

# Механизм повторного набора веса после его снижения

Расширенный реферат статьи Blomain E.S., Dirhan D.A., Valentino Mi.A., Kim G.W. and Waldman S.A. Mechanisms of Weight Regain following Weight Loss // *ISRN Obesity*, 2013, Article ID 210524, 7.

Подготовлен Ю.П. Сыч

## Введение

Ожирение — глобальная проблема человечества. Количество людей с избыточным весом стремительно растет и существенно превышает численность голодающего населения Земли [1]. По предварительным оценкам, к 2030 г. 86,3 % взрослого населения планеты будут иметь избыточный вес и 51,1 % — ожирение [2]. Согласно результатам исследования NHANES2009-2010 (Национальное исследование здоровья и питания) 78 млн взрослого населения США (35,7 %) и 12,5 млн (16,9 %) детей и подростков страдают ожирением [3]. Кроме самостоятельной проблемы здоровья, ожирение является фактором риска таких хронических заболеваний, как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, дислипидемия, инсульт и рак [4–6]. На лечение проблем, связанных с избыточным весом, расходуются больше средств, чем на последствия курения или алкогольной зависимости [7]. В 2008 г. затраты на лечение ожирения в США составили 147 млрд долларов [8].

В развитии ожирения одновременно играют роль как генетические, так и экзогенные факторы. Это заболевание является результатом превышения потребления энергии над ее расходом в организме [9, 10]. В настоящее время среди американцев с ожирением примерно 50–70 % пытаются снизить вес [11–13]. Главными принципами снижения веса являются изменения питания, степени физической активности и образа жизни в целом [14, 15]. Nicklas и соавт. в своем исследовании показали, что наиболее популярными средствами эффективного снижения веса оказались ограничение питания, физические упражнения, ограничение жирной пищи и переход

на низкокалорийное питание [16]. Однако эти меры, как и лекарственная терапия, оказываются неэффективными при тяжелой степени ожирения [17]. Единственным действенным средством в этом случае оказалась бариатрическая хирургия, которая также эффективно воздействует и на сопутствующие заболевания, такие как течение сахарного диабета 2 типа, гипертензия, апноэ во сне и дислипидемия [18]. Но бариатрическая хирургия имеет ряд ограничений в связи с постоперационными осложнениями и подходит не всем пациентам [19]. Тем не менее основная проблема терапии ожирения касается ее эффективности и заключается в повторном увеличении веса. Обычно в течение года после лечения возвращается 30–35 % от сниженного веса, а 50 % пациентов возвращаются к исходному весу через пять лет после удачного его снижения [20]. И только один из шести пациентов сохраняет достигнутый вес в течение жизни [21].

Вес, питание и метаболизм энергии регулируются большим количеством гормонов, вырабатываемых в кишечном тракте, жировой и других тканях, действие которых координируется гипоталамусом [22]. Существует гипотеза о том, что организм человека одинаково воспринимает голодание и диету (ограничение питания), поэтому первая реакция на снижение веса — борьба с голодом, и соответствующая нейроэндокринная перестройка направлена на скорейшее восстановление массы тела [22]. Обсуждению этой точки зрения посвящен этот обзор.

**Расход энергии и метаболизм нутриентов**  
Расход энергии зависит от изменений массы тела, поэтому колебания

веса могут оказаться ключевым моментом в поддержании однажды достигнутого снижения веса. Расход энергии в покое (РЭП) определяется как количество энергии, необходимое для поддержания минимальной ежедневной функции клеток и органов [23, 24]. Общий расход энергии (ОРЭ) — сочетание расходов энергии на основной обмен, термогенез, вызванный приемом пищи, и физическую активность [25]. Большой вес связан с большим ОРЭ и большим потреблением калорий [9]. Снижение массы тела ведет к уменьшению РЭП [26], который у человека составляет примерно 60 % ОРЭ [27]. Предположительно именно уменьшение РЭП способствует стимуляции чувства голода и повторному увеличению веса [28]. Эта концепция уменьшения расходов энергии, связанного с потерей веса, известна как «адаптивный термогенез» [27].

