ДИНАМИКА ТОЛЩИНЫ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ЖИРА У ПАЦИЕНТОВ ИБС С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Ким Андрей Рудольфович – базовый докторант
Шек Александр Борисович – д.м.н., профессор
Алиева Рано Бурхановна – д.м.н., с.н.с.
Республиканский специализированный научно - практический медицинский центр кардиологии (Ташкент, Узбекистан)

Цель: *оценить влияние комбинированной гиполипидемической терапии (статины в комбинации с эзетимибом и фенофибратом) и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 на толщину эпикардиального жира у больных ИБС с метаболическим синдромом.*

Материалы и методы: *В исследование были включены 49 пациент ИБС с метаболическим синдромом, проходивших лечение в РСНПМЦК, которые были разделены на 2 группы: 1 интенсивная статинотерапия в комбинации с эзетемибом, 2-ая с добавлением фенофибрата и иНГЛТ2. Всем пациентам были определены биохимические показатели и маркеры визуализации, с последующим сравнением в динамике и между группами.*

Результаты. *При сравнении 2х групп на различных видах терапии, в обеих группах отмечается значимое снижение липидных показателей: ХС-ЛПНП $p<0.001$, ОХС $p<0.001$, ТГ $p<0.001$. При этом в группе с фенофибратом и иНГЛТ2 отмечается более значимое снижение ЭЖ (11,4мм в 1ой группе и 10.4 во 2ой, $p<0.05$).*

Заключение. *Патогенетическая терапия с включением фенофибрата и иНГЛТ2 эффективнее снижает уровень ТЭЖ, а также ТГ, ХС-ЛПОНП, и индекса ТГ/ЛПВП*

Ключевые слова: *толщина эпикардиального жира, ишемическая болезнь сердца, ингибиторы натрий глюкозного котранспортера 2, метаболический синдром, фенофибрат*

PATOGENETIK TERAPIYA FONIDA METABOLIK SINDROMLI YUIK BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA EPIKARDIAL YOG‘QALINLIGI DINAMIKASI

Kim Andrey Rudolfovich – tayanch doktorant
Shek Aleksandr Borisovich – t.f.d., professor
Aliyeva Rano Burxanovna – t.f.d., k.i.x.
Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (Toshkent, O‘zbekiston)

Maqsad: *Metabolik sindromli YUIK bilan og‘rigan bemorlarda epikardial yog‘ qalinligiga kombinatsiyalangan gipolipidemik terapiya (statinlar ezetimib va fenofibrat bilan birgalikda) va natriy-glyukoza ko-transportyor 2 ingibitorlarining ta’sirini baholash.*

Materiallar va usullar: *Tadqiqotga RIKIATMda davolangan metabolik sindromli YUIK bilan og‘rigan 49 nafar bemor kiritilgan bo‘lib, ular 2 guruhga bo‘lingan: 1-guruh - intensiv statinoterapiya ezetemib bilan kombinatsiyalangan, 2-guruh - fenofibrat va NGLT2 ingibitorlari kobminatsiyasi bilan. Barcha bemorlarda biokimyoviy ko‘rsatkichlar va vizualizatsiya markerlari aniqlandi, keyinchalik dinamikada va guruhlar o‘rtasida taqqoslandi.*

Natijalar. *Turli xil terapiya turlarida 2 guruhni taqqoslaganda, ikkala guruhda ham lipid ko‘rsatkichlarining sezilarli pasayishi kuzatildi: XS-PZLP $p<0.001$, UXS $p<0.001$, TG $p<0.001$. Shu*

bilan birga, fenofibrat va NGLT2i bo'lgan guruhda EYQning sezilarli pasayishi qayd etildi (1-guruhda 11,4 mm va 2-guruhda 10,4 mm, p<0.05).

