УДК 616.379-008.64:616-08-039.22:577.161.22
DOI: http://doi.org/10.30978/CEES-2019-1-66

Вплив різних видів цукрознижувальної терапії на показники кальцієвого обміну за цукрового діабету типу 2

К. О. Маслій

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) є патологією, яка в сучасному світі прогресує стрімкими темпами. Найчастіше хвороба маніфестує в осіб працездатного віку й супроводжується численними ускладненнями з порушенням функціонування різних органів і систем, найбільш поширеними серед яких є серцево-судинні. Водночас дослідження демонструють, що хворі на цукровий діабет часто мають розлади з боку кісткової системи, зокрема зниження щільності кісткової тканини різного ступеня, аж до тяжкого остеопорозу [1, 2, 3]. Вітамін D (25(OH)D) відіграє важливу роль в мінералізації скелету, а його дефіцит пов'язаний із підвищеним ризиком переломів [4]. В останні роки зростає увага до зв'язку між дефіцитом вітаміну Д та цукровим діабетом. Дослідження показали, що рівень 25(OH)D негативно корелює з поширеністю цукрового діабету 2 типу, функцією β-клітин острівців підшлункової залози, резистентністю до інсуліну, вмістом жиру в організмі та індексом маси тіла [5, 6]. Особи з недостатнім рівнем 25(OH)D мають підвищену резистентність до інсуліну та ризик діабету 2 типу [7].

Також вплив на рівень вітаміну D може мати і характер цукрознижувальної терапії. Препаратом першої лінії лікування ЦДт2 є метформін [8]. Незалежно один від одного дослідники Elizabeth Kos та Mattijs Out не виявили негативного впливу вказаного препарату на рівень 25(OH)D [9, 10]. У противагу ним дослідження, проведене в Нідерландах серед геріатричних хворих, виявило більш низькі рівні вітаміну D на фоні терапії метформіном та похідними сульфонілсечовини [11]. Учені з Туреччини порівнювали рівні 25(OH)D у пацієнтів з ЦДт2, які отримували пероральну цукрознижувальну терапію та інсулінотерапію. Рівень вітаміну D виявився достовірно нижчим у пацієнтів на терапії інсуліном [12]. Ще одні дані продемонстрували зростання концентрації 25(OH)D при застосуванні інгібіторів DPP-4 [13]. 6-тижневе лікування дапагліфлозином (інгібітор натрій-глюкозного-котранспортера-2, SGLT2) пацієнтів із ЦДт2 викликало достовірне підвищення рівня сироваткового фосфору, паратгомону і FGF23; рівні 25(OH)D залишилися незмінними [14].

Зважаючи на поширеність скелетних і мінеральних порушень у хворих на цукровий діабет, важливим є вивчення клінічної значущості впливу цукрознижувальної терапії на рівень вітаміну Д як важливої складової кальцій-фосфорного гомеостазу.

Мета роботи — оцінка впливу цукрознижувальних препаратів різних груп на рівень сироваткового вітаміну D у хворих на ЦДт2.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 35 пацієнтів із ЦДт2, з них — 18 жінок і 17 чоловіків. Відповідно до призначеної цукрознижувальної терапії хворі були розподілені на 5 груп: до групи 1 увійшли пацієнти, які отримували

Маслій Катерина Олександрівна, лікар ендокринолог консультативної поліклініки. E-mail: katerina.masliy@gmail.com. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8696-2109.

монотерапію метформіном (n = 9), до групи 2 — метформін в комбінації з препаратами інсуліну (n = 6), до групи 3 — метформін у поєднанні з похідними сульфонілсечовини (n = 4), до групи 4 — одночасно метформін та інгібітори дипептилпептидази-4 (DPP-4) (n = 7), до групи 5 — метформін разом з інгібіторами натрій-глюкозного-котранспортера-2 (SGLT2) (n = 9). Критеріями виключення з дослідження були: вік менше 18 та більше 75 років, ЦД тип 1, патологія паращитоподібних залоз, порушення функції щитоподібної залози, патологія нирок (зниження швидкості клубочкової фільтрації < 60мл/хв), попередній прийом пацієнтом препаратів кальцію та вітаміну D.