Накоплено достаточно фактов в пользу того, что состав пищи в период снижения веса влияет на РЭП и повторную прибавку веса. Углеводы, белки и жиры по-разному стимулируют потребление кислорода тканями [26], это тоже может влиять на степень изменения веса и его повторное увеличение. Ряд исследований показали, что диета, богатая белками, с ограничением углеводов эффективна для быстрого снижения массы тела, но не способствует длительному его удержанию [29–31]. В одном рандомизированном исследовании с тремя разными вариантами диеты было отмечено, что РЭП уменьшается только при резком ограничении потребления углеводов [28]. В другой работе с пятью вариантами питания, различающимися по содержанию белка и гликемическому индексу, лучшие результаты в поддержании

достигнутого веса обеспечила диета с высоким содержанием белка и низким гликемическим индексом [32]. Ограничение в потреблении энергии и потеря массы тела, по-видимому, способствуют переключению метаболизма с преимущественного окисления углеводов на окисление жиров, а затем обратная смена метаболизма способствует обратному увеличению веса [33–35]. Таким образом, питание с ограничением углеводов может препятствовать такой смене метаболизма и способствовать длительному удержанию достигнутой массы тела.

### Нейроэндокринная адаптация, препятствующая снижению веса

Многообещающее открытие гормона лептина и его роль в развитии ожирения у лептин-нокаутных мышей (*ob/ob*), к сожалению, не стало быстрым решением проблемы ожирения. В отличие от мышей, дефицит лептина не подтвердился в качестве этиологического фактора ожирения у человека [36–39]. Напротив, у людей уровень лептина коррелирует с количеством жировой ткани и повышен при ожирении, что предполагает наличие резистентности к анорексигенному эффекту лептина [40–44]. Кроме лептина, потребление пищи и вес тела регулируют другие нейроэндокринные сигнальные молекулы, такие как грелин, холецистокинин, пептид YY (PYY), инсулин, панкреатический полипептид (PP), глюкагоноподобный пептид 1 типа (GLP-1), урогуанилин [45–52]. Действие этих веществ контролируется гипоталамусом — местом пересечения различных нейроэндокринных цепей, и эти цепи, в свою очередь, тоже участвуют в поддержании постоянной массы тела [53, 54].

Одно важное исследование, проведенное Sumithran и соавт., было посвящено компенсаторной регуляции гормонов насыщения после снижения веса у пациентов с ожирением [55]. В этой работе 50 человек с избыточным весом или ожирением в течение 10 недель потеряли значимое количество массы тела. Уровень циркулирующих гормонов насыщения определялся на 10-й

Обычно в течение года после лечения возвращается 30–35 % от сниженного веса, а 50 % пациентов возвращаются к исходному весу через пять лет после удачного его снижения. И только один из шести пациентов сохраняют достигнутый вес в течение жизни.

неделе и потом на 62-й неделе для оценки отдаленных изменений. Потеря веса сопровождалась выраженным снижением циркулирующих уровней лептина, пептида YY, холецистокинина и инсулина и повышением уровней грелина и панкреатического полипептида. Эти гормональные изменения (кроме повышения панкреатического полипептида), как предполагается, способствуют обратной прибавке веса и коррелируют с увеличенным аппетитом, отмеченным самими пациентами. Другие исследователи также наблюдали снижение лептина как компенсаторную реакцию при потере 5 % исходного веса [56], а также сниженное высвобождение гормонов насыщения PYY и GLP-1 [57, 58].

Как известно, расход энергии контролируется гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной осью, а увеличение веса является одним из проявлений гипотиреоза [59]. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) обратно пропорционален РЭП, а повышение уровней трийодтиронина и тироксина по механизму отрицательной обратной связи подавляют ТТГ и усиливают энергетические расходы [60–62]. Угнетение гипоталамо-тиреоидной связи на фоне снижения веса и ограничения питания было отмечено во многих исследованиях [63–67]. Хотя продолжительность этого состояния пока неизвестна, такая адаптивная реакция организма снижает РЭП и способствует обратному набору веса.

