

**АКТИВНОСТЬ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ
АЛИМЕНТАРНО-ЗАВИСИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
(ОЖИРЕНИЕМ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА)**

Трушина Э. Н. ¹,

Мустафина О. К. ¹,

Шарафетдинов Х. Х. ^{1, 2, 3}

¹ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», г. Москва, Россия.

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия.

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия.

**ACTIVITY OF CELLULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH
NUTRITIONAL-DEPENDENT DISEASES (OBESITY, TYPE 2 DIABETES)**

Trushina E. N. ^a,

Mustafina O. K. ^a,

Sharafetdinov Kh. Kh. ^{a, b, c}

^a Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia.

^b Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

^c First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia.

Резюме

Целью исследования является анализ показателей клеточного иммунитета у больных с ожирением (ОЖ) и сахарным диабетом 2 типа (СД2). В исследование были включены 15 больных СД2 (группа СД2), индекс массы тела (ИМТ) $37,36 \pm 1,12$ кг/м², 12 пациентов с ОЖ (группа ОЖ), ИМТ - $38,12 \pm 1,51$ кг/м² и 15 практически здоровых лиц (группа сравнения - ГС): ИМТ - $23,5 \pm 0,15$ кг/м². Исследование выполняли на проточном цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, США) с использованием двойных комбинаций моноклональных антител (Beckman Coulter - Immunotech SAS, Франция). Оценивали процентные показатели Т-клеточной популяции [общее количество Т-лимфоцитов (CD3+), количество Т-хелперов (CD3+CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), естественных клеток-киллеров - НК-клеток (CD3-CD16+CD56+), естественных клеток-киллеров, обладающих свойствами Т-лимфоцитов - НКТ-клеток (CD3+CD16+CD56+) и В-клеточной популяции (CD19+) лимфоцитов, а также относительное содержание лимфоцитов, несущих маркеры активации (CD3+HLA-DR+, CD3+CD25+), и маркерный антиген апоптоза CD45+CD95+. Относительное содержание В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов в периферической крови обследованных лиц не имело статистически достоверных различий. У больных в группах СД2 и ОЖ отмечена тенденция ($p < 0,1$) к повышению относительного содержания Т-хелперов и достоверное ($p < 0,05$) снижение процента Т-цитотоксических лимфоцитов относительно ГС. Это перераспределение субпопуляций лимфоцитов привело к достоверному ($p < 0,05$) повышению величины ИРИ (условные единицы): СД2 - $2,87 \pm 0,58$; ОЖ - $2,30 \pm 0,33$ vs ГС - $1,62 \pm 0,15$. Относительное содержание в периферической крови обследованных лиц НК-клеток и НКТ-клеток не имело статистически достоверной разницы в величине показателей. Обнаружено статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение относительного содержания Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер активации HLA-DR (CD3+HLA-DR+) у пациентов в группах СД2 и ОЖ относительно ГС [(%) СД2 - $7,95 \pm 0,81$; ОЖ - $6,54 \pm 0,24$; ГС - $4,01 \pm 0,91$] и достоверное ($p < 0,05$) повышение процента CD45+CD95+ лимфоцитов у больных с ОЖ и СД2 относительно ГС [(%) СД2 - $5,84 \pm 0,68$; ОЖ - $5,16 \pm 0,89$; ГС - $2,78 \pm 0,34$]. Полученные результаты свидетельствуют о наличии метавоспаления у больных СД2 и ОЖ.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет 2 типа, клеточный иммунитет, маркеры активации лимфоцитов, метавоспаление.

