

Л.Р. ГАЙСИНА, А.И. САФИНА, Ф.В. ВАЛЕЕВА
Казанский государственный медицинский университет

УДК 616-053.2: 613.25

Влияние ожирения на функции почек и возможности медикаментозной терапии ожирения в детском возрасте

Гайсина Лейля Рафаэлевна

ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии
420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49, тел. 8-903-30-79-247, e-mail: leilag@inbox.ru

Представлен обзор литературы, посвященный функциональному состоянию и почечному кровотоку при ожирении. Обсуждается влияние компонентов метаболического синдрома на состояние функции почек. Рассмотрены различные варианты применения медикаментозной терапии ожирения в детском возрасте.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, функция почек, дети, терапия ожирения.

L.R. GYSINA, A.I. SAFINA, F.V. VALEEVA
Kazan State Medical University

Effect of obesity on renal functions and possible pharmacotherapy of obesity in childhood

Literature review devoted to functional status and renal blood flow in obesity is presented. The effect of components of metabolic syndrome on the status of renal functions is discussed. Different versions of the application of drug therapy of obesity in childhood are considered.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, renal function, children, treatment of obesity.

Во всем мире ожирение является одной из актуальных проблем здравоохранения [1]. Жировая ткань считается эндокринным органом, который секретирует ряд различных факторов, включая грелин, адипонектин и фактор некроза опухоли α [2]. Ожирение является независимым фактором риска развития и прогрессирования артериальной гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний и хронических заболеваний почек [3]. Близкое биофизиологическое взаимодействие между ожирением и хроническими заболеваниями почек очевидно при рассмотрении патологии, сопутствующей ожирению, включая инсулинорезистентность, гиперлипидемию, эндотелиальную дисфункцию и нарушения сна [4]. При ожирении жировая ткань страдает от гипоксии в связи с неспособностью сосудистой сети расти вслед за быстрым ростом жировой ткани [5]. Гипоксия стимулирует повышение экспрессии ангиогенных факторов, воспалительных цитокинов [5], которые в свою очередь ведут к хроническому воспалению и хронической болезни почек [6]. Ожирение патогенетически связано с несколькими факторами

риска поражения почек, такими как диабет и гипертония, которые могут спровоцировать почечный риск, но ожирение и само по себе связано с неблагоприятной почечной гемодинамикой, которая не зависит от данных факторов и может вносить свой вклад в патологию почек [7]. Отмечается тенденция к повышению частоты ожирения и хронических заболеваний почек [4]. В двух крупных исследованиях, в которых участвовали 5897 и 11 104 пациента, было показано, что ожирение является самостоятельным прогностическим фактором развития хронических почечных заболеваний [8].

Влияние компонентов метаболического синдрома на состояние функции почек. Метаболический синдром является клиническим комплексом, включающим висцеральное ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию и нарушение чувствительности к инсулину [8]. Абдоминальное ожирение является первичным компонентом метаболического синдрома, в отличие от адипоцитов периферической жировой ткани



висцеральные адипоциты более резистентны к инсулину [4]. У пациентов с абдоминальным ожирением гиперинсулинемия связана с повышением уровня глюкогона сыворотки, гемодинамическое действие которого заключается в повреждении селективных свойств базальной мембраны клубочка к протеинам сыворотки, проявляющееся повышением экскреции альбумина с мочой [9]. В некоторых исследованиях была четко показана корреляция гиперинсулинемии с тяжестью альбуминурии [10]. При анализе прогностической важности инсулинорезистентности в прогрессировании хронических почечных заболеваний было выявлено, что у пациентов с более низкими значениями индекса НОМА отмечалось более медленное развитие почечной патологии [11].

Под действием гиперинсулинемии повышается синтез липопротеинов печени, снижается активность липопротеинлипазы и замедляется катаболизм липопротеидов, богатых триглицеридами [12]. В дополнение липолиз приводит к высвобождению свободных жирных кислот и триглицеридов, тогда как гипертриглицеридемия потенцируется уремиической активацией синтеза жирных кислот. Гипертриглицеридемия и низкий уровень холестерина ЛПВП увеличивают относительный риск прогрессирования хронических заболеваний почек [4]. Липиды могут повреждать почку с помощью активации фактора некроза опухоли-бета, тем самым вызывая выработку активных форм кислорода и повреждая гломерулы и гломерулярный гликокаликс [13]. Дислипидемия также провоцирует аккумуляцию липидов в сосудистой стенке и в сосудах почек, что ведет к атеросклерозу, гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальным поражениям [14]. Более того, эндотелиальное воспаление и преждевременный атеросклероз провоцируются гипергомоцистеинемией и окислением ЛПНП, которые наблюдаются при хронических заболеваниях почек и ожирении [4]. Наблюдается сильная корреляция между индексом массы тела и относительным риском прогрессирования хронических заболеваний почек [4].