Визначення рівня 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) та паратгормону (PTH) проводили електрохемілюмінісцентним методом на апараті «Cobas e 411» (Roche Diagnostics GmbH, Японія). Нормальним вважали рівень 25(OH)D в сироватці крові, вищий за 30 нг/мл, недостатність реєстрували в разі його показників у межах 20—30 нг/мл, дефіцит — нижче 20 нг/мл. Рівень іонізованого кальцію (iCa) в сироватці крові — іоноселективним методом на апараті «Easylyte Calcium» (Medica Corporation, США), фосфору — «Sapphire-400» (Японія).

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичних пакетів «Excel for Windows». Описова статистика включала визначення середнього арифметичного значення та його стандартного відхилення (M ± SD). Для порівняння даних виборок використовували непараметричний t-критерій Ст'юдента. Різницю параметрів вважали статистично достовірною за умови p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Було обстежено 35 пацієнтів віком від 37 до 75 років, хворих на ЦДт2, середній вік яких становив 48,32 ± 19,83 років. Тривалість фіксованої попередньої цукрознижувальної терапії в кожній групі була не менше 1 року.

Дослідження рівня 25(OH)D у сироватці показало, що у всіх хворих він виявився низьким і знаходився в межах показників, що відповідають недостатності або дефіциту вітаміну D. Середній рівень 25(OH)D в обстежених становив 14,7 ± 7,28 нг/мл.

Аналіз показників 25(OH)D у хворих різних груп, залежно від виду цукрознижувальної терапії, показав відсутність достовірної їх різниці між цими групами обстежених (табл. 1). Це може свідчити про відсутність супресивного впливу цукрознижувальних препаратів різних груп на рівень 25(OH)D.

Таблиця 1

Показники 25(OH)D в сироватці крові груп хворих, які отримували різні види цукрознижувальної терапії (M ± SD)

Групи хворих	Кількість хворих, n	Рівень 25(OH)D, нг/мг
1 група	9	14,8 ± 7,14
2 група	6	16,68 ± 7,9
3 група	4	14,09 ± 3,6
4 група	7	16,17 ± 4,12
5 група	9	15,12 ± 7,13

Примітка. Група 1 — метформін; група 2 — метформін з інсуліном; група 3 — метформін із сульфонілсечовиною; група 4 — метформін із DPP-4; група 5 — метформін із SGLT2.

Пацієнти, які отримували інгібітори DPP-4 (група хворих 4), не продемонстрували більш високих рівнів 25(OH)D у порівнянні з іншими групами, на відміну від літературних даних [13]. Існує зв'язок між низьким рівнем вітаміну D і вищою активністю DPP-4 в сироватці суб'єктів без діабету [15, 16]. Тому важливо продовжити вивчення впливу лікування iDPP4 та іншими препаратами на рівень вітаміну D у пацієнтів із ЦДт2.

При порівнянні хворих п'яти груп за варіантом терапії не було також виявлено достовірної різниці в рівнях сироваткового фосфору, іонізованого кальцію і PTH. Однак у групі хворих, які отримували лікування метформіном водночас із дапагліфлозином, рівень фосфору виявився достовірно вищим, ніж у групі 1, де пацієнти отримували лише метформін (p = 0,002) (див. табл. 2), а рівні сироваткового 25(OH) D між цими групами не відрізнялися (p > 0,05). Отримані результати узгоджуються з даними дослідження Maarten A. de Jong et al., які підтвердили зростання сироваткового фосфору при терапії дапагліфлозином, але також відзначили зростання рівня паратгормону, фактору росту фібробластів 23 (FGF23) та незначну тенденцію до зниження рівня 1,25-дигідроксивітаміну D [15]. Імовірно збільшення PTH і FGF23 є частиною подальшої компенсаторної відповіді для підтримки фосфатного гомеостазу [17, 18]. Також наші дані відповідають гіпотезі про те, що інгібітори SGLT2 збільшують концентрацію фосфору плазми внаслідок його канальцевої реабсорбції [19, 20].