В регуляции массы тела принимает участие и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, конечным звеном которой является секреция кортизола в коре надпочечников. Избыток кортизола (как при синдроме Кушинга) сопровождается ожирением [68]. Отчасти это связано с подавлением кортизолом уровня лептина, обладающего анорексигенным действием [69]. Во мно-

гих исследованиях было отмечено существенное повышение уровня кортизола в ответ на ограничение пищи [70–73]. Это еще один механизм, посредством которого гипоталамус может регулировать обратную прибавку веса после его снижения.

### Моторика желудочно-кишечного тракта

Данные о роли моторики желудка и кишечника в развитии ожирения крайне противоречивы. У людей с ожирением может наблюдаться как ускоренное, так и замедленное опорожнение желудка [74–78]. Ускоренное опорожнение способствует более частому и более обильному приему пищи [79]. Согласно другой гипотезе, замедленное опорожнение желудка способствует перееданию, поскольку позднее попадание желудочного содержимого в 12-перстную кишку позже стимулирует высвобождение гормонов насыщения. Согласно последним данным, этот механизм также может лежать в основе повторного увеличения веса [80].

Некоторые исследования продемонстрировали замедление эвакуации желудочного содержимого при снижении веса, хотя другие не обнаружили такого феномена [75, 80–83]. Пациенты с шунтированием желудка могли бы служить хорошей моделью ускоренного опорожнения желудка. Интересно, что постпрандиальные уровни «кишечных» гормонов насыщения PYY и GLP-1 снижены у пациентов, ограничивающих питание с целью снижения веса, но повышены у пациентов после желудочного шунтирования [57, 58, 84, 85]. Таким образом, замедленное опорожнение желудка при снижении веса путем ограниченного питания отдалает наступление насыщения за счет подавления выработки гормонов насыщения. Операции по шунтированию желудка, напротив, ускоряют его опорожнение и по-

*Избыток кортизола (как при синдроме Кушинга) сопровождается ожирением. Отчасти это связано с подавлением кортизолом уровня лептина, обладающего анорексигенным действием. Во многих исследованиях было отмечено существенное повышение уровня кортизола в ответ на ограничение пищи.*

вышают секрецию этих веществ. Для определения точной роли скорости опорожнения желудка в обратном увеличении веса необходимы дополнительные исследования.

### Аппетит

Аппетит представляет собой сложную систему биохимических, механических, нейроэндокринных и психологических реакций, направленных на желание человека поесть. Описанные выше физиологические изменения, вызванные снижением массы тела, также сопровождаются субъективным усилением аппетита, что лежит в основе повторного набора веса [35, 55, 68].

Cameron и соавт. показали, что после снижения веса усиливается субъективное восприятие пищи как некой награды, что способствует желанию есть [86]. В другом исследовании сравнивались вкусовые предпочтения худых людей и людей, ранее имевших избыточный вес. Испытуемым предлагалось выбрать наиболее приятный на вкус один из двух растворов с разным содержанием нутриентов. Исходно худые предпочитали раствор с низким содержанием жира и сахара, а когда-то бывшие полными — наоборот, раствор с высоким содержанием жиров и сахара [87]. Таким образом, само по себе снижение веса стимулирует аппетит, переизбыток и стремление к более калорийной пище, что является проявлением компенсаторных механизмов, обсуждавшихся выше.

### Заключение

Изложенные в этой статье факты позволяют сформировать новые представления о природе снижения веса и о связанных с ним компенсаторных изменениях в пищевом поведении. Эти изменения, по-видимому, лежат в основе обратного увеличения веса [20]. Стоит отме-

тить, что заместительная монотерапия лептином показала себя как эффективное средство против многих неврологических, гормональных и поведенческих адаптивных реакций, приводящих к повторному набору сниженного веса [88–90]. В настоящее время ведется активное клиническое изучение новых средств, направленных на другие механизмы насыщения, что позволит эффективно комбинировать изменение образа жизни и лекарственную терапию с целью удержания достигнутого снижения веса [91].

