

УДК:616-056.52-092:612.745.6

Роль энергетического баланса в патогенезе ожирения

Шуклин Г.О., Шуклина А.А., Япаров А.Э.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26), e-mail:shuklingebolegovich@gmail.com

The role of energy balance in the pathogenesis of obesity

Shuklin G.O., Shuklina A.A., Yaparov A.E.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, Russia (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26), e-mail: shuklingebolegovich@gmail.com

Ключевые слова: Ожирение, энергетический баланс, механизмы возникновения ожирения, патогенез ожирения.

Резюме

За последние несколько десятилетий распространенность ожирения в мире резко возросла, создав серьезную угрозу для здоровья человека. Ожирение связано с рядом серьезных сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата; онкологические заболевания; синдром Пиквина; заболевания, связанные с Т-клеточным иммунодефицитом и др., вносящих значительный вклад в структуру заболеваемости и смертности. Ожирение связано со значительным уменьшением жизни в среднем от 3-5 лет при небольшом избытке массы тела, до 15 лет при выраженном ожирении. Патогенез ожирения состоит в нарушении регуляции взаимных отношений между потреблением энергии и ее расходом, что влияет на ежедневный энергетический баланс и в долгосрочной перспективе приводит к патологическому увеличению массы тела (МТ). Однако полученные в различных исследованиях результаты противоречивы и указывают на сложное взаимодействие между расходом энергии (РЭ) и ее получением с пищей, которые могут по-разному влиять на изменение МТ у разных людей. В последнее время исследования, оценивающие адаптивный ответ организма на изменения энергетического баланса, выявили существование ряда метаболических фенотипов (феномен «траты» и феномен «экономности»), возникающих в результате переедания или недоедания человека, а также ряд чувствительных к изменению энергетического баланса механизмов, которые могут объяснить склонность человека к увеличению МТ. Более глубокое понимание

патофизиологических механизмов, лежащих в основе увеличения МТ, важно для определения новых стратегий профилактики и лечения.

Summary

Over the past few decades, the prevalence of obesity has dramatically increased in the world, creating a serious threat to human health. Obesity is associated with a number of serious comorbidities, such as diabetes, cardiovascular diseases, diseases of the musculoskeletal system; oncological diseases; the Pickwick Syndrome; diseases associated with T-cell immunodeficiency, etc. These diseases make a significant contribution to the structure of morbidity and mortality. Obesity is associated with a significant decrease in average life. Whose who has a slight excess of body weight live by 3-5 years less than whose why does not have any obesity. The life is shorter by 15 years of people with severe obesity. The pathogenesis of obesity is a violation of the regulation of the mutual relationship between energy consumption and its usage. This disturbance affects the daily energy balance and leads to a pathological increase in body weight (BW) in the long run. However, the results obtained in various empirical studies are contradictory and indicate a complex interaction between energy consumption (EC) and its usage, which can affect BW change in different people in different ways. Recently, studies evaluating the adaptive response of the body to changes in the energy balance revealed the existence of a number of metabolic phenotypes (the “waste” phenomenon and the “economy” phenomenon). These phenotypes result from human overeating or malnutrition, as well as a number of sensitive to changes in the energy balance mechanisms that may explain a person's propensity to increase BW. A deeper understanding of the pathophysiological mechanisms underlying the increase in BW is important for determining new prevention and treatment strategies.

Keywords: obesity, energy balance, mechanisms of obesity, pathogenesis of obesity.

Цель исследования – оценка роли энергетического баланса в регуляции МТ, и разбор физиологических механизмов регуляции энергетического баланса, способных объяснить склонность человека к увеличению МТ.

Материалы и методы: Повествовательный обзор, основанный на поисках литературы в текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed, а также в российской научной электронной библиотеке eLIBRARY до февраля 2019 года без ограничений по срокам. Поиск включал такие термины, как «ожирение», «этиология ожирения», «патогенез ожирения», «избыточный вес», «сопутствующая ожирению патология», «диабет», «сердечно-сосудистая система».

