

代谢健康型肥胖与炎症因子的研究进展

许虎彪, 张颖*

新疆医科大学第一附属医院干部保健中心综合内二科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月12日; 录用日期: 2024年1月7日; 发布日期: 2024年1月15日

摘要

肥胖所导致的慢性持续性低度炎症是胰岛素抵抗、2型糖尿病、心血管疾病发生发展的重要危险因素, 然而有些肥胖个体表现出较好的新陈代谢特征, 这种肥胖亚型被描述为“代谢健康肥胖”(MHO)。研究表明脂肪组织的慢性炎症可能是决定肥胖者代谢是否正常的关键性因素, MHO的生物学机制目前尚不明确, 但可能与其有利的脂肪因子分泌模式有关。故本文就MHO与炎症因子的关系作一综述。

关键词

肥胖, 代谢健康型肥胖, 炎症因子

Research Progress of Metabolically Healthy Obesity and Inflammatory Factors

Hubiao Xu, Ying Zhang*

The Second Department of General Interior, Cadres Health Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 12th, 2023; accepted: Jan. 7th, 2024; published: Jan. 15th, 2024

Abstract

The chronic and persistent low-grade inflammation caused by obesity is an important risk factor for the development of insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. However, some obese individuals show better metabolic characteristics, and this subtype of obesity is described as “metabolically healthy obesity” (MHO). Studies have shown that chronic inflammation of adipose tissue may be a key factor in determining whether obese people have a normal metabolism. The biological mechanism of MHO is still unclear, but it may be related to its favorable

*通讯作者。

adipokine secretion pattern. Therefore, this article reviews the relationship between MHO and inflammatory factors.

Keywords

Obesity, Metabolically Healthy Obesity, Inflammatory Factors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在过去几十年中, 人们的生活方式、膳食结构及饮食习惯伴随着经济的快速发展, 发生了巨大的改变, 高脂肪、高碳水化合物的饮食导致肥胖的发病率逐年上升, 全世界肥胖人口增加了将近三倍[1], 根据 2021 年全球营养报告, 全球肥胖成年人的数量高达 7.72 亿, 超过 40% 的成年人处于超重或肥胖状态。由于非传染性疾病(包括动脉粥样硬化性心血管疾病, 2 型糖尿病和某些类型的癌症)的死亡率增加, 肥胖导致人类预期寿命至少缩短了 20 年[2]。肥胖是多种并发症的公认危险因素, 不但会引起糖耐量受损、2 型糖尿病、血脂异常的发生, 还可以增加心血管疾病、高血压、骨关节炎和某些癌症发病的概率[3] [4]。肥胖所导致的慢性持续性的低度炎症状态是上述多种疾病发生发展的重要危险因素[5]。

然而, 自从 1982 年以来, 许多研究发现有些肥胖者表现出较好的新陈代谢特征, 尽管他们的体重指数(BMI)和/或腰围(WC)较高, 但这些个体仍保持正常血糖、胰岛素敏感(IS)和适当的血脂水平, 这种肥胖亚型被称为代谢健康型肥胖(metabolically healthy obesity, MHO)。目前关于 MHO 还没有一个统一的定义, 但可以确定的是, 有些肥胖患者在特定的时间点不会表现出代谢和心血管并发症[6]。

越来越多的证据表明, 肥胖中具有促炎和抗炎作用的脂肪因子生成不平衡是导致多种疾病的重要原因[7]。因此本文主要对 MHO 和炎症因子进行综述, 为肥胖治疗的个性化提供有价值的参考。

2. 代谢健康型肥胖的定义

代谢健康型肥胖的概念源于 Jean Vague 在 20 世纪 50 年代的观察, 随后 Karelis 等在 2004 年提出代谢健康型肥胖(metabolically healthy obesity, MHO)的概念。MHO 经常被定义为没有任何代谢紊乱和心血管疾病, 包括 2 型糖尿病、血脂异常、高血压和动脉粥样硬化性心血管疾病[8]。但目前关于 MHO 还没有统一的定义。

尽管普遍认为 $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ 是定义 MHO 的先决条件, 但临床研究中使用了 30 多种不同的代谢健康定义[9]。其中大多数包括 BMI、血压、空腹血糖、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、WC 和胰岛素抵抗稳态模型评估[6]等参数, 但是, 在不同的临床研究中, 关于 MHO 诊断标准的每个参数的具体截止值方面存在很大差异, 这也导致了在不同的代谢健康定义的情况下研究结果的比较(如患病率和长期健康影响)变得困难, 同时也使得 MHO 的患病率表现出较大的差异性[10]。

3. 脂肪组织的慢性炎症

脂肪组织除了作为内脏器官的能量储存器、热调节器和机械保护器外, 还是一个代谢活跃的内分泌器官。该组织通过分泌多种的分子, 如脂肪因子、细胞因子、激素和生长因子等, 在能量平衡和胰岛素

敏感性方面发挥作用[11]。Peter Amer 等人于 1995 年首次证实了人类肥胖和炎症之间联系, 其研究显示, 肥胖个体的脂肪组织中表达的肿瘤坏死因子- α (TNF- α) mRNA 是正常体重个体的 2.5 倍[12], 肥胖人群的促炎细胞因子产生明显增多, 如白细胞介素(IL) 6、IL1 β 、IL18、瘦素、CCL2 (CCL2)和抵抗素等[13]。但脂肪组织的炎症反应不同于由感染、癌症或损伤引起的传统炎症中所观察到的“红、肿、热、痛”等特点, 呈现出一种慢性低度的状态, 被称之为“代谢性炎症”。

目前, 脂肪组织炎症被认为是肥胖相关代谢紊乱(如胰岛素抵抗和 T2DM)发展的主要因素之一[5] [14] [15]。长期的营养过剩会导致脂肪细胞增生与肥大, 脂肪组织的扩张一般伴随着血管的生成, 但当血管生成速度无法满足脂肪扩张需要时, 脂肪组织会出现局部的缺氧[13], 造成脂肪细胞的凋亡、坏死和大量异常活性氧的产生[16], 进而会导致巨噬细胞在脂肪中被激活。巨噬细胞可以诱导脂肪组织分解产生游离脂肪酸(FFA), 游离脂肪酸通过 TRL-4 受体介导的信号分泌 TNF- α , 促进周围脂肪细胞的分解, 导致 FFA 的产生增加, 从而加重慢性炎症。巨噬细胞和脂肪细胞之间的旁分泌环促进并维持脂肪组织的炎症[17]。此外, 活性氧产生的氧化应激反应还会导致炎症激酶的激活, 如 JNK、MAPK 等, 它们可以直接干扰胰岛素信号传导, 或间接通过诱导活化 B 细胞的核因子(NF- κ B), 增加促炎细胞因子和趋化因子的产生[15] [18]。Weisberg 等人发现肥胖个体的脂肪组织中巨噬细胞增加, 并伴有 TNF- α 、IL6、诱导型一氧化氮合酶、C 反应蛋白(CRP)等的过度表达[19]。Xu 等人在遗传性和高脂性肥胖小鼠模型的脂肪细胞中发现了多种炎症因子和巨噬细胞特异性基因的上调, 并在肥胖小鼠的脂肪组织样本中发现了巨噬细胞的显著浸润[20]。因此, 脂肪组织中浸润的巨噬细胞分泌高水平的促炎细胞因子, 导致肥胖相关的慢性低度炎症和胰岛素抵抗[21]。此外, 脂肪组织分泌的瘦素、抵抗素、趋化因子、颗粒体蛋白前体(PGRN)、视黄醇结合蛋白 4 (RBP4)等促炎脂肪因子在脂肪组织炎症和胰岛素抵抗的发生发展中也起到了重要的作用[22]。

