERAN

menurunkan infiltrasi makrofag sehingga resistensi insulin dapat dicegah.

Saran

Untuk mencegah dan menanggulangi akibat buruk obesitas dengan mengubah pola hidup menjadi aktif secara fisik.

DAFTAR PUSTAKA

- Bruun JM, Helge JW, Richelsen B, Stallknecht D. *Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006;290: E961–E967
- Damanik, HA. *Potensi tempe kedelai dalam terapi nutrisi medik pada obesitas dewasa dengan komorbid*. Universitas Sumatera Utara.2009
- Dixit VD. *Adipose-immune interactions during obesity and caloric restriction: reciprocal mechanisms regulating immunity and health span*. J. Leukoc. Biol.2008.
- Fuentes L, Roszer T, Ricote M. *Inflammatory Mediators and Insulin Resistance in Obesity: Role of Nuclear Receptor Signaling in Macrophages*. Mediators of Inflammation, Volume 2010
- Fujisaka S, Usui I, Bukhari A, Ikutani M, Oya T, Kanatani Y et al. *Regulatory Mechanisms for Adipose Tissue M1 and M2 Macrophages in Diet-Induced Obese Mice*. Diabetes 58:2574–2582,2009.
- Ghanim A et al. *Circulating Mononuclear Cells in the Obese Are in a Proinflammatory State*. Circulation;110:1564-1571, 2004
- Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. *Inflamed Adipose Tissue: A Culprit Underlying the Metabolic Syndrome and Atherosclerosis* Arterioscler Thromb Vasc Biol 27:2276-2283,2007;
- Iyer A, Fairlie DP, Prins J, Hammock BD, Brown L. *Inflammatory lipid mediators in adipocyte function and obesity*. Nat.Rev.Endocrinol6:71-82,2010;
- Jarvie E, -de-Mouzon HS, Nelson SM, Attar N, Catalano PM, Freeman DJ. *Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring*. Clinical Science (2010) 119, 123–129
- Jiao P, Chen Q, Shah S et al. *Obesity-Related Upregulation of Monocyte Chemotactic Factors in Adipocytes*. Diabetes 58:104–115, 2009
- Kawanishi N, Yano H, Yokogawa Y, Suzuki K. *Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet induced obese mice*. Exerc Immunol Rev.;16:105-108,2010
- Qatanani M, Lazar MA. *Mechanisms of Obesity –associated insulin resistance: many choices on the menu*. Review. Genes & Development 21:1443-1445. 2007.
- Rull A, Camps J, Villoverde CA, Joven J. *Insulin Resistance, Inflammation, and Obesity: Role of Monocyte Chemoattractant Protein-1 (or CCL2) in the Regulation of Metabolism*. Mediators of Inflammation. Volume 2010,
- Sanchez AF, Santillan EM, Bautista M et al. *Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity* Int j.Mol.Sci2,3117-3132, 2011,
- Solinas G, Karin M, JNK1 and IKK α : Molecular links between obesity and metabolic dysfunction. The FASEB Journal, 2010
- Sun K, Kusminski CM et al. *Adipose remodeling and Obesity*. J.Clin Invest;121 (6); 2094-2101.2010
- Surmi BK, Hasty AH. *Macrophage infiltration into adipose tissue: initiation, propagation and remodeling*. Future Lipidol. 2008 ; 3(5): 545–556.

- Usfar AA, Lebenthal E, Atmarita, Achadi E, Soekirman, Hadi H. *Obesity as a poverty-related emerging nutrition problems: the case of Indonesia* obesity reviews . 2010; 11, 924–928
- Warner DS, Warner MA. *Obesity-induced Insulin Resistance and Hyperglycemia*. Anesthesiology 2008 ; 109:137–48
- Warnberg J, *Inflammatory Status In Adolescents; The Impact of Health determinants Such as Overweight and Fitness*. The Department of Biosciences and Nutrition, Karolinska Institute, stockholm, Sweden.2006
- Westerbacka J, Corne´r A, Kolak M, Makkonen J, Turpeinen U, Hamsten A, Fisher RM, Yki-Ja´rvinen H, *Insulin regulation of MCP-1 in human adipose tissue of obese and lean women*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008, 294: E841–E845
- World Health Organization. *Global strategy on diet, physical activity and health*. 2004