### Сокращения

**РЭП:** расход энергии в покое  
**NHANES:** National Health and Nutrition Examination —

Национальное исследование здоровья и питания

**ob/ob** мыши:

лептин-нокаутные мыши

**ОРЭ:** общий расход энергии

**ССК:** холецистокинин

**РУУ:** пептид YY

**PP:** панкреатический полипептид

**GLP-1:** глюкагоноподобный пептид 1 типа

**ТТГ:** тиреотропный гормон гипофиза

### Литература

1. V. S. Malik, W. C. Willett, and F. B. Hu. Global obesity: trends, risk factors and policy implications // *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 9, no. 1, pp. 13–27, 2012.
2. Y. Wang, M. A. Beydoun, L. Liang, B. Caballero, and S. K. Kumanyika. Will all Americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity epidemic // *Obesity*, vol. 16, no. 10, pp. 2323–2330, 2008.
3. C. L. Ogden, M. D. Carroll, B. K. Kit, and K. M. Flegal. Prevalence of obesity in the United States, 2009:2010 // *NCHS Data Brief* 82, pp. 1–8, 2012.
4. P. G. Kopelman. Obesity as a medical problem // *Nature*, vol. 404, no. 6778, pp. 635–643, 2000.
5. J. C. Eisenmann, P. T. Katzmarzyk, L. Perusse, A. Tremblay, J. P. Despres, and C. Bouchard. Aerobic fitness, body mass index, and CVD risk factors among adolescents: the Quebec family study

// *International Journal of Obesity*, vol. 29, no. 9, pp. 1077–1083, 2005.

6. G. D. Batty, M. J. Shipley, R. J. Jarrett, E. Breeze, M.G. Marmot, and G. D. Smith. Obesity and overweight in relation to organ specific cancer mortality in London (UK): findings from the original Whitehall study // *International Journal of Obesity*, vol. 29, no. 10, pp. 1267–1274, 2005.
7. R. Sturm. The effects of obesity, smoking, and drinking on medical problems and costs // *Health Affairs*, vol. 21, no. 2, pp. 245–253, 2002.
8. G. V. Russell, C. W. Pierce, and L. Nunley. Financial implications of obesity // *Orthopedic Clinics of North America*, vol. 42, no. 1, pp. 123–127, 2011.
9. B. A. Swinburn, G. Sacks, K. L. Sing et al. Estimating the changes in energy flux that characterize the rise in obesity prevalence // *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 89, no. 6, pp. 1723–1728, 2009.
10. K. M. Flegal, M. D. Carroll, C. L. Ogden, and L. R. Curtin. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008 // *The Journal of the American Medical Association*, vol. 303, no. 3, pp. 235–241, 2010.
11. C. L. Bish, H.M. Blanck, M. K. Serdula, M. Marcus, H.W. Kohl, and L. K. Khan. Diet and physical activity behaviors among Americans trying to lose weight: 2000 behavioral risk factor surveillance system // *Obesity Research*, vol. 13, no. 3, pp. 596–607, 2005.
12. J. Kruger, D. A. Galuska, M. K. Serdula, and D. A. Jones. Attempting to lose weight: specific practices among U.S. adults // *American Journal of Preventive Medicine*, vol. 26, no. 5, pp. 402–406, 2004.
13. T. Andreyeva, M. W. Long, K. E. Henderson, and G. M. Grode. Trying to lose weight: diet strategies among Americans with overweight or obesity in 1996 and 2003 // *Journal of the American Dietetic Association*, vol. 110, no. 4, pp. 535–542, 2010.
14. L. A. Berkel, W. S. Poston, R. S. Reeves, and J. P. Foreyt. Behavioral interventions for obesity // *Journal of the American Dietetic Association*, vol. 105, Supplement 1, no. 5, pp. S35–S43, 2005.
15. A. Lang and E. S. Froelicher. Management of overweight and obesity in adults: behavioral intervention for long-term weight loss and maintenance // *European Journal of Cardiovascular Nursing*, vol. 5, no. 2, pp. 102–114, 2006.
16. J. M. Nicklas, K. W. Huskey, R. B. Davis, and C. C. Wee. Successful weight loss among obese U.S. adults // *American Journal of Preventive Medicine*, vol. 42, no. 5, pp. 481–485, 2012.
17. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults — the evidence report. National Institutes of Health // *Obesity Research*, vol. 6, Supplement 2, pp. 51S–209S, 1998.

