

**ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРЕДОЗИРОВКИ ПРЕПАРАТАМИ ИНСУЛИНА
И СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ НА РАЗВИТИЕ ТЯЖЕЛЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

С.А. ПРИЛЕПА*, А.В. ХАТКИНА**

**Тульская областная больница №2 им. Л.Н. Толстого,
п/о Ясная Поляна, к.1, Щекинский район, Тула, 301214, Россия*
***Тульский государственный университет, медицинский институт,
пр-т Ленина, 92, Тула, 300012, Россия*

Аннотация. Несмотря на стремительный прогресс в изучении сахарного диабета, остается актуальным вопрос хронической передозировки препаратами сульфаниламочевина и инсулина с развитием тяжелых осложнений. Проведен анализ 94 историй болезни пациентов эндокринологического отделения Тульской Областной Больницы №2 им. Л.Н. Толстого, поступивших в период с января по май 2018 года с диагнозом сахарный диабет 2 типа. У всех пациентов в анамнезе имеются такие осложнения сахарного диабета, как ишемическая болезнь сердца с развитием инфаркта миокарда или стенокардии напряжения, острые нарушения мозгового кровообращения, злокачественные новообразования, синдром диабетической стопы, нарушения фильтрационной функции почек, атеросклероз различной локализации, артериальная гипертензия. Оценивалась взаимосвязь длительности течения сахарного диабета 2 типа, уровня глюкозы крови при поступлении, частоты гипогликемических состояний, индекса массы тела, гендерной характеристики, степени выраженности хронической передозировки препаратами инсулина и сульфаниламочевина с развитием у пациентов осложнений сахарного диабета 2 типа. Результаты исследования показали, что состояние хронической передозировки препаратами инсулина и сульфаниламочевина способствует развитию и прогрессированию различных сердечно-сосудистых заболеваний и новообразований, увеличивая частоту госпитализаций пациентов по данным заболеваниям.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, препараты инсулина, препараты сульфаниламочевина, сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа, гипогликемия, хроническая передозировка инсулином.

**IMPACT OF CHRONIC OVERDOSE WITH INSULIN AND SULFANYLUREA
ON THE DEVELOPMENT OF SEVERE COMPLICATIONS OF TYPE 2 DIABETES**

S.A. PRILEPA*, A.V. KHATKINA**

**Tula Regional Clinical Hospital L.N. Tolstoy,
p/o Yasnaya Polyana, 1, Shchekinsky district, Tula, 301214, Russia*
***Tula State University, Medical Institute, Lenin Avenue, 92, Tula, 300012, Russia*

Abstract. Despite the rapid progress in the study of diabetes mellitus, the issue of chronic overdose with sulfonylurea and insulin with the serious complications remain topical. The analysis of 94 cases of the endocrinological department of the Tula Regional Hospital No. 2, who entered in the period between January and May 2018 with a diagnosis of type 2 diabetes, was carried out. All patients have a history of diabetes mellitus such as ischemic heart disease with myocardial infarction or angina, acute cerebral circulatory disorders, cancer, diabetic foot syndrome, impaired kidney function, atherosclerosis, hypertension. The relationship between the duration of type 2 diabetes, blood glucose level, the frequency of hypoglycemia, body mass index, gender, the severity of chronic overdose with insulin and sulfonylurea was assessed. The results of the study showed that the state of chronic overdose with insulin and sulfonylurea influence on the development and progression of cardiovascular diseases and cancer, increasing the frequency of hospitalization of patients with these diseases.

Keywords: 2 type diabetes mellitus, preparations of insulin, sulfanylurea, hypoglycemia, cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus, chronic overdose with insulin.

Введение. Сегодня в мире насчитывается более 425 млн. пациентов с установленным диагнозом *сахарный диабет* (СД), причем на долю СД 2 типа приходится от 85 до 90% всех случаев заболевания [7].

В 2016 году были опубликованы результаты национального наблюдательского исследования *НА-ТЮН*. Данные этого исследования продемонстрировали, что распространенность СД 2 типа среди населения в возрастной категории 20-79 лет составляет 5,4%, при этом у 2,5% участников данного исследования СД был диагностирован ранее, а у 2,9% респондентов – впервые. Таким образом, 54% участников

исследования имели СД 2 типа, но не знали о своем заболевании. Как следствие поздней диагностики СД, отсутствия своевременного лечения и не всегда тщательно подобранной сахароснижающей терапии, у многих пациентов развиваются опосредованные СД осложнения (диабетическая ретинопатия, почечная недостаточность, сердечнососудистые заболевания, синдром диабетической стопы) [1].

При изучении причин смерти и сопутствующей патологии по результатам аутопсий больных СД2 в возрасте 68-80 лет выявлена высокая распространенность патологии сердечнососудистой системы – 94,37%, церебро-васкулярной болезни – 50,66%, дыхательной системы – 25,8%, избыточного веса и ожирения – 21,5%, желчнокаменной болезни – 19,86%, злокачественных новообразований – 16,2%, гиперплазии предстательной железы – 42,17%, гинекологической патологии – 10,5%, инфекционно-воспалительных поражений почек и мочевыводящих путей – 8,6% [4].

