

Открытое исследование эффективности и безопасности терапии орлистатом (Ксеникалом) у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе

Г.А. Хорошева*, Г.А. Мельниченко*, Т.И. Романцова*, Н.В. Изможерова**, А.А. Попов**

*Московская медицинская академия им И.М. Сеченова. Кафедра и клиника эндокринологии (заведующий кафедрой и директор клиники – Академик РАН и РАМН, проф. И.И. Дедов)

**Кафедра внутренних болезней № 2. Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург (заведующий кафедрой – проф. А.Н. Андреев)

Введение

По мнению ВОЗ (1997), в связи с широкой распространенностью ожирения, оно стало представлять серьезную угрозу для здоровья населения [7]. Это обусловлено возрастанием риска таких связанных с ожирением нарушений, как артериальная гипертензия, атеросклероз и сахарный диабет 2 типа. В эпидемиологическом отношении ожирение и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, гиперлипидемию и сахарный диабет 2 типа, явно взаимосвязаны. Ожирению сопутствует ряд дислипидемий, предрасполагающих к развитию атеросклероза, включая гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию натощак и после еды, снижение уровня холестерина ЛВП, повышение уровня ЛНП и липопротеина (а) [2].

В 1988 г. Reaven ввел термин «синдром X», или метаболический синдром, под которым он подразумевал следующий симптомокомплекс: инсулинорезистентность (снижение инсулинзависимой утилизации глюкозы тканями), нарушение толерантности к глюкозе (вплоть до манифестного сахарного диабета 2 типа), снижение уровня холестерина ЛВП, гипертриглицеридемию, артериальную гипертензию [5].

Симптомокомплекс, соответствующий метаболическому синдрому, нередко имеет место у женщин, находящихся в постменопаузальном периоде. У этой категории пациенток отмечается и повышение частоты ожирения, которое, помимо метаболического синдрома, ухудшает общее самочувствие пациенток и нарушает качество жизни.

Кратковременное снижение веса может быть достигнуто с помощью диеты и физических упражнений. Однако большинство больных оказываются неспособными сохранить достигнутый результат и поддерживать свой вес на стабильном уровне в течение длительного времени, что диктует потребность в более эффективных подходах к длительному лечению ожирения, осуществляемых в виде медикаментозной поддержки процесса похудения [3].

Из существующих в настоящее время 2 групп препаратов для снижения веса – аноректиков (центрального действия) и ингибитора липазы (периферического действия) первые не могут быть назначены пациентам с артериальной гипертензией ввиду возможного побочного эффекта – ухудшения контроля артериального давления [4]. Поэтому единственной альтернативой для фармакотерапии этой категории больных остается орлистат.

Препарат орлистат (Ксеникал, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.») является мощным ингибитором желудочно-кишечных липаз, который обладает способностью приблизительно на 30% уменьшать всасывание пищевого жира. Благодаря структурному сходству с триглицеридами, орлистат конкурентно блокирует их связывание с ферментом, в результате чего около 30% триглицеридов, содержащихся в пище, не всасываются в кровь. Таким образом, присоединение орлистата к диете дает возможность еще больше снизить общую калорийность пищи. Являясь ингибитором желудочно-кишечных липаз и снижая количество свободных жирных кислот и моноглицеридов в тонком кишечнике, орлистат понижает растворимость, а, следовательно, и всасывание холестерина [1].

Мы провели открытое неконтролируемое исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности терапии орлистатом (Ксеникалом) у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе.

Материалы и методы

Исследование проводилось в двух центрах: на кафедре эндокринологии ММА им И.М. Сеченова (50 пациенток) и на кафедре внутренних болезней № 2 УГМА (15 пациентов). Первичной целью исследования являлась оценка эффективности терапии орлистатом в отношении динамики антропометрических показателей у больных с метаболическим синдромом в постменопаузе. Кроме этого, оценивались (вторичные цели) эффективность терапии орлистатом в отношении снижения артериального давления, уменьшения инсули-

норезистентности и дислипидемии, а также динамики уровня андрогенов и эстрогенов у этих больных, изучались влияние препарата на качество жизни, характер, частоту, тяжесть, продолжительность, связь с лечением и исход всех нежелательных явлений, с обращением особого внимания на плотность костной ткани.

