



RS Global
Journals

Scholarly Publisher
RS Global Sp. z O.O.
ISNI: 0000 0004 8495 2390

Dolna 17, Warsaw, Poland 00-773
Tel: +48 226 0 227 03
Email: editorial_office@rsglobal.pl

JOURNAL	World Science
p-ISSN	2413-1032
e-ISSN	2414-6404
PUBLISHER	RS Global Sp. z O.O., Poland
ARTICLE TITLE	МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ У ЖІНОК ТА ЧОЛОВІКІВ ІЗ ЦД 2 ТИПУ НА ТЛІ ЛІКУВАННЯ ІНГІБІТОРАМИ НЗКТГ-2
AUTHOR(S)	О.В. Прибила, О.В. Зінич, Н.М. Кушнарьова, А.В. Ковальчук, В.В. Корпачев, А.А. Шупрович, К.О. Шишкань-Шишова
ARTICLE INFO	Prybyla O.V., Zynych O.V., Kushnarova N.M., Kovalchuk A.V., Korpachev V.V., Shuprovych A.A., Shyshkan-Shyshova K.O. (2022) Metabolic Changes in Women and Men with Type 2 DM on ISLGT-2 Treatment. World Science. 2(74). doi: 10.31435/rsglobal_ws/28022022/7777
DOI	https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/28022022/7777
RECEIVED	09 January 2022
ACCEPTED	14 February 2022
PUBLISHED	17 February 2022
LICENSE	 This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License .

© The author(s) 2022. This publication is an open access article.

МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ У ЖІНОК ТА ЧОЛОВІКІВ ІЗ ЦД 2 ТИПУ НА ТЛІ ЛІКУВАННЯ ІНГІБІТОРАМИ НЗКТГ-2

О. В. Прибила, відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Україна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>

О. В. Зінич, відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Україна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>

Н. М. Кушнарєва, відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Україна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>

А. В. Ковальчук, відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Україна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6591-1460>

В. В. Корначев, відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Україна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0182-9753>

А. А. Шупрович, відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Україна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7437-0309>

К. О. Шишкань-Шишова відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Україна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0939-5902>

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/28022022/7777

ARTICLE INFO

Received: 09 January 2022

Accepted: 14 February 2022

Published: 17 February 2022

KEYWORDS

type 2 diabetes mellitus, body composition, visceral fat, uricemia.

ABSTRACT

The use of morpho-metabolic approaches has a great practical importance in evaluation of the effectiveness of antihyperglycemic therapy in clinical trials, in particular those related to new classes of inhibitors of sodium-dependent glucose-2 cotransporter inhibitors that have the ability to counteract many diabetic complications and cardiovascular disease. The aim of the study was to study the effect of treatment with SGLT2 inhibitors on morphological and metabolic parameters in men and women with type 2 diabetes. Materials and methods. During the study, 205 patients with type 2 diabetes, aged 30 to 81, with a disease duration of 1 to 20 years were examined. Patients underwent a clinical examination in the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology of the Institute of Endocrinology and Metabolism. V.P. Komissarenko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Patients received antihyperglycemic, antihypertensive and dyslipidemic therapy. Results. The study of anthropometric, morphological and biochemical parameters in groups of men and women with type 2 diabetes in the dynamics of long-term (12-month) use of iSGLT2- dapagliflozin allowed to identify certain sexual characteristics of the effects of this drug. In men group have been seen a gradual decrease in visceral fat levels during therapy. A decrease in BMI, BP, body weight and uricemia in men is most likely associated with a decrease in abdominal obesity and decreased insulin secretion. In women group use of dapagliflozin showed a significant decrease in total and visceral fat, accompanied by a decrease in relative water content, muscle and bone mass. Conclusions. Treatment of patients with type 2 diabetes with drugs of the group iSGLT2 for 12 months has reduced the degree of obesity and improved some indicators of body composition, uric acid.