18. B. R. Smith, P. Schauer, and N. T. Nguyen. Surgical approaches to the treatment of obesity: bariatric surgery // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 37, no. 4, pp. 943–964, 2008.
19. P. S. Choban, B. Jackson, S. Poplawski, and P. Bistolarides. Bariatric surgery for morbid obesity: why, who, when, how, where, and then what? // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, vol. 69, no. 11, pp. 897–903, 2002.
20. D. B. Sarwer, A. V. S. Green, M. L. Vetter, and T. A. Wadden. Behavior therapy for obesity: where are we now? // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, vol. 16, no. 5, pp. 347–352, 2009.
21. J. L. Kraschnewski, J. Boan, J. Esposito et al. Long-term weight loss maintenance in the United States // *International Journal of Obesity*, vol. 34, no. 11, pp. 1644–1654, 2010.
22. M. W. Schwartz, S. C. Woods, D. Porte, R. J. Seeley, and D. G. Baskin. Central nervous system control of food intake // *Nature*, vol. 404, no. 6778, pp. 661–671, 2000.
23. D. S. Weigle. Appetite and the regulation of body composition // *The FASEB Journal*, vol. 8, no. 3, pp. 302–310, 1994.
24. D. X. Cao, G. H. Wu, B. Zhang et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer // *Clinical Nutrition*, vol. 29, no. 1, pp. 72–77, 2010.
25. G. Plasqui and K. R. Westerterp. Seasonal variation in total energy expenditure and physical activity in Dutch young adults // *Obesity Research*, vol. 12, no. 4, pp. 688–694, 2004.
26. G. A. Bray, S. R. Smith, L. DeJonge et al. Effect of diet composition on energy expenditure during weight loss: the POUNDS LOST study // *International Journal of Obesity*, vol. 36, no. 3, pp. 448–455, 2012.
27. R. L. Leibel, M. Rosenbaum, and J. Hirsch. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight // *The New England Journal of Medicine*, vol. 332, no. 10, pp. 621–628, 1995.
28. C. B. Ebbeling, J. F. Swain, H. A. Feldman et al. Effects of dietary composition on energy expenditure during weight-loss maintenance // *The Journal of the American Medical Association*, vol. 307, no. 24, pp. 2627–2634, 2012.
29. J. W. Krieger, H. S. Sitren, M. J. Daniels, and B. Langkamp-Henken. Effects of variation in protein and carbohydrate intake on body mass and composition during energy restriction: a meta-regression // *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 83, no. 2, pp. 260–274, 2006.
30. D. K. Layman and D. A. Walker. Potential importance of leucine in treatment of obesity and the metabolic syndrome // *Journal of Nutrition*, vol. 136, supplement 1, pp. 319S–323S, 2006.
31. D. K. Layman, E. M. Evans, D. Erickson et al. A moderate protein diet produces sustained weight loss and long-term changes in body composition and blood lipids in obese adults // *Journal of Nutrition*, vol. 139, no. 3, pp. 514–521, 2009.
32. T. M. Larsen, S. M. Dalskov, M. Van Baak et al. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance // *The New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 22, pp. 2102–2113, 2010.
33. P. S. MacLean, J. A. Higgins, G. C. Johnson, B. K. Fleming-Elder, J. C. Peters, and J. O. Hill. Metabolic adjustments with the development, treatment, and recurrence of obesity in obesity prone rats // *American Journal of Physiology*, vol. 287, no. 2, pp. R288–R297, 2004.
34. S. J. Caton, B. Yinglong, L. Burget, L. J. Spangler, M. H. Tschoop, M. Bidlingmaier. Low-carbohydrate high-fat diets: regulation of energy balance and body weight regain in rats // *Obesity*, vol. 17, no. 2, pp. 283–289, 2009.
35. P. Sumithran and J. Proietto. The defence of body weight: a physiological basis for weight regain after weight loss // *Clinical Science*, vol. 124, no. 4, pp. 231–241, 2013.