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ЦДт2 за показниками 25(OH)D в сироватці крові спостерігався дефіцит вітаміну D.

Таблиця 2

Показники PTH, iCa і P в сироватці крові хворих, які отримували різні види цукрознижувальної терапії (M ± SD)

Групи хворих	Кількість хворих, n	PTH, пг/мл	iCa, ммоль/л	P, ммоль/л
1 група	9	52,17 ± 11,24	1,24 ± 0,18	1,19 ± 0,06
2 група	6	48,0 ± 13,14	1,25 ± 0,25	1,15 ± 0,08
3 група	4	51,25 ± 11,15	1,21 ± 0,14	1,24 ± 0,18
4 група	7	49,85 ± 12,86	1,24 ± 0,14	1,18 ± 0,14
5 група	9	59,88 ± 13,1	1,03 ± 0,15	1,65 ± 0,06*

Примітка. Група 1 — метформін; група 2 — метформін з інсуліном; група 3 — метформін із сульфонілсечовиною; група 4 — метформін із DPP-4; група 5 — метформін із SGLT2; * — достовірність відмінності показника з групою 1 ($p < 0,05$).

2. Відсутня достовірна різниця показників 25(OH) D у пацієнтів із ЦДт2, які отримували монотерапію метформіном та метформіном в комбінації з іншими цукрознижувальними препаратами.

3. Пацієнти, які отримують терапію метформіном у поєднанні з дапагліфлозином, мають достовірно вищий рівень сироваткового фосфору, ніж на монотерапії метформіном.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Karim L, Bouxsein ML. Effect of type 2 diabetes-related non-enzymatic glycation on bone biomechanical properties. Bone. 2015, 07, 028. pII: S8756-3282. doi: 10.1016/j.bone.2015.07.028.
2. Komisarenko YI. Defitsyt vitamin D i yogo rol u rozvytku porushen obminu rechovyn za tsucrovogo diabetu (Ukraine) [Vitamin D and its Role in the Regulation of Metabolic Disorders in Diabetes Mellitus]. Clinichna endocrinologiya ta endocrynna hirurgiya [Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery]. 2013;3(44):69-74.
3. Povorozniuk VV. Vyvchennia rivnia vitamin D u hvoryh na tsukrovyi diabet 2 typu z ozhyrinniam [Study of the level of vitamin D in patients with diabetes mellitus type 2 with obesity]. Problemy endocrinnoi patologii 2013; 1:50-54.
4. Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. Ann Intern Med. 2008;149(4):242-250. PMC2743412.
5. Lim S1. Association of vitamin D deficiency with incidence of type 2 diabetes in high-risk Asian subjects. Am J Clin Nutr. 2013 Mar;97(3):524-530. doi: 10.3945/ajcn.112.048496.
6. Vimaleswaran KS. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. PLoS Med. 2013; 10(2):e1001383. doi: 10.1371/journal.pmed.1001383.
7. Al-Timimi DJ1. Serum 25(OH)D in Diabetes Mellitus Type 2: Relation to Glycaemic Control. J Clin Diagn Res. 2013 Dec;7(12):2686-2688. doi: 10.7860/JCDR/2013/6712.3733.
8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. American Diabetes Association Diabetes Care 2019 Jan; 42(Supplement 1):S90-S102. doi.org/10.2337/dc19-S009.
9. Kos E, Liszek MJ, Emanuele MA, Durazo-Arvizu R, Camacho P. Effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B(1)(2) levels in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocr. Pract. 2012;18(2):179-184. doi: 10.4158/EP11009.OR.
10. Out M. Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and vitamin D levels: A post-hoc analysis of a randomized placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2018 Aug; 20(8):1951-1956. doi: 10.1111/dom.13327.
11. Van Orten-Luiten AC, Janse A, Dhonukshe-Rutten RA, Witkamp RF. Vitamin D deficiency as adverse drug reaction? A cross-sectional study in Dutch geriatric outpatients. Eur J Clin Pharmacol. 2016;72(5):605-614. doi: 10.1007/s00228-016-2016-2.
12. Ilker Boyraz. A comparison of 25(OH) vitamin D levels in patients with type 2 diabetes on oral hypoglycemic agents and insulin treatment. Biomedical Research 2016;27(1):1-5
13. Barchetta I. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone metabolism: is vitamin D the link? Acta Diabetol. 2016 Oct;53(5):839-844. doi: 10.1007/s00592-016-0882-9.
14. Maarten A. de Jong, Effects of Dapagliflozin on Circulating Markers of Phosphate Homeostasis. CJASN January 2019, 14(1):66-73; doi.org/10.2215/CJN.0453041.
15. Zheng T, Yang L, Liu Y, Liu H, Yu J, Zhang X et al (2015) Plasma DPP4 activities are associated with osteoporosis in postmenopausal women with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab. 100:3862–3870. doi: 10.1210/jc.2015-2233. doi: 10.3803/EnM.2016.31.1.93.
16. Tejera-Alhambra M, Casrouge A, de Andre ´s C, Ramos-