Центральным механизмом развития СД 2 типа является прогрессирующая инсулинорезистентность и, как следствие, хроническая гипергликемия, которая тесно связана с развитием макрососудистых осложнений (ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, гипертонический криз, *острое нарушение мозгового кровообращения* (ОНМК), *транзиторная ишемическая атака* (ТИА) и т.д.). Именно поэтому поддержание уровня глюкозы крови в пределах нормы остается основной задачей в лечении СД.

Принятый в 2006 г. и обновленный в 2008 г. консенсус *Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD)* и *Американской диабетологической ассоциации (ADA)* рекомендует, что на первом этапе лечения СД 2 типа, помимо изменения образа жизни, в большинстве случаев требуется назначений метформина. Если не достигнуты цели гликемического контроля, то далее могут быть добавлены другие препараты, в том числе и препараты инсулина [10].

Влияние инсулинотерапии при СД 2 типа на инсулинорезистентность проявляется в улучшении чувствительности к инсулину за счет снижения влияния глюкозотоксичности. (13) Комбинации инсулинотерапии с *пероральными сахароснижающими препаратами* (ПССП) приводят к таким благоприятным эффектам, как минимизация увеличения массы тела на фоне инсулинотерапии и снижение суточной потребности в инсулине при улучшении метаболического контроля [5, 6]. Однако, если доза инсулина вовремя не была скорректирована, то у таких пациентов возникает синдром хронической передозировки инсулином, который проявляется рикошетной гипергликемией в ответ на перенесенное гипогликемическое состояние. Это может быть связано с рядом причин: передозировка препаратами инсулина; ошибка больного в наборе дозы и отсутствие контроля и обучения; неисправность шприц-ручек; ошибка врача в назначении стартовых доз и соблюдении шагов титрации препаратов инсулина.

Таким образом, хроническая передозировка инсулином может быть ошибочно распознана как истинная гипергликемия, что влечет за собой повышение доз инсулина и усугубление *инсулинорезистентности* (ИР) с развитием макро- и микрососудистых осложнений СД. В ходе исследования *Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)* была выявлена четкая взаимосвязь между степенью ИР и абдоминальным ожирением, гиперкоагуляцией, атерогенностью липидного спектра и толщиной интимы сонной артерии (на каждую единицу ИР толщина интимы сонной артерии увеличивалась на 30 мкм). Помимо этого, немаловажную роль отводят воздействию гипергликемии на экспрессию гена ангиотензиногена в проксимальных почечных канальцах, что в конечном итоге приводит к повышению артериального давления [5, 13].

Цель исследования – определить количество пациентов, поступивших в отделение эндокринологии ТОКБ№2 за период с января по август 2018 года в состоянии передозировки препаратами инсулина; оценить возможные осложнения у пациентов в состоянии хронической передозировки инсулином; определить количество случаев уменьшения суточной дозы инсулина; определить количество случаев полной отмены инсулинотерапии с переходом на ПССП.

Объекты и методы исследования. В период с января по май 2018 года было госпитализировано 858 больных, среди них 356 (41,5%) – в состоянии хронической передозировки препаратами инсулина и сульфонилмочевины. Проведен анализ 94 историй болезни пациентов эндокринологического отделения Тульской Областной Больницы №2 им. Л.Н. Толстого, поступивших в период с января по май 2018 года с диагнозом СД 2 типа. Среди пациентов 58,5% имеют ИБС, при чем на долю инфарктов миокарда приходится 27,8%, стенокардии напряжения – 40,7%, нарушений ритма – 20,4%, атеросклеротического кардиосклероза – 50%. *Острую недостаточность мозгового кровообращения* (ОНМК) имеют 15,9% пациентов, у 21,3% поступивших в анамнезе имеются новообразования (рак, аденомы и т.д.), синдром диабетической стопы зафиксирован у 5,3% пациентов, *хроническая болезнь почек* (ХБП) более 3А степени установлена у 27,7% пациентов. 14,8% больных в анамнезе имеют атеросклероз иной локализации (сосуды нижних конечностей, сонные артерии, брахиоцефальные артерии). В числе поступивших 74,4% женщин и 25,5% мужчин в возрасте от 41 до 87 лет. У 100% пациентов в анамнезе артериальная гипертензия 3 степени, 3 стадии с риском сердечно-сосудистых осложнений 4 и избыточный вес (4,25%) или ожирение 1-3 степени по абдоминальному (смешанному) типу (95,7%), максимальный *индекс массы тела* (ИМТ) – 58,7 кг/м².

За время стационарного лечения проводилось динамическое наблюдение больных: оценка АД, пульса, ЧСС, ЧДД, ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы; оценка динамики показателей общего анализа крови, мочи, суточного анализа мочи, биохимического анализа крови, коагулограммы, углеводного обмена; проводилось лечение основной и сопутствующей патологии в полном объеме.

