

С.Ю. КАЛИНЧЕНКО^{1,2}, д.м.н., профессор, Л.О. ВОРСЛОВ^{1,2}, к.м.н., профессор, И.А. ТЮЗИКОВ², к.м.н., Ю.А. ТИШОВА^{1,2}, к.м.н.

¹ Российский университет дружбы народов, кафедра эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников, Москва

² Клиника профессора Калининко, Москва

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН

Ожирение, захлестнувшее большинство развитых стран мира и представляющее новую «неинфекционную» мировую эпидемию, рассматривается в качестве одной из причин неуклонного ухудшения репродуктивного потенциала современного человека.

Ключевые слова:

*ожирение
инсулинорезистентность
репродуктивное здоровье
сIBUTРАМИН
метформин*

По данным разных авторов, ожирение в четыре раза чаще сопутствует нарушениям менструальной функции: 45% женщин с аменореей больны ожирением, и лишь 9–13% с избыточной массой тела не имеют нарушений менструальной функции. По мнению большинства исследователей, нарушения менструального цикла вторичны и являются следствием ожирения. При ожирении имеется прямая зависимость между увеличением массы тела и тяжестью овариальных нарушений, сопровождающихся ановуляцией, неполноценностью лютеиновой фазы и снижающейся кратностью беременностей [1–3]. Ожирение достоверно снижает репродуктивный потенциал у представителей обоих полов [4–6].

Согласно современной точке зрения жировая ткань является самостоятельным активным эндокринным органом, который секретирует целый ряд гормонов, ферментов, провоспалительных цитокинов (адипокинов) [7–11]. Помимо веществ, непосредственно регулирующих липидный обмен, жировая клетка продуцирует эстрогены, цитокины, ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена-1, липопротеинлипазу, адипсин, адипонектин, интерлейкин-6, фактор некроза опухолей-α (ФНО-α), трансформирующий фактор роста В, лептин и другие факторы (табл. 1)

Одной из важных особенностей жировой ткани является присутствие в ней фермента ароматазы, осуществляющего превращение тестостерона в эстрадиол, а также наличие рецепторов к половым стероидным гормонам (эстрогенам, прогестерону и тестостерону), являющихся ключевыми репродуктивными и жиромобилизующими гормонами, посредством дефицита которых реализуются механизмы негативного влияния ожирения на репродуктивную функцию [13, 14].

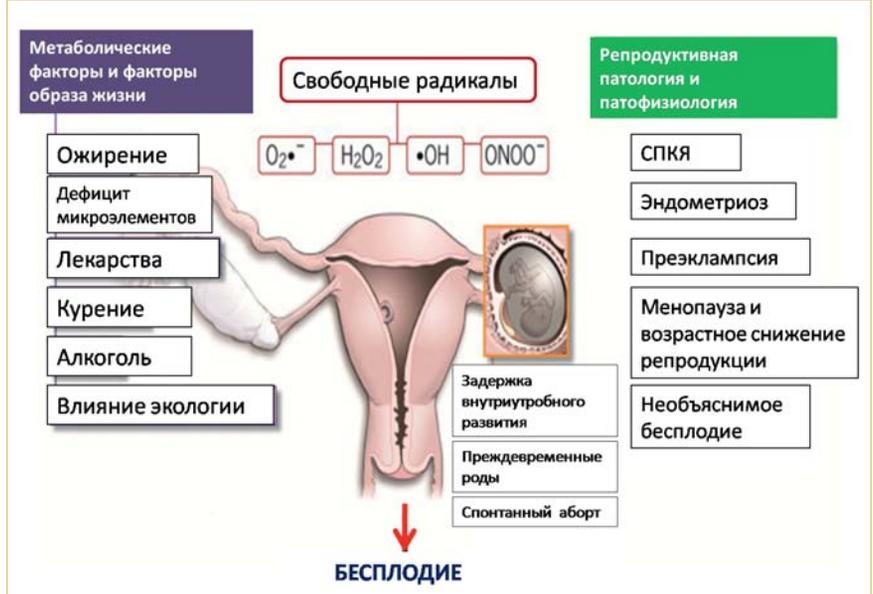
Ожирение сопровождается подавлением овариального стероидогенеза, снижением продукции гранулезными клетками эстрадиола. При этом наблюдается остановка развития фолликулов, снижается уровень секстероидсвязывающего глобулина (СССГ), нарушается секреция гонадотропинов (синхронность продукции ФСГ/ЛГ гипофизом), снижается уровень половых гормонов. Основными клиническими проявлениями репродуктивных нарушений у женщин при ожирении являются: нерегулярный менструальный цикл, гипоменструальный синдром, вторичная аменорея, ациклические кровотечения на фоне гиперпластических процессов в эндометрии (63% женщин), высокая частота бесплодия (в 2 раза чаще, чем в популяции). Согласно имеющимся данным, каждая третья пациентка, обращающаяся к врачу-гинекологу по поводу нарушений менструального цикла, бесплодия, проблем органов малого таза и т. д., имеет избыточную массу тела, а каждая пятая – ожирение [15].