Основная часть

Основополагающий принцип энергетического баланса организма заключается в том, что потребление энергии с пищей и ее расход являются уравновешивающими факторами, которые и определяют МТ. Например, состояние постоянного положительного энергетического

баланса, когда потребление энергии с пищей постоянно превышает ее расход ведет к увеличению МТ и в конечном итоге к ожирению, так как энергия в организме откладывается преимущественно в виде жира. Это в свою очередь объясняется тем, что способность организма запасать энергию в виде жира является одной из основных жизненно важных функций, особенно при ограничении поступления энергии [8,9].

Как на поступление энергии с пищей, так и на ее расход могут оказывать влияние самые различные факторы, такие как экологические, генетические, психологические и социальные факторы, а также параметры тела человека и многое другое, что затрудняет измерение энергетического баланса [9].

Поскольку РЭ представляет собой более стабильную сторону энергетического баланса, за последние 40 лет он был тщательно изучен, чтобы оценить его влияние на изменение МТ и получить представление о его роли в патогенезе ожирения.

РЭ измеряется в энергетическом балансе как предиктор будущего изменения МТ, он может быть непрерывно и точно измерен с помощью метода непрямой, как правило 24-часовой калориметрии, осуществляемой в дыхательной или метаболической камере [9].

Известные детерминанты 24-часового РЭ включают массу организма без жира («обезжиренную»), массу жира в организме, возраст, пол, этническую принадлежность, толерантность к глюкозе, а также наследственность. Все вместе физиологические детерминанты объясняют более 80% дисперсии расхода энергии между различными индивидами в данной популяции, оставшиеся (необъяснимое) отклонения в РЭ после статистической корректировки характеризуют индивида как потенциального предиктора будущего изменения МТ на основе уравнения энергетического баланса [1,2,13].

Тем не менее в различных исследованиях были получены противоречивые результаты о роли РЭ в изменении МТ. Согласно принципам энергетического баланса, относительно низкий РЭ является предиктором долгосрочного увеличения МТ, что и было показано в исследовании на американских индейцах, проживающих на юго-западе США [15].

Аналогичным образом, снижение РЭ, предсказывающее увеличение МТ и развитие ожирения также наблюдалось в итальянской популяции и в исследовании детей [9].

Противоположные результаты были получены при изучении населения Нигерии, где более высокий РЭ был связан с увеличением МТ человека с течением времени [16].

Наконец, в нескольких исследованиях показано отсутствие связи между РЭ и изменением МТ человека. [14].

Возможные объяснения этих противоречивых результатов, полученных в разных исследованиях, могут включать популяционные особенности организмов, генетические и

экологические факторы. Разница в исследовательской обстановке и различная продолжительность наблюдения также может играть определенную роль.

Например, дефицит в ежедневном РЭ, сохраняющийся в течение нескольких лет, может привести к увеличению МТ из-за постоянного положительного энергетического баланса, даже если удастся достичь и сохранить стабильность МТ в краткосрочной перспективе. В долгосрочном исследовании, проведенном в индейской популяции, проживающей в Фениксе (штат Аризона, США), где подавляющее большинство людей в зрелом возрасте постоянно набирают МТ, небольшой, но устойчивый положительный ежедневный энергетический баланс из-за относительно более низкого РЭ оказывает решающее значение на регуляцию массы тела [9,18].

Напротив, более высокий относительный РЭ (как показано в исследовании нигерийского населения) может привести к небольшому ежедневному отрицательному энергетическому балансу, который в свою очередь может способствовать чрезмерному питанию с целью восстановить энергетическое равновесие, вызывая тем самым увеличение МТ, если большее поступление энергии с пищей поддерживается в течение более длительного периода времени и последовательно преодолевает суточную энерготрату [9].

Тем не менее, степень связи между РЭ и будущим изменением МТ (независимо от направленности) очень мала, что указывает на то, что потребление энергии с пищей является более мощной детерминантой ежедневного энергетического баланса, тем самым сильно влияя на изменение МТ у людей.