Результаты и их обсуждение. В табл.1 представлены общие сведения, полученные при проведении анализа историй болезни.

Таблица 1

Общие данные по пациентам эндокринологического отделения ГУЗ ТОКБ №2 им. Л.Н. Толстого за период с января по май 2018 года с диагнозом СД 2

Сопутствующая патология	ИБС (инфаркт миокарда, стенокардия, нарушения ритма, атеросклеротический кардиосклероз)	ОНМК	Синдром диабетической стопы	Новообразования	Атеросклероз иной локализации (нижних конечностей, сонных артерий, БЦА*)	
Показатель						
Количество	55	15	7	20	14	
Гликемия при поступлении (среднее значение)	20,3	19,5	20,6	19,8	19,2	
Число явных гипогликемий	12	1	2	6	3	
Минимальный уровень гликемии, ммоль/2	1,8	3	1,9	3	4	
ИМТ, кг/м ² (среднее значение)	37	37	34,2	35,3	42,75	
СКФ, мл/мин/1,73м ²	76,2	79	67,4	72,1	67,5	
Пол исследуемых	м	12	7	3	8	5
	ж	43	8	4	12	9

Примечание: * БЦА – брахиоцефальные артерии

Таким образом, 55 пациентов эндокринологического отделения ТОКБ №2 поступили с сопутствующим диагнозом ИБС, из них 12 мужчин и 43 женщины. Средний уровень глюкозы крови при поступлении в данной группе составил 20,3 ммоль/л, число явных гипогликемий составило 11 случаев с минимальным уровнем глюкозы крови 1,8 ммоль/л. Среднее значение ИМТ в группе – 37 кг/м², что говорит о том, что имело место ожирение 1-2 степени. У всех больных в анамнезе имеется ХБП 2-3А степени, о чем говорит средний уровень *скорость клубочковой фильтрации (СКФ)* 76,2 мл/мин.

15 больных поступили с перенесенным в анамнезе ОНМК, из них 7 мужчин и 8 женщин. Средний уровень глюкозы крови при поступлении 19,5 ммоль/л. На наличие явных гипогликемий указывает 1 человек с максимальным понижением уровня глюкозы крови до 3 ммоль/л. Средний ИМТ в группе составил 37кг/м², СКФ – 79 мл/мин.

Синдром диабетической стопы имел место у 7 поступивших, из них 3 мужчин и 4 женщин. Средний уровень глюкозы крови при поступлении составил 20,6 ммоль/л. Снижение уровня глюкозы крови до 1,9 ммоль/л отмечают 2 пациентов. Среднее значение ИМТ в группе составило 34,2 ммоль/л, СКФ – 67,4 мл/мин.

20 больных имели в анамнезе новообразования или перенесли операции по их удалению (экстирпация матки с придатками по поводу фибромиомы, папиллярный рак щитовидной железы, аденома предстательной железы, полипы желудка, кишечника и др.), из них 12 женщин и 8 мужчин. Средний уровень глюкозы крови при поступлении в группе составил 19,8 ммоль/л. На наличие в анамнезе явных гипогликемий указывают 6 человек с максимальным понижением гликемии до 3 ммоль/л. Среднее значение ИМТ составило 35,3 кг/м², СКФ – 72,1 мл/мин.

Атеросклероз различной локализации (сосудов нижних конечностей, сонных артерий, сосудов БЦА) имел место у 14 пациентов, из которых 9 – женщины и 5 – мужчины. Среднее значение гликемии

при поступлении в группе – 19,2 ммоль/л. На наличие в анамнезе явных гипогликемий указывают 2 больных с максимальным понижением гликемии до 7 ммоль/л. Средний ИМТ в группе составил 42,75 кг/м², СКФ – 67,5 мл/мин.

Исходя из табл. 1, видно, что все больных в состоянии хронической передозировки препаратами инсулина и сульфонилмочевины имеют в анамнезе избыточный вес или ожирение 1-3 степени, артериальную гипертензию 3 степени 3 стадии с риском сердечно-сосудистых осложнений 4 и снижение СКФ.

Таблица 2

Зависимость развития и прогрессирования тяжелых сердечно-сосудистых осложнений от степени передозировки препаратами инсулина

Показатель \ Сопутствующая патология	ИБС (инфаркт миокарда, стенокардия напряжения, нарушения ритма, атеросклеротический кардиосклероз)	ОНМК	Синдром диабетической стопы	Атеросклероз иной локализации (сосудов нижних конечностей, сонных артерий, БЦА)
Средний стаж СД 2 типа в группе (лет)	16	14,6	17	13
Средний стаж инсулинотерапии в группе (лет)	6,3	4	7,8	4,4
Средняя суточная доза инсулина при поступлении (ЕД)	52,7	52,9	53,7	54,3
Среднее уменьшение суточной дозы инсулина в группе (ЕД)	26	26	23	23
Полная отмена инсулина с переходом на ПССТ* (кол-во человек)	8	3	1	2

Примечание: * – ПССТ – пероральная сахароснижающая терