



Современные возможности решения проблемы остеопороза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Сахарный диабет (СД) характеризуется развитием осложнений, неблагоприятно влияющих на качество жизни больного и приводящих к ранней инвалидизации и смерти. В последнее время в группу хронических осложнений данного заболевания стали включать патологическое изменение костной ткани, связывая таким образом СД 1 и 2 типа с высоким риском переломов. О взаимосвязи СД и остеопороза, актуальных возможностях нового ингибитора дипептидилпептидазы 4 алоглиптина (Випидия) в достижении долговременного контроля за развитием СД 2 типа и его осложнений и препарата Кальций-Д₃ Никомед в профилактике нарушений минерального обмена рассказал заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководитель отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Ашот Мусаелович МКРТУМЯН на пленарном заседании «Клиническая диабетология, эффективность и безопасность», состоявшемся в рамках Ежегодной Санкт-Петербургской школы (Санкт-Петербург, 15 ноября 2014 г.).

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения остеопороз – это системное метаболическое заболевание скелета, для которого характерны снижение костной массы и нарушение микроархитектоники костной ткани, что в свою очередь приводит к хрупкости кости и склонности к переломам (1994). Как отметил Ашот Мусаелович Мкртумян, остеопороз называют «безмолвной эпидемией», поскольку патологические изменения, происходящие в костях, не дают о себе знать вплоть до перелома.

Высокую распространенность остеопороза подтверждают данные статистики: в результате остеопороза каждые 30 секунд происходит перелом; ежегодно в Европе фиксируется 500 тыс. переломов бедренной кости, а через 50 лет их количество может увеличиться до 1 млн; остеопороз поражает одну из трех женщин старше 50 лет и каждого пятого мужчину старше 55 лет¹. Современные научные данные свидетельствуют о связи сахарного диабета (СД) и состояния костной системы. Факторов риска развития остеопороза и, как следствие, переломов при

СД достаточно много: недостаточный гликемический контроль, диабетическая нефропатия, нейропатия, ангиопатия и диабетическая диарея. Этому также способствуют заболевания, ассоциированные с диабетом, – болезнь Грейвса, целиакия, аменорея, задержка полового развития, расстройство пищевого поведения. Свой вклад в частоту остеопоротических переломов у больных СД вносят падения, ассоциированные с гипогликемическими состояниями, плохим зрением вследствие диабетической ретинопатии, ортостатической гипотен-

¹ www.iofbonehealth.org.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

зией, ограничением подвижности суставов².

Клиническая классификация остеопороза предполагает его деление на первичный (85%) и вторичный (15%). Самыми распространенными видами первичного остеопороза считаются постменопаузальный, который развивается вследствие снижения уровня эстрогенов, и сенильный, который характерен для лиц обоего пола старше 70 лет. Вторичный остеопороз развивается вследствие заболеваний эндокринной системы, в частности СД, почек, печени, дефицита кальция и витамина D и т.д.

Большинство исследователей склонны считать остеопороз наиболее ранним признаком диабетической остеопатии. Результаты обследований показывают, что у пациентов с СД 1 типа снижена костная масса и почти у всех пациентов с СД 2 типа – минеральная плотность костной ткани (МПКТ). Развитию остеопороза способствуют и осложнения СД: микроангиопатия сосудистого русла костей приводит к нарушению их кровоснабжения, гипогонадизм, особенно у пациентов, страдающих СД с раннего возраста, препятствует достижению нормального пика костной массы, дефицит соматотропного гормона (необходим для формирования пика костной массы и развития скелета) и дефицит массы тела (фактор риска низкой костной массы) при СД 1 типа.

«Дефицит инсулина также может привести к развитию диабетического остеопороза», – подчеркнул А.М. Мкртумян.

Инсулин – это не просто регулятор углеводного обмена, это универсальный гормон, который принимает участие во всех видах обмена веществ. Он влияет на продукцию инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), который

участвует в костеобразовании. Дефицит инсулина при СД приводит к нарушению прямой стимуляции остеобластов, способствующей синтезу коллагена и щелочной фосфатазы, и опосредованной стимуляции остеобластов.

Основными звеньями патогенеза остеопороза при СД считаются сниженная секреция инсулина, недостаток активных метаболитов витамина D, снижение всасывания кальция в кишечнике, увеличение секреции и активности паратгормона, что в конечном итоге приводит к усилению резорбции костной ткани.