Таблица 1. Вещества, секретируемые жировой тканью [12]

Групповая принадлежность и функции	Вещества
Провоспалительные цитокины и цитокиноподобные протеины	ИЛ-1,6,8,10, ФНО-α и -β, С-реактивный белок, протеин Агоути, фактор роста фибробластов, лептин, резистин, адипонектин, адипсин
Ферменты	Ароматаза (конвертирует переход тестостерона в эстрадиол), 17β-гидроксистероиддегидрогеназа, 11β-гидроксистероиддегидрогеназа-1, ангиотензинпревращающий фермент, липопротеидлипаза
Белки острой фазы воспаления	С-реактивный белок, амилоид сыворотки А
Факторы, участвующие в процессе фибринолиза и сосудистого гомеостаза	ИАП-1 (ингибитор активатора плазминогена-1), тканевые факторы фибринолиза, сосудистый эндотелиальный фактор роста
Белки системы комплемента	Адипонектин, адипсин, резистин
Системы регуляции АД	Ангиотензинпревращающий фермент, ангиотензин I, ангиотензин II, ренин
Другие вещества	Жирные кислоты, лактат, лизофосфолипиды, ретинол, глицерол, простагландины, глутамин

Гиперинсулинемия снижает чувствительность рецепторов к инсулину, а также частично их блокирует, вследствие чего поступающие с пищей глюкоза и жиры депонируются жировой тканью. С другой стороны, гиперинсулинемия подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию ожирения. В классическом понимании инсулинорезистентность (ИР) – это состояние, которое сопровождается снижением потребления глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, т. е. нарушение чувствительности клеток различных органов и тканей к его сахароснижающему действию. Но поскольку биологическое действие инсулина является гораздо более обширным, современное понятие ИР не сводится к параметрам, характеризующим только обмен углеводов, а включает также негативное

Рисунок 1. Влияние окислительного стресса различной этиологии на репродуктивную систему женщин [21]



В классическом понимании инсулинорезистентность – это состояние, которое сопровождается снижением потребления глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, т. е. нарушение чувствительности клеток различных органов и тканей к его сахароснижающему действию

воздействие на метаболизм жиров и белков, нарушение функции клеток эндотелия, изменение экспрессии генов, процессов роста и дифференцировки тканей. Истощающее определение ИР было дано Американской диабетологической ассоциацией (ADA) и с тех пор остается неизменным и общепризнанным, отражая глобальность и сложность происходящих в организме изменений. Согласно этому определению, ИР – это нарушение биологического ответа (метаболического и молекулярно-генетического) на инсулин (экзогенный и эндогенный); нарушение метаболизма углеводов, жиров, белков; изменения в синтезе ДНК, регуляции транскрипции генов, процессов дифференцировки и роста клеток и тканей организма. Сегодня известно, что ИР имеет место во всех случаях избыточной массы тела, часто развивается в случае хронической соматической патологии (приобретенная ИР), а также – при острых патологических состояниях (транзиторная ИР) [33]. Что касается механизмов развития ИР на клеточном и молекулярном уровне, то они достаточно сложны и не до конца изучены. Однако уже сейчас понятно, что рассматривать развитие ИР как некоего самостоятельного процесса невозможно, потому что развитие ИР так или иначе сопровождается вовлечением в процесс всех звеньев патогенеза нарушений, характерных для метаболического синд-

рома. Ожирение, ИР, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция и атеросклероз патогенетически тесно связаны между собой.

Понимание ключевой роли ожирения и ИР в современном мультифакторном патогенезе всех метаболических нарушений, составляющих сущность метаболического синдрома, привело к тому, что в последнее время предложен новый термин «Diabesity», который на русский язык можно перевести как «диабетозожирение» или «жиродиабет». Таким образом, сегодня практически уже сформирована внушительная доказательная база для утверждения, что ожирение является ключевым пусковым механизмом развития ИР и СД 2-го типа, которые при дальнейшем прогрессировании способствуют только взаимоотношению друг друга. Поэтому патогенетическая терапия ИР и СД 2-го типа невозможна без ликвидации ожирения, а ликвидация ожирения и поддержание нормальной массы тела является самой эффективной патогенетической опцией профилактики ИР и СД 2-го типа. Это положение в полной мере относится к бесплодию, поскольку и ожирение, и ИР крайне негативно влияют на репродуктивную функцию. Поэтому в рамках эндокринологической репродуктологии рассматривать негативное влияние ожирения и инсулинорезистентности необходимо только совместно с учетом их теснейшего патофизиологического взаимодействия.

Ожирение и ИР тесно связаны с развитием системного окислительного стресса, который оказывает многогранное негативное влияние на репродуктивную систему, включая развитие митохондриальной дисфункции яйцеклетки и фолликулярный окислительный стресс, независимо от наличия или отсутствия у женщины синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), что достоверно снижает частоту зачатий и повышает риски невынашивания беременности (рис. 1) [16-20].

Системный окислительный стресс на фоне ожирения и ИР способен индуцировать и другие патофизиологические механизмы, потенциально неблагоприятные для женской репродуктивной системы, такие как эндотелиальная дисфункция таза, ведущая к дефициту маточного

При ожирении имеется прямая зависимость между увеличением массы тела и тяжестью овариальных нарушений, сопровождающихся ановуляцией, неполноценностью лютеиновой фазы и снижающейся кратностью беременностей

кровообращения, эндотелиальная дисфункция эндометрия и миометрия, потенциально ведущая к фетоплацентарной недостаточности и нарушениям формирования плаценты, дефицит гормона D и половых стероидов, ведущих к нарушениям функций яичников и жировому перерождению мышц миометрия (жировая липотоксичность и локальная саркопения матки) и т. д. [22–24]. При этом ИР выступает и как промежуточный фактор реализации неблагоприятных репродуктивных влияний ожирения, и как самостоятельный патофизиологический механизм женского бесплодия, что лишний раз подчеркивает патогенетическое единство ожирения и ИР в индукции репродуктивных нарушений (рис. 2).

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Говоря о многообразии обменных нарушений, сопутствующих процессу ожирения, очевидно, что их лечение и профилактика должны основываться на комплексном подходе. Отражением такого подхода является применение так называемого «Квартета здоровья», включающего в себя коррекцию гипогонадизма, применение тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты (универсального антиоксиданта, необходимого кофермента энергетического обмена), омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (обеспечивающих электрическую стабильность миокарда), регуляцию липидного обмена (антиатеросклеротическое действие) и перекисного окисления липидов, эластичность мембран, процессов деления апоптоза и репарации эпителиальных тканей, активность стволовых клеток, синтез интерлейкинов, лейкотриенов и простагландинов, а также устранение дефицита витамина D, являющегося «недооцененной» причиной развития и поддержания ожирения и

ИР [27, 28]. Ввиду того что при ожирении в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии развивается повышенное чувство голода, целесообразной фармакотерапевтической опцией является также применение препаратов, позволяющих воздействовать на пищевое поведение.