Xulosa. *Fenofibrat va NGLT2i qo'shilgan patogenetik terapiya EYQ darajasini, shuningdek TG, XS-ZJPLP va TG/ZYULP indeksini samaraliroq pasaytiradi.*

Kalit so'zlar: *epikardial yog' qalinligi, yurak ishemik kasalligi, natriy glyukoza kotransporter 2 ingibitorlari, metabolik sindrom, fenofibrat.*

DYNAMICS OF EPICARDIAL FAT THICKNESS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND METABOLIC SYNDROME ON PATHOGENETIC THERAPY

Kim Andrey Rudolfovich – Ph.D. student
Shek Aleksandr Borisovich – D.M.Sc., professor
Alieva Rano Burkhanovna – D.M.Sc., senior researcher
Republican specialized science and practical medical center of Cardiology (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. Aim: *To evaluate the influence of combined hypolipidemic therapy (statins in combination with ezetimibe and fenofibrate) and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on epicardial fat thickness in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome.*

Materials and methods: *The study included 49 patients with coronary heart disease and metabolic syndrome who underwent treatment at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology. The patients were divided into 2 groups: 1) intensive statin therapy in combination with ezetimibe, 2) with the addition of fenofibrate and SGLT2 inhibitors. All patients underwent biochemical tests and imaging marker assessments, followed by comparison of the dynamics within and between groups.*

Results. *When comparing two groups receiving different types of therapy, both groups demonstrated a significant decrease in lipid parameters: LDL-C p<0.001, TC p<0.001, TG p<0.001. Additionally, the group treated with fenofibrate and SGLT2 inhibitors showed a more significant reduction in epicardial fat (11.4 mm in the first group and 10.4 mm in the second group, p<0.05).*

Conclusion: *Pathogenetic therapy with the inclusion of fenofibrate and SGLT2 inhibitors more effectively reduces the level of EFT, as well as TG, VLDL-C, and the TG/HDL index.*

Key words: *coronary artery disease, epicardial fat thickness, sodium glucose co-transporter 2 inhibitors, metabolic syndrome, fenofibrate.*

Введение. Ожирение хроническое состояние сопровождающийся комплексными нарушениями обмена веществ, которым страдают население всего мира [18]. ВОЗ объявила ожирение одной и самых крупных проблем современности здорового населения, которая характеризуется не только нарушением питания, но может приводить к более серьезным патологическим состояниям [10]. Согласно данным 2014 года у более 1.9 миллиарда человек взрослого населения отмечена избыточная масса тела, из которых около 600 миллионов приходилось на ожирение. А распространенность среди детей старше 5 лет на 2013 год составляла 42 миллиона [19]. В Европейских странах ожирение встречается у каждого пятого, при этом у женщин чаще чем у мужчин 24,5% и 21.5% [20]. Прогнозируется что к 2030 году 3.3 миллиарда населения будут (около 60%) страдать избыточным весом, на одну треть которых будет приходится ожирение [12], последний имеет значимую роль в инвалидизации смертности и заболеваемости населения, а так увеличивает риск развития сердечно сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа и др. [8].

Как отмечалось выше ожирение риск ССЗ, вследствие нарушения баланса между

адипокинами, приводя к развитию хронического воспаления, который происходит в жировой ткани [13,14]. Жировая ткань, депонирующая вокруг сердца, называется эпикардиальным жиром, который одновременно ассоциирован с атерогенной дислипидемией (повышенный уровень триглицеридов, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и мелкие плотные липопротеины низкой плотности) и инсулинорезистентностью - основными компонентами метаболического синдрома [2].

Показано, что у пациентов с ишемической болезнью сердца толщина эпикардиального жира (ТЭЖ) значительно выше, чем у здоровых, а также ассоциирована со степенью поражения коронарного русла [15]. Прогрессирование ИБС, а точнее последующие дестабилизации коррелировали с увеличенной ТЭЖ [9]. ЭЖ представляет собой жировую ткань апокринной функцией, и, согласно многим данным, превышает норму (5-7мм) [11], у пациентов с ИБС. Это стало поводом для изучения ТЭЖ и способ его уменьшения.

Цель. Оценить влияние комбинированной гиполипидемической терапии (статины в комбинации с эзетимибом и фенофибратом) и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 на толщину эпикардиального жира у больных ИБС с метаболическим синдромом.