Далее профессор А.М. Мкртумян остановился на особенностях развития остеопороза у пациентов с разными типами СД. При СД 1 типа отмечается высокая скорость костного ремоделирования, обусловленная вторично формирующимся гиперпаратиреозом, поскольку повышающийся уровень паратиреоидного гормона резорбирует кость, чтобы предотвратить катастрофу³. При СД 2 типа наблюдается низкая скорость костного ремоделирования, поэтому долгое время считалось, что у данных больных остеопороз не развивает-

ся. Однако следует учитывать, что на фоне гиперинсулинемии (как способа компенсировать низкую резистентность) у больных снижена не только костная резорбция, но и костеобразование⁴.

Повышенный риск перелома при СД 2 типа, несмотря на лежащую в основе патогенеза гиперинсулинемию, можно объяснить иным качеством костной ткани.

Модель воздействия СД 2 типа на состояние костной системы выглядит следующим образом: белки кости подвергаются неферментативному гликозилированию, повышается содержание AGE-модифицированного белка, в результате нарушается секреция цитокинов и ИФР, появляются провоспалительные цитокины, губительно действующие на костные клетки, а колебания активности коллагена и костных клеток под влиянием этих факторов уже приводят к развитию саркопении, которая и будет способствовать изменению активности коллагена и костных клеток (рис. 1).

Больные СД 2 типа, как правило, имеют избыточную массу тела. Одни исследователи приписыва-

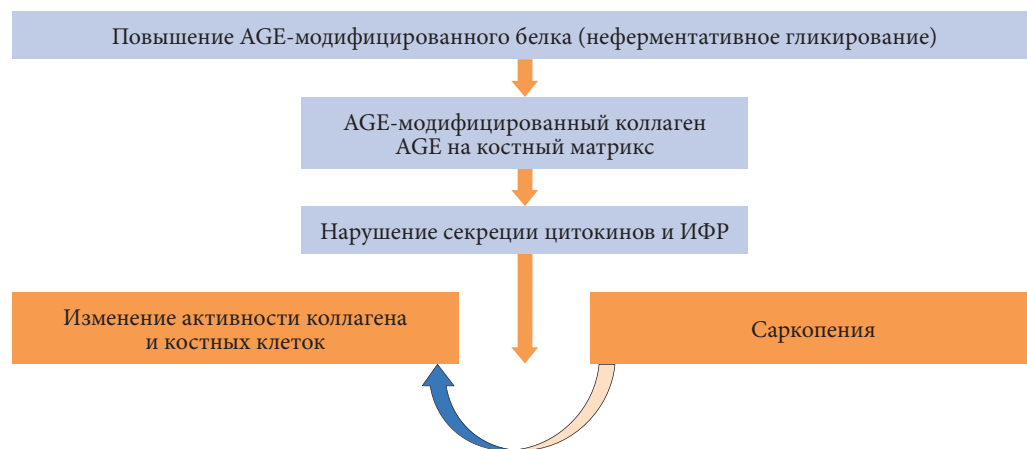


Рис. 1. Модель взаимодействия между СД 2 типа и качеством кости

² Brown S.A., Sharpless J.L. Osteoporosis: an under-appreciated complication of diabetes // Clin. Diabetes. 2004. Vol. 22. P. 1–10.

³ Bjørgaas M., Haug E., Johnsen H.J. et al. The urinary excretion of deoxypyridinium cross-links is higher in diabetic than in nondiabetic adolescents // Calcif. Tissue Int. 1999. Vol. 65. № 2. P. 121–124.

⁴ Rosato M.T., Schneider S.H., Shaps S.A. et al. Bone turnover and insulin-like growth factor I levels increase after improved glycemic control in noninsulin-dependent diabetes mellitus // Calcif. Tissue Int. 1998. Vol. 63. № 2. P. 107–111.



ют ожирению протективную роль в скелете, другие – рассматривают жировую ткань как гигантскую эндокринную ткань, вырабатывающую более 20 цитокинов, в том числе провоспалительных, которые нарушают костеобразование⁵. Таким образом, длительная инсулинорезистентность, лежащая в основе развития СД 2 типа, наличие у пациентов с СД 2 типа гиперинсулинемии, ожирения могут оказывать неблагоприятное воздействие на костеобразование, повышая риск переломов.