Согласно критериям включения (см. ниже) В исследование были включены 65 женщин в возрасте от 41 до 65 лет - средний возраст составил - 53,4 года ($53,4 \pm 4,8$) в постменопаузе. Средняя длительность менопаузы составила 4,3 года ($4,3 \pm 2,7$). Средний возраст наступления менопаузы был 49,1 лет ($49,1 \pm 4,0$). Все пациентки наблюдались амбулаторно в течение всего периода лечения.

Критерии включения:

- Возраст больных: не более 10 лет после наступления менопаузы
- Индекс массы тела (ИМТ) ≥ 27 кг/м²
- У больных с ИМТ от 27 до 30 дополнительно должны были быть ОТ ≥ 80 см или ОТ/ОБ $\geq 0,85$
- Исходное (до приема исследуемого препарата) диастолическое АД (ДАД) в положении сидя от 90 до 110 ммHg и/или систолическое АД (САД) в положении сидя от 140 до 180 ммHg. при наличии стабильной, не менее 3 месяцев антигипертензивной терапии или без нее.
- Гиперлипидемия: общий холестерин $\geq 5,6$ ммоль/л или триглицериды $\geq 2,2$ ммоль/л
- Гиперинсулинемия: ИРИ $> 12,0$ мкЕД/мл или индекс НОМА (Homeostasis model assessment) $> 2,77$
- Нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2 типа без медикаментозной терапии.

В исследование не включались пациентки, имеющие остеопороз, страдающие булимией, тяжелой и/или вторичной артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с медикаментозной терапией.

Исследование продолжалось в течение 13 месяцев (1 месяц — вводный этап, 12 месяцев — период лечения).

После скрининга (визит 1), во время которого проводились физикальный осмотр, измерение АД и антропометрических параметров, биохимический анализы крови, определение ИРИ, исследование уровня ДЭА-С и эстрадиол в сыворотке крови, денситометрия и маммография, принималось решение о включении больной в исследование. На следующем визите (день 0) выполнялся оральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы (ОГТТ) и, начиная с этого дня, пациентки на протяжении 12 месяцев получали терапию орлистатом. Орлистат принимался внутрь по одной капсуле 120 мг с каждым основным приемом пищи (непосредственно до еды, во время еды, или не позднее, чем через час после еды). Пациенткам рекомендовалась гипокалорийная диета с калорическим дефицитом 500-600 ккал по сравнению с расчетным показателем, с содержанием жиров $< 30\%$, углеводов 50-55%, белков — 15-20%.

Последующие визиты осуществлялись на 1, 3, 6, 9 и 12-м месяцах лечения. Во время каждого визита проводились измерение АД и антропометрических пара-

метров, биохимический анализ крови, осуществлялась полная оценка критериев эффективности и параметров безопасности. Исследование ИРИ натошак производилось во время визитов через 3, 6 и 9 месяцев терапии. На визитах через 6 и 12 месяцев лечения определялись концентрации ДЭА-С и эстрадиола. Через 12 месяцев были повторно произведены ОГТТ с определением ИРИ, денситометрия и маммография.

Оценка эффективности

Первичными критериями эффективности лечения орлистатом являлись снижение массы тела (в % от исходной), а также показателей ОТ (см), ОБ (см) и ОТ/ОБ через 6 и 12 месяцев наблюдения. Кроме этого оценивались (вторичные критерии эффективности): изменение ДАД и САД по сравнению с исходными, частота положительного эффекта (количество больных в % с нормализацией АД или с Δ ДАД в положении сидя ≥ 5 ммHg или с Δ САД в положении сидя ≥ 10 ммHg), динамика показателей липидного профиля (ЛПНП, ЛПВП, холестерин, триглицериды), ИРИ, ДЭА-С и эстрадиола через 6 и 12 месяцев лечения, ОГТТ (с определением глюкозы и ИРИ в точках 0, 1 и 2 часа) через 12 месяцев лечения, оценка качества жизни пациентов.