Citation: Prybyla O.V., Zynych O.V., Kushnarova N.M., Kovalchuk A.V., Korpachev V.V., Shuprovych A.A., Shyshkan-Shyshova K.O. (2022) Metabolic Changes in Women and Men with Type 2 DM on ISLGT-2 Treatment. *World Science. 2(74)*. doi: 10.31435/rsglobal_ws/28022022/7777

Copyright: © 2022 Prybyla O.V., Zynych O.V., Kushnarova N.M., Kovalchuk A.V., Korpachev V.V., Shuprovych A.A., Shyshkan-Shyshova K.O. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Вступ. Велике практичне значення має застосування морфо-метаболических підходів для оцінки ефективності цукрознижуючої терапії в клінічних дослідженнях, зокрема тих, які стосуються нових класів препаратів, котрі мають властивості протидіяти розвитку багатьох діабетичних ускладнень та серцево-судинних захворювань [Li 2020, Zannad 2020].

Інгібітори натрій-залежного котранспортеру глюкози-2 є відносно новим класом пероральних антидіабетичних препаратів, що знижують гіперглікемію шляхом посилення виведення глюкози із сечею незалежно від секреції або дії інсуліну. Американська діабетична асоціація (ADA) та Європейська асоціація з вивчення діабету (EASD) рекомендують препарати групи інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози-2 (ІНЗКТГ-2) для лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та серцево-судинними захворюваннями, особливо із хронічною серцевою недостатністю [Buse 2020].

Оскільки сироваткова концентрація сечової кислоти (СК) змінюється паралельно з поглинанням натрію нирками, результатом блокування реабсорбції натрію і глюкози інгібіторами ІНЗКТГ-2 може бути також зниження реабсорбції і посилення екскреції СК, що підтверджується даними клінічних досліджень [Lee 2010, Прибила 2021]. Проте залишаються недостатньо вивченими ефекти застосування препаратів із групи інгібіторів ІНЗКТГ-2 у хворих на ЦД 2 типу різної статі з різними фенотипами, які відрізняються за ступенем ожиріння та типом дисліпидемії.

Метою нашого дослідження було вивчення впливу лікування інгібіторами ІНЗКТГ-2 на морфологічні та метаболічні показники у чоловіків і жінок, хворих на ЦД 2 типу.

Матеріали і методи дослідження.

За час виконання роботи обстежено загалом 205 осіб, які страждають на цукровий діабет 2 типу, віком від 30 до 81 року, з тривалістю захворювання від 1 до 20 років. Хворі проходили клінічне обстеження у відділенні вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка» НАМН України.

Усі пацієнти підписували «Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення» відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110, розробленого на основі Гельсінської декларації 1975 року та її зміненого й доповненого варіанта 2000 року.

В ході обстеження пацієнтів визначали антропометричні параметри (зріст, масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ), обсяг талії (ОТ)), композицію тіла методом біоелектричного імпедансу аналізатором Tanita (відсотковий вміст загального жиру та води в організмі, частку абдомінального жиру (в інтервалі від 1 до 59), м'язову і кісткову маси, сегментарну масу жирових відкладень та м'язів, фізичний тип (прихована повнота – 1, повний – 2, міцна статура – 3, тренований – 4, нормальний – 5, стандартно-м'язистий – 6, худий – 7, худий і м'язистий – 8, дуже м'язистий – 9)). Стан вуглеводного обміну характеризували за показниками глікемії натще та глікозилизованого гемоглобіну (HbA1c), рівнями С-пептиду в крові. Практично всі хворі мали HbA1c >7,5%.

Для оцінки стану ліпідного обміну визначали ліпідний спектр сироватки крові (концентрації загального холестерину – ХС, тригліцеридів – ТГ, ліпопротеїнів високої щільності – ЛПВЩ, низької та дуже низької щільності – ЛПНЩ та ЛПДНЩ. Розраховували індекс атерогенності (ІА= ЗХС – ХС-ЛПВЩ) / ХС-ЛПВЩ). Визначали концентрацію сечової кислоти в сироватці крові.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою стандартних пакетів статистичних розрахунків програми MedStat v.5.2 (Copyright 2003–2019). Нормальність розподілення отриманих результатів перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Різницю між показниками вважали значущою при P<0,05.

Результати та обговорення.

