

Е.М. ЯКУНОВА

Самарский государственный медицинский университет
Научно-исследовательский институт гигиены и экологии человека

ЗНАЧИМОСТЬ СОСТАВЛЯЮЩИХ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ ПРИ ОЖИРЕНИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ожирение является одним из наиболее изучаемых и одновременно дискуссионных заболеваний в медицинской науке. К настоящему времени открыто множество патогенетических факторов, влияющих на его развитие, течение и прогноз: энергетические, гормональные, генетические. Однако не все они носят однозначный характер и имеют установленную очередность. Наибольшее внимание привлекают те, в которых видятся практический выход в плане коррекции избыточной массы тела и возможность добиться стабильного результата. Тем не менее исследования продолжаются, требуя все новых терминов и определений и порождая больше вопросов, чем ответов.

Ключевые слова: *ожирение, метаболизм, энергетический обмен, гормоны, генетика, патогенез*

Якунова Елена Михайловна - ведущий научный сотрудник НИИ гигиены и экологии человека, Самарский государственный медицинский университет. E-mail: lena.my@mail.ru

E.M. YAKUNOVA

Samara state medical university
Research Institute of Hygiene and Human Ecology

THE IMPORTANCE OF METABOLISM COMPONENTS IN OBESITY. LITERATURE REVIEW

Obesity is one of the most studied and as well disputed diseases in medical science. By now there opened many pathogenic factors influencing its development, evolution and prognosis: energetic, hormonal, genetic. However, not all of them are univocal and have established order of the occurrence. The greatest attention is paid to those which have practical output concerning correction of excess weight and the ability to achieve a stable result. Nevertheless, researches are ongoing, requiring all new terms and definitions and giving rise to more questions than answers.

Keywords: *obesity, metabolism, energy exchange, hormones, genetics, pathogenesis*

Elena Yakunova - leading Researcher at the Research Institute of Hygiene and Human Ecology, Samara State Medical University. E-mail: lena.my@mail.ru

Несмотря на то, что ожирение не является инфекционным заболеванием и, следовательно, не может носить название пандемического состояния, оно быстро распространяется в различных географических районах и континентах, представляя собой всемирную проблему. Возможно, пришло время пересмотреть устоявшееся определение «эпидемия ожирения», причислив его к пандемии. Пандемическое заболевание угрожает всему обществу, поэтому требуются мощные противоборствующие мероприятия. Целью действий в ранее известных случаях инфекционных вспышек было подавление эпидемии в зародыше до ухудшения ситуации, что в сущности и требуется в настоящее время в плане предупреждения дальнейшего распространения ожирения [3]. Иммунитетом интактных лиц в данном случае выступает сте-

пень их приверженности к рекомендациям по нормализации образа жизни и рациона питания, которые по своей сути вполне доступны и выполнимы.

В борьбе за улучшение общественно-здоровья следует помнить, что подавляющее число людей осознанно не желает иметь избыток веса. Однако ожирение является закономерным результатом проживания в современной окружающей среде, так что его можно было бы даже считать нормальной реакцией человечества. Следует сказать, что вопрос о том, почему ожирение столь распространено, не является правильным. Скорее, вопрос должен звучать следующим образом: почему вокруг еще остаются худые люди [3]. Однако, если таковые остаются, значит, механизм защиты или терапевтического воздействия однозначно существует.

На сегодняшний день алгоритм профилактики и лечения прогрессирующего ожирения и сопряженных с ним сахарного диабета второго типа и кардиальной патологии базируется на коррекции инсулинорезистентности. Именно это состояние расценивается как связующее звено и основной дефект в столь разнообразной патологии, сочетающей метаболические и гемодинамические нарушения, дисфункцию эндотелия и атерогенез [1]. Однако споры о том, что возникает изначально - инсулинорезистентность или гиперинсулинемия - продолжают по сей день.