Abstract

The purpose of the study is to analyze the indicators of cellular immunity in patients with obesity (OB) and type 2 diabetes mellitus (DM2). The study included 15 patients with DM2 (DM2 group), body mass index (BMI) 37.36 ± 1.12 kg/m², 12 patients with OB (OB group), BMI - 38.12 ± 1.51 kg/m² and 15 practically healthy individuals (comparison group - GC): BMI 23.5 ± 0.15 kg/m². The study was performed on a flow cytometer FC-500 (Beckman Coulter, USA) using double combinations of monoclonal antibodies (Beckman Coulter - Immunotech SAS, France). The percentage indicators of the T-cell population were assessed [total number of T-lymphocytes (CD3+), number of T-helper cells (CD3+CD4+), cytotoxic T-lymphocytes (CD3+CD8+), natural killer cells - NK cells (CD3-CD16+CD56+), natural killer cells with the properties of T lymphocytes - NKT cells (CD3+CD16+CD56+) and B-cell population (CD19+) lymphocytes, as well as the relative content of lymphocytes carrying activation markers (CD3+HLA-DR+, CD3+CD25+), and apoptosis marker antigen CD45+CD95+]. The relative content of B-lymphocytes and T-lymphocytes in the peripheral blood of the examined individuals did not have statistically significant differences. In patients in the DM2 and OB groups, there was a tendency ($p < 0.1$) towards an increase in the relative content of T-helper cells and a significant ($p < 0.05$) decrease in the percentage of T-cytotoxic lymphocytes relative to GC. This redistribution of lymphocyte subpopulations led to a significant ($p < 0.05$) increase in the IRI value (arbitrary units): DM2 – 2.87 ± 0.58 ; OB – 2.30 ± 0.33 vs GC – 1.62 ± 0.15 . The relative content of NK cells and NKT cells in the peripheral blood of the examined individuals did not have a statistically significant difference in the magnitude of the indicators.. A statistically significant ($p < 0.05$) increase in the relative content of T-lymphocytes expressing the activation marker HLA-DR (CD3+ HLA-DR+) was found in patients in the DM2 and OB groups relative to GC [(%) DM2 – 7.95 ± 0.81 ; OB – 6.54 ± 0.24 ; GC - 4.01 ± 0.91] and a significant ($p < 0.05$) increase in the percentage of CD45+CD95+ lymphocytes in patients with OB and DM2 relative to GC [(%) DM2 - 5.84 ± 0.68 ; OB – 5.16 ± 0.89 ; GC - 2.78 ± 0.34]. The results obtained indicate the presence of meta-inflammation in patients with DM2 and OB.

Keywords: obesity, type 2 diabetes mellitus, cellular immunity, lymphocyte activation markers, metainflammation.

1 Введение

Алиментарно-зависимые заболевания, такие как ожирение (ОЖ) и сахарный диабет 2 типа (СД2) занимают одно из ведущих мест в мире. ОЖ — это хроническое заболевание, развитие которого опосредовано как генетическими факторами, так и дисбалансом между потребляемой и расходуемой энергией. ОЖ характеризуется увеличением объема жировой ткани, воспалительные процессы в которой являются основным патогенетическим фактором развития неинфекционных хронических заболеваний. Установлено, что у лиц с избыточной массой тела и ОЖ часто диагностируется метаболический синдром, инсулинорезистентность, СД2, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистая патология [3, 11, 15]. Метаболические нарушения, развивающиеся при ОЖ, являются основой развития хронического вялотекущего системного воспаления - метавоспаления, часто приводящего к иммунной дисфункции [4]. Взаимосвязь метаболизма и иммунитета на системном и клеточном уровнях в настоящее время активно изучается и определяется как иммунометаболизм [10]. Воспаление жировой ткани инициируется и поддерживается дисфункциональными адипоцитами, секретирующими провоспалительные адипокины, и инфильтрацией иммунными клетками, которые экспрессируют цитокины и хемокины [8]. При ОЖ повышенное накопление и воспалительная поляризация иммунных клеток происходят, помимо жировой ткани, в скелетных мышцах, печени, кишечнике, поджелудочной железе, мозге [13]. Наличие хронического вялотекущего системного воспаления при ОЖ доказывают обнаруженные корреляционные взаимосвязи между субпопуляциями лимфоцитов, метаболическими нарушениями и клиническими проявлениями [5]. Помимо лимфоцитов существенную роль в поддержании метавоспаления играет активация макрофагов, дендритных клеток, НК-клеток и других клеток, экспрессирующих медиаторы воспаления [9].

Одним из важных информативных методов оценки иммунной дисфункции при ОЖ является изучение субпопуляционного состава лимфоцитов, маркеров активации и функциональной способности клеток [12]. Метаболизм Т- лимфоцитов определяет их эффекторную функцию, поэтому ассоциированные с ОЖ изменения в биоэнергетике Т-лимфоцитов, приводят к функциональным изменениям на клеточном уровне, изменяют метаболиты и уровни цитокинов/хемокинов [6].