36. J. L. Halaas, K. S. Gajiwala, M. Maffei et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene // *Science*, vol. 269, no. 5223, pp. 543–546, 1995.
37. R. S. Ahima, D. Prabakaran, C. Mantzoros et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting // *Nature*, vol. 382, no. 6588, pp. 250–252, 1996.
38. R. V. Considine, E. L. Considine, C. J. Williams et al. Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity // *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 95, no. 6, pp. 2986–2988, 1995.
39. R. V. Considine, E. L. Considine, C. J. Williams, T. M. Hyde, and J. F. Caro. The hypothalamic leptin receptor in humans: identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fa/fa rat mutations // *Diabetes*, vol. 45, no. 3, pp. 992–994, 1996.
40. M. Maffei, J. Halaas, E. Ravussin et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects // *Nature Medicine*, vol. 1, no. 11, pp. 1155–1161, 1995.
41. L. K. Niskanen, S. Haffner, L. J. Karhunen, A. K. Turpeinen, H. Miettinen, and M. I. J. Uusitupa. Serum leptin in obesity is related to gender and body fat topography but does not predict successful weight loss // *European Journal of Endocrinology*, vol. 137, no. 1, pp. 61–67, 1997.
42. S. Klein, S. W. Coppack, V. Mohamed-Ali, and M. Landt. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans // *Diabetes*, vol. 45, no. 3, pp. 984–987, 1996.
43. J. F. Caro, J. W. Kolaczynski, M. R. Nyce et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance // *The Lancet*, vol. 348, no. 9021, pp. 159–161, 1996.
44. M. Van Heek, D. S. Compton, C. F. France et al. Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin // *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 99, no. 3, pp. 385–390, 1997.
45. M. Rezek. The role of insulin in the glucostatic control of food intake // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 54, no. 5, pp. 650–665, 1976.
46. Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei, M. Barone, L. Leopold, and J. M. Friedman. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // *Nature*, vol. 372, no. 6505, pp. 425–432, 1994.
47. A. Raben, A. Tagliabue, N. J. Christensen, J. Madsen, J. J. Holst, and A. Astrup. Resistant starch: the effect on postprandial glycemia, hormonal response, and satiety // *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 60, no. 4, pp. 544–551, 1994.
48. A. M. Wren, L. J. Seal, M. A. Cohen et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 86, no. 12, article 5992, 2001.
49. R. L. Batterham, M. A. Cowley, C. J. Small et al. Gut hormone PYY<sub>3-36</sub> physiologically inhibits food intake // *Nature*, vol. 418, no. 6898, pp. 650–654, 2002.
50. J. P. Gutzwiller, B. Goke, J. Drewe et al. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans // *Gut*, vol. 44, no. 1, pp. 81–86, 1999.
51. R. L. Batterham, C. W. le Roux, M. A. Cohen et al. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 88, no. 8, pp. 3989–3992, 2003.
52. M. A. Valentino, J. E. Lin, A. E. Snook et al. A uroguanylin-GUCY2C endocrine axis regulates feeding in mice // *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 121, no. 9, pp. 3578–3588, 2011.
53. A. G. Nieuwenhuizen and F. Rutter. The hypothalamic pituitary-adrenal-axis in the regulation of energy balance // *Physiology and Behavior*, vol. 94, no. 2, pp. 169–177, 2008.
54. J. E. Silva. Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance // *Thyroid*, vol. 5, no. 6, pp. 481–492, 1995.
55. P. Sumithran, L. A. Prendergas, E. Delbridge et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss // *The New England Journal of Medicine*, vol. 365, no. 17, pp. 1597–1604, 2011.