В некоторых исследованиях была показана связь дислипидемии и комбинированной дислипидемии с протеинурией, а снижение СКФ было связано с повышением уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности и снижением содержания липопротеинов высокой плотности [15]. Гипертриглицеридемия отмечается уже на ранних стадиях хронических почечных заболеваний [16]. Частота микроальбуминурии выше среди пациентов с повышенным уровнем холестерина и триглицеридов [17]. Микроальбуминурия считается самым ранним проявлением повреждения почек, связанным с метаболическим синдромом, и она тесно взаимосвязана с инсулинорезистентностью, не связанной с сахарным диабетом [18].

При хронической болезни почек 3–4-й стадии в жировой ткани пациентов, страдающих ожирением, были обнаружены повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов и инфильтрация иммунокомпетентными клетками [19]. Это воспаление может участвовать в появлении системного провоспалительного состояния у пациентов с хроническими заболеваниями почек и может ускорить развитие дисфункции почки [19]. Кроме того, локальный синтез адипоцитами ангиотензиногена, активация симпатической нервной системы с помощью лептина и гиперинсулинемии способствуют развитию гипертонии при ожирении и хронических заболеваниях почек. Увеличение экспрессии Na-K-АТФазы в почечных канальцах и сниженный ответ на натриуретический гормон при ожирении обеспечивают задержку соли и жидкости в организме. Гиперфильтрация, вызванная повышением ОЦК и гипертонией, приводит к пролиферации мезангиальных клеток и прогрессированию фиброза почек [4].

Повышение артериального давления, увеличенная реабсорбция натрия в почечных канальцах, нарушенный натриурез, объемное расширение в связи с активацией симпатической нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы и физической компрессии особенно выражены при висцеральном ожирении [20]. Хроническое ожирение приводит к выраженным структурным изменениям в почках, что ведет к потере функции нефрона [21]. Хотя гиперфильтрация в клубочках и повышение артериального давления призваны компенсировать увеличенную реабсорбцию в канальцах почек, эти изменения также увеличивают напряжение стенки капилляра клубочка, что вместе с активацией нейрогуморальной системы и повышением уровня липидов и снижением толерантности к глюкозе вызывают пролиферацию клеток клубочка и, следовательно, гломерулосклероз и потерю функции нефрона [22].

Избыток лептина, выявляемый у пациентов, страдающих ожирением, провоцирует дисфункцию эндотелия внутрисосудов. Это приводит к повышенной экскреции альбумина с мочой, повышению концентрации эндотелина-1 в сыворотке и к связанной с эндотелием вазодилатации, что способствует неблагоприятным изменениям в фильтрационной функции почек, постепенному снижению СКФ при отсутствии повышения креатинина [23].

Влияние ожирения на почечную гемодинамику. Накопление жировой ткани вокруг сосудов (периваскулярный жир) может влиять на сосудистую функцию с помощью паракринного действия, так как периваскулярный жир секретирует сосудистый расслабляющий фактор, проатерогенные цитокины и факторы роста гладкомышечной мускулатуры. Более того, большое количество периваскулярного жира приводит к сосудистой ригидности. Накопление жировой ткани вокруг почечных синусов может затруднять отток крови и лимфы от почек, ведущий к повышению реабсорбции натрия и артериальной гипертонии. Для объяснения данной связи предлагается несколько теорий, включая увеличение почечной симпатической активности, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также и непосредственное влияние инсулина на задержку натрия в организме [24]. Избыток висцеральной жировой ткани может механически сдавливать почки, повышая внутрисосудовое давление и канальцевую реабсорбцию. В конечном итоге ожирение вызывает гиперфильтрацию, что ведет к структурным изменениям почки — гипертрофии гломерул и фокальному сегментарному гломерулосклерозу [25]. Вызванные ожирением гемодинамические изменения и отложения липидов в клубочках почек играют важную роль в патогенезе связанной с ожирением патологии почек [26]. Гломерулопатия, так же как и гистологические повреждения, сходные с таковыми при ранней диабетической нефропатии, наблюдается при биопсии почек у пациентов с морбидным ожирением, даже до появления микроальбуминурии [27].