Целью исследования является анализ показателей клеточного иммунитета у больных алиментарно-зависимыми заболеваниями (ОЖ, СД2).

2 Материалы и методы

Изучение параметров клеточного иммунитета проводили у 15 больных СД2 (группа СД2), индекс массы тела (ИМТ) которых составлял $37,36 \pm 1,12$ кг/м², возраст - $52,7 \pm 4,3$ года, у 12 пациентов с диагнозом ожирение (группа ОЖ): ИМТ - $38,12 \pm 1,51$ кг/м², возраст - $48,7 \pm 3,5$ лет и 15 здоровых лиц (группа

сравнения - ГС): ИМТ $23,5 \pm 0,15$ кг/м², возраст - $46,7 \pm 3,6$ лет без нарушений углеводного и липидного обмена. Во всех обследованных группах примерно четверть пациентов составляли женщины. В исследование не включали больных с онкопатологией, обострением сопутствующих заболеваний, заболеваниями щитовидной железы, хронической почечной недостаточностью. Больные находились на стационарном лечении в Клинике лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и наряду с лекарственной терапией получали специализированные низкокалорийные варианты диеты. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при Клинике лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и проведено в соответствии с этическими и нормативными документами Российской Федерации.

Материалом исследования служила венозная кровь обследованных лиц, взятая утром натощак из локтевой вены. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов выполняли на проточном цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, США) программе Cytomics CXP Software [1]. В работе применяли методы параметрической (критерий Стьюдента) и непараметрической (критерий Манна-Уитни) статистики. Результаты представлены в виде средних величин и их стандартной ошибки ($M \pm m$). Уровень значимости считали достоверным при $p < 0,05$.

3 Результаты и обсуждение

Показатели клеточного иммунитета у больных СД2, ОЖ и ГС представлены на рис. 1. По относительному содержанию В-лимфоцитов и Т—лимфоцитов в периферической крови пациентов не обнаружено достоверных различий. У больных в группах СД2 и ОЖ отмечена тенденция ($p < 0,10$) к повышению процента Т-хелперов и достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания Т-цитотоксических лимфоцитов относительно ГС. Это перераспределение субпопуляций лимфоцитов привело к достоверному ($p < 0,05$) повышению величины ИРИ (условные единицы): СД2 – $2,87 \pm 0,58$; ОЖ – $2,30 \pm 0,33$ vs ГС – $1,62 \pm 0,15$. Повышение значения ИРИ выше 2-х свидетельствует о наличии воспалительного процесса [2]. Достоверных различий исследованных показателей между группами больных с СД2 и ОЖ не обнаружено. Содержание в периферической крови НК-клеток [(%) СД2 – $12,15 \pm 1,31$; ОЖ – $12,93 \pm 2,50$; ГС – $10,25 \pm 1,62$] и НКТ-клеток [(%) СД2 – $5,75 \pm 1,23$; ОЖ – $5,23 \pm 1,15$; ГС – $7,65 \pm 3,35$] у обследованных лиц не имело значимой разницы в величине показателей.

Результаты исследования экспрессии активационных маркеров на Т-лимфоцитах периферической крови представлены на рис. 2. Для подтверждения наличия метавоспаления у больных с СД2 и ОЖ исследован маркер ранней активации лимфоцитов, который оценивается по экспрессии гена *CD25* – легкой (α) цепи рецептора к IL-2 [2]. Процентное содержание

84 лимфоцитов (CD3+CD25+) у испытуемых не имели достоверной разницы
85 (рис.2).

86 В результате исследования установлено у пациентов в группах СД2 и
87 ОЖ относительно ГС (рис. 2) достоверное ($p<0,05$) повышение процента Т-
88 лимфоцитов, экспрессирующих поздний маркер активации HLA-DR (CD3+
89 HLA-DR+), что характерно для многих хронических воспалительных
90 заболеваний [2]. Наличие CD95-антигена (APO-1, Fas-антиген) на
91 активированных лимфоцитах свидетельствует об активации процесса
92 апоптоза. Апоптоз – физиологический процесс генетически
93 запрограммированной гибели клетки и является важным механизмом
94 регуляции иммунного ответа [7]. В исследовании обнаружено достоверное
95 ($p<0,05$) повышение процента лимфоцитов (CD45+CD95+) в группах больных
96 с ОЖ и СД2 относительно ГС (рис.2). Апоптоз лимфоцитов у больных СД2 и
97 ОЖ является активатором клеточной дисфункции, что приводит к снижению
98 иммунитета и увеличению частоты инфекционных заболеваний [14].