Расточительные и бережливые метаболические фенотипы одно из основных ограничений измерения РЭ. Энергетический баланс редко достигается в условиях свободного проживания, в основном из-за ежедневных колебаний в приеме пищи (поступлении энергии), которые могут стать более мощным фактором в пользу увеличения МТ у людей по сравнению с РЭ. Поскольку энергетический баланс представляет собой статическую и идеалистическую ситуацию, которая редко достигается в повседневной жизни, исследователи сосредоточились на изучении расхода энергии в условиях энергетического дисбаланса, придерживаясь гипотезы, что в зависимости от регуляции энергетического баланса могут быть выявлены субъекты, более склонные к увеличению / снижению МТ по сравнению с другими [9].

Причина этого изменения была оправдана тем фактом, что регулирование энергетического баланса является динамическим процессом, при котором возмущения одного компонента (поступление энергии с пищей или расход энергии) может вызывать биологическую и / или поведенческую компенсацию (адаптацию) в другом компоненте системы. Учитывая, что в нормальной жизни человек испытывает большие колебания в ежедневном потреблении пищи и изучая реакцию РЭ на экстремальные изменения в потреблении пищи, такие как голод или

переедание можно пролить свет на предрасположенность или устойчивость людей к ожирению [9].

Среди всех компонентов 24-часового РЭ выделяют скорость метаболизма во сне (минимально необходимая энергия для поддержания нормальных метаболических функций организма), необходимые затраты на бодрствование и тепловой эффект пищи (в совокупности называются термогенезом «бодрствуй и питайся») и затраты энергии на физическую активность (обеспечивает наиболее варьирующий расход энергии) [8,9,19].

Термический эффект пищи определяется как увеличение РЭ после приема пищи и составляет примерно 10% от 24-часового расхода, состоит из обязательных затрат на усвоение питательных веществ, а также предлагаемого факультативного компонента, который может объяснить разные реакции людей на избыточное или уменьшенное потребление пищи, определить в конечном итоге изменение МТ [9].

Одним из проведенных в США перекрестных исследований было показано, что в условиях голодания энергетические затраты в среднем за 24 часа снизились примерно на 10% от своего базового значения в условиях энергетического баланса и увеличились на 10% при переедании [20].

Вероятно, данные эффекты уравнивают колебания в суточных поступлениях энергии с пищей с целью предотвращения ожирения или истощения организма, они могут достигаться организмом за счет торможения или активации термогенеза и холостых метаболических путей [4].

Интересно, что в этом же исследовании индивидуальные ответы РЭ на голодание и переедание показали широкую изменчивость и были тесно связаны друг с другом. Так ряд исследуемых, демонстрировавших большее снижение РЭ при голодании имели тенденцию к меньшему увеличению РЭ при переедании (метаболически экономные люди) другие исследуемые имели меньшее снижение РЭ при голодании и большее увеличение при переедании (метаболически расточительные люди). Эти результаты указывают на существование двух метаболических фенотипов человека: более метаболически эффективный тип, который тратит меньше энергии при переедании или недоедании (экономный), и менее эффективный тип, который, даже при переедании или голодании, расходует больше энергии.

Результаты исследования, определившего эти бережливые и расточительные метаболические фенотипы на основе расхода энергии в ответ на голодание и переедание были недавно воспроизведены в двух других независимых исследованиях с испытуемыми из разных этнических групп. В соответствии с результатами, полученными в одном из этих исследований, ответы РЭ на голодание и переедание (среднее значение ответов РЭ по четырем типам диет, которые включали в себя: сбалансированную диету, диету с высоким

содержанием жиров, диету с высоким содержанием углеводов и диету с низким содержанием белка) в группе из 37 человек были строго коррелированы и большее снижение расхода энергии в ответ на голодание было связано с меньшим увеличением РЭ в ответ на переедание. Большее снижение РЭ при голодании, и меньшее увеличение РЭ при переедании в большей степени проявилось при диете с низким содержанием белка, а большее увеличение РЭ наблюдалось при диете с высоким содержанием углеводов [9,20].