Влияние ожирения на состояние функции канальцевого аппарата почек. При ожирении отмечается также нарушение функции канальцев почек. Клиренс мочевой кислоты имел тенденцию к снижению у женщин, страдающих ожирением, при сравнении с контрольной группой (женщины с нормальной массой тела) [28]. Снижение экскреции мочевой кислоты может быть связано с усилением реабсорбции натрия в проксимальных канальцах [29], что является следствием увеличения экспрессии Na-K-АТФазы [4]. Гиперурикемия может привести к прегломерулярным сосудистым изменениям посредством независимого от артериальной гипертонии пути [30]. Не было выявлено статистически значимых различий между

группами во фракционной экскреции и экскреции мочевой кислоты.

Пре- и постсекреторная реабсорбция мочевой кислоты не отличались между собой у пациентов, страдающих ожирением, и контрольной группой. Канальцевая секреция мочевой кислоты была значительно ниже у женщин, страдающих ожирением, по сравнению с контрольной группой. Наблюдалась отрицательная корреляция между канальцевой секрецией мочевой кислоты и индексом массы тела [28]. Уровень мочевой кислоты коррелирует с уровнем креатинина как у мужчин, так и у женщин, с артериальным давлением и уровнем триглицеридов крови у мужчин, с ИМТ и гликемией натощак у женщин [31]. Было отмечено, что у детей с нефропатиями на фоне ожирения изменяются показатели концентрационной функции почек, наблюдается снижение ацидогенеза, по сравнению с детьми с нефропатиями без ожирения [32].

Оксидативный стресс. Преобладание оксидативного стресса, как при ожирении, так и при азотемии, стимулирует синтез ангиотензина II, который, в свою очередь, увеличивает ФНО- β и ингибитор-1 активатора плазминогена, таким образом провоцируя гломерулофиброз [4]. Оксидативный стресс вызывает дисфункцию митохондрий, которая наблюдается при диабете, ожирении и других метаболических нарушениях [33]. Недавние исследования показали, что оксидативный стресс выявляется даже у детей, страдающих ожирением, что приводит к повышению риска сердечно-сосудистых поражений с возрастом [34].

Влияние ИМТ на функцию почек не ограничивается только ожирением. Даже у пациентов с ИМТ <30 кг/м² более высокий ИМТ связан с более высокой фильтрацией, что определяется как соотношение СКФ к эффективному почечному плазматому. Это предполагает нарушение афферентного/эфферентного баланса и более высокое клубочковое давление (потенциально неблагоприятная почечная гемодинамика), что может подтверждать повышенную чувствительность почек к повреждающим факторам даже в условиях отсутствия гипертонии и диабета [35].

Таким образом, в нарушении функции почек и прогрессировании хронических почечных заболеваний имеют значение целый ряд метаболических и сосудистых нарушений. В конечном итоге в результате патологического воздействия на почки развивается гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз.

Возможности медикаментозной терапии ожирения у детей и подростков

Наиболее часто в общей клинической практике применяются сибутрамин, орлистат и метформин, и только первые два препарата одобрены FDA для лечения ожирения [36]. В настоящее время орлистат одобрен FDA для лечения ожирения у детей с 12-летнего возраста [37]. Орлистат вызывает потерю массы тела путем обратимого связывания с активным центром липазы, предотвращая абсорбцию некоторых жиров пищи, при этом снижает абсорбцию жирорастворимых витаминов [37]. По рекомендации FDA, прием орлистата у детей и подростков должен сопровождаться приемом мультивитаминных комплексов, содержащих витамины A, D, E и K [38]. Длительность самых продолжительных исследований по безопасности и эффективности орлистата составила 4 года [36]. При проведении 6-месячного открытого исследования препарата «Орлистат» у детей, страдающих ожирением и морбидным ожирением, было отмечено снижение массы тела, ИМТ (в среднем на 2 кг/м²), общего холестерина, липопротеидов низкой плотно-