Как и у взрослого населения, ожирение у детей и подростков широко распространено и имеет тенденцию к прогрессивному росту. Однако влияние избытка жира на углеводный и липидный метаболизм, распространенность метаболического синдрома и его отдельных компонентов, а также всецелый прогноз на здоровье и жизнь в данной возрастной популяции изучены недостаточно полно. Выявление особенностей фенотипа детей и подростков с первичным ожирением, а также установление влияния тяжести ожирения на формирование метаболического синдрома и его отдельных компонентов в будущем показали, что при прогрессировании ожирения жировая ткань откладывается в зонах андройдной локализации, обуславливая риск событий, ассоциированных с абдоминальным ожирением [8]. В связи с этим возникает вопрос, какое все-таки влияние оказывает жировая ткань, локализующаяся по андройдному и гиноидному типу, есть ли морфологическая разница и как можно повлиять на обратный ход липогенеза в том и другом случае.

Результаты корейского исследования подкожной и висцеральной жировой ткани показали, что женщины с ожирением, не страдающие метаболическим синдромом, имеют большее количество подкожных предиперитов с высоким потенциалом дифференцировки [25]. Согласно теории «экспансии жировой ткани», метаболические нарушения формируются, когда жировая ткань не справляется с повышенной необходимостью формировать новые депо для хранения триглицеридов. Избыток жиров при этом не откладывается в жировой ткани, а аккумулируется в метаболически активных органах – мышцах, печени, бета-клетках, вызывая липотоксичность и инсулинорезистентность. С этой точки зрения, лица с ожирением с высокой способностью жировой ткани к формированию жировых

депо могут иметь нормальные биохимические показатели [5, 25].

В последние 20 лет рост числа препатологий и патологий различных органов и систем человека, связанных с нарушением липидного обмена, заставил проводить детальное исследование роли жирных кислот в этиологии и патогенезе таких стрессогенных заболеваний человека, как атеросклероз, артериальная гипертензия, диабет, ожирение и метаболический синдром. Изменение количества и качества жирных кислот в пище, врожденные нарушения в структуре ферментов липолиза и рецепторов для разных классов липопротеинов, усиление эндогенного синтеза жирных кислот и функциональных взаимоотношений между активным и пассивным поглощением жирных кислот являются патогенетическими факторами, которые объединяют эти заболевания. Этиологически предложено объединить все эти изменения как патологию жирных кислот [12].

Обращает на себя внимание сезонное колебание биохимических показателей крови, в частности липидной фракции. Так, в результате проведенного обследования студентов г. Тюмень отмечены сезонные колебания уровня АпоВ: осенью зарегистрирована более высокая концентрация транспортного белка атерогенных липидов, нежели в зимний период или весной. При этом уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), атерогенной фракции липидов не имел значительных отклонений в зависимости от сезона обследования. [4]. По некоторым данным повышение АпоВ – более значимый показатель риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), чем уровень ЛПНП [12]. В связи с этим авторы заключают, что в начале года обучения студенты подвержены большему риску ССЗ, чем в середине и в конце года.

Интерес представляет феномен «парадокс ожирения» – иллюстрация того, что с внедрением инновационных технологий мы все больше узнаем о фактах, влияющих на патогенез заболеваний, но, возможно, все меньше можем спрогнозировать конечную точку его развития [14]. По сути данный феномен подразумевает, что избыточная масса тела несет в себе не только вред, но в некоторых случаях и пользу. Так, индекс массы тела (ИМТ) от 25 до 30 коррелирует с более низкой смертностью в сравнении с нормальным весом [23]. Однако с феноменом «парадокс ожирения» согласны не все исследователи. Так, Nabhu A. et al. [19] считают это недостаточно доказанным, поскольку

ку ни одно из исследований не оценивало важный критерий объективности данных: намеренное снижение веса (диета и физическая активность) и ненамеренное (в результате заболевания). Кроме того, последствия ожирения развиваются медленнее, чем хронические заболевания, что известно в медицине, как «время расхождения конкурирующих факторов риска». Также не проводилась оценка и компенсационных возможностей организма людей, страдающих ожирением. Возможно, при прочих равных условиях (та или иная степень избытка веса) имели место различная генетика, условия окружающей среды, психологический фон и прочие играющие роль в становлении данного заболевания факторы.