Оценка безопасности

На каждом визите регистрировались нежелательные явления (НЯ), о которых пациенты сообщали при расспросе. НЯ определялись как любое нежелательное медицинское наблюдение во время лечения, включая любые интеркуррентные заболевания, не имеющие какого-либо отношения к исследуемому препарату. Для оценки безопасности проводились исследования уровня АЛТ, АСТ, ЩФ, креатинина на всех визитах и денситометрия позвоночника и бедренной кости на скрининговом и заключительном визитах. Исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) на костном денситометре «Expert» компании Lunar (США) в отделении функциональной диагностики ЭНЦ РАМН. МПКТ измеряли во всех поясничных позвонках (L1-L4), за исключением имеющих локальные структурные изменения или артефакты. Денситометрия позвоночника проводилась в переднезадней проекции. Так же МПКТ оценивалась в проксимальном отделе бедренной кости, шейке и вертеле. Анализировались результаты денситометрии всего бедра (total-hip). В целом анализировались минимальные показатели Т-критерия [6].

Статистический анализ

Объем выборки составил 65 больных. Гипотеза 0 — различий в показателях до и после лечения не было, гипотеза H1 — были различия в показателях до и после лечения. Данные гипотезы тестировались для уровня статистической значимости $\alpha=0,05$.

Для оценки первичных параметров эффективности использовались методы описательной статистики главной переменной (ИМТ). После проверки характе-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациенток, включенных и закончивших исследование (N=57)

Параметр	M ± sd (min-max)
Возраст, г.г.	53,4 ± 4,8 (41 – 65)
Возраст наступления менопаузы, г.г.	49,1 ± 4,0 (39 – 58)
Длительность менопаузы, г.г.	4,3 ± 2,7 (1 – 9)
Исходный вес, кг	95,1 ± 12,5 (69 – 128)
Рост, м	1,62 ± 0,06 (1,48 – 1,73)
Исходный ИМТ, кг/м²	36,4 ± 4,4 (27,8 – 46,5)
ОТ, см	106,4 ± 9,6 (83 – 129)
ОТБ, см	120,9 ± 9,8 (101 – 150)
ОТ/ОБ	0,88 ± 0,05 (0,78 – 1,02)
ЧСС	74,3 ± 9,3 (55 – 100)
ДАД, ммHg	93 ± 5,5 (71 – 105)
САД, ммHg	147 ± 10 (130 – 177)

ра распределения значений переменных на нормальность, был проведен анализ динамики главной переменной между 0, 6 и 12 месяцами лечения с использованием парного двухвыборочного t-тест Стьюдента с подтверждением результатов ранговым критерием Уилкоксона.

Статистическая достоверность изменений вторичных параметров эффективности внутри группы к 6 месяцу лечения оценивалась для количественных переменных (АД, ОТ, ОТ/ОБ, липиды, глюкозы, ИРИ, ДЭА-С, эстрадиол) с использованием t-теста для одной группы (при параметрическом распределении

данных) или критерия Уилкоксона (при непараметрическом распределении).

Для оценки долей (% больных с положительной динамикой АД, липидного профиля, инсулинорезистентности и ГТТ) использовался критерий χ^2 .

Данные представлены в виде M±SD (где M – средняя арифметическая, SD – стандартное отклонение), Me (медиана), min-max (минимальное и максимальное значения).