сти, гликемии натощак и улучшение чувствительности к инсулину [38]. Побочные эффекты ограничивались желудочно-кишечными проявлениями, а у трех пациентов с низким базальным уровнем витамина D потребовался дополнительный прием витамина D в течение исследования, несмотря на ежедневный прием мультивитаминов [38]. Было отмечено, что пациенты, которые теряют более 5% своего веса в течение первых 3 месяцев лечения орлистатом, в среднем снижают ИМТ на 3,7 кг/м² за 12 месяцев лечения; при этом пациенты, у которых не отмечается подобного снижения массы тела в первые месяцы лечения, отмечают увеличение ИМТ на 0,1 кг/м² на конец исследования [38].

Метформин — препарат, зарегистрированный в США и России только для терапии сахарного диабета, разрешен к применению у детей с 10-летнего возраста [39]. С помощью активации аденозинмонофосфатпротеинкиназы метформин снижает продукцию глюкозы печенью, снижает концентрацию инсулина в плазме, ингибирует липогенез и может снижать объем употребляемой пищи с помощью стимуляции секреции глюкагоноподобного пептида [38]. Метформин провоцирует снижение массы тела, клинически эффективен в снижении инсулинорезистентности, при этом улучшая липидный профиль [40]. Эффективность и безопасность метформина в снижении ИМТ и сопутствующих метаболических факторов риска у подростков, страдающих ожирением, при условии отсутствия диабета была продемонстрирована в нескольких педиатрических исследованиях [40].

При сравнении эффективности метформина с плацебо у детей 9-18 лет при приеме метформина в дозе 1000 мг дважды в день на протяжении 6 месяцев было отмечено, что метформин оказывал более выраженный терапевтический эффект на снижение массы тела (- 4,3 кг), ИМТ (- 1,3 кг/м²), объем талии, концентрацию инсулина в плазме [38]. В некоторых случаях наблюдались дозозависимые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, дискомфорт в области живота, диарея, усиление перистальтики кишечника, хотя они хорошо переносились большинством пациентов [38]. Метформин не зарегистрирован как средство для лечения ожирения, хотя его эффективность показана во многих клинических исследованиях. Преимуществом данного препарата является возможность применения с 10-летнего возраста и сравнительно небольшое количество обратимых побочных эффектов.

Сибутрамин — препарат центрального действия, селективно ингибирует обратный захват серотонина и норэпинефрина, увеличивая их концентрацию в головном мозге [37], является анорексигенным препаратом [39]. Одобрен FDA для лечения ожирения у взрослых, его безопасность и эффективность среди пациентов младше 16 лет не установлена [37], в Российской аннотации препарат не рекомендован к применению у пациентов младше 18 лет [39]. В США было проведено рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности сибутрамина с участием 498 пациентов, страдающих ожирением, в возрасте 12-16 лет, в результате которого наблюдалось снижение массы тела (- 8,4 кг) и ИМТ (2,9 кг/м²), улучшение показателей липидного обмена (триглицериды и липопротеиды высокой плотности), повышение чувствительности к инсулину [38]. Среди возможных побочных эффектов отмечаются тахикардия, увеличение артериального давления, бессонница, головокружение [38], психоневрологические отклонения [39]. В настоящее время применение сибутрамина приостановлено в США, Канаде, Европе и Австралии. По просьбе FDA компания сняла с производства данный препарат в связи с долгосрочными сердечно-сосудистыми побочными эффектами [41].