В настоящее время снизить массу тела таким пациентам помогает препарат сибутрамин. Он ускоряет наступление чувства насыщения, снижает чувство голода, увеличивает скорость метаболизма и терморегуляцию. Фармакологическое действие сибутрамина состоит в селективном торможении обратного захвата серотонина и норадреналина из синаптической щели в нейронах головного мозга. Вследствие такого двойного механизма действия препарат оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса, т. е., усиливая и пролонгируя чувство насыщения, уменьшает поступление энергии за счет снижения количества потребляемой пищи и увеличивает ее расход вследствие усиления термогенеза. Сибутрамин отличается по механизму действия от других препаратов центрального действия тем, что не влияет на допаминергическую систему и потому не вызывает лекарственной зависимости.

Снижение массы тела на фоне Редуксина также сопровождается улучшением липидного спектра крови, показателей гликемии, снижением уровня мочевины

Разрешенный для длительного применения сибутрамин (а сегодня показана безопасность непрерывного приема препарата в течение 1 года) помогает больным с ожирением в формировании правильных привычек питания [29].

Рисунок 2. Механизмы влияния инсулинорезистентности при ожирении на женскую репродуктивную функцию [25, 26]



Терапия сибутрамином, помимо снижения веса, приводит к уникальным терапевтическим эффектам, касающимся снижения инсулинорезистентности, уменьшения выраженности артериальной гипертензии и способствующим профилактике развития и прогрессирования заболеваний, ассоциированных с ожирением. В настоящее

Основными клиническими проявлениями репродуктивных нарушений у женщин при ожирении являются: нерегулярный менструальный цикл, гипоменструальный синдром, вторичная аменорея, ациклические кровотечения на фоне гиперпластических процессов в эндометрии (63% женщин), высокая частота бесплодия (в 2 раза чаще, чем в популяции)

время в Российской Федерации самую широкую доказательную базу по эффективности и безопасности применения имеет препарат Редуксин[®], содержащий сибутрамин и микрокристаллическую целлюлозу [30]. Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ), входящая в состав Редуксина, является энтеросорбентом, обладает сорбционными свойствами и неспецифическим дезинтоксикационным действием.

Показано, что применение препарата Редуксин[®] в сочетании с диетическими рекомендациями позволяет уже в течение трех месяцев снизить вес на $7,5 \pm 2,82$ кг. Более длительная терапия в течение 6 мес. позволяет добиться целевого снижения веса на 10–14% ($14,2 \pm 5,81$ кг), а также приводит к уменьшению окружности талии на $10,35 \pm 6,94$ см, что говорит об уменьшении количества висцерального жира и снижении риска развития СД 2-го типа [31].

Особенно важно, что выраженное снижение массы тела на фоне Редуксина происходит преимущественно за счет жировой ткани, в частности висцеральной локализации. Предиктором эффективности долгосрочного лечения является потеря массы тела более 5% от исходной за 3 мес. лечения. Снижение массы тела на фоне Редуксина также сопровождается улучшением липидного спектра крови, показателей гликемии, снижением уровня мочевой кислоты.

Таким образом, препарат Редуксин[®] (сибутрамин + МКЦ) служит важным дополнением к «Квартету здоровья».

Известно, что снижение массы тела способствует улучшению параметров метаболического контроля. При этом при отсутствии компенсации метаболических нарушений только за счет снижения веса рекомендовано назначение препарата, который позволяет воздействовать на оба патофизиологических механизма нарушений углеводного и других обменов – массу тела и ИР. Известным средством, повышающим чувствительность периферических тканей к инсулину, является метформин [32]. Совместное применение сибутрамина и метформи-

на приводит к повышению эффективности использования данной комбинации. Так, например, эффективность применения сибутрамина для борьбы с ожирением у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, принимающих метформин, была оценена в 12-месячном рандомизированном проспективном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, проведенном в 21 центре в Англии, Канаде, Франции и Бельгии и включавшем в общей сложности 195 пациентов. Добавление сибутрамина к терапии метформином вызвало значительные потери веса ($p < 0,001$) как при дозировке в 15 мг/сут ($5,5 \pm 0,6$ кг за 12 мес.), так и при дозировке 20 мг/сут ($8,0 \pm 0,9$ кг), в то время как добавление плацебо не привело к подобным результатам ($0,2 \pm 0,5$ кг). Гликемический контроль улучшался параллельно с потерей веса, и у пациентов, которые потеряли $\geq 10\%$ веса, показатели гемоглобина A_{1c} ($1,2 \pm 0,4\%$, $p < 0,0001$) и уровня глюкозы в плазме натощак ($1,8$ ммоль/л, $p < 0,001$) снизились [32].