Medina R, Alonso B, Vega J et al (2014) Low DPP4 expression and activity in multiple sclerosis. Clin Immunol. 150(2):170–183. doi: 10.1016/j.clim.2013.11.011.
17. Vervloet MG, van Ittersum FJ, Buuttler RM, Heijboer AC, Blankenstein MA, ter Wee PM: Effects of dietary phosphate and calcium intake on fibroblast growth factor-23. Clin J Am Soc Nephrol. 201;16(2):383–38 . doi: 10.2215/CJN.04730510
18. Perwad F, Azam N, Zhang MYH, Yamashita T, Tenenhouse HS, Portale AA: Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. Endocrinology. 2005;146:5358–5364. doi: 10.1210/en.2005-0777.
19. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(1):8-10. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70227-X.
20. Blau JE, Bauman V, Conway EM, Piaggi P, Walter MF, Wright EC, Bernstein S, Courville AB, Collins MT, Rother KI, Taylor SI: Canagliflozin triggers the FGF23/1,25-dihydroxyvitamin D/PTH axis in healthy volunteers in a randomized crossover study. JCI Insight. 3:1-14, 201. doi: 10.1172/jci.insight.99123.

Етичне схвалення

Усі процедури, проведені в дослідженнях із залученням пацієнтів, відповідали етичним стандартам установ з клінічної практики та Гельсінській декларації 1964 року, з поправками. Пацієнти підписали форми інформованої згоди, у яких вони погодилися на лікування та всі необхідні діагностичні процедури.

Гонорар: *Не задекларовано.*

Конкурентні інтереси: фінансуючі організації не відігравали жодної ролі в розробці дослідження; у зборі, аналізі та інтерпретації даних; при написанні статті; або у рішенні подати звіт для публікації.

РЕЗЮМЕ

Вплив різних видів цукрознижувальної терапії на показники кальцієвого обміну за цукрового діабету типу 2

К. О. Маслій

Мета роботи — оцінка впливу цукрознижувальних препаратів різних груп на рівень у сироватці вітаміну D у хворих на ЦДт2.

Матеріали та методи. Було обстежено 35 пацієнтів із ЦДт2, серед них 18 жінок і 17 чоловіків. Відповідно до призначеної цукрознижувальної терапії хворі були розподілені на 5 груп: група 1 — монотерапія метформіном (n = 9), група 2 — метформін в комбінації з препаратами інсуліну (n = 6), група 3 — метформін у поєднанні з похідними сульфонілсечовини (n = 4), група 4 — метформін та інгібітори дипептилпептидази-4 (DPP-4) (n = 7), група 5 — метформін разом з інгібіторами натрій-глюкозного-котранспортера-2 (SGLT2) (n = 9). Критеріями виключення з дослідження були: вік менше 18 та більше 75 років, ЦД тип 1, патологія паращитоподібних залоз, порушення функції щитоподібної залози, патологія нирок (зниження швидкості клубочкової фільтрації < 60мл/хв), попередній прийом пацієнтом препаратів кальцію та вітаміну D.