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии, 2006. — 600 с.
2. Hocking S.L., Wu L.E., Chisholm D.J. and James D.E. / The adipose secretome is dominated by angiogenic factors / 2010 The International Association for the Study of Obesity 11 (Suppl. 1). 1-472/ P. 9.
3. Gaspar L., Poliak P., Makovník M. et al. / Obesity and arterial hypertension / Vnitr Lek. 2010 Oct; 56 (10): 1074-7.
4. Chalmers L.; Kaskel F.J.; Bamgbola O. / The role of obesity and its biochemical correlates in the progression of chronic kidney disease / Advances In Chronic Kidney Disease [Adv Chronic Kidney Dis] 2006 Oct; — Vol. 13 (4). — P. 352-64.
5. Cullberg K.B., Paulsen S.K., Pedersen S.B. and Richelsen B. / Resveratrol inhibits the hypoxia-induced inflammation and angiogenesis in human adipose tissue in vitro / 2010. The International Association for the Study of Obesity 11 (Suppl. 1). 1-472/ — P. 26.
6. Maltzman J.S., Berns J.S. / Are inflammatory cytokines the «evil humors» that increase morbidity and cardiovascular mortality in chronic kidney disease? / Seminars In Dialysis [Semin Dial] 2005 Sep-Oct. — Vol. 18 (5). — P. 441-3.
7. Bosma R.J., Krikken J.A. Homan van der Heide J.J. et al. / Obesity and renal hemodynamics / Contributions To Nephrology [Contrib Nephrol] 2006. — Vol. 151. — P. 184-202.
8. Nitta K. / Possible Link between Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease in the Development of Cardiovascular Disease / Cardiol Res Pract. 2010 Oct 7, 2011. pii: 963517.
9. Solerte S.B., Fioravanti M., Severgnini S. et al. / Hyperinsulinemia and glucagon serum concentrations influence renal hemodynamics and urinary protein loss in normotensive patients with central obesity/ International Journal Of Obesity And Related Metabolic Disorders: Journal Of The International Association For The Study Of Obesity [Int J Obes Relat Metab Disord] 2000 Jun. — Vol. 24. — Suppl 2. — P. S122-3.
10. Alessia Fornoni, M.D., Ph.D. / Proteinuria, the Podocyte, and Insulin Resistance / N Engl J Med 2010; 363: 2068-2069. November 18, 2010.
11. Caravaca F., Cerezo I., Macías R. et al. / Insulin resistance in chronic kidney disease: its clinical characteristics and prognosis significance / Nefrologia, 2010; 30 (6): 661-8.
12. Diamond J.R., Karnovsky M.J. / Focal and segmental glomerulosclerosis: analogies to atherosclerosis / Kidney Int. 1988 May; 33 (5): 917-24.
13. Rutledge J.C., Ng K.F., Aung H.H., Wilson D.W. / Role of triglyceride-rich lipoproteins in diabetic nephropathy / Nat Rev Nephrol. 2010 Jun; 6 (6): 361-70. Epub 2010, May 4.
14. Vaziri N.D., Navab M., Fogelman A.M. / HDL metabolism and activity in chronic kidney disease / at Rev Nephrol., 2010 May; 6 (5): 287-96. Epub 2010, Mar 23.
15. Saland J.M., Pierce C.B., Mitsnefes M.M. et al. / Dyslipidemia in children with chronic kidney disease / Kidney Int. 2010 Dec; 78 (11): 1154-63. Epub 2010, Aug 25.
16. Piecha G., Adamczak M., Ritz E. / Dyslipidemia in chronic kidney disease: pathogenesis and intervention / Pol Arch Med Wewn. 2009 Jul-Aug; 119 (7-8): 487-92.
17. Herrera R., Almaguer M., Chipi J. et al. / Albuminuria as a Marker of Kidney and Cardio-cerebral Vascular Damage. Isle of Youth Study (ISYS), Cuba / MEDICC Rev. 2010 Oct; 12 (4): 20-6.
18. Lane J.T. / Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal risk in type 2 diabetes mellitus: a temporal perspective / American Journal of Physiology. 2004; 286 (3): F442-F450.
19. Teplan V. Jr., Vyhnánek F., Gürlich R, et al. / Increased proinflammatory cytokine production in adipose tissue of obese patients with chronic kidney disease / Wien Klin Wochenschr. 2010, Jul 28.
20. Hall J.E., Jones D.W., Kuo J.J. et al. / Impact of the obesity epidemic on hypertension and renal disease / Current Hypertension Reports [Curr Hypertens Rep] 2003 Oct. — Vol. 5 (5). — P. 386-92.
21. Hall J.E. / The kidney, hypertension, and obesity / Hypertension [Hypertension] 2003 Mar; Vol. 41 (3 Pt 2). — P. 625-33.