Ответ РЭ на низко-белковые и высокоуглеводные диеты с перееданием не зависел друг от друга при прогнозировании изменения МТ, тогда как ответ РЭ на голодание зависел от реакции РЭ на переедание с низким содержанием белка [21]. В другом независимом исследовании 12 тучным, но в остальном здоровым людям проводили 24-часовые измерения РЭ внутри метаболической камеры во время энергетического баланса (100% потребностей в энергии для поддержания МТ), переедания сбалансированной диетой (200% потребности в энергии) и голодания в случайном порядке с последующим 50-недельным ограничением калорийности. При этом в течение 6 недель исследуемые находились в стационаре. Более метаболически экономные индивидуумы (то есть те, у кого снижение 24-часового РЭ при голодании значительное) показали меньшую потерю МТ после периода ограничения калорийности по сравнению с более расточительными индивидуумами (показавшие меньшее снижение РЭ во время голодания), которые показали большую потерю МТ за 6 недель голодания [22]. Результаты трех вышеупомянутых исследований подтверждают существование четко определенных фенотипов, связанных с поддержанием МТ у людей. Данные фенотипы существуют как у людей с нормальной МТ, так и у людей с ожирением: энергоэффективный («экономный») фенотип, характеризующийся более низким 24-часовым РЭ, и имеет большую склонность к самопроизвольному увеличению МТ и / или меньшей потере МТ во время ограничения калорийности по сравнению с более «расточительным» фенотипом.

Физиологические механизмы, лежащие в основе изменения РЭ в ответ на диетическое вмешательство, которые определяют два метаболических профиля, найденные в человеческой популяции, еще предстоит выяснить, но они могут быть связаны с процентным содержанием жира в организме, его распределением, температурой тела, гормональными медиаторами, такими как гормоны аппетита, тонусом симпатической нервной системы и генетическим полиморфизмом [3,7,9].

Энерго - чувствительные механизмы

Предполагается, что РЭ может быть основной движущей силой потребления пищи в соответствии с гипотезой что РЭ является указанием на потребность организма в энергии и может регулировать потребление пищи посредством централизованной модуляции голода. С

эволюционной точки зрения, связь между РЭ и потреблением пищи гарантирует то, что организм будет испытывать физиологическое стремление найти достаточно пищи для поддержания жизнедеятельности.

Хотя у предрасположенных к полноте коренных американцев обнаружена обратная связь между относительно более низким расходом энергии во время энергетического баланса и будущим изменением массы тела, другое исследование, проведенное с нигерийским населением, показало, что относительно более высокий РЭ предрасполагает к увеличению МТ в будущем. Это может быть объяснимо тем, что относительно более высокий РЭ может увеличить чувство голода и поведение по поиску пищи у большинства людей, возможно, даже приводя в некоторых случаях к большему, чем необходимо, потреблению пищи и увеличению МТ. Поддерживая эту гипотезу, исследователи нашли прямую связь между РЭ в состоянии покоя и приема пищи, а также ощущением голода, измеренным в течение 3-месячных испытаний [9].

Эффекты от энергозатрат при приеме пищи могут частично действовать через центральные пути, способные модулировать аппетит. Это возможно путем обмена различных тканей и гипоталамуса сложными гормональными сигналами, способными воздействовать на активные центры [5,9].

Центры голода и насыщения локализованы соответственно в вентро-латеральных и вентро-медиальных ядрах гипоталамуса. Эмоционально-поведенческие аспекты приема пищи регулируются центрами, расположенными в кортикальной части лимбической системы (гиппокамп, поясная извилина, инфраорбитальная область), а также в миндалинах, при разрушении которой возникает психическое безразличие к предлагаемой пище [5].

Гормональные сигналы, информирующие об энергетических потребностях организма от периферии, могут передавать ряд веществ, включая адипокины, высвобождаемые из жировой ткани, и миокины, высвобождаемые из скелетных мышц, или другие факторы, выделяемые из различных тканей. К первым относятся адипонектин и лептин - белки, выделяемые адипоцитами для индикации состояния запасов энергии в организме. Лептин (пептидный гормон) вырабатывается адипоцитами в «сытом» состоянии, его количество пропорционально массе жировой ткани. Он увеличивает продукцию тормозных сигналов, адресованных вентролатеральным центрам голода, в которых уменьшается выработка нейропептида Y, стимулирующего аппетит и пищевое поведение [5]. Поскольку снижение уровня лептина при ограничении калорийности или потере МТ активирует пути стимулирования аппетита в организме, включая путь меланокортина [9], концентрация лептина может также регулировать связь между РЭ и приемом пищи, например, притупляя связь, когда организм уже имеет достаточные запасы энергии или усиливая ее, приводя к увеличению потребления пищи при