На сегодняшний день самым распространенным методом диагностики остеопороза является рентгенография. Однако данные рентгенографии позволяют выявить изменения на поздней стадии заболевания, когда утрачено более 30% костной массы. Сегодня в арсенале врачей имеются и другие методы диагностики – денситометрия, позволяющая выявлять потерю костной массы в пределах 1–2%, и компьютерная томография. Профессор А.М. Мкртумян представил разработанный в Эндокринологическом научном центре алгоритм мониторинга больных СД для выявления остеопатических состояний:

1) проведение опроса с помощью стандартизированной формы для оценки факторов риска (наибольший удельный вес среди них занимают гормональный дисбаланс и неблагоприятные экологические факторы), выяснение наличия переломов в анамнезе и уточнение характера болевого синдрома;

2) биохимическое исследование по общепринятым методикам с определением содержания в крови общего кальция, фосфора и уровня щелочной фосфатазы для изучения взаимосвязи показателей фосфорно-кальциевого обмена и плотности костной ткани;

3) определение уровня С-пептида в крови;

4) исследование минеральной плотности костной ткани с помощью денситометра.

При нормальных показателях пациентам рекомендуют изменить образ жизни: правильно питаться, принимать препараты кальция и витамина D, повысить физическую активность – и определять уровень маркеров костного метаболизма два раза в год. При наличии изменений следует назначить оптимальное лечение с определением уровня маркеров костного метаболизма два раза в год и проведением денситометрии один раз в год.

При СД для профилактики осложнений, в том числе остеопороза, прежде всего необходимо достичь компенсации углеводного обмена. Первым шагом в этом направлении становится изменение образа жизни. Следующий шаг – медикаментозная терапия. Приоритетом в выборе препаратов должны стать их эффективность и безопасность в отношении развития гипогликемии, микроальбуминурии и др. В этой связи появление в алгоритмах ведения больных СД 2 типа ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (наряду с метформином) можно рассматривать как новый этап в достижении долгосрочного контроля за заболеванием и развитием его осложнений. Профессор А.М. Мкртумян подробно остановился на характеристике нового препарата группы ингибиторов ДПП-4 – алоглиптина (Випидия), выпускаемого компанией «Такеда».

Уникальное строение алоглиптина (Випидии) с четырьмя центрами связывания, в основе которого лежит 3D-структура, обеспечивает высокую селективность и эффективность препарата. В исследо-

вании *in vitro* показано, что для алоглиптина характерна большая селективность по отношению к ДПП-4, чем у других ингибиторов ДПП-4⁶. Алоглиптин ингибирует более 80% ДПП-4, и это ингибирование может достигать 96% в течение 24 часов, поэтому препарат принимается один раз в сутки.

В другом исследовании на фоне терапии алоглиптином у пациентов с СД 2 типа отмечалось статистически значимое повышение глюконоподобного пептида 1 и снижение уровня глюкогона⁷.

Алоглиптин отличается благоприятным фармакокинетическим профилем. Так, прием алоглиптина с пищей, содержащей большое количество жиров, не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику, поэтому алоглиптин может приниматься как до еды, так и после. Максимальный эффект достигается через час после приема, 60% препарата экскретируется с мочой в неизменном виде. Фармакокинетика алоглиптина у пациентов старше 65 лет аналогична фармакокинетике у более молодых пациентов, однако имеет некоторые особенности. У пациентов с умеренными нарушениями функции печени отмечается снижение биодоступности алоглиптина на 10% и пика концентрации на 8%, при этом коррекция дозы у пациентов с легкими нарушениями функции печени не требуется. А вот у пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы необходима: 12,5 мг/сут – при умеренных нарушениях почек (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин, но ≤ 50 мл/мин).

Монотерапия алоглиптином достоверно улучшает гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа. Это продемонстрировали результаты 26-недельного рандомизиро-

⁵ Rosen C.J., Bouxsein M.L. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 2006. Vol. 2. № 1. P. 35–43.

⁶ Capuano A., Sportiello L., Maiorino M.I. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin // Drug. Des. Devel. Ther. 2013. Vol. 7. P. 989–1001.