脂肪组织中的炎症过程现在被认为是导致肥胖相关代谢紊乱的重要因素[23], 但对于导致脂肪组织炎症状态的潜在机制目前仍只有部分了解, 全面认识脂肪组织炎症的发生发展机制, 目前仍是一项极其艰巨的挑战。

4. 具有保护作用的脂肪因子

脂肪组织作为一种特殊的内分泌器官, 除了可以分泌促炎脂肪因子外, 还可以分泌抗炎脂肪因子, 其中最主要的抗炎脂肪因子是脂联素[15]。脂联素是一种由 apM1 基因编码的脂肪组织分泌的特异性血浆蛋白, 在预防胰岛素抵抗、糖尿病和动脉粥样硬化方面发挥着关键作用。脂联素水平的降低在 2 型糖尿病、心血管疾病等疾病发展中起着核心作用。在人类和啮齿类动物模型上的研究表明, 脂联素是胰岛素敏感性、葡萄糖和脂质代谢以及心血管稳态的重要生理调节因子[24]。脂联素除了具有代谢功能外, 还具有抗炎作用。在体外实验中脂联素可以抑制巨噬细胞产生促炎细胞因子 TNF- α 并诱导抗炎细胞因子 IL-10 的表达[25], 此外, 脂联素还可以促进凋亡细胞碎片的清除, 而脂肪细胞的凋亡是巨噬细胞浸润脂肪组织的关键因素[26]。

分泌型卷曲相关蛋白 5 (SFRP5)是 OUCHI 等[27]在 2010 年发现的一种抗炎性脂肪因子, 可结合和拮抗 Wnt5a 发挥作用。Wnt5a 是一种通过激活非典型 Wnt 信号通路来增加炎症反应的糖蛋白, SFRP5 是 Wnt5a 蛋白的内源性抑制剂, 可以与 Wnt5a 竞争受体, 进而抑制 Wnt 信号。随着 SFRP5 表达的减少, Wnt5a 表达增加, 会导致炎症症状和胰岛素抵抗增加。因此, Wnt5a 与 Sfrp5 之间的平衡可控制炎症反应[28]。最近的研究发现, 在机体发生胰岛素抵抗时, SFRP5 可作为调控糖脂代谢的有利因子, 通过给肥胖和糖尿病小鼠注射 SFRP5, 可改善小鼠代谢功能, 减少脂肪组织炎症。此外, SFRP5 对心血管疾病也具有一定的预防作用[29]。

除此以外, ZAG (锌 α 2 糖蛋白)、C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3 (CTRP3)、Vaspin 等脂肪因子在抑制

脂肪组织慢性炎症和改善胰岛素抵抗方面也发挥了重要作用[22], 虽然目前相关的分子机制尚不明确, 但也可能是控制肥胖诱导的炎症和代谢异常的潜在靶点。

5. MHO 与慢性炎症

脂肪组织的慢性炎症会引起胰岛素抵抗, 并增加 2 型糖尿病、心血管事件发生的风险。MHO 的生物学机制目前尚不明确, 但脂肪组织的慢性炎症可能是决定肥胖者代谢是否正常的关键性因素[30]。

MHO 可能与其有利的脂肪因子分泌模式有关, 相关研究表明, 与代谢不健康的个体相比, MHO 患者的前颗粒蛋白、C 反应蛋白、TNF- α 、IL-6、视黄醇结合蛋白 4 (RBP4)、纤溶酶原激活物抑制剂-1 促炎等浓度较低, 而具有保护作用的脂联素水平较高, 这种特殊的脂肪因子分泌模式通过增加胰岛素敏感性, 抑制炎症反应减少代谢异常的发生[6]。

此外, Sanidasa 等研究了代谢健康型肥胖和代谢不健康型肥胖的心脏保护激素(omentin-1)和非心脏保护激素(visfatin, restistin, chemerin) [31], 心肌保护类脂肪因子 omentin-1 和脂联素在代谢健康型肥胖患者中较高, 而非心肌保护类脂肪因子 visfatin 和抵抗素较低[32]。另一项研究表明, 肥胖患者的循环自然杀伤细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞比正常体重受试者少, 但代谢健康型肥胖个体的循环细胞毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞水平明显高于正常体重的受试者, 这一特征是一种潜在的保护机制, 可预防恶性肿瘤、感染和肥胖中的代谢性疾病[33]。