Говоря о метаболизме, также хотелось бы обратить внимание на очень важный момент: по завершении голодания пациент, страдающий нарушением обмена веществ, не становится здоровым, достигнув нормального веса. Гипоталамус хранит информацию об установочной точке массы тела, при отклонении от которой организм стремится вернуться к прежней массе. При этом похудение сопровождается снижением функции щитовидной железы, нарушением терморегуляции, снижением иммунитета [7]. При обратном процессе (при наборе веса) сниженная скорость метаболизма энергии увеличивается до нормального уровня и приближается к значениям, характерным для людей со стабильной массой тела. Таким образом, набор веса может являться ценой, которую организм платит за нормализацию обмена энергии [9]. Это высказывание наталкивает на мысль о сопряженности энергетического обмена отдельно взятого человека с какими-то другими сторонами его метаболизма по принципу закона сохранения энергии, который в свободной интерпретации гласит: если где-то прибыло, значит, где-то убыло.

Это подтверждается исследованиями, доказывающими, что у людей, предрасположенных к набору веса, имеет место не только и не столько гиперфагия сама по себе, но также низкая скорость энергетического метаболизма, замедление окисления жиров и нарушение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Предполагается, что в возникновении избыточной массы тела и ожирения в большей степени участвуют именно такие факторы, как нарушение метаболической гибкости, наследственно обусловленное замедление энергетического обмена и окисления жиров. Низ-

кая повседневная активность имеет в данном случае сопутствующее значение [9].

Непропорциональность увеличения веса избытку потребляемой энергии привела к развитию теории повышенного термогенеза вследствие переядания [22]. Но до сих пор значение термогенеза в регуляции веса неоднозначно, а его ведущие механизмы полностью не изучены.

По результатам исследования уровня энерготрат покоя у членов 149 семей в 2-3 поколениях, включая хотя бы одного, страдающего ожирением, было показано, что его наследуемость, скорректированная по ряду антропометрических и обменных показателей, составила $0,29 \pm 0,08$. Таким образом, уровень энерготрат обладает умеренной степенью наследуемости независимо от состава тела, пола, возраста, функции щитовидной железы и факторов кардиометаболического риска [16]. Что неудивительно, поскольку этот показатель является одной из многочисленных частей соматотипа и имеет скорее всего вполне оцениваемые объективными способами критерии определения, которые пока не до конца подвластны медицине.

При изменении макронутриентного состава рациона скорость окисления энергоемких нутриентов должна меняться для достижения нового равновесия. Скорость, с которой происходит данное приспособление, максимальна при переходе от низкоуглеводной к высокоуглеводной диете (около 2 дней), тогда как при увеличении в диете количества жира для повышения скорости окисления жиров и восстановления равновесия требуется около 1 недели [26]. Кроме того, существуют значительные индивидуальные различия времени, необходимого для достижения нового равновесия макронутриентов [27].

В научной литературе есть данные, указывающие на то, что снижение уровня циркулирующего в крови лептина, сопровождающего уменьшение жира в организме при изменении калорийности рациона, может привести к запуску регуляторных механизмов, которые блокируют дальнейший эффект потери массы тела даже при приеме анорексигенных препаратов, в частности сибутрамина. Исследователи выяснили, что восстановление уровня циркулирующего лептина при длительном приеме (8 недель) сибутрамина происходило постепенно и все же привело к уменьшению массы тела, потребления пищи и увеличению окисления жира в эксперименте у тучных крыс [30]. Сообщения об уменьшении эффек-

та при долгосрочном применении того или иного метода снижения избыточной массы тела дают повод полагать, что универсального способа или лекарственного средства для коррекции веса тучных пациентов не существует, по крайней мере до тех пор, пока не будут открыты новые регуляторные механизмы набора и снижения массы тела.

Причины, лежащие в основе патогенетического механизма, устанавливающей связь между ожирением и сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, тоже не до конца изучены [6]. Одним из важных факторов с большой вероятностью может быть повышенная активность уже упомянутой симпатической нервной системы. Более ранние исследования указывали на пониженную активность симпатической нервной системы и как следствие - уменьшение энергетического обмена в состоянии покоя, что приводит к ожирению. Основой же новейших научных разработок является утверждение, что развитие ожирения связано с хронической гиперактивностью симпатической нервной системы. Доказательством тому служит работа, в результате которой получено, что лептин (находящийся при ожирении в дисфункции) обладает прямым симпатоподобным действием и влияет на нейроэндокринные аспекты развития, в частности артериальной гипертензии [21]. Тем не менее последняя версия не отменяет первой: пониженная активность симпатической нервной системы может располагать к ожирению, но впоследствии метаболический фон меняется, и уже вторично развившаяся гиперактивность влечет за собой появление осложнений.