На початку дослідження було обстежено 205 пацієнтів, із них призначено препарат дапагліфлозин та проведено повторні дослідження через 3 місяці прийому дапагліфлозину 38 особам (ч/ж – 26/12), через 6 місяців обстежено 19 осіб (13/6), через 12 місяців – 31 особу (23/8).

Уже через 3 місяці лікування в групах чоловіків і жінок за допомогою парного t-тесту відзначено достовірне поліпшення показників композиції тіла (ІМТ, маси тіла, ОТ, % загального жиру, % води). Крім того, курс лікування в обох групах сприяв покращенню глікемічного контролю. Ця тенденція зберігалася впродовж наступних періодів спостереження (табл. 1), що узгоджується з даними літератури [Маньковский 2014].

Відсоток загального жиру, відсоток води в організмі, м'язова та кісткова маса в чоловіків суттєво не змінилися на тлі лікування, проте в цій групі нами зафіксовано поступове зменшення рівня вісцерального жиру в процесі терапії, яке досягло достовірності до 12-го місяця ($P < 0,05$). Отже зниження ІМТ, ОТ і маси тіла у чоловіків найвірогідніше пов'язано зі зменшенням абдомінального ожиріння. Це супроводжувалося зменшенням секреції С-пептиду в чоловіків. За даними літератури, інсулін є потужним супресором ліполізу в білій жировій тканині та печінкового кетогенезу, тому інсулінопенія може частково пояснити ризик кетоацидозу в людей при інгібуванні НЗКТГ-2, особливо в комбінації зі збільшенням окислення ліпідів. Збільшення концентрації глюкагону плазми безпосередньо пов'язано зі зменшенням НЗКТГ-2-опосередкованого α -клітинного транспорту глюкози [Perry 2019].

Таблиця 1. Антропометричні параметри, композиція тіла, метаболічні показники у чоловіків, хворих на ЦД 2 типу, в динаміці лікування іНЗКТГ-2 дапагліфлозином ($M \pm m$)

Досліджувані показники		Строк спостереження			
		До лікування n = 26	3 місяці n = 26	6 місяців n = 13	12 місяців n = 31
Композиція тіла та антропометричні показники	ІМТ, кг/м ²	33,84±1,04	30,72±1,09#	31,81±1,22	29,57±1,07*
	Маса тіла, кг	106,83 ±4,14	101,33±6,61	101,14±4,8	98,75±3,07(*)
	ОТ, см	113,00±4,07	108,0±5,06#	101,86±5,75	103,8±4,60(*)
	% загального жиру	29,8±2,22	28,44±1,53#	29,43±1,24	29,57±1,07
	Рівень вісцерального жиру	16,28±1,37	15,12±1,45	13,18±0,89	12,01±1,17*
	% води	50,52±1,66	52,34±1,04#	53,02±0,93	52,96±1,16
	М'язова маса	70,79±2,94	68,39±2,35	70,12±2,54	63,68±2,41
	Оцінка тілобудови	3,33±0,44	3,36±0,34	3,5±0,43	3,71±0,41
	Кісткова маса	3,64±0,14	3,55±0,16	3,64±0,12	3,33±0,12
Показники вуглеводного обміну	Сечовий азот, ммоль/л	59,89±3,90	60,82±3,86	56,15±2,89	55,64±3,70
	Глікемія натще, ммоль/л	9,88±1,23	8,96±0,81	8,59±0,83	8,17±0,61
	HbA1c, %	9,88±0,65	7,80±0,20#	7,56±0,26	7,70±0,28*
	С-пептид, нмоль/л	2,59±0,15	2,25±0,16	2,46±0,14	1,79±0,18*
	Інсулін, мкОд/мл	11,48±1,28	11,21±1,13	12,05±1,54	10,16±0,80
Ліпідний спектр і рівні сечової кислоти	Індекс НОМА-ІР	4,97±0,41	4,05±0,54	4,66±0,52	3,67±0,32*
	Холестерин, ммоль/л	5,00±0,34	4,41±0,33	5,22±0,60	4,48±0,27
	Тригліцериди, ммоль/л	3,14±0,41	2,62±0,39	2,46±0,51	2,22±0,30(*)
	ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,06±0,05	1,10±0,9	1,12±0,08	1,06±0,05
	ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,02±0,25	2,65±0,30	3,40±0,48	2,89±0,28
	ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	0,92±0,15	1,08±0,15	0,98±0,11	0,94±0,12
	Сечова кислота в сироватці крові, мкмоль/л	374,22±15,40	365,54±17,19	359,44±18,4	331,81±13,35*
Сечова кислота в сечі, мкмоль /добу	4565,5±508	4463,74±438,7	5032,33±529	4358,57±419,7	