В настоящее время на российском рынке появился новый комбинированный препарат Редуксин[®] Мет, который содержит два отдельных лекарственных средства в одной упаковке: гипогликемическое средство для перорального применения группы бигуанидов в лекарственной форме *таблетки* метформин (850 мг) и средство для лечения ожирения в лекарственной форме *капсулы*, содержащее в своем составе сибутрамин (10 и 15 мг) и микрокристаллическую целлюлозу. Положительно влияя на антропометрические параметры, Редуксин[®] Мет оказывает благоприятный эффект в отношении метаболических нарушений. Было показано, что Редуксин[®] Мет улучшает показатели липидного обмена: снижает уровень триглицеридов на 20%, повышает уровень ХС ЛПВП на 21%, что существенно снижает сердечно-сосудистый риск. Однако препарат противопоказан пациентам с неконтролируемой АГ, ИБС, декомпенсированной сердечной недостаточностью, нарушением ритма сердца, цереброваскулярными заболеваниями (инсультом, транзиторными нарушениями мозгового кровообращения), при тяжелых поражениях печени и почек [34].

Ввиду того что при ожирении в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии развивается повышенное чувство голода, целесообразной фармакотерапевтической опцией является также применение препаратов, позволяющих воздействовать на пищевое поведение

Одним из основных препятствий для успешного лечения любого хронического заболевания является несоблюдение рекомендаций врача пациентом. Одновременный прием нескольких лекарственных препаратов все чаще признается препятствием к эффективному лечению. В связи с чем совместное применение сибутрамина и метформина в форме комбинированного препарата

Редуксин® Мет позволяет повысить приверженность к проводимой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанные данные еще раз доказывают, что ожирение – сложная многофакторная проблема, находящаяся в тесной патогенетической связи с инсулинорезистентностью, которые, действуя синергически, часто приводят к репродуктивным нарушениям. При этом решение проблемы сопряжено с определенными трудностями и требует индивидуальных подходов и терпения как врача, так и пациенток. Но эти меры необходимы для достижения успеха терапии бесплодия. Большинство пациенток способны справиться с лишним весом только при тесном сотрудничестве с врачом-специалистом и при использовании рациональной фармакотерапии.

Важно понимать и уметь объяснить пациентам, что целью снижения веса является не улучшение внешнего

Фармакологическое действие сибутрамина состоит в селективном торможении обратного захвата серотонина и норадреналина из синаптической щели в нейронах головного мозга

вида и эстетика, а улучшение репродуктивного здоровья, предотвращение развития осложнений в будущем и улучшение качества жизни. А главное – снизить вес и улучшить репродуктивную функцию сегодня – это реально, и существуют эффективные методы, позволяющие сделать решение этой сложной задачи достаточно комфортным.