Результаты исследования

Из 65 пациенток включенных в скрининг, закончили исследование 57. Это были женщины в возрасте от 41 до 65 лет (53,4±4,8), вес которых был от 69 до 128 кг (95,1±12,5) и ИМТ от 27,8 до 46,5 кг/м² (36,4±4,4). Длительность менопаузы составляла от 1 до 9 лет (4,3±2,7). Выбыли из исследования 8 женщин из 65 включенных (12,3%), в том числе 5 (7,7%) пациенток – из-за отсутствия желания продолжать участвовать в исследовании и 3 (4,6%) – из-за нежелательных явлений (стеаторея). Подробная клиническая характеристика пациентов, включенных и закончивших исследование, представлена в таблице 1.

Подавляющее большинство (93%) пациенток, включенных и закончивших исследование, до лечения орлистатом имели ожирение и 4 женщины – избыточную массу тела. Ожирение 1 степени было у 20 (35,1%), ожирение 2 степени – у 19 (33,3%), и морбидное ожирение встречалось у 12 (21,1%) женщин. Медиана окружности талии составила 105 см (106,4 ± 9,6), а отношения окружности талии к окружности бедер 0,88 (0,88 ± 0,05). Абдоминальный тип ожирения имели 55

Таблица 2

Динамика основных антропометрических, биохимических и гормональных показателей на фоне лечения орлистатом у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе

Показатели	Данные (M ± sd, min-max)					
	Скрининг			Период терапии		
	Неделя -1 Визит 1	1 месяц Визит 3	3 месяц Визит 4	6 месяц Визит 5	9 месяц Визит 6	12 месяц Визит 7
Вес, кг	95,1 ± 12,5 (69 – 128)	92,8 ± 12,4 (68 – 121)*	91,2 ± 12,8 (66 – 117)*	90,0 ± 12,9 (66 – 117)*	89,8 ± 12,8 (64,5 – 118)*	88,7 ± 13,0 (63 – 115)*
ИМТ, кг/м²	36,4 ± 4,4 (27,8 – 46,5)	35,5 ± 4,3 (27,0 – 45,7)*	34,8 ± 4,4 (26,3 – 44,5)*	34,4 ± 4,5 (25,5 – 44,9)*	34,3 ± 4,5 (25,5 – 45,3)*	33,7 ± 4,6 (25,2 – 44,1)*
ОТ, см	106,4 ± 9,6 (83 – 129)	103,9 ± 9,3 (84 – 129)*	102,5 ± 9,0 (81 – 125)*	100,9 ± 9,2 (78 – 125)*	100,3 ± 9,6 (80 – 123)*	99,5 ± 9,5 (80 – 120)*
ОБ, см	120,9 ± 9,8 (101 – 150)	118,9 ± 9,1 (99 – 150)*	116,9 ± 9,2 (99 – 143)*	115,1 ± 9,6 (96-146)*	114,9 ± 9,3 (96 – 145)*	114,1 ± 9,4 (95 – 140)*
ОТ/ОБ	0,88 ± 0,01 (0,78 – 1,02)	0,87 ± 0,05 (0,77 – 0,99)**	0,88 ± 0,01 (0,77 – 0,99) p=0,15	0,88 ± 0,05 (0,79 – 0,79) p=0,12	0,87 ± 0,01 (0,77 – 1,0)**	0,87 ± 0,05 (0,79- 1,0)**
ИРИ натошак, мкЕд/мл	17,9 ± 7,3 (10,7 – 46,9)		16,4 ± 12,9 (6,8 – 81,4) p=0,3	12,5 ± 5,7 (3,8 ± 35,2)*	15,8 ± 10,8 (4,6 – 75,6)	15,8 ± 10,8 (4,6 – 75,6) p=0,07
Гликемия натошак (венозная плазма), ммоль/л	5,7 ± 0,6 (4,5 – 7,4)		5,4 ± 0,7 (4,2 – 7,7)	5,3 ± 0,9 (3,3 – 7,4)	5,3 ± 0,9 (3,2 – 7,7)	
НОМА	4,6 ± 2,0 (2,57 – 12,3)		3,6 ± 2,3 (1,2 – 17,5)	2,9 ± 1,3 (0,8 – 8,1)	3,7 ± 2,8 (1,1 – 20,83)	3,5 ± 2,7 (0,96 – 14,7)

p – различие с визитом 1
* p < 0.01, ** p < 0.05

женщин (96,5%). Интересен тот факт, что к моменту наступления менопаузы все женщины уже имели нарушение жирового обмена в той или иной степени.