22. Hall J.E., Brands M.W., Henegar J.R. / Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity / Annals of the New York Academy of Sciences [Ann N Y Acad Sci] 1999, Nov 18; Vol. 892. — P. 91-107.
23. Saginova E.A., Fedorova E.Iu., Fomin V.V. et al / Development of renal affection in obese patients / Terapevticheskiĭ Arkhiv [Ter Arkh] 2006. — Vol. 78 (5). — P. 36-41.
24. Montani J.P., Carroll J.F., Dwyer T.M. et al. / Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases / International Journal Of Obesity And Related Metabolic Disorders: Journal Of The International Association For The Study Of Obesity [Int J Obes Relat Metab Disord] 2004 Dec. — Vol. 28 Suppl 4. — P. S58-65.
25. Naumnik B., Myśliwiec M. / Renal consequences of obesity / Medical Science Monitor: International Medical Journal Of Experimental And Clinical Research [Med Sci Monit] 2010 Aug 1. — Vol. 16 (8). — P. RA163-70.
26. Praga M., Morales E. / Obesity, proteinuria and progression of renal failure / Current Opinion In Nephrology And Hypertension [Curr Opin Nephrol Hypertens] 2006 Sep. — Vol. 15 (5). — P. 481-6.
27. Goumenos D.S., Kawar B., El Nahas M. et al. / Early histological changes in the kidney of people with morbid obesity / Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication Of The European Dialysis And Transplant Association — European Renal Association [Nephrol Dial Transplant] 2009 Dec. — Vol. 24 (12). — P. 3732-8. Date of Electronic Publication: 2009 Jul 13.
28. González-Ortiz M., Martínez-Abundis E., Mora-Martínez J.M., Grover-Páez F. / Renal handling of uric acid assessed by means of pharmacological tests in obese women / Diabetes, Nutrition & Metabolism [Diabetes Nutr Metab] 2001 Aug. — Vol. 14 (4). — P. 189-94.
29. Тареева И.Е. / Нефрология. — Москва, 2000. — 689 с.
30. Feig D.I., Johnson R.J. / Hyperuricemia in childhood primary hypertension / Hypertension. 2003 Sep; 42 (3): 247-52.
31. Seki S., Tsutsui K., Fujii T. et al. / Association of uric acid with risk factors for chronic kidney disease and metabolic syndrome in patients with essential hypertension / Clin Exp Hypertens. 2010; 32 (5): 270-7.
32. Николаева С.Н. / Особенности поражения почек у детей с ожирением / автореф. дисс. ... на соискание ученой степени к.м.н. — Оренбург, 2010.
33. Li J., Romestaing C., Han X. et al. / Cardiolipin remodeling by ALCAT1 links oxidative stress and mitochondrial dysfunction to obesity / Cell Metab., 2010 Aug 4; 12 (2): 154-65.
34. Oliver S.R., Rosa J.S., Milne G.L. et al. / Increased oxidative stress and altered substrate metabolism in obese children / Int J Pediatr Obes., 2010, Mar 17.
35. Bosma R.J., van der Heide J.J., Oosterop E.J. et al. / Body mass index is associated with altered renal hemodynamics in non-obese healthy subjects / Kidney International [Kidney Int] 2004 Jan. — Vol. 65 (1). — P. 259-65.
36. Gogakos A., Tzotzas T.C., Krassas G.E. / Recent concepts of pharmacotherapy and bariatric surgery for childhood obesity: an overview / Pediatr Endocrinol Rev., 2009, Dec; 7 (2): 83-94.
37. Whitlock E.P., O’Conner E.A., Williams S.B. et al. / Effectiveness of Primary Care Interventions for Weight Management in Children and Adolescents: An Updated, Targeted Systematic Review for the USPSTF / Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010 Jan. Report No.: 10-05144-EF-1.
38. Rogovik A.L., Chanoine J.P., Goldman R.D. / Pharmacotherapy and weight-loss supplements for treatment of paediatric obesity / Drugs. 2010 Feb 12; 70 (3): 335-46.
39. Витебская А.В. / Ожирение в детском возрасте: возможности применения американского консенсуса в российской практике / Ожирение и метаболизм, 4-2009. — С. 14-22.
40. Wilson A.J., Prapavessis H., Jung M.E. et al. / Lifestyle modification and metformin as long-term treatment options for obese adolescents: study protocol. / BMC Public Health. — 2009, Nov 30; 9: 434.
41. Sibutramine (Meridia) withdrawn / Med Lett Drugs Ther, 2010, Nov 1; 52 (1350): 88.