ЛИТЕРАТУРА

- Bates GW, Whitworth NS. Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese, infertile women. *Fertil. Steril.*, 2009, 38: 406.
- Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Chn. Endocrinol.*, 2002, 37: 119-25.
- Correa H, Jacoby J. Nutrition and fertility some iconoclastic results. *Am J. Chn. Nutr.*, 2008, 31: 1431-6.
- Chavarro JE, Toth TL, Wright DL et al. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil. Steril.*, 2010, 93:2222–31.
- Hammoud AO, Wilde N, Gibson M et al. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil. Steril.*, 2008, 90: 2222–5.
- Klenov VE, Jungheim ES. Obesity and reproductive function: a review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol.*, 2014, 26(6): 455-60.
- Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007, 27: 2276–83.
- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br. J. Nutr.*, 2004, 92: 347–55.
- Sánchez-Lara K, Morales-Graf L, Green D. Cancer and obesity. *Cancer Causes Control.*, 2011, 22(2): 291-9.
- Калинченко С.Ю., Тишова Ю.А., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. Ожирение и метаболический синдром у мужчин. М.: Практическая медицина, 2014.
- Панков Ю.А. Жировая ткань как эндокринный орган, регулирующий рост, половое созревание и другие физиологические функции. *Биохимия*, 1999, 64: 601-9.
- Lyon CJ et al. Mini-review: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*, 2003, 144: 2195–200.
- Jung CH, Kim MS. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity. *Arch. Pharm. Res.*, 2013, 36(2): 201-7.
- Paz-Filho G, Mastrorandi C, Franco CB et al. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 2012, 56(9): 597-607.
- Tanvig M. Offspring body size and metabolic profile - effects of lifestyle intervention in obese pregnant women. *Dan Med J.* 2014;61(7):B4893; Seif MW, Diamond K, Nickkho-Amiry M. Obesity and menstrual disorders. *BestPractResClinObstetGynaecol.* 2014 Nov 1. pii: S1521-6934(14)00222-3.
- Nasiri N, Moini A, Eftekhari-Yazdi P, Karimian L, Salman-Yazdi R, Zolfaghari Z, Arabipour A. Abdominal obesity can induce both systemic and follicular fluid oxidative stress independent from polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2015, 184: 112-6.
- Messinis IE, Messinis CI, Anifandis G, Dafopoulos K. Polycystic ovaries and obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, 2014, 12. pii: S1521-6934(14)00242-9. [Epub ahead of print].
- Crujeiras AB, Casanueva FF. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge. *Hum Reprod Update.*, 2014, 20. pii: dmu060. [Epub ahead of print].
- Mele J, Muralimanoharan S, Maloyan A, Myatt L. Impaired mitochondrial function in human placenta with increased maternal adiposity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2014, 307(5): 419-25.
- Grindler NM, Moley KH. Maternal obesity, infertility and mitochondrial dysfunction: potential mechanisms emerging from mouse model systems. *Mol Hum Reprod.*, 2015, 19(8): 486-94.
- Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol.*, 2012, 10: 49.
- Chirayath HH, Wareing M, Taggart MJ, Baker PN. Endothelial dysfunction in myometrial arteries of women with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.*, 2010, 89(2): 134-40.
- Paffoni A, Ferrari S, Viganò P, Pagliardini L, Papaleo E, Candiani M, Tirelli A, Fedele L, Somigliana E. Vitamin D deficiency and infertility: insights from in vitro fertilization cycles. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2014, 99(11): 2372-6.
- Ishii S, Tanaka T, Akishita M, Ouchi Y, Tuji T, Iijima K. Kashiwa study investigators. Metabolic syndrome, sarcopenia and role of sex and age: cross-sectional analysis of Kashiwa cohort study. *PLoSOne*, 2014, 9(11): 112718.
- Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, Katayama KP, Rimm AA. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obes.*, 1979, 3(1): 57-73.
- Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol.*, 2012, 10: 49.
- Ворслов Л.О., Калинченко С.Ю., Гадзиева И.В. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть первая: метаболическая невропатия, легко диагностировать, трудно лечить. *Эффективная фармакотерапия. Урология*, 2013, 1: 32–37.
- Ворслов Л.О., Тишова Ю.А., Калинченко С.Ю. Тюзиков И.А. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть вторая: дефицит тестостерона – стратегия проведения заместительной гормональной терапии. *Эффективная фармакотерапия. Урология*, 2013, 2: 18–22.
- Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: «ГЭОТАР», 2013, 473.
- Демидова Т.Ю. Редуксин – новое средство решения старых проблем! *Диабет. Образ жизни*, 2007, 4: 4-7.
- Романцова Т.И. Основные принципы регуляции энергетического баланса. *Consilium Medicum. Эндокринология*, 2014, 4 (16): 98.
- Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., Журавлева М.В. «Всероссийская программа безопасного снижения веса «ПримаВера». Итоги первого года проведения. *Ожирение и метаболизм*, 2013, 4: 82.
- McNulty SJ et al. A Randomized Trial of Sibutramine in the Management of Obese Type 2 Diabetic Patients Treated With Metformin. *Diabetescare*, 2003, 26: 125.
- Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance. *Gastroenterology*, 2007, 132(6): 2169-80.