дефиците энергии в организме. Около 20% больных ожирением имеют абсолютную лептиновую недостаточность. Более 80% больных характеризуются выраженной гиперлептинемией, вероятно, связанной с лептинорезистентностью [5]. Еще одним медиатором, продуцируемым жировой тканью, является интерлейкин-6, содержание которого увеличивается пропорционально массе жира в организме [4,5].

Одним из медиаторов энергетического баланса может являться глюкоза, артерио-венозная разница по которой возбуждает глюкорцепторы вентромедиальных ядер гипоталамуса (центр насыщения), индуцируя чувство насыщения [5].

Концентрации желудочно-кишечных гормонов, которые, как известно, стимулируют чувство голода, такие как грелин, или действуют как агенты сытости, включая глюкагоноподобный пептид 1, глюкагон, инсулин, пептид YY и полипептид поджелудочной железы, также являются возможными медиаторами оценки энергии организмом [9].

Еще одним потенциальным медиатором может быть гормон щитовидной железы трийодтиронин (Т3), который был связан с РЭ, так как его концентрация увеличивается и уменьшается при увеличении и уменьшении МТ [23].

Все эти гормональные посредники могут действовать согласованно с влиянием гомеостатической связи между РЭ и ее поступлением с пищей, отражая энергетические потребности организма. Но при нарушении данной согласованности под влиянием различных факторов, таких как чрезмерный избыток субстрата, эндокринные разрушители, могут возникнуть патологические сдвиги в энергетическом обмене, приводящие к ожирению [1,6,9].

Заключение

Исследования, оценивающие адаптивный ответ одного компонента (РЭ или прием пищи) к изменению другого компонента энергетического баланса, выявили как существование различных метаболических фенотипов людей, так и энергетических механизмов, связывающих РЭ с ее поступлением с пищей, которые могут объяснить склонность человека к увеличению МТ. Более глубокое понимание сложного взаимодействия между метаболизмом организма и потреблением пищи может дать представление о патофизиологических механизмах, лежащих в основе увеличения веса, что в конечном итоге может послужить основой для успешной профилактики и лечения ожирения.

Список используемой литературы

1. Березина М.В., Михалева О.Г., Бардымова Т.П. Ожирение: механизмы развития // Сибирский медицинский журнал, 2012, №7. – С.15-18. URL.:<https://cyberleninka.ru/article/n/ozhirenie-mehanizmy-razvitiya> (дата обращения: 03.02.2019).

2. Гуляева И.Л., Соболев А.А., Смирнова Е.Н., Турунцева О.Н. Оценка композитного состава тела и вегетативного статуса у женщин с ожирением в ранний постменопаузальный период с гипотиреозом//Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий», 2015. – М: УП Принт, 2015. – С. 254.

3. Гуляева И.Л., Турунцева О.Н., Соболев А.А., Степанова Т.А. Композитный состав тела и функция эндотелия у женщин с ожирением в ранний постменопаузальный период// Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/120-16214> (дата обращения: 15.01.2019).

4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения // Ожирение и метаболизм 1'2004. – С.3-9. URL.:<https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-aspekty-ozhireniya> (дата обращения: 03.02.2019).

5. Родионова Т.И., Тепаева А.И. Ожирение- глобальная проблема современного общества // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12-1. – С. 132-136; URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30779> (дата обращения: 03.02.2019).

6. Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины // Ожирение и метаболизм №1 - 2011. – С. 5-19.URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiya-ozhireniya-ochevidnye-i-veroyatnye-prichiny>.(дата обращения: 03.02.2019).