56. K. A. Varady, L. Tussing, S. Bhutani, and C. L. Braunschweig. Degree of weight loss required to improve adipokine concentrations and decrease fat cell size in severely obese women // *Metabolism*, vol. 58, no. 8, pp. 1096–1101, 2009.
57. T. C. M. Adam, J. Jochan, and M. S. Westerterp-Plantenga. Decreased glucagon-like peptide 1 release after weight loss in overweight/obese subjects // *Obesity Research*, vol. 13, no. 4, pp.710–716, 2005.
58. P.A. Essah, J.R. Levy, S. N. Sistrun, S.M. Kelly, and J. E. Nestler. Effect of weight loss by a low-fat diet and a low-carbohydratediet on peptide YY levels // *International Journal of Obesity*, vol. 34, no. 8, pp. 1239–1242, 2010.
59. W. M. Kong, M. H. Sheikh, P. J. Lumb et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism // *American Journal of Medicine*, vol. 112, no. 5, pp. 348–354, 2002.
60. A. C. Bianco, A. L. Maia, W. S. da Silva, M.A. Christoffolete. Adaptive activation of thyroid hormone and energy expenditure // *Bioscience Reports*, vol. 25, no. 3, pp. 191–208, 2005.
61. H. Al-Adsani, L. J. Hoffer, and J. E. Silva. Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 82, no. 4, pp. 1118–1125, 1997.
62. C. S. Mitchell, D. B. Savage, S. Dufour et al. Resistance to thyroid hormone is associated with raised energy expenditure, muscle mitochondrial uncoupling, and hyperphagia // *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 120, no. 4, pp. 1345–1354, 2010.
63. N. Marine, J. M. Hershman, M. H. Maxwell, L. P. Dornfeld, and P. Schroth. Dietary restriction on serum thyroid hormone levels // *American Journal of the Medical Sciences*, vol. 301, no. 5, pp. 310–313, 1991.
64. J. A. Romijn, R. Adriaanse, G. Brabant, K. Prank, E. Endert, W.M. Wiersinga. Pulsatile secretion of thyrotropin during fasting: a decrease of thyrotropin pulse amplitude // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 70, no. 6, pp. 1631–1636, 1990.
65. T. A. Wadden, G. Mason, G. D. Foster, A. J. Stunkard, and A.J. Prange. Effects of a very low calorie diet on weight, thyroid hormones and mood // *International Journal of Obesity*, vol. 14, no. 3, pp. 249–258, 1990.
66. L. Kozłowska and D. Rosolowska-Huszcz. Leptin, thyrotropin, and thyroid hormones in obese/overweight women before and after two levels of energy deficit // *Endocrine*, vol. 24, no. 2, pp.147–153, 2004.
67. J. T. O'Brian, D. E. Bybee, and K. D. Burman. Thyroid hormone homeostasis in states of relative caloric deprivation // *Metabolism*, vol. 29, no. 8, pp. 721–727, 1980.
68. E. Doucet, P. Imbeault, S. St-Pierre et al. Appetite after weight loss by energy restriction and a low-fat diet-exercise follow-up // *International Journal of Obesity*, vol. 24, no. 7, pp. 906–914, 2000.
69. K. E. Zakrzewska, I. Cusin, A. Sainsbury, F. Rohner-Jeanrenaud, and B. Jeanrenaud. Glucocorticoids as counter regulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance // *Diabetes*, vol. 46, no. 4, pp. 717–719, 1997.
70. A. M. Johnstone, P. Faber, R. Andrew et al. Influence of short term dietary weight loss on cortisol secretion and metabolism in obese men // *European Journal of Endocrinology*, vol. 150, no.2, pp. 185–194, 2004.
71. A. J. Tomiyama, T. Mann, D. Vinas, J. M. Hunger, J. DeJager, and S. E. Taylor. Low calorie dieting increases cortisol // *Psychosomatic Medicine*, vol. 72, no. 4, pp. 357–364, 2010.
72. A. Galvao-Teles, L. Graves, and C. W. Burke. Free cortisol in obesity; effect of fasting // *Acta Endocrinologica*, vol. 81, no. 2, pp. 321–329, 1976.
73. J. T. Ho, J. B. Keogh, S. R. Bornstein et al. Moderate weight loss reduces renin and aldosterone but does not influence basal stimulated pituitary-adrenal axis function // *Hormone and Metabolic Research*, vol. 39, no. 9, pp. 694–699, 2007.