Что касается гормонального влияния на динамику веса, то оно в целом уже известно и неоспоримо. Но со временем появляются новые данные о гормональных изменениях, проявляющихся вторично при ожирении или первично влияющие на него. Так, в ходе недавно проведенного исследования определено достоверное увеличение секреции глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) по мере нарастания ИМТ, что позволяет предположить участие этого гормона в регуляции жирового обмена [13]. Рецепторы к ГИП обнаружены на поверхности адипоцитов еще несколько лет назад [28], а потребление жиров в пищу больше, чем белков и углеводов, стимулирует его секрецию. Однако, учитывая, что метаболических взаимодействий, якобы влияющих на динамику жировой ткани, за несколько последних десятилетий выявля-

но огромное количество, но проблема избыточной массы тела и ожирения до конца так и не решена, возникает вопрос: что первично – влияние ГИП на жировой обмен или изменения обмена в силу других причин – на уровень ГИП? В лабораторной диагностике никогда не говорят, например, что повышенные значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) влекут за собой воспалительные изменения в организме, но эти значения являются одним из идентификаторов уже возникшего воспаления.

Изучение сопряженных с ожирением процессов продолжается. В ряде недавних исследований на грызунах, являющихся моделями ожирения, было показано, что агонисты пролифератора пероксисом (PPAR α) оказывают влияние на аппетит, вес и жировую ткань предположительно путем усиления кетогенеза, хотя истинный механизм снижения потребления пищи под влиянием фенофибрата (лиганда рецептора, активируемого PPAR α) до сих пор не выяснен. Группа японских ученых предположила, что действие агонистов PPAR α обусловлено в большей мере модуляцией продукции гормона холецистокинина (ССК). С целью изучения этого взаимодействия они провели исследование на 2 экспериментальных моделях крыс: LETO (Long-Evans Tokushima) и OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty), последняя из которых характеризуется дефектом рецептора ССК. Оказалось, что при использовании фенофибрата в низких дозах у популяции крыс LETO значительных различий в уровне кетонов по сравнению с контрольной группой не отмечалось, а в популяции OLETF данный показатель умеренно преобладал над контролем. Использование же препарата в высоких дозах вызвало снижение аппетита у физиологически здоровой модели крыс, в то время как у популяции крыс с дефектом рецептора ССК изменения пищевого поведения не наблюдались. На основании этого ученые предположили, что анорексигенный механизм фенофибрата обусловлен прежде всего повышением секреции ССК в клетках двенадцатиперстной кишки путем активации PPAR α . Исследования в силу ограниченности выборки не точные, но полученные данные позволяют рассматривать данную группу препаратов как потенциально новый подход в лечении ожирения [2, 24].

Также интересным в практической регуляции гормонального фона может быть тот факт, что выработка дофамина – одного из факторов внутреннего под-

крепления, вызывающего чувство удовольствия, – происходит в ответ на употребление относительно новой пищи с приятным вкусом. При чрезмерном потреблении таких продуктов со временем формируется толерантность, ведущая к увеличению требуемой для получения удовольствия порции [15]. Отсюда можно предположить следующее: чтобы любимые продукты по-прежнему удовлетворяли вкусовые потребности человека в течение жизни, их нужно чередовать друг с другом, не пересядая с самого начала.

Еще одним значимо влияющим на ожирение внутренним фактором является генетический. В различных популяциях выявлено более сотни генетических полиморфизмов, в той или иной степени связанных с его развитием. Наиболее тесная связь с избыточной массой тела установлена у полиморфизма *us9939609* гена *FTO*. Показано, что аллель *A* этого полиморфизма достоверно ассоциирован с ожирением в европейской, японской, мексиканской и китайской популяциях [17, 29]. Установлено, что носители этого аллеля имеют массу тела в среднем на 1,2 кг выше по сравнению с людьми, у которых аллель отсутствует; наличие двух аллелей *A* сопровождается увеличением массы тела в среднем на 3 кг [18, 20].