Визначення рівня 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) та паратгормону (PTH) проводили електрохемілюмінісцентним методом на апараті «Cobas e 411» (Roche Diagnostics GmbH, Японія). Рівень іонізованого кальцію (iCa) в сироватці крові – іоноселективним методом на апараті «Easylyte Calcium» (Medica Corporation, США), фосфору — «Sapphire-400» (Японія).

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичних пакетів «Excel for Windows». Описова статистика включала визначення середнього арифметичного значення та його стандартного відхилення (M ± SD). Для порівняння даних вибірок використовували непараметричний t-критерій Ст'юдента. Різницю параметрів вважали статистично достовірною за умови $p < 0,05$.

Результати та обговорення. Було обстежено 35 пацієнтів віком від 37 до 75 років, хворих на ЦДт2, середній вік яких становив 48,32 ± 19,83 років. Дослідження рівня 25(OH)D у сироватці показало, що у всіх хворих він виявився низьким і знаходився в межах показників, що відповідають недостатності або дефіциту вітаміну D. Середній рівень 25(OH)D у обстежених становив 14,7 ± 7,28 нг/мл.

Аналіз показників 25(OH)D у хворих різних груп, залежно від виду цукрознижувальної терапії, показав відсутність достовірної їх різниці між цими групами обстежених. При порівнянні хворих із 5 груп за варіантом терапії не було також виявлено достовірної різниці в рівнях сироваткового фосфору, іонізованого кальцію і PTH. Однак у групі хворих, які отримували лікування метформіном одночасно з дапагліфлозином, рівень фосфору виявився достовірно вищим, ніж у групі 1, де пацієнти отримували лише метформін ($p = 0,002$), а рівні сироваткового 25(OH) D між цими групами не відрізнялися ($p > 0,05$).

Висновки. У хворих на ЦДт2 за показниками 25(OH)D в сироватці крові спостерігався дефіцит вітаміну D. Відсутня достовірна різниця між показниками 25(OH)D у пацієнтів, які отримували терапію

метформіном та його комбінацію з іншими цукрознижувальними препаратами. Пацієнти, які отримують терапію метформіном у поєднанні з дапагліфлозином, мають достовірно вищий рівень сироваткового фосфору, ніж на монотерапії метформіном.

Ключові слова: 25-гідроксивітамін D, цукровий діабет 2 типу, метформін, інгібітори SGLT-2, інгібітори DPP-4.

РЕЗЮМЕ

Влияние различных видов сахароснижающей терапии на показатели кальциевого обмена при сахарном диабете типа 2

Е. А. Маслий

Цель работы — оценка влияния сахароснижающих препаратов различных групп на уровень в сыворотке витамина D у больных СД2.

Материалы и методы. было обследовано 35 пациентов с СД2: 18 женщин и 17 мужчин. Согласно типу сахароснижающей терапии больные были разделены на 5 групп: группа 1 — монотерапия метформином (n = 9), группа 2 — метформин в комбинации с препаратами инсулина (n = 6), группа 3 — метформин в сочетании с производными сульфонилмочевины (n = 4), группа 4 — метформин и ингибиторы дипептилпептидазы-4 (DPP-4) (n = 7), группа 5 — метформин вместе с ингибиторами натрий-глюкозного-котранспортера-2 (SGLT2) (n = 9). Критериями исключения из исследования были: возраст менее 18 и более 75 лет, СД тип 1, патология паращитовидных желез, нарушение функции щитовидной железы, патология почек (снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин), предварительный прием пациентом препаратов кальция и витамина D. Определение уровня 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) и паратгормона (PTH) проводили электрохемилюминисцентным методом на аппарате «Cobas e 411» (Roche Diagnostics GmbH, Япония). Уровень ионизированного кальция (ИСА) в сыворотке крови — ионоселективным методом на аппарате «Easylyte Calcium» (Medica Corporation, США), фосфора — «Sapphire-400» (Япония).