Согласно критериям включения все пациентки имели дислипотеинемию, артериальную гипертензию, однако постоянную антигипертензивную терапию получали только 36 (63,2%) из них. Средний уровень САД исходно составлял 147 ± 10 ммНг (от 130 до 177 ммНг), а ДАД — 93 ± 6 ммНг (от 71 до 105 ммНг). Уровень АД у женщин, не получавших гипотензивно терапии, позволял, согласно рекомендациям ВНОК, начать лечение с модификации образа жизни, предусмотренного протоколом данного исследования.

Три женщины имели первичный гипотиреоз, который на момент скрининга был компенсирован заместительной терапией тиреоидными гормонами.

Свою физическую активность как низкую оценивала 21 женщина (36,8%). Большая часть женщин (74,2%) были некурящие.

По результатам ОГТТ с 75 г глюкозы у 37 (64,9%) пациенток на этапе скрининга была выявлена нарушенная толерантность к глюкозе, у 4 (7,0%) — нарушенная гликемия натощак, и у 16 (29,8%) сахарный диабет 2 типа.

В данной статье мы представляем данные об изменении степени нарушения углеводного обмена у включенных в исследование пациенток и оценке безопасности препарата, а в следующей публикации — данные о динамике нарушений липидного обмена и артериального давления.

Итак, согласно выбранным критериям эффективности лечения в целом на терапию орлистатом ответили 89,5% пациенток (51 из 57 завершивших исследование) (табл. 2). Уже через 6 месяцев лечения 29 (50,9%) женщин потеряли $\geq 5\%$ от исходной массы тела и 8 (14,0%) — $\geq 10\%$. К концу периода наблюдения, через 12 месяцев, 37 (64,9%) женщин потеряли $\geq 5\%$, 14 (24,6%) — $\geq 10\%$. Только 4 пациентки с низкой копла-

ентностью прибавили в весе. Медиана темпа снижения веса за 12 месяцев наблюдения составила 6,3% от исходной массы тела (от -3,8 до 30,7%, $p < 0,001$), а медиана динамики окружности талии 6,0% (от -1,0 до 23,9%, $p < 0,001$).

К концу периода наблюдения нормализация индекса НОМА ($< 2,77$) произошла у 29 (50,1%) женщин, а уровня ИРИ натощак < 12 мкЕД/мл достигли — 22 (38,6%) пациентки. В целом медиана снижения индекса НОМА за 12 месяцев лечения орлистатом составила 25,1% ($p = 0,0002$), и ИРИ — 15,6% ($p = 0,07$), причем данная тенденция по улучшению чувствительности к эндогенному инсулину (снижению инсулинорезистентности) прослеживалась уже с третьего месяца наблюдения (табл. 2).

Особенно значимые результаты мы получили по встречаемости нарушения углеводного обмена через год лечения орлистатом женщин в постменопаузе (оценка проводилась по результатам ОГТТ) (табл. 3). У 47 женщин (82,5%, $p < 0,001$) имела место тенденция к улучшению углеводного обмена. Более чем у половины женщин, а именно у 36 (63,2%, $\chi^2 = 49,7$) к концу периода наблюдения гликемия полностью нормализовалась, у 3-х (5,3%, $\chi^2 = 41,9$) была нарушенная гликемия натощак, у 15 (26,5%, $\chi^2 = 6,3$) нарушенная толерантность к глюкозе, и у 3-х сахарный диабет 2 типа (5,3%, $\chi^2 = 9,1$). Общая тенденция улучшения углеводного обмена за период лечения орлистатом представлена на рисунке 1. Из представленных данных видно, что по данным ОГТТ из 16 пациенток с сахарным диабетом типа 2 гликемия нормализовалась у 6 и у 8 осталась лишь нарушенная толерантность к глюкозе. У подавляющего большинства пациенток с нарушенной толерантностью к глюкозе до лечения орлистатом (27 из 37) к концу периода наблюдения нарушений углеводного обмена мы не выявили.