7. Смирнова Е.Н., Гуляева И.Л., Степанова Т.А., Соболев А.А., Турунцева О.Н. Оценка показателей гемостаза и функции эндотелия у женщин с ожирением в раннем постменопаузальном периоде// Тромбоз, гемостаз и реология. 2016. Т. 67. № S3. С. 137-139.

8. Чурилов Л.П. Новое о патогенезе ожирения // Мир Медицины N 3-4 2001. – С. 19-20. URL.:<https://dspace.spbu.ru/bitstream/11701/5544/1/Ozirenie1.pdf>(дата обращения: 03.02.2019).

9. Piaggi P., Vinales K.L., Basolo A, Santini F. , Krakof (2017) Energy expenditure in the etiology of human obesity: spendthrift and thrifty metabolic phenotypes and energy-sensing mechanisms. J Endocrinol Invest DOI 10.1007/s40618-017-0732-9

10. Wright SM, Aronne LJ. (2012) Causes of obesity. Abdom Imaging. 2012 Oct;37(5):730-2. DOI:10.1007/s00261-012-9862-x

11. Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB (2015) Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. Curr Obes Rep. 2015 Sep;4(3):363-70. Doi: 10.1007/s13679-015-0169-4

12. Fruh SM (2017) Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. J Am Assoc Nurse Pract. 2017 Oct;29(S1):S3-S14. Doi: 10.1002/2327-6924.12510.

13. Weyer C, Snitker S, Rising R, Bogardus C, Ravussin E (1999) Determinants of energy expenditure and fuel utilization in man: effects of body composition, age, sex, ethnicity and glucose tolerance in 916 subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23(7):715–722
14. Bogardus C, Lillioja S, Ravussin E, Abbott W, Zawadzki JK, Young A, Knowler WC, Jacobowitz R, Moll PP (1986) Familial dependence of the resting metabolic rate. *N Engl J Med* 315(2):96–100. doi:10.1056/NEJM198607103150205
15. Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, Christin L, Freymond D, Abbott WG, Boyce V, Howard BV, Bogardus C (1988) Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for bodyweight gain. *N Engl J Med* 318(8):467–472. doi:10.1056/NEJM198802253180802
16. Luke A, Durazo-Arvizu R, Cao G, Adeyemo A, Tayo B, Cooper R (2006) Positive association between resting energy expenditure and weight gain in a lean adult population. *Am J Clin Nutr* 83(5):1076–1081
17. Seidell JC, Muller DC, Sorkin JD, Andres R (1992) Fasting respiratory exchange ratio and resting metabolic rate as predictors of weight gain: the baltimore longitudinal study on Aging. *Int J Obes Relat Metab Disord* 16(9):667–674
18. Votruba SB, Thearle MS, Piaggi P, Knowler WC, Hanson RL, Krakof J (2014) Weight maintenance from young adult weight predicts better health outcomes. *Obesity* 22(11):2361–2369. doi:10.1002/oby.20854
19. Piaggi P, Krakof J, Bogardus C, Thearle MS (2013) Lower “awake and fed thermogenesis” predicts future weight gain in subjects with abdominal adiposity. *Diabetes* 62(12):4043–4051. doi:10.2337/db13-0785
20. Weyer C, Vojarova B, Ravussin E, Tataranni PA (2001) Changes in energy metabolism in response to 48 h of overfeeding and fasting in Caucasians and Pima Indians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25(5):593–600. doi:10.1038/sj.ijo.0801610
21. Schlogl M, Piaggi P, Pannacciuli N, Bonfiglio SM, Krakof J, Thearle MS (2015) Energy expenditure responses to fasting and overfeeding identify phenotypes associated with weight change. *Diabetes* 64(11):3680–3689. doi:10.2337/db15-0382
22. Reinhardt M, Thearle MS, Ibrahim M, Hohenadel MG, Bogardus C, Krakof J, Votruba SB (2015) A human thrifty phenotype associated with less weight loss during caloric restriction. *Diabetes* 64(8):2859–2867. doi:10.2337/db14-1881
23. Ortega E, Pannacciulli N, Bogardus C, Krakof J (2007) Plasma concentrations of free triiodothyronine predict weight change in euthyroid persons. *Am J Clin Nutr* 85(2):440–445