6. 总结

虽然目前对于 MHO 缺乏统一的诊断标准, 但作为肥胖人群中一个特殊的亚型是真实存在的, 大量的研究表明 MHO 可能是一个瞬时状态, 是肥胖发展过程中的一个短暂阶段。关于 MHO 的发生机制仍需要进一步的研究, 或许可以通过对于 MHO 病理生理机制的研究从而对肥胖预防或治疗肥胖引起的脂肪组织炎症及胰岛素抵抗起到一定指导作用。

参考文献

- [1] Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., Mullany, E.C., Biryukov, S., Abbafati, C., Abera, S.F., et al. (2014) Global, Regional, and National Prevalence of Overweight and Obesity in Children and Adults during 1980-2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, **384**, 766-781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)
- [2] Berrington de Gonzalez, A., Hartge, P., Cerhan, J.R., Flint, A.J., Hannan, L., MacInnis, R.J., Moore, S.C., Tobias, G.S., Anton-Culver, H., Freeman, L.B., Beeson, W.L., Clipp, S.L., English, D.R., Folsom, A.R., Freedman, D.M., Giles, G., Hakansson, N., Henderson, K.D., Hoffman-Bolton, J., Hoppin, J.A., Koenig, K.L., Lee, I.M., Linet, M.S., Park, Y., Pocobelli, G., Schatzkin, A., Sesso, H.D., Weiderpass, E., Willcox, B.J., Wolk, A., Zeleniuch-Jacquotte, A., Willett, W.C. and Thun, M.J. (2010) Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. *The New England Journal of Medicine*, **363**, 2211-2219. (Erratum in: *N Engl J Med*, 2011 Sep 1, 365(9): 869) <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1000367>
- [3] 中国营养学会肥胖防控分会, 等. 中国居民肥胖防治专家共识[J]. *中国预防医学志*, 2022, 23(5): 321-339. <https://doi.org/10.16506/j.1009-6639.2022.05.001>
- [4] Safaei, M., Sundararajan, E.A., Driss, M., Boulila, W. and Shapi'i, A. (2021) A Systematic Literature Review on Obesity: Understanding the Causes & Consequences of Obesity and Reviewing Various Machine Learning Approaches Used to Predict Obesity. *Computers in Biology and Medicine*, **136**, Article 104754. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104754>
- [5] Lee, Y.S., Wollam, J. and Olefsky, J.M. (2018) An Integrated View of Immunometabolism. *Cell*, **172**, 22-40. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.025>
- [6] Blüher, M. (2020) Metabolically Healthy Obesity. *Endocrine Reviews*, **41**, bnaa004. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnaa004>
- [7] Bala, C., Craciun, A.E. and Hancu, N. (2016) Updating the Concept of Metabolically Healthy Obesity. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, **12**, 197-205. <https://doi.org/10.4183/aeb.2016.197>