Примітка: # – достовірність різниці показників, обчислена з використанням парного t-тесту Стьюдента ($P < 0,05$); * – достовірність різниці показників до і після лікування за даними звичайного t-тесту Стьюдента ($P < 0,05$); (*) – статистична тенденція до достовірної різниці показників ($0,10 < P < 0,05$).

У жінок через 12 місяців прийому дапагліфлозину виявлено достовірне зниження вмісту загального та вісцерального жиру. Одночасно у жінок після 6–12 місяців лікування спостерігалася суттєве зменшення відносного вмісту води, що пов'язують з посиленням осмотичного діурезу, втратою натрію, та м'язової й кісткової маси, що може пояснити сумарне зниження маси тіла (табл. 2).

Таблиця 2. Антропометричні параметри, композиція тіла, метаболічні показники у жінок, хворих на ЦД 2 типу, в динаміці лікування іНЗКТГ-2 дапагліфлозином (M±m)

Досліджувані показники		Строк спостереження			
		До лікування n=12	3 місяці n=12	6 місяців n=6	12 місяців n=8
Композиція тіла та антропометричні показники	ІМТ, кг/м ²	33,84±1,21	30,92±1,09#	30,30±2,80	30,25±1,07*
	Маса тіла, кг	107,93 ±4,44	101,33±5,01	96,6±6,35	94,8±4,10*
	ОТ, см	113,00±5,07	108,0±5,06#	107,7±7,12	108,33±4,41
	% загального жиру	39,80±2,22	39,29±2,20#	31,30±3,80*	30,67±2,11*
	Рівень вісцерального жиру	16,28±1,31	15,12±1,45	12,17±1,20*	10,66±1,30*
	% води	50,52±1,66	52,34±1,04#	47,80±1,51	44,44±2,22*
	М'язова маса	70,79±2,64	68,39±3,35	47,97±3,43	49,80±0,77*
	Оцінка тілобудови	3,33±0,44	3,36±0,34	4,33±0,67	3,40±0,68
	Кісткова маса	3,64±0,14	2,54±0,07	2,53±0,18	2,68±0,05*
Метаболічний вік	59,89±3,90	60,82±3,86	56,67±6,36	59,20±5,60	
Показники вуглеводного обміну	Глікемія натще, ммоль/л	9,98±1,03	8,96±0,81	8,78±1,23	7,73±1,31
	HbA1c, %	9,88±0,45	7,80±0,20#	7,55±0,35	8,33±0,35*
	C-пептид, нмоль/л	1,99±0,15	2,25±0,16	2,22±0,18	2,76±0,25*
	Інсулін, мкОд/мл	9,48±1,28	11,21±1,13	11,4±1,24	10,45±1,15
	Індекс НОМА-ІР	5,04±0,96	4,57±0,76	4,22±0,74	3,95±0,85
Ліпідний спектр і рівні сечової кислоти	Холестерин, ммоль/л	5,00±0,34	4,41±0,33	5,63±0,58	5,44±0,55
	Тригліцериди, ммоль/л	3,19±0,38	2,57±0,39	2,65±0,29	2,29±0,43
	ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,22±0,03	1,19±0,90	1,35±0,05	1,26±0,10
	ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,27±0,17	3,55±0,40	4,26±0,58	4,22±0,54
	ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	0,94±0,22	1,13±0,15	0,98±0,13	1,37±0,23
	Індекс атерогенності	3,76±2,67	2,46±1,96	3,96±0,52	4,28±0,65
	Сечова кислота в сироватці крові, мкмоль/л	296±25,0	302,40±26,0	330,25±44,0	324,92±29,2
Сечова кислота в сечі, мкмоль/добу	3654,4±432	3488,6±547	3132,00±687	2909,67±449	

Примітка: # – достовірність різниці показників, обчислена з використанням парного t-тесту Стьюдента ($P < 0,05$); * – достовірність різниці показників до і після лікування за даними звичайного t-тесту Стьюдента ($P < 0,05$); (*) – статистична тенденція до достовірної різниці показників ($0,10 < P < 0,05$).