74. S. J. Jackson, F. E. Leahy, A. A. McGowan, L. J. C. Bluck, W. A. Coward, and S. A. Jebb. Delayed gastric emptying in the obese: an assessment using the non-invasive 13C-octanoic acid breath test // *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 6, no. 4, pp. 264–270, 2004.
75. R. A. Wright, S. Krinsky, and C. Fleeman. Gastric emptying and obesity // *Gastroenterology*, vol. 84, no. 4, pp. 747–751, 1983.
76. B. Zahorska-Markiewicz, K. Jonderko, A. Lelek, and D. Skrzypek. Gastric emptying in obesity // *Human Nutrition*, vol. 40, no. 4, pp. 309–313, 1986.
77. B. Glasbrenner, O. Pieramico, D. Brecht-Krauss, M. Baur, and P. Malfertheiner. Gastric emptying of solids and liquids in obesity // *Clinical Investigator*, vol. 71, no. 7, pp. 542–546, 1993.
78. A. Cardoso, L. G. vaz Coelho, P. R. Savassi-Rocha et al. Gastric emptying of solids and semi-solids in morbidly obese and non-obese subjects: an assessment using the 13C-octanoic acid and 13C-acetic acid breath tests // *Obesity Surgery*, vol. 17, no. 2, pp. 236–241, 2007.
79. J. P. Duggan and D. A. Booth. Obesity, overeating, and rapid gastric emptying in rats with ventromedial hypothalamic lesions // *Science*, vol. 231, no. 4738, pp. 609–611, 1986.
80. C. Verdich, J. L. Madsen, S. Toubro, B. Buemann, J. J. Holst, and A. Astrup. Effect of obesity and major weight reduction on gastric emptying // *International Journal of Obesity*, vol. 24, no. 7, pp. 899–905, 2000.
81. C. Tosetti, R. Corinaldesi, V. Stanghellini et al. Gastric emptying of solids in morbid obesity // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, vol. 20, no. 3, pp. 200–205, 1996.
82. E. M. H. Mathus-Vliegen, M. L. van Ierland-van Leeuwen, and R. J. Bannink. Influences of fat restriction and lipase inhibition on gastric emptying in obesity // *International Journal of Obesity*, vol. 30, no. 8, pp. 1203–1210, 2006.
83. W. R. Hutson and A. Wald. Obesity and weight reduction do not influence gastric emptying and antral motility // *American Journal of Gastroenterology*, vol. 88, no. 9, pp. 1405–1409, 1993.
84. B. Olivan, J. Teixeira, M. Bose et al. Effect of weight loss by diet or gastric bypass surgery on peptide YY336 levels // *Annals of Surgery*, vol. 249, no. 6, pp. 948–953, 2009.
85. B. Laferrere, J. Teixeira, J. McGinty et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 93, no. 7, pp. 2479–2485, 2008.
86. J. D. Cameron, G. S. Goldfield, M. J. Cyr, and E. Doucet. The effects of prolonged caloric restriction leading to weight-loss on food hedonics and reinforcement // *Physiology and Behavior*, vol. 94, no. 3, pp. 474–480, 2008.
87. A. Drewnowski, J. D. Brunzell, and K. Sande. Sweet tooth reconsidered: taste responsiveness in human obesity // *Physiology and Behavior*, vol. 35, no. 4, pp. 617–622, 1985.
88. M. Rosenbaum, R. Goldsmith, D. Bloomfield et al. Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight // *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 115, no. 12, pp. 3579–3586, 2005.
89. M. Rosenbaum, M. Sy, K. Pavlovich, R. L. Leibel, and J. Hirsch. Leptin reverses weight loss-induced changes in regional neural activity responses to visual food stimuli // *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 118, no. 7, pp. 2583–2591, 2008.
90. H.R. Kissileff, J. C. Thornton, M. I. Torres et al. Leptin reverses declines in satiation in weight-reduced obese humans // *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 95, no. 2, pp. 309–317, 2012.
91. M. A. Valentino, J. E. Lin, and S. A. Waldman. Central and peripheral molecular targets for antiobesity pharmacotherapy // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 87, no. 6, pp. 652–662, 2010.