Серьезных нежелательных явлений за весь период исследования мы не наблюдали. Учитывая возможное

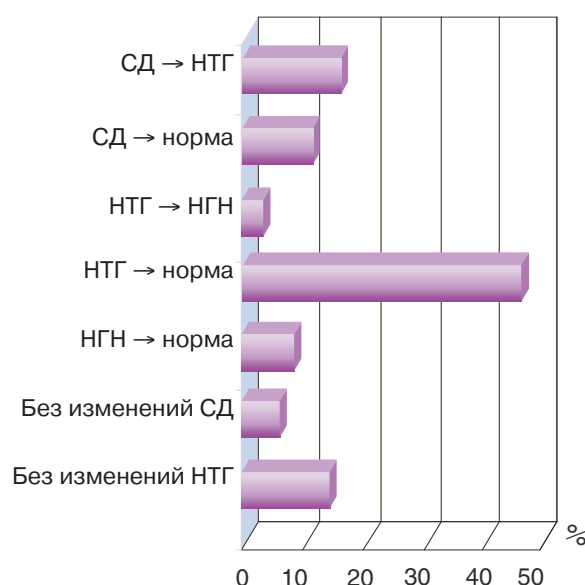
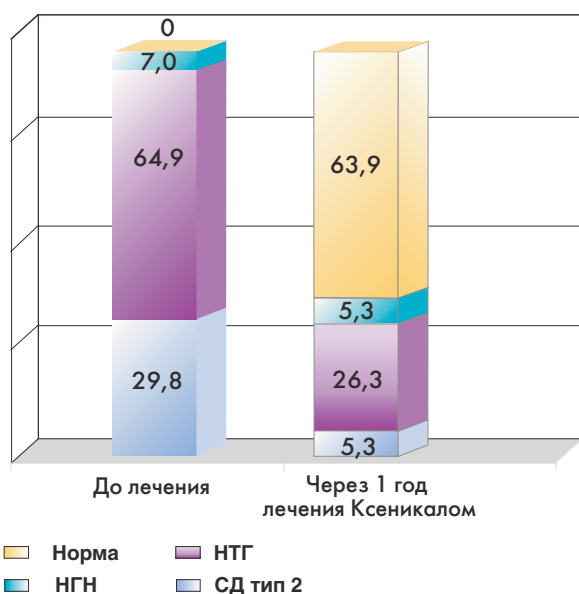


Рис. 1. Динамика и структура нарушений углеводного обмена у наблюдаемых пациенток (N=57) (по данным ОГТТ).

Таблица 3

Встречаемость нарушения углеводного обмена по результатам ОГТТ на фоне лечения орлистатом у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе (N=57)

Параметр	(n; %)		
	исход	в конце лечения	
Нормальные показатели углеводного обмена	0	36 (63,2)	49,7*
Нарушенная толерантность к глюкозе	37 (64,9)	3 (5,3)	41,9*
Нарушенная гликемия натощак	4 (7,0)	15 (26,3)	6,3*
Сахарный диабет 2 типа	16 (29,8)	3 (5,3)	9,1*

* достоверные различия

влияние орлистата на всасывание витамина D, особое внимание мы уделили динамике МПКТ. Результаты денситометрии поясничного отдела позвоночника и бедра представлены на рисунке 2 и в таблице 4. Повторная денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедра была проведена 54 пациенткам. В целом мы не выявили клинически значимого снижения МПКТ у наблюдаемых нами пациенток, получавших терапию орлистатом. До лечения остеопения (Т-критерий от -1 до -2,5) в поясничном отделе позвоночника встречалась у 12 (21,8%) женщин, а в шейке бедра у 15 (27,8%). Через год наблюдения снижение МПКТ мы выявили у тех же 12 пациенток в поясничном отделе позвоночника, у двух из них остеопороз (Т-критерий -2,5 и ниже) ($\chi^2=0,5$) и у 20 (37,0%) женщин в шейке бедра ($\chi^2=0,6$).