В обох групах пацієнтів після лікування не зафіксовано суттєвих змін показників ліпідного спектру, хоча можна відзначити тенденцію до зниження рівня тригліцеридів у жіночій групі через 12 місяців лікування.

У групі чоловіків у кінці періоду спостереження виявлено достовірне зниження рівня урикемії порівняно з вихідним показником, на відміну від групи жінок, де не було достовірних змін концентрації СК в сироватці крові. Також не виявлено достовірних змін добової екскреції СК ні в чоловіків, ні в жінок. Можна припустити, що у чоловіків, за умов зниженої інсулінової секреції, може зменшуватись реабсорбція уратів у ниркових канальцях, яка, як встановлено, контролюється через регуляцію експресії уратних транспортерів за участі тестостерону та інсуліну, тоді як у жінок естрогени сприяють екскреції уратів [Chung 2021]. Крім того, зменшення кількості підшкірної та вісцеральної жирової тканини може привести до зниження утворення в адипоцитах уратів, яке характерне для фенотипів ожиріння [Qasim 2018].

Висновки. Дослідження антропометричних, морфологічних та біохімічних показників у групах чоловіків та жінок із ЦД 2 типу в динаміці довгострокового застосування іНЗКТГ-2 дапагліфлозину дозволило виявити певні статеві особливості ефектів даного препарату. Зокрема, у чоловіків зафіксовано поступове зменшення рівня вісцерального жиру в процесі терапії, отже зниження ІМТ, ОТ, маси тіла та рівня урикемії в чоловіків найвірогідніше пов'язано зі зменшенням абдомінального ожиріння та зменшенням секреції інсуліну. У жінок на тлі прийому дапагліфлозину виявлено достовірне зниження вмісту загального та вісцерального жиру, що супроводжувалось зменшенням відносного вмісту води, м'язової та кісткової маси, тобто у жінок при тривалій терапії іНЗКТГ-2 спостерігався ефект дегідратації, який пов'язують із посиленням осмотичного діурезу, втратою натрію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антропометрические, гормональные и биохимические маркеры метаболических фенотипов у больных сахарным диабетом 2-го типа / В. В. Корпачев, О. В. Прибила, О. В. Корпачева-Зинич [и др.] // *Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн.* 2016; № 1–2 (24).
2. Кушнарєва Н. Н., Зинич Л. В., Ковальчук А. В., Прибила О. В., & Шишкань-Шишова Е. А. (2021). Оценка влияния терапии инкретиномиметиками и глифлозинами на функцию альфа и бета-клеток поджелудочной железы у пациентов с сд 2 типа *World Science*, 3(64). DOI: 10.31435/rsglobal_ws/30032021/7507
3. Маньковский Б. Н. Терапия сахарного диабета 2 типа: нереализованные потребности и новые возможности // *Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром.* – 2014. – № 4(III). – С. 37–41.
4. Прибила О. В., Зинич О. В., Корпачев В. В., Кушнарєва Н. М., Ковальчук А. В., Гуріна Н. М., Шупрович А. А. Клінічне фенотипування хворих на цукровий діабет 2-го типу: конституційні, антропометричні, метаболічні маркери різних фенотипів. *Ukrainian Medical Journal*, 3(2) (137) – V/VI 2020: 31–37. doi: 10.32471/umj.1680-3051.137.182448.
5. Прибила О. «Фармакокінетичні характеристики й морфометричні ефекти інгібіторів натрій-залежних котранспортерів глюкози 2 у чоловіків і жінок, хворих на цукровий діабет 2-го типу (огляд літератури й власні результати)». *Міжнародний ендокринологічний журнал - Міжнародний ендокринологічний журнал*, вип. 17, вип. 4, вересень 2021, с. 293-0, doi:10.22141/2224-0721.17.4.2021.237342.
6. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / J.B. Buse, D.J. Wexler, A Tsapas. [et al.] // *Diabetologia.* – 2020. – V. 63. – P. 221–228.
7. Chung S. Urate Transporters in the Kidney: What Clinicians Need to Know / S. Chung, G. H. Kim // *Electrolyte Blood Press.* – 2021. – V. 19, N 1. – P. 1–9.