Материалы и методы. Набор пациентов проходил в РСНПМЦК. В исследование было включено 49 пациентов, госпитализированных в отделение ишемической болезни сердца и атеросклероза. Пациенты были разделены на 2 группы: I группа вошли 24 пациентов на стандартной липид снижающей терапии (розувастатин+эзетемиб), ко II группе к липид-снижающей терапии добавляли SGLT2 ингибиторы (n=25). Обе группы не различались по возрасту и полу (подробнее в таблице 1). При госпитализации все пациентам проводилось измерение роста и массы тела, с последующим вычислением индекса массы тела (ИМТ), для выявления избыточной массы тела, а также измерение объема талии. Обе группы наблюдали в течение 6 месяцев, по исходу были проведены замеры антропометрических данных и исследования лабораторно инструментальных параметров. Биохимические показатели включали в себя: Липидный профиль, аполипопротеин А и В, липопротеин (а), глюкоза, инсулин, биомаркеры воспаления высокочувствительный С-реактивный белок (hs СРБ), интерлейкин-6 (Ил-6).

Результаты. После анализа данных различий по полу и возрасту не было выявлено мужчин было по 12 в I и II группе. Различий по биохимическим параметрам и толщине эпикардиального жира не отмечается. Подробные исходные показатели указаны в таблице 1.

Таблица 1.

Исходные параметры исходных данных обеих групп

Параметр	Интенсивная терапия статинами и эзетемибом n=24	Комбинированная терапия статинами и эзетемибом + фенофибратом + SGLT-2, n=25	P
	Исход	Исход	
Пол	12 (50%)	12 (48%)	NS
Возраст	65,1±11,7	62,2±11,7	NS
ОХС, мг/дл	227,2±25,3	216,1±49,1	NS
ТГ, мг/дл ^	211 (139-292)	207(142-382)	NS
ХС ЛПВП, мг/дл	43,9±7,0	42,0±11,5	NS
ХС ЛПОНП, мг/дл ^	38 (26-53)	39 (25-69)	NS
ХС ЛПНП, мг/дл	140,2±24,5	126,1±56,9	NS
апоА, мг/дл	149,7±21,9	147,8±18,9	NS

апоВ, мг/дл	97,8±24,3	91,2±18,8	NS
Глюкоза, ммоль/л^	5,5 (5,1-6,7)	5,4 (4,9-5,8)	NS
Инсулин, мкед/мл^	16,9 (13,0-21,7)	20,7 (15,1-36,6)	NS
вчСРБ, мг/л^	2,5 (1,2-7,9)	2,3 (1,2-3,9)	NS
Ил-6, пг/мл^	7,7 (3,5-10,3)	6,6 (3,2-8,2)	NS
ЭЖ	12,9±2,7	12,7±1,9	NS
HOMA IR ^	4,6 (3,8-5,9)	5,7 (3,8-9,4)	NS
TYG^	9,2 (8,8-9,7)	9,2 (8,8-9,8)	NS
ТГ/ЛПВП^	5,1 (3,5-6,1)	4,6 (2,5-11,8)	NS

Примечания: *p<0.05, ** p<0.01.*** p<0.001 статистически достоверно. NS – не достоверно.

***Сокращения**: ЭЖ-эпикардиальный жир, HOMA IR –индекс Хома, TYG – триглицерид глюкозный индекс, соотношение ТГ/ХС-ЛВП, ОХс – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ХС-ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ХС-ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, АпоА – аполипопротеин А, АпоВ – аполипопротеин В, Лп(а) – липопротеин а, СРБ – С-реактивный белок, Ил-6 – интерлейкин-6*

Таблица 2.

Клинические параметры после 6-месячной липид снижающей терапии

Параметр	**Интенсивная терапия статинами и эзетемибом n=24**		**P**
	до	6 мес	
ОХС, мг/дл	227,2±25,3	145,1±25,3***	<0,001
ТГ, мг/дл ^	211 (139-292)	143,5 (116-189)***	<0,001
ХС ЛПВП, мг/дл	43,9±7,0	45,6±6,5	NS
ХС ЛПОНП, мг/дл ^	38 (26-53)	28 (23-39)***	<0,001
ХС ЛПНП, мг/дл	140,2±24,5	69,2±23,9***	<0,001
апоА, мг/дл	149,7±21,9	149,77±20,4	NS
апоВ, мг/дл	97,8±24,3	72,1±16,6**	<0,01
Глюкоза, ммоль/л^	5,5 (5,1-6,7)	5,3 (4,7-6,7)	NS
Инсулин, мкед/мл^	16,9 (13,0-21,7)	12,1 (10,9-15,1)**	<0,01
вчСРБ, мг/л^	2,5 (1,2-7,9)	1,5 (0,6-3,1)**	<0,01
Ил-6, пг/мл^	7,7 (3,5-10,3)	1,9 (1,5-4,2)***	<0,001
ЭЖ	12,9±2,7	11,4±2,3	NS
HOMA IR ^	4,6 (3,8-5,9)	3,2 (2,3-3,7)***	<0,001
TYG^	9,2 (8,8-9,7)	8,9 (8,6-9,1)**	<0,01
ТГ/ЛПВП^	5,1 (3,5-6,1)	3,3(2,76-4,1)***	<0,001