⁷ Eliasson B., Möller-Goede D., Eeg-Olofsson K. et al. Lowering of postprandial lipids in individuals with type 2 diabetes treated with alogliptin and/or pioglitazone: a randomised double-blind placebo-controlled study // Diabetologia. 2012. Vol. 55. № 4. P. 915–925.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

ванного плацебоконтролируемого исследования⁸.

Его участники (n = 329) были рандомизированы на три группы: первая (n = 133) получала алоглиптин в дозе 12,5 мг, вторая (n = 131) – алоглиптин в дозе 25 мг, третья (n = 65) – плацебо. Исходный уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) во всех группах составил 7,9%. Согласно полученным данным, уровня HbA1c менее 7% достигли 44,3% пациентов в группе алоглиптина в дозе 12,5 мг (p < 0,05) и 47,4% пациентов в группе алоглиптина в дозе 25 мг (p < 0,001), в группе плацебо – только 23,3% больных, менее 6,5% – 17,3, 20,6, 10,9% пациентов соответственно.

За время исследования данный показатель в группах достоверно снизился на 0,56, 0,59, 0,02% соответственно (p < 0,001). Уровень глюкозы плазмы крови натощак (ГПН) изменился на -0,57, -0,59 (p < 0,001) и +0,63 ммоль/л соответственно. Положительную динамику в отношении снижения уровня HbA1c по сравнению с исходным к 26-й неделе терапии алоглиптином продемонстрировали и результаты пяти исследований фазы III. В них алоглиптин в дозе 25 мг добавляли к другим сахароснижающим препаратам: метформину, глибенкламиду, пиоглитазону, инсулину и комбинации метформин + пиоглитазон⁹⁻¹³.

На фоне приема комбинации алоглиптина и метформина уровень HbA1c снизился на 0,6%, алоглиптина и глибенкламида –

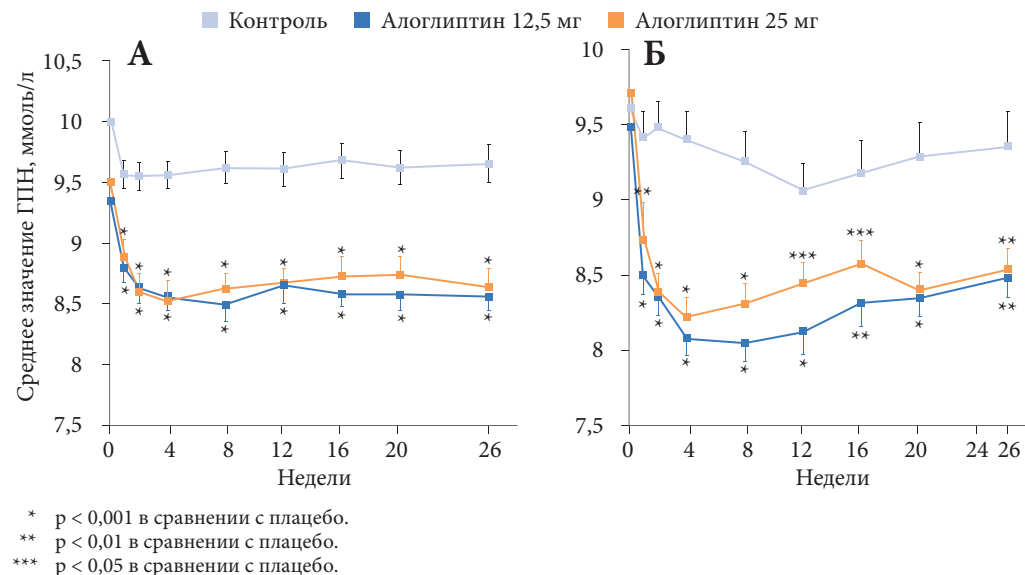
на 0,5%, алоглиптина и пиоглитазона – на 0,8%, алоглиптина и инсулина – на 0,7%, алоглиптина и комбинации метформин + пиоглитазон – на 0,9%.

Было также показано, что назначение алоглиптина с метформином (n = 527) или пиоглитазоном (n = 493) в течение 26 недель способствует быстрому и стойкому снижению уровня ГПН^{11,14} (рис. 2). Алоглиптин в дозах 12,5 и 25 мг продемонстрировал наименьший риск развития гипогликемии по сравнению с глипизидом – 2,1 и 0,7% против 10,5% соответственно¹⁵.