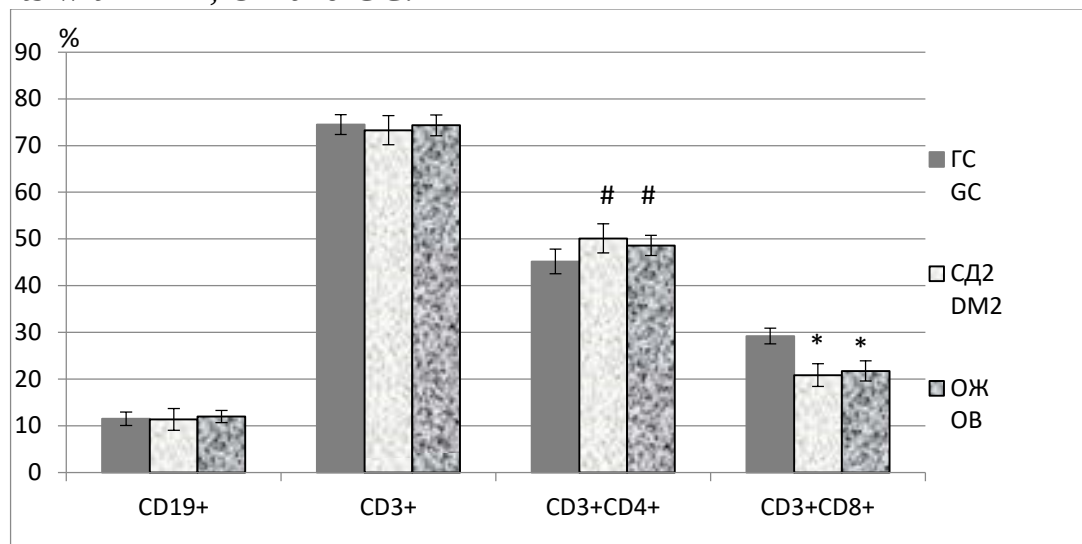
99 3 Заключение

100 На основании проведенного исследования у больных СД2 и ОЖ установлено
101 наличие метавоспаления, которое характеризуется повышением величины
102 ИРИ больше 2-х усл. ед. и увеличением относительного содержания
103 активированных лимфоцитов.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Относительное содержание субпопуляций лимфоцитов в периферической крови больных СД2, ОЖ и ГС.

Figure 1. Relative content of lymphocyte subpopulations in the peripheral blood of patients with DM2, OB and GC.

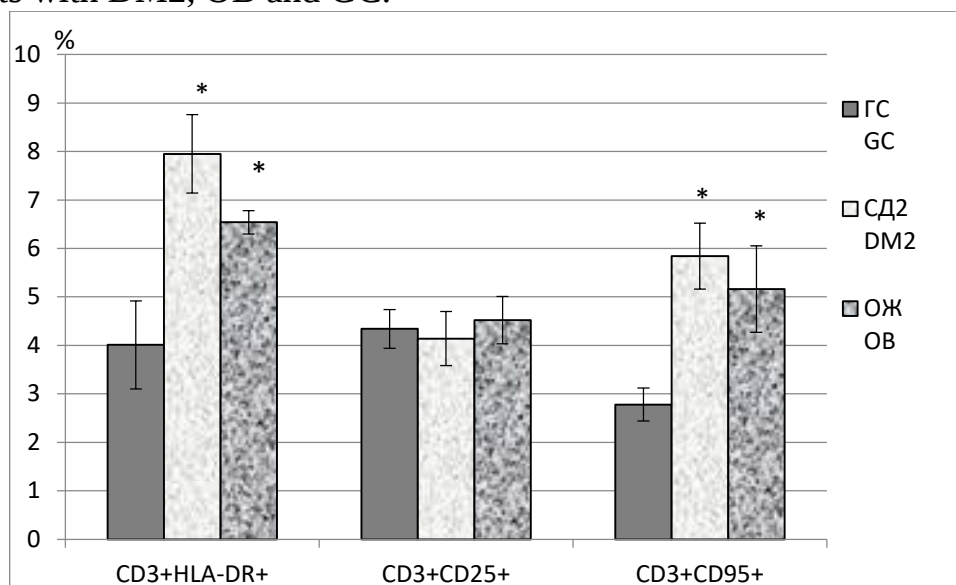


Примечание: * - статистически значимые различия ($p < 0,05$) от показателей ГС; # - различия на уровне тенденции ($p < 0,10$) от показателей ГС
Обозначения: СД2 – сахарный диабет 2 типа, ОЖ – ожирение, ГС – группа сравнения.