Другими ассоциированными с ожирением, а именно его висцеральным типом, полиморфизмами считаются варианты *rs9939609* гена *FTO*, *Trp64Arg* гена *ADRB3* и *866G-A* гена *UCP2*. Носителями аллелей риска ожирения в разных популяциях являются в том числе и спортсмены [10]. Это свидетельствует о том, что при должной экзогенной коррекции (соблюдение режима дня, физических тренировок и нутриционной поддержки) фенотипического проявления генотипической предрасположенности не происходит.

Таким образом, можно сделать вывод, что научных исследований, изучающих истоки развития ожирения и очередность факторов, влияющих на то или иное его течение, достаточно много. Не то, что каждый год, а каждый месяц в научной литературе появляются новые данные о механизмах, ассоциированных с избыточным весом, и предлагаются новые способы его коррекции. Однако радикально проблема ожирения до сих пор не решена. Возможно, ответ на искомый вопрос находится не так глубоко, как его ищет наука, а гораздо ближе к поверхности наших уже имеющихся знаний. Это покажет только время. Вероятно, потребуется период жизни человечества длиной в три-пять или пятьдесят поколений, что-

бы поведенческим способом справиться с возникшей в наши дни пандемией ожирения. В сущности, лишь небольшое количество пациентов с этим заболеванием, подходящих под критерии лечения, получают должное внимание со стороны специалистов, которое им требуется и которого они заслуживают, будь то рекомендации по изменению образа жизни, фармакотерапия или бариатрическое лечение, столь необходимые в борьбе за снижение веса [3]. Быть может, именно активная профилактика и долгосрочная прививка здорового питания без глубинного проникновения в геном, а лишь посредством закономерной эволюции и биологического отбора (по типу обратного «экономного генотипа») избавит наших потомков от лишних килограммов.

Список литературы

1. Верткин А.Л. Ожирение в общесоматической практике [Электронный ресурс] / А.Л. Верткин и др. // Лечащий врач. 2009. № 11. Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2009/11/11173526>.
2. Воротникова С.Ю. Снижение аппетита при лечении фенофибратом крыс популяции Long-Evans Tokushima ассоциировано с секретцией холецистокинина // Ожирение и метаболизм. – 2012. – № 4. – С. 61-62.
3. Лечение ожирения, основы успеха [Электронный ресурс] / ObesityEducation.ru. – 2014. – Режим доступа: obesityeducation.ru/bar/text/manage.shtml
4. Лысцова Н.Л. Оценка показателей липидного обмена студентов очной формы обучения в различные сезоны года // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 6. – С. 106-110.
5. Мазурина Н.В. Дифференцировка подкожных преадипоцитов и метаболический синдром у женщин с ожирением // Метаболизм и ожирением. – 2013. – № 1. – С. 55.
6. Мачехина Л.В. Нейроэндокринный контроль симпатической нервной системы на фоне ожирения // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 4. – С. 62-63.
7. Можеитова А. Поговорим о голоде и чревоугодии [Электронный ресурс] // Наука, здоровье, жизнь. – 2009, ноябрь. – Режим доступа: http://www.likar.info/zdorovoe_pitanie_i_dieti/article-35083-pogovorim-o-golode-i-chrevougodii/.
8. Никитина И.Л. Ожирение у детей и подростков: особенности фенотипа, ассоциация с компонентами метаболического синдрома / И.Л. Никитина и др. // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т. 10, № 5. – С. 23-30.
9. Павловская Е.В., Строкова Т.В. Обмен энергии и регуляция массы тела // Вопросы диетологии. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 29-36.
10. Сорокина Е.Ю. Идентификация генетических полиморфизмов, ассоциированных с избыточной массой тела, у спортсменов зимних видов спорта / Е.Ю. Сорокина и др. // Вопросы питания. – 2013. – Т. 82, № 6. – С. 58-61.
11. Творогова М.Г. Аполипопротеины – свойства, методы определения, клиническая

значимость // *Лабораторная медицина*. – 2005. – № 5. – С. 29-37.