Представляют интерес и результаты двухлетней терапии комбинацией метформина с алоглиптином (в дозах 12,5 и 25 мг) или сульфонилмочевинной¹⁵.

Сравнительный анализ позволил авторам сделать следующие выводы:

- алоглиптин в дозах 12,5 и 25 мг показывает устойчивый сахароснижающий эффект у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне приема метформина;
- в сочетании с максимальными дозами метформина обе дозы алоглиптина обладают эффек-



* p < 0,001 в сравнении с плацебо.
** p < 0,01 в сравнении с плацебо.
*** p < 0,05 в сравнении с плацебо.

Примечание. В контрольной группе получали плацебо в комбинации с метформином и пиоглитазоном соответственно.
Рис. 2. Снижение ГПН на фоне приема алоглиптина с метформином (А) и алоглиптина с пиоглитазоном (Б)

⁸ DeFronzo R.A., Fleck P.R., Wilson C.A. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 12. P. 2315–2317.

⁹ Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study // Int. J. Clin. Pract. 2009. Vol. 63. № 1. P. 46–55.

¹⁰ Pratley R.E., Kipnes M.S., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. № 2. P. 167–176.

¹¹ Pratley R.E., Reusch J.E., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25. № 10. P. 2361–2371.

¹² Rosenstock J., Rendell M.S., Gross J.L. et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. № 12. P. 1145–1152.

¹³ Bosi E., Ellis G.C., Wilson C.A., Fleck P.R. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 12. P. 1088–1096.

¹⁴ Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study // Int. J. Clin. Pract. 2009. Vol. 63. № 1. P. 46–55.

¹⁵ Del Prato S., Camisasca R., Wilson C., Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 12. P. 1239–1246.



тивностью, сопоставимой с эффективностью глипизидом в дозе 15–20 мг/сут. Это означает, что к 104-й неделе терапии алоглиптин был не хуже глипизидом, при этом терапия алоглиптином в дозе 25 мг к 104-й неделе показала статистически значимое превосходство над глипизидом;

- обе дозы алоглиптина способствуют незначительному снижению массы тела (на фоне приема глипизидом она значительно увеличилась);
- алоглиптин показывает более низкую частоту эпизодов гипогликемии по сравнению с терапией глипизидом в дозе 5,2 мг (2,5 и 1,4% против 23,2% соответственно), случаев отмены препарата из-за спонтанно возникшей гипогликемии не зафиксировано;
- алоглиптин имеет одинаковую с глипизидом частоту крупных сердечно-сосудистых событий;
- терапия алоглиптином не увеличивает риск развития панкреатита.

«Низкая частота гипогликемии, отсутствие синдрома отмены при комбинации с другими сахароснижающими препаратами, нарушений фармакодинамики на фоне приема других лекарственных

средств дает право сказать, что этот препарат не нарушает функции почек», – констатировал докладчик. Это согласуется и с данными открытого исследования по оценке фармакокинетики алоглиптина и его переносимости у пациентов с различной степенью нарушения функции почек, которые показали, что алоглиптин хорошо переносится больными с любой степенью нарушения почек, включая пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН)¹⁶ (рис. 3).

Подтверждением того, что алоглиптин не повышает риск развития панкреатита, стали данные международного рандомизированного проспективного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования EXAMINE¹⁷. В работе с участием 5380 пациентов с СД 2 типа, перенесших острый коронарный синдром за 15–90 дней до рандомизации и продолжавших получать стандартную сахароснижающую терапию, прием алоглиптина (по сравнению с плацебо) в течение полутора лет не привел к увеличению риска развития панкреатита и рака поджелудочной железы. Так, на фоне терапии алоглиптином наблюдалось развитие острого панкреатита в 0,4% случа-

ев (против 0,3%, $p = 0,50$), хронического панкреатита в 0,2% случаев (против 0,1%, $p = 1,00$). Развитие рака поджелудочной железы в группах не зафиксировано.