- [8] van Vliet-Ostaptchouk, J.V., Nuotio, M.L., Slagter, S.N., Doiron, D., Fischer, K., Foco, L., Gaye, A., Gögele, M., Heier, M., Hiekkalinna, T., Joensuu, A., Newby, C., Pang, C., Partinen, E., Reischl, E., Schwienbacher, C., Tammesoo, M.L., Swertz, M.A., Burton, P., Ferretti, V., Fortier, I., Giepmans, L., Harris, J.R., Hillege, H.L., Holmen, J., Jula, A., Kootstra-Ros, J.E., Kvaløy, K., Holmen, T.L., Männistö, S., Metspalu, A., Midthjell, K., Murtagh, M.J., Peters, A., Pramstaller, P.P., Saaristo, T., Salomaa, V., Stolk, R.P., Uusitupa, M., van der Harst, P., van der Klauw, M.M., Waldenberger, M., Perola, M. and Wolffenbuttel, B.H. (2014) The Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolically Healthy Obesity in Europe: A Collaborative Analysis of Ten Large Cohort Studies. *BMC Endocrine Disorders*, **14**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-9>
- [9] Rey-López, J.P., de Rezende, L.F., Pastor-Valero, M. and Tess, B.H. (2014) The Prevalence of Metabolically Healthy Obesity: A Systematic Review and Critical Evaluation of the Definitions Used. *Obesity Reviews*, **15**, 781-790. <https://doi.org/10.1111/obr.12198>
- [10] Lavie, C.J., Laddu, D., Arena, R., Ortega, F.B., Alpert, M.A. and Kushner, R.F. (2018) Healthy Weight and Obesity Prevention: JACC Health Promotion Series. *Journal of the American College of Cardiology*, **72**, 1506-1531. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1037>
- [11] Kim, J.I., Huh, J.Y., Sohn, J.H., Choe, S.S., Lee, Y.S., Lim, C.Y., Jo, A., Park, S.B., Han, W. and Kim, J.B. (2015) Lipid-Overloaded Enlarged Adipocytes Provoke Insulin Resistance Independent of Inflammation. *Molecular and Cellular Biology*, **35**, 1686-1699. <https://doi.org/10.1128/MCB.01321-14>
- [12] Hotamisligil, G.S., Arner, P., Caro, J.F., Atkinson, R.L. and Spiegelman, B.M. (1995) Increased Adipose Tissue Expression of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Human Obesity and Insulin Resistance. *Journal of Clinical Investigation*, **95**, 2409-2415. <https://doi.org/10.1172/JCI117936>
- [13] Makki, K., Froguel, P. and Wolowczuk, I. (2013) Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. *ISRN Inflammation*, **2013**, Article ID: 139239. <https://doi.org/10.1155/2013/139239>
- [14] Lee, Y.S. and Olefsky, J. (2021) Chronic Tissue Inflammation and Metabolic Disease. *Genes & Development*, **35**, 307-328. <https://doi.org/10.1101/gad.346312.120>
- [15] Ouchi, N., Parker, J.L., Lugus, J.J. and Walsh, K. (2011) Adipokines in Inflammation and Metabolic Disease. *Nature Reviews Immunology*, **11**, 85-97. <https://doi.org/10.1038/nri2921>
- [16] Mulder, P., Morrison, M.C., Verschuren, L., Liang, W., van Bockel, J.H., Kooistra, T., Wielinga, P.Y. and Kleemann, R. (2016) Reduction of Obesity-Associated White Adipose Tissue Inflammation by Rosiglitazone Is Associated with Reduced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in LDLr-Deficient Mice. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 31542. <https://doi.org/10.1038/srep31542>
- [17] Cawthorn, W.P. and Sethi, J.K. (2008) TNF-Alpha and Adipocyte Biology. *FEBS Letters*, **582**, 117-131. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.11.051>
- [18] Qatanani, M. and Lazar, M.A. (2007) Mechanisms of Obesity-Associated Insulin Resistance: Many Choices on the Menu. *Genes & Development*, **21**, 1443-1455. <https://doi.org/10.1101/gad.1550907>
- [19] Weisberg, S.P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R.L. and Ferrante Jr., A.W. (2003) Obesity Is Associated with Macrophage Accumulation in Adipose Tissue. *Journal of Clinical Investigation*, **112**, 1796-1808. <https://doi.org/10.1172/JCI200319246>
- [20] Xu, H., Barnes, G.T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., Chou, C.J., Sole, J., Nichols, A., Ross, J.S., Tartaglia, L.A. and Chen, H. (2003) Chronic Inflammation in Fat Plays A Crucial Role in the Development of Obesity-Related Insulin Resistance. *Journal of Clinical Investigation*, **112**, 1821-1830. <https://doi.org/10.1172/JCI200319451>
- [21] Gao, D., Madi, M., Ding, C., Fok, M., Steele, T., Ford, C., Hunter, L. and Bing, C. (2014) Interleukin-1 β Mediates Macrophage-Induced Impairment of Insulin Signaling in Human Primary Adipocytes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **307**, E289-E304. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00430.2013>
- [22] Ren, Y., Zhao, H., Yin, C., Lan, X., Wu, L., Du, X., Griffiths, H.R. and Gao, D. (2022) Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **13**, Article 873699. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.873699>
- [23] Muñoz-Garach, A., Cornejo-Pareja, I. and Tinahones, F.J. (2016) Does Metabolically Healthy Obesity Exist? *Nutrients*, **8**, Article 320. <https://doi.org/10.3390/nu8060320>
- [24] Achari, A.E. and Jain, S.K. (2017) Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 1321. <https://doi.org/10.3390/ijms18061321>
- [25] Kumada, M., Kihara, S., Ouchi, N., Kobayashi, H., Okamoto, Y., Ohashi, K., Maeda, K., Nagaretani, H., Kishida, K., Maeda, N., Nagasawa, A., Funahashi, T. and Matsuzawa, Y. (2004) Adiponectin Specifically Increased Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 through Interleukin-10 Expression in Human Macrophages. *Circulation*, **109**, 2046-2049. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000127953.98131.ED>