Примечания: Динамическое снижение в динамике до после; *p<0.05, ** p<0.01,*** p<0.001; NS – не достоверно.

(*) – различия между группами после терапии.

Интенсивная терапия в комбинации с эзетемибом через 6 месяцев привела к значимому снижению ОХС (p<0.001), достоверному снижению ХС-ЛПНП на 50,1% (p<0.001). Помимо этого, также отмечается достоверное снижение триглицеридов

(p<0.05), ХС-ЛПОНП (p<0.05), а также АпоВ (p<0.05). Помимо липидного профиля значимо снизились также маркеры воспаления вчСРБ (p<0.01) и ИЛ-6(p<0.001). Подробнее в таблице 2.

Таблица 3.

Клинические параметры после 6-месячной комбинированной терапии дислипидемии и МЕТС

Параметр	Комбинированная терапия статинами и эзетемибом + фенофибратом + SGLT-2, n=25		P
	до	6 мес	
ОХС, мг/дл	216,1±49,1	137,0±20,8***	<0,001
ТГ, мг/дл ^	207(142-382)	120 (97-178)*** (*)	<0,001
ХС ЛПВП, мг/дл	42,0±11,5	53,2±43,5*** (*)	<0,001
ХС ЛПОНП, мг/дл ^	39 (25-69)	22 (19-36)***	<0,001
ХС ЛПНП, мг/дл	126,1±56,9	54,7±17,9***	<0,001
апоА, мг/дл	147,8±18,9	160,0±19,9 *	<0,05
апоВ, мг/дл	91,2±18,8	58,3±13,6 *** (*)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л^	5,4 (4,9-5,8)	5,2 (4,9-5,5)	NS
Инсулин, мкед/мл^	20,7 (15,1-36,6)	12,7 (8,1-19,1)***	<0,001
вчСРБ, мг/л^	2,3 (1,2-3,9)	1,3 (0,80-2,2)**	<0,01
Ил-6, пг/мл^	6,6 (3,2-8,2)	2,2 (1,6-4,9)***	<0,001
ЭЖ	12,7±1,9	10,4±2,0***(*)	<0,001
HOMA IR ^	5,7 (3,8-9,4)	3,0 (2,1-4,6) ***	<0,001
TYG^	9,2 (8,8-9,8)	8,8 (8,4-9,1)**	<0,01
ТГ/ЛПВП^	4,6 (2,5-11,8)	2,5 (1,7-4,5) *** (*)	<0,001

Примечания: *p<0.05, ** p<0.01.*** p<0.001 NS – не достоверно.

Статинотерапия показала высокую липидснижающую и противовоспалительную терапию, Добавление фенофибрата и эмпаглифлозина в терапию привела также к значимому снижению липидов, маркеров воспаления, и маркеров метабоилческого синдрома (HOMA IR (p<0.001), TYG (p<0.01), ТГ/ЛПВП (p<0.001). Отмечается достоверное снижение эпикардиального жира с 12,7мм до 10,4мм. Подробнее в таблице 3.

Выбранная терапия в обеих группах привела улучшению липидного и углеводного обмена, однако после 6-ти месячной терапии в группе с добавлением фенофибрата и эмпаглифлозина после терапии отмечается достоверно более низкий уровень триглицеридов (p<0.05) и АпоВ (p<0.05), а также статистически значимое повышение альфа холестерина 53±13,5 мг/дл против 43,6 ±6,5 и АпоА (<0.05). Среди маркеров метаболического синдром достоверно выше ТГ/ЛПВП (p<0.05) и ТЭЖ (p<0.05).