Не отмечено также повышение сердечно-сосудистых рисков в результате терапии алоглиптином. Совокупный анализ 11 объединенных исследований, включая пациентов, получавших препарат хотя бы один раз, показал, что в группе алоглиптина ($n = 4168$) по сравнению с группой плацебо ($n = 1860$) любые серьезные сердечно-сосудистые заболевания наблюдались в 13 (0,3%) случаях против 10 (0,5%) случаев (отношение рисков 0,64 при 97,5%-ном одностороннем доверительном интервале 0,1406). Зафиксировано 5 (0,1%) случаев сердечно-сосудистой смерти против 1 (0,1%) случая, 6 (0,1%) против 4 (0,2%) нефатальных инфарктов миокарда и 2 (0,1%) и 5 (0,3%) нефатальных инсультов¹⁸.

Далее профессор А.М. Мкртумян акцентировал внимание участников заседания на профилактике остеопоротических переломов у больных СД с помощью препарата Кальций-Д₃ Никомед, который рекомендован Российской ассоциацией по остеопорозу как препарат с эффективной комбинацией кальция и витамина D₃ для длительной профилактики и лечения остеопороза.

Согласно рекомендациям профилактический прием (два раза в год) препарата Кальций-Д₃ Никомед назначается при низком риске переломов, а постоянный – при остеопении и умеренном риске переломов. При высоком и очень высоком риске переломов Кальций-Д₃ Никомед следует применять в сочетании с патогенетической терапией.

Кальций регулирует нейромускульную трансмиссию, активи-

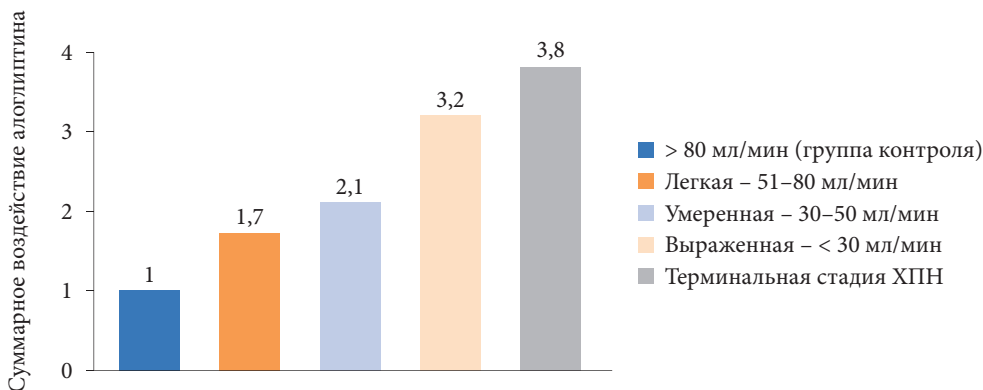


Рис. 3. Оценка фармакокинетики алоглиптина и его переносимости у пациентов с различной степенью нарушения функции почек

¹⁶ Karim A. Presented at 68th Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Francisco, CA, 2008. Abstract 538-P.

¹⁷ William B., White M.D., Christopher P. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. P. 1327–1335.

¹⁸ White W.B., Pratley R., Fleck P. et al. Cardiovascular safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in type 2 diabetes mellitus // Diabetes Obes. Metab. 2013. Vol. 15. № 7. P. 668–673.

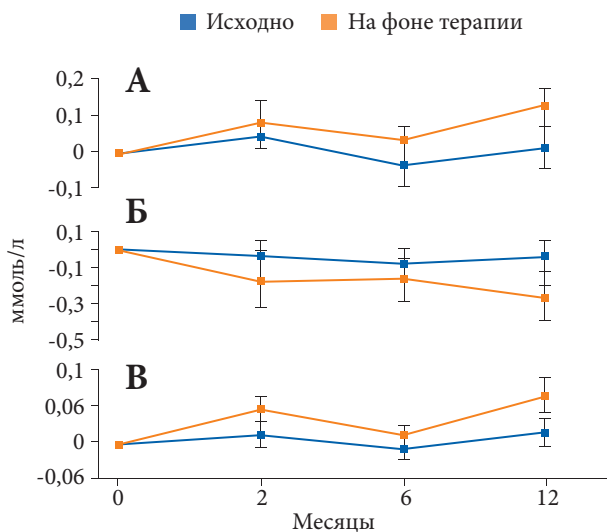


Рис. 4. Изменение уровня ЛПВП (А), ЛПНП (Б) и соотношения ЛПВП/ЛПНП (В) по сравнению с исходными значениями на фоне приема кальция

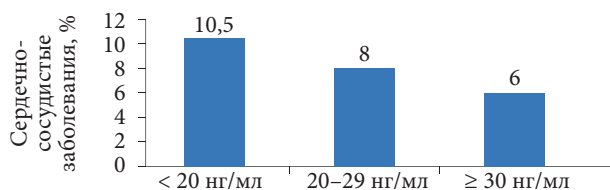


Рис. 5. Взаимосвязь уровня витамина D в крови и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний



* Эквивалентный риск. Пересечение с осью снижает достоверность данных.