-
- [26] Takemura, Y., Ouchi, N., Shibata, R., Aprahamian, T., Kirber, M.T., Summer, R.S., Kihara, S. and Walsh, K. (2007) Adiponectin Modulates Inflammatory Reactions via Calreticulin Receptor-Dependent Clearance of Early Apoptotic Bodies. *Journal of Clinical Investigation*, **117**, 375-386. <https://doi.org/10.1172/JCI29709>
- [27] Ouchi, N., Higuchi, A., Ohashi, K., Oshima, Y., Gokce, N., Shibata, R., Akasaki, Y., Shimono, A. and Walsh, K. (2010) Sfrp5 Is an Anti-Inflammatory Adipokine That Modulates Metabolic Dysfunction in Obesity. *Science*, **329**, 454-457. <https://doi.org/10.1126/science.1188280>
- [28] 李海霞, 魏静, 哈小琴. 抗炎性脂肪因子分泌型卷曲相关蛋白5参与炎性疾病的研究进展[J]. 中国生物制品学志, 2022, 35(5): 621-625+631. <https://doi.org/10.13200/j.cnki.cjb.003609>
- [29] Tong, S., Ji, Q., Du, Y., Zhu, X., Zhu, C. and Zhou, Y. (2019) Sfrp5/Wnt Pathway: A Protective Regulatory System in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, **39**, 472-482. <https://doi.org/10.1089/jir.2018.0154>
- [30] Karelis, A.D. and Rabasa-Lhoret, R. (2013) Obesity: Can Inflammatory Status Define Metabolic Health? *Nature Reviews Endocrinology*, **9**, 694-695. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.198>
- [31] Appleton, S.L., Seaborn, C.J., Visvanathan, R., Hill, C.L., Gill, T.K., Taylor, A.W. and Adams, R.J, North West Adelaide Health Study Team (2013) Diabetes and Cardiovascular Disease Outcomes in the Metabolically Healthy Obese Phenotype: A Cohort Study. *Diabetes Care*, **36**, 2388-2394. <https://doi.org/10.2337/dc12-1971>
- [32] Phillips, C.M. (2013) Metabolically Healthy Obesity: Definitions, Determinants and Clinical Implications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **14**, 219-227. <https://doi.org/10.1007/s11154-013-9252-x>
- [33] Lynch, L.A., O'Connell, J.M., Kwasnik, A.K., Cawood, T.J., O'Farrelly, C. and O'Shea, D.B. (2009) Are Natural Killer Cells Protecting the Metabolically Healthy Obese Patient? *Obesity (Silver Spring)*, **17**, 601-605. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.565>