Обсуждение. Эпикардиальный жир являясь депо жировой клетчатки, несет как барьерную, так и эндокринную функции, увеличение которого приводит к дисбалансу эндокринной функции и, следовательно, может провоцировать воспалительный процесс, нарушение липидного и углеводного обмена локально [1,5,17]. Эпидемиологические данные подтверждают взаимосвязь ЭЖ с развитием атеросклеротического поражения [3]. Его динамика может играть важную роль в стабилизации и прогнозе течения ИБС. Так в исследовании Braha A. et al. после 6 месяцев терапии к стандартной терапии с добавлением SGLT2 ингибиторов отмечается снижение эпикаридиального жира а также

диастолической дисфункции по ЭхоКГ [4]. Также увеличение ХС-ЛПНП и ОХс наблюдается при увеличении ЭЖ [7]. Схожее исследование так же свидетельствует об увеличении ХС-ЛПНП у пациентов с избыточной массой тела, при увеличении ЭЖ. У SGLT2 ингибиторов отмечается эффект снижения ТЭЖ, так Francesca Cinti et al. отметили снижение толщины ЭЖ на 19 % на фоне терапий дапаглифлозином, у которых также улучшилась диастолическая дисфункция [6]. Примечательно то, что в нашем исследовании получились схожие результаты снижение ЭЖ на фоне комбинированной терапии, было 18,1%. При сахарном диабете влияние SGLT2 ингибиторов на толщину ЭЖ показана и в исследовании Xiang-Ting Song et al., где помимо ЭЖ улучшился гликемический профиль ИМТ и функция ЛЖ [16].

Заключение:

Интенсивная статинотерапия достоверно снижает уровень липидов, маркеров воспаления и параметры метаболического синдрома TYG, HOMA IR, ТГ/ЛПВП, однако уступает комбинированной терапии с включением фенофибрата и эмпаглифлозина по уровню снижения триглицеридов, АпоВ, ХС-ЛПОНП. Добавление эмпаглифлозина и фенофибрата помимо снижения триглицеридов способствует повышению ХС-ЛПВП и АпоА. Несмотря на то, что интенсивная статинотерапия снижает ТЭЖ, более эффективного снижения можно достичь добавлением фенофибрата и эмпаглифлозина. Снижение ЭЖ во многих исследованиях сопровождалась с улучшением диастолической дисфункции левого желудочка, в связи с чем у пациентов с ИБС контроль ЭЖ на долгосрочный период перспектива на будущие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Драпкина О. М., Ивашкин В.Т. Абдоминальный болевойсиндром. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии 2002;12(4):8–153.

2. Мустафина И.А., Ионин В.А., Долганов А.А., Ишметов В.Ш., Пушкарева А.Э., Ягудин Т.А., Данилко К.В.,Загидуллин Н.Ш. Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал 2022;27(1S):4872, doi=10.15829/1560-4071-2022-4872

3. Bornachea O, Vea A, Llorente-Cortes V. Interplay between epicardial adipose tissue, metabolic and cardiovascular diseases. Clin Investig Arterioscler. 2018;30(5):230-239. (In English, Spanish). https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.03.003

4. Braha A, Timar B, Diaconu L, Lupusoru R, Vasiluta L, Sima A, Vlad A, Munteanu M, Albai A, Cipu D, Timar R. Dynamics of Epicardiac Fat and Heart Function in Type 2 Diabetic Patients Initiated with SGLT-2 Inhibitors. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019; 12: 2559-2566 https://doi.org/10.2147/DMSO.S223629

5. Brook, Robert D.Obesity, weight loss, and vascular function, Endocrine, 2006, 29, 01, 21–254.

6. Cinti F, Leccisotti L, Sorice GP, Capece U, D'Amario D, Lorusso M, Gugliandolo S, Morciano C, Guarneri A, Guzzardi MA, Mezza T, Capotosti A, Indovina L, Ferraro PM, Iozzo P, Crea F, Giordano A, Giaccari A. Dapagliflozin treatment is associated with a reduction of epicardial adipose tissue thickness and epicardial glucose uptake in human type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2023 Dec 19;22(1):349. doi: 10.1186/s12933-023-02091-0. PMID: 38115004; PMCID: PMC10731727.