Рис. 6. Изменение риска общей смертности при приеме комбинации кальция и витамина D₃ по сравнению с приемом витамина D₃

рует ряд факторов свертывания крови, принимает участие в экзо- и эндокринной секреции. Доказано, что прием кальция в дозе 1000 мг/сут в течение 12 месяцев приводит к снижению уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на 6% и повышению уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на 7% у пациенток в постменопаузе¹⁹ (рис. 4). Витамин D также играет важную роль в организме, его рецепторы присутствуют более чем в 30 органах и тканях. В одной из работ продемонстрирована взаимосвязь уровня витамина D в крови и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Оказалось, чем выше уровень витамина, тем меньше указанный риск²⁰ (рис. 5). Доказано, что низкий уровень витамина D в сыворотке ассоциируется с увеличением инсулинорезистентности²¹, существует обратная зависимость между исходным уровнем витамина D и риском развития гипергликемии или инсулинорезистентности²², дефицит витамина приводит к снижению секреции инсулина бета-клетками²³. Именно поэто-

му добавки витамина D₃ должны быть частью комплексной терапии СД 2 типа.

В 2012 г. изучалось влияние кальция и витамина D₃ на риск общей смертности²⁴. Результаты работы показали, что таковой значимо ниже при проведении комбинированной терапии (кальций плюс витамин D₃), нежели при монотерапии витамином D₃ (рис. 6). Эффективность приема кальция и витамина D₃ в отношении указанного показателя была отмечена и у пациентов с остеопорозом²⁵. При этом оценка эффективности препарата Кальций-Д₃ Никомед Форте у пациенток в период менопаузы доказала, что на фоне приема препарата риск повторных падений снизился на 30%, падений, требующих вмешательства, – на 28%, а значит, уменьшился риск переломов²⁶. Таким образом, препарат Кальций-Д₃ Никомед, позволяющий восполнить дефицит кальция и витамина D в организме, способен улучшить прогнозы больных СД и остеопорозом.

Завершая выступление, профессор А.М. Мкртумян подчеркнул, что такие препараты, как высоко-селективный ингибитор ДПП-4 Випидия, позволяющий контролировать СД 2 типа и развитие его осложнений, и Кальций-Д₃ Никомед, снижающий риск остеопоротических переломов, способствуют решению проблемы остеопороза у больных СД 2 типа. ☀

¹⁹ Reid I.R., Mason B., Horne A. et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial // Am. J. Med. 2002. Vol. 112. № 5. P. 343–347.

²⁰ Kendrick J., Targher G., Smits G., Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Atherosclerosis. 2009. Vol. 205. № 1. P. 255–260.

²¹ Scragg R., Sowers M., Bell C. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. № 12. P. 2813–2818.

²² Forouhi N.G., Luan J., Cooper A. et al. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000 // Diabetes. 2008. Vol. 57. № 10. P. 2619–2625.

²³ Gedik O., Akalin S. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man // Diabetologia. 1986. Vol. 29. № 3. P. 142–145.

²⁴ Rejnmark L., Avanel A., Masud T. et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. № 8. P. 2670–2681.

²⁵ Mursu J., Robien K., Harnack L.J. et al. Dietary supplements and mortality rate in older women: the Iowa Women's Health Study // Arch. Intern. Med. 2011. Vol. 171. № 18. P. 1625–1633.

²⁶ Kärkkäinen M.K., Tuppurainen M., Salovaara K. et al. Does daily vitamin D 800 IU and calcium 1000 mg supplementation decrease the risk of falling in ambulatory women aged 65–71 years? A 3-year randomized population-based trial (OSTPRE-FPS) // Maturitas. 2010. Vol. 65. P. 359–365.