12. Титов В.Н. Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов. – М. – Тверь: ООО Изд-во «Триада», 2008. – 272 с.

13. Шестакова Е.А., Ильин А.В., Шестакова М.В., Дедов И.И. Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид – новое звено в развитии ожирения // *Ожирение и метаболизм*. – 2015. № 12(1). С. 16-19. DOI: 10.14341/ОМЕТ2015116-19.

14. Шпагина О.В., Бондаренко И.З. «Парадокс ожирения» – еще один взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний // *Ожирение и метаболизм*. – 2013. № 4. С. 3-9. DOI: 10/14341/ОМЕТ201343-9.

15. Ялочкина Т.О., Пирагова Е.А. Гиперфагия и ожирение // *Ожирение и метаболизм*. – 2013. № 1. С. 14-17.

16. Bovy-Westphal A. Familial influences and obesity-associated metabolic risk factors contribute to the variation in resting energy expenditure: the Kiel Obesity Prevention Study / A. Bovy-Westphal, A. Wolf, F. Buhrens et al. // *The American journal of clinical nutrition*. – 2008. Vol. 87, № 6. P. 1695-1671.

17. Chang Yi-C. Common variation in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene confers risk of obesity and modulates BMI in the Chinese population / Yi-C. Chang et al. // *Diabetes*. – 2008. Vol. 57. P. 2245-2252.

18. Frayling T.M. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity / T.M. Frayling et al. // *Science*. – 2007. Vol. 316, № 5826. P. 889-894.

19. Habbu A., Lakkis N., Dokainish H. The obesity paradox: fact or fiction? // *The American Journal of Cardiology*. – 2006. – Vol. 98(70). – P. 944-948.

20. Ho A.J. A commonly carried allele of the obesity-related FTO gene is associated with reduced brain volume in the healthy elderly / A.J. Ho et al. // *PNAS*. – 2010. Vol. 107, № 18. P. 8404-8409.

21. Machleidt F. Experimental hyperleptinemia acutely increases vasoconstrictory sympathetic nerve activity in healthy humans / F. Machleidt, P. Simon, A.F. Krapalis et al. // *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2014. Vol. 98(3). P. 491-496.

22. Miller D.S. Mumford P., Stock M.J. Gluttony. 2. Thermogenesis in overeating man // *The American journal of clinical nutrition*. – 1967. – Vol. 20(11). – P. 1223-1229.

23. Oreopoulos A., McAlister F.A., Kalantar-Zadeh K. The relationship between body mass index, treatment, and mortality in patients with established coronary artery disease: a report from APROACH // *Eur. Heart J.* – 2009. Vol. 30. P. 2584-92.

24. Park H.T. Reduction of food intake by fenofibrate is associated with cholecystokinin release in Long-Evans Tokushima rats / H.T. Park et al. // *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*. – 2012. Vol. 16, № 3. P. 181-186.

25. Park H.T. The relationship between fat depot-specific preadipocyte differentiation and metabolic syndrome in obese women / H.T. Park et al. // *Clinical Endocrinology*. – 2012. Vol. 76. P. 59-66.

26. Schrauwen P., Westerterp K.R. The role of high-fat diets and physical activity in the regulation of body weight // *British journal of nutrition*. – 2000. Vol. 84. P. 417-427.

27. Smith S.R. Fat and carbohydrate balances during adaptation to a high-fat / S.R. Smith, L. de Longe, J.J. Zachwieja et al. // *The American journal of clinical nutrition*. – 2000. Vol. 72. P. 450-457.

28. Yip R.G.C., Boylan M.O., Kieffer T.J., Wolfe M.M. Functional GIP receptors are present on adipocytes // *Endocrinology*. – 1998. № 139(9). P. 4004-4007. DOI: 10.1210/endo.139.9.6288.

29. Zabena C. The FTO obesity gene. Genotyping and gene expression analysis in morbidly obese patients / C. Zabena et al. // *Obesity Surgery*. – 2009. Vol. 19, № 1. P. 87-95.

30. Zanella M.T., Ribeiro F.F. Emerging drugs for obesity therapy // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2009. Vol. 53, № 2. P. 271-280.