7. Dönmez Y, Bulut A. Epicardial fat thickness is signifi cantly increased and related to LDL cholesterol level in patients with familial hypercholesterolemia. J Ultrasound. 2019;22(3): 309-314. https://doi.org/10.1007/s40477-019-00368-3

8. Finer N. Medical consequences of obesity. Medicine. 2015; 43:88–93.

9. Forouzandeh, F. and Chang, S. M. and Muhyieddeen, K. andothers, Does quantifying epicardial and intrathoracic fat with noncontrast computed tomography improve risk-stratification beyond calcium scoring alone?

Circulation: Cardiovascular Imaging, 2013, 60 1, 58-66, 10.1161/CIRCIMAGING.112.976316

10. Frühbeck G, Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Maislos M, Oppert JM. Obesity: the gateway to ill health – an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. Obes Facts. 2013; 6:117–120. doi: 10.1159/000350627.

11. Iacobellis, G. andWillens, H. J. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications, Journal of the American Society of Echocardiography, 2009, 22, 012, 1311–1319, 10.1016/j.echo.2009.10.013

12. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes (Lond) 2008; 32:1431–1437. doi: 10.1038/ijo.2008.102.

13. Kristiansen O.P., Nolsøe R.L., Larsen L., et al. Association of a functional 17b-estradiol sensitive IL6-174G/C promoter polymorphism with early-onset type 1 diabetes in females. Human Molecular Genetics. 2003; 12 (10): 1101–1110. doi: 10.1093/hmg/ ddg132

14. Mohlig M., Boeing H., Spranger J., et al. Body mass index and C-174G interleukin-6 promoter polymorphism interact in predicting type 2 diabetes. J. Clin. Endocr. Metab. 2004; 89: 1885-1890. doi: 10.1210/jc.2003-031101.

15. Tsao, H-M and Hu, W-C and Wu, M-Hand others, Quantitative analysis of quantity and distribution of epicardial adipose tissue surrounding the left atrium inpatients with atrial fibrillation and effect of recurrence after ablation American Journal of Cardiology, 2011, 107, 010, 1498–1503, 10.1016/j.amjcard.2011.01.027, https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.01.027

16. Rostamzadeh, A. and Khademvatani, K. and Seyed Mohammadzadeh, M. H. and others, Association of epicardial fat thickness assessed by echocardiography with the severity of coronary arterydisease, Journal of Cardiovascular and Thoracic Research, 2020, 12, 02, 114-119, 10.34172/jcvtr.2020.19

17. Song XT, Wei YL, Rui YF, Fan L. Echocardiographic evaluation of the effect of dapagliflozin on epicardial adipose tissue and left ventricular systolic function in type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications. 2023 Jul;37(7):108509. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108509. Epub 2023 May 18. PMID: 37235925.

18. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, Adamo K, Alberga A, Bell R, Boulé N, Boyling E, Brown J, Calam B, Clarke C, Crowshoe L, Divalentino D, Forhan M, Freedhoff Y, Gagner M, Glazer S, Grand C, Green M, Hahn M, Hawa R, Henderson R, Hong D, Hung P, Janssen I, Jacklin K, Johnson-Stoklossa C, Kemp A, Kirk S, Kuk J, Langlois MF, Lear S, McInnes A, Macklin D, Naji L, Manjoo P, Morin MP, Nerenberg K, Patton I, Pedersen S, Pereira L, Piccinini-Vallis H, Poddar M, Poirier P, Prud'homme D, Salas XR, Rueda-Clausen C, Russell-Mayhew S, Shiau J, Sherifali D, Sievenpiper J, Sockalingam S, Taylor V, Toth E, Twells L, Tytus R, Walji S, Walker L, Wicklum S. Obesity in adults: a clinical practice guideline. CMAJ. 2020 Aug 4;192(31): E875-E891. doi: 10.1503/cmaj.191707. PMID: 32753461; PMCID: PMC7828878.

19. World Health Organization. WHO fact sheets No 311. Geneva: WHO; 2015. Obesity and Overweight. www.who.int/mediacentre/ factsheets / fs311 / en / (last accessed November 30, 2015).

20. World Health Organization. World Health Statistics 2015. Geneva: WHO; 2015. pp. 101–111. www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2015/en/ (last accessed November 30, 2015).