Note: * - statistically significant differences ($p < 0.05$) from GC indicators;
- differences at the trend level ($p < 0.10$) from GC indicators
Designations: DM2 – type 2 diabetes mellitus, OB – obesity, GC – comparison group.

Рисунок 2. Экспрессия активационных маркеров на лимфоцитах в периферической крови больных СД2, ОЖ и ГС.

Figure 2. Expression of activation markers on lymphocytes in the peripheral blood of patients with DM2, OB and GC.



Примечание: * - статистически значимые различия ($p<0,05$) от показателей ГС

Обозначения: СД2 – сахарный диабет 2 типа, ОЖ – ожирение, ГС – группа сравнения.

Note: * - statistically significant differences ($p<0.05$) from GS indicators

Designations: DM2 – type 2 diabetes mellitus, OB – obesity, GC – comparison group.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Трушина Элеонора Николаевна – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи;

адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14;

телефоны: (495)698-53-45 / 8(905)729-12-01;

e-mail: trushina@ion.ru

Trushina Eleonora N. – PhD, Head of the Laboratory of Immunology, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety;

address: 109240, Moscow, Ustinsky proezd, 2/14;

telephones: (495)698-53-45 / 8(905)729-12-01;

e-mail: trushina@ion.ru

Блок 2. Информация об авторах

Мустафина Оксана Константиновна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи;

Mustafina Oksana K. – PhD, Senior Researcher, Laboratory of Immunology, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety.

Шарафетдинов Хайдерь Хамзярович – доктор медицинских наук, заведующий отделением болезней обмена веществ и диетотерапии клиники лечебного питания Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи;

Sharafetdinov Hayder Kh. – MD, Head of the Department of Metabolic Diseases and diet therapy of the Clinical Nutrition Clinic Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety.

Блок 3. Метаданные статьи

АКТИВНОСТЬ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ
АЛИМЕНТАРНО-ЗАВИСИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (ОЖИРЕНИЕМ,
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА)

ACTIVITY OF CELLULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH NUTRITIONAL-
DEPENDENT DISEASES (OBESITY, TYPE 2 DIABETES)

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ, САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

CELLULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH OBESITY AND TYPE 2
DIABETES

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет 2 типа, клеточный иммунитет,
маркеры активации лимфоцитов, метавоспаление.

Keywords: obesity, type 2 diabetes mellitus, cellular immunity, lymphocyte
activation markers, metainflammation.

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 3.

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 2.

21.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Трушина Э.Н., Выборнов В.Д., Ригер Н.А., Мустафина О.К., Солнцева Т.Н., Тимонин А.Н., Зилова И.С., Раджабкадиев Р.М. Иммуномодулирующие эффекты использования L-карнитина и коэнзима Q10 в питании спортсменов-юниоров // Вопр. питания. 2019. Т. 88, № 2. С. 40–49.	Trushina E.N., Vybornov V.D., Riger N.A., Mustafina O.K., Solntseva T.N., Timonin A.N., Zilova I.S., Radzhabkadiyev R.M. Immunomodulatory effects of using L-carnitine and coenzyme Q10 in the nutrition of junior athletes. Voprosy pitaniia = Problems of Nutrition, 2019, Vol. 88, no. 2. pp. 40–49. (In Russ.)	doi: 10.24411/0042-8833-2019-10016.
2	Ярец Ю.И. Интерпретация результатов иммунограммы. – Гомель: ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», 2020. - 38 с.	Yarets Yu.I. Interpretation of immunogram results. Gomel: Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human	https://www.rcrm.by/upload/science/posob_doctor/2020-17.pdf