8. Decision Algorithm for Prescribing SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists for Diabetic Kidney Disease / J. Li, O. Albajrami, M. Zhuo, E. Chelsea [et al.]. // *CJASN.* – 2020. – V. 15, N 10. – DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.02690320>.
9. Dehydration and insulinopenia are necessary and sufficient for euglycemic ketoacidosis in SGLT2 inhibitor-treated rats / R. J. Perry, A. Rabin-Court, J. D. Song [et al.] // *Nat. Commun.* – 2019. – V. 10: 548.
10. Effect of uric acid serum levels on carotid arterial stiffness and intima-media thickness: A high resolution Echo-Tracking Study / F. Antonini-Canterin, C. Pellegrinet, O. Vriz., B. Popescu // *Monaldi Archives for Chest Disease.* – 2019. – Vol. 89, N 3.
11. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition / A. L. Peters, E. O. Buschur, J. B. Buse [et al.] // *Diabetes Care.* – 2015. – V. 38. – P. 1687–1693.
12. Goossens G. H. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function // *Obes Facts.* 2017; 10 (3): 207-215.
13. Metabolic health and weight: Understanding metabolically unhealthy normal weight or metabolically healthy obese patients / H. Mathew, O. Farr, C. Mantzoros // *Metabolism.* – 2015. – Vol. 65, N 1. – P. 73–80.
14. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis / N. Eckel, K. Meidtner, T. Kalle-Uhlmann, N. Stefan, M. Schulze // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2016. – V. 23, N 9. – P. 956–966.
15. Metabolically Healthy Obesity and Risk of Incident CKD / Y. Hashimoto, M. Tanaka, H. Okada [et al.] // *CJASN.* – 2015. – Vol. 10, N 4. – P. 578–583.
16. Molecular insights into the role of white adipose tissue in metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese individuals / F. Badoud, M. Perreault, M. Zulyniak, D. Mutch // *FASEB J.* – 2015. – Vol. 29, N 3. – P. 748–758.
17. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication / A. De Lorenzo, L. Soldati, F. Sarlo [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, N 2. – P. 681–703.
18. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations / A. Qasim, M. Turcotte, R. J. deSouza [et al.] // *Obesity Rev.* – 2018. – V. 19, N 2. – P. 121–149.
19. Serum uric acid potentially links metabolic health to measures of fuel use in lean and obese individuals // C. Mele, M. Tagliaferri, G. Saraceno // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2018. – Vol. 28, N 10. – P. 1029–1035.
20. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1 / A. Novikov, Y. Fu, W. Huang [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2019. – V. 316, N 1. – P. F173–F185.
21. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials / F. Zannad, J. P. Ferreira, S. J. Pocock [et al.] // *The Lancet.* – 2020. – V. 396, N 10254. – P. 819–829.
22. Takiue Y, Hosoyamada M, Kimura M, Saito H. The Effect of Female Hormones Upon Urate Transport Systems in the Mouse Kidney. *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids.* 2011; 30(2):113–9.
23. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT-2 inhibitors in diabetes mellitus / V. Vallon // *Annu. Rev. Med.* – 2015. – V. 66. – P. 255–270.
24. Visceral adiposity index is strongly associated with hyperuricemia independently of metabolic health and obesity phenotypes / H. Dong, Y. Xu, X. Zhang, S. Tian // *Sci. Rep.* – 2017. – V. 7. – P. 8822.
25. Wildman R. P., Muntner P., Reynolds K. et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004) // *Arch Intern Med.*, 2008; 168: 1617–1624.
- Yacovino L. L. Endocrine and metabolic regulation of renal drug transporters / L. Yacovino, L. Aleksunes // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2012. – V. 26, N 10. – P. 407–421.