Выводы

- Использование орлистата эффективно способствовало снижению веса у 89,5% женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе. Медиана темпа снижения веса за 12 месяцев приема орлистата составила 6,3% от исходной массы тела, а медиана динамики окружности талии 6,0%.
- Использование орлистата у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе достоверно способствовало снижению инсулинорезистентности. Медиана снижения индекса НОМА за 12 месяцев лечения орлистатом составила 25,1%, а уровня инсулина натощак – 15,6%.
- Использование орлистата у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе способствовало улучшению углеводного обмена и является профилактикой развития сахарного диабета 2 типа у этой категории женщин.

Таблица 4

Характеристика динамики МПКТ в различных отделах скелета у наблюдаемых женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе на фоне лечения орлистатом (N=54)

Параметр	до лечения	визит 7	
Шейка бедра (Т-критерий)			
M ± sd [min-max]	-0,4 ± 1,0 от 2,1 до -2,2	0,4 ± 1,0 от 2,5 до -2,2	0,67
• Остеопения, n %	15 27,8	20 37,0	0,60
Шейка бедра (Z-критерий)			
M ± sd [min-max]	-0,04 ± 1,02 от 2,7 до -1,8	-0,1 ± 0,9 от 2,6 до -1,5	0,40
• Остеопения, n %	5 9,3	2 3,7	0,61
Поясничный отдел позвоночника (Т-критерий)			
M ± sd [min-max]	-0,3 ± 1,2 от 3,7 до -2,2	-0,4 ± 1,0 от 2,5 до -2,8	0,02
• Остеопения, n %	14 25,9	14 25,9	0,04
Поясничный отдел позвоночника (Z-критерий)			
M ± sd [min-max]	-0,4 ± 1,3 от 4,7 до -2,4	-0,4 ± 1,2 от 3,7 до -2,9	0,31
• Остеопения, n %	12 22,2	12 22,2	0,05

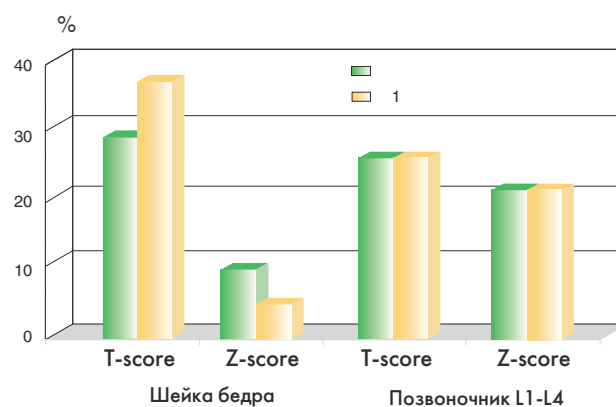


Рис. 2. Встречаемость остеопении среди наблюдаемых женщин до и через 1 год приема Ксеникала

- Использование орлистата у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе в течение года не сопровождалось нежелательными явлениями и не приводило к снижению минеральной плотности костной ткани.

Литература

- Hauptman J. Orlistat: Selective inhibition of caloric absorption can effect long term body weight. – Endocrine, 2000;13:201-206.
- Krauss RM, Winston M. Obesity: impact on cardiovascular disease. Circulation. 1998; 98:1472-6.
- National Institutes of Health: National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. 1998.
- Nisoli E, Carruba MO. An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. Obes Rev 2000;1:127-39.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-1607.
- The Writing Group for the ISCD Position Development Conference 2004/ Executive Summary: International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference, Cincinnati Ohio. / J. Clin. Densitom.7. p.p. 7-12.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, Switzerland: 1998.