Статистический анализ данных проводили с помощью статистических пакетов «Excel for Windows». Описательная статистика охватывала определение среднего арифметического значения и его стандартного отклонения (M ± SD). Для сравнения данных выборок использовали непараметрический t-критерий Стьюдента. Разницу параметров считали статистически достоверной при p < 0,05.

Результаты и обсуждение. Было обследовано 35 больных в возрасте от 37 до 75 лет, больных СД2, средний возраст которых составлял 48,32 ± 19,83 лет. Исследование уровня 25(OH)D в сыворотке показало, что у всех больных он оказался низким и находился в пределах показателей, соответствующих недостаточности или дефициту витамина D. Средний уровень 25(OH)D у обследованных составил 14,7 ± 7,28 нг/мл. Анализ 25 (OH) D у больных разных групп, в зависимости от вида сахароснижающей терапии, показал отсутствие достоверной разницы между этими группами обследованных. При сравнении больных из 5 групп по варианту терапии не было также выявлено достоверной разницы в уровнях сывороточного фосфора, ионизированного кальция и PTH. Однако в группе больных, получавших лечение метформином одновременно с дапаглифлозином, уровень фосфора оказался достоверно выше, чем в группе 1, где пациенты получали только метформин (p = 0,002), а уровни сывороточного 25(OH)D между этими группами не отличались (p > 0,05).

Выводы. У больных СД2 по показателям 25(OH)D в сыворотке крови наблюдался дефицит витамина D. Отсутствует достоверная разница между показателями 25(OH)D у пациентов, получавших терапию метформином и его комбинацию с другими сахароснижающими препаратами. Пациенты, получающие терапию метформином в сочетании с дапаглифлозином, имеют достоверно более высокий уровень сывороточного фосфора, нежели на монотерапии метформином.

Ключевые слова: 25-гидроксивитамина D, сахарный диабет 2 типа, метформин, ингибиторы SGLT-2, ингибиторы DPP-4.

SUMMARY

Effects of antidiabetic drugs on calcium metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus

K. O. Maslii

Objective — to assess the effect of antidiabetic drugs on serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) level in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods. We examined 35 patients with T2DM, at the age of 37—75 years. They were divided into 5 groups according to the blood glucose lowering therapy: metformin alone (n = 9), metformin in combination with insulin (n = 6), metformin in combination with sulphonylurea (n = 4), metformin

with DPP-4 inhibitors (n = 7), or metformin with SGLT-2 inhibitors (n = 9). Serum levels of phosphate, ionized calcium, parathyroid hormone (PTH) and 25(OH)D were measured.

Results and discussion. The mean age of T2DM patients was 48.32 ± 19.83 years. There were 17 men and 18 women. A study of 25(OH)D level in serum showed that in all patients it was low (14.7 ± 7.28 ng/ml) and was within the limitscorresponding to deficiency or insufficiency of vitamin D. When compared the results in 5 groups according to type of blood glucose lowering therapy, there was no significant difference in the levels of serum phosphate, ionized calcium, PTH and 25(OH)D. However, in the metformin plus dapagliflosin group the level of phosphorus (1.65 ± 0.06 mmol/l) was significantly higher than in the metformin alone group (1.19 mmol/l ± 0.06) (p = 0.002), but the values of serum 25(OH)D levels did not differ significantly (15.12 ± 7.13 ng/ml and 14.8 ± 7.14 ng/ml respectively) (p > 0.05).

Conclusions. Results show that T2DM patients had vitamin D deficiency or insufficiency according to 25(OH)D level in serum. There is no meaningful association between 25(OH)D level and type of blood glucose lowering therapy at T2DM patients. According to the data, there was no significant difference between 25(OH)D in patients treated with metformin alone and with combination of metformin with other antidiabetic drugs. Results show that patients on metformin with dapagliflozintherapy have higher serum phosphate levels compared to patients on metformin monotherapy.

Key words: 25-hydroxyvitamin D, type 2 diabetes mellitus, metformin, SGLT-2 inhibitors, DPP-4 inhibitors.

Дата надходження до редакції 16.02.2019 р.