		<i>Ecology, 2020, 38 p. (In Russ.)</i>	
3	Brunt E.M., Wong V.W., Nobili V., Day C.P., Sookoian S., Maher J.J., Bugianesi E. , Sirlin Cl. , Neuschwander-Tetri Br. A. , Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease. Nat Rev Dis Primers, 2015, no. 1, 15080.	-	doi:10.1038/nrdp.2015.80
4	Cable J., Rathmell J.C., Pearce E.L., Ho P.C., Haigis M.C., Mamedov M.R., Wu M.J., Kaech S.M., Lynch L., Febbraio M.A., Bapat S.P., Hong H.S., Zou W., Belkaid Y., Sullivan Z. A., Keller A., Wculek St.K., Green D.R., Postic C., Amit I., Benitah S.A., Jones R.G., Reina-Campos M., Torres S.V., Beyaz S., Brennan D., O'Neill L.A.J., Perry R.J., Brenner D. Immunometabolism at the crossroads of obesity and cancer-a Keystone Symposia report. Annals of the New York	-	https://doi.org/10.1111/nyas.14976

	Academy of Sciences, 2023, Vol. 1523, no. 1, pp. 38–50.		
5	Dunbar C.L., Aukema H.M., Calder P.C., Gibson D.L., Henrickson S.E., Khan S., Mailhot G, Panahi S., Tabung F.K., Tom M., Upton J.E.M., Winer D.A., Field C.J. Nutrition and immunity: perspectives on key issues and next steps. Appl Physiol Nutr Metab., 2023, Vol. 48, no. 7, pp. 484-497.	-	doi: 10.1139/apnm-2022-0276.
6	Eljaafari A., Pestel J., Le Magueresse-Battistoni B., Chanon S., Watson J., Robert M., Disse E, Vidal H.. Adipose-tissue-derived mesenchymal stem cells mediate PD-L1 overexpression in the white adipose tissue of obese individuals, resulting in T cell dysfunction. Cells, 2021, Vol. 10, no. 10, 2645.	-	https://doi.org/10.3390/cells10102645
7	Granville D.J., Carthy C.M., Hunt D.W., McManus B.M. Apoptosis: Molecular aspects of cell death and disease. Lab. Investig. , 1998, Vol. 78, no. 8, pp. 893–913.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9714178/

8	Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. Am J Physiol Cell Physiol., 2021, Vol. 320, no. 3, pp. 375-391.	-	doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020.
9	Li Y., Wang F., Imani S., Tao L., Deng Y., Cai Y. Natural Killer Cells: Friend or Foe in Metabolic Diseases? Front Immunol., 2021, no. 12, 614429.	-	doi: 10.3389/fimmu.2021.614429. e Collection 2021.
10	Makowski L., Chaib M., Rathmell J.C. Immunometabolism: From basic mechanisms to translation. Immunol Rev., 2020, Vol. 295, no. 1, pp. 5-14.	-	doi: 10.1111/imr.12858.
11	Ortega F.B., Lavie C.J., Blair S. N. Obesity and Cardiovascular Disease. Circ Res., 2016, Vol. 118, no. 11, pp. 1752–70.	-	doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.30 6883
12	Rivera-Carranza T., Nájera-Medina O., Bojalil-Parra R., Rodríguez-López C., Zúñiga-León E., León-Téllez Girón A. and Azaola-Espinosa A. The link between lymphocyte subpopulations in peripheral blood	-	doi: 10.7717/peerj.15465

	and metabolic variables in patients with severe obesity. Peer J. , 2023, no. 11, e15465.		
13	Wu H., Ballantyne C.M. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. Circ Res., 2020, Vol. 126, no. 11, pp. 1549-1564.	-	doi: 10.1161/ CIRCRESAHA.119.315896.
14	Xu H., Chen Y., Li Y., Xia F., Han B., Zhang H., Zhai H., Wu H., Li Y., Lu Y. Mitochondrial apoptosis of lymphocyte is induced in type 2 diabetes. Chin. Med. J. (Engl), 2014, Vol. 127, no. 2, pp. 213-217.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24438606/
15	Zatterale F., Longo M., Naderi J., Raciti G.A., Desiderio A., Miele C., Beguinot F. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Frontiers in Physiology, 2020, no. 10, 1607.	-	doi: 10.3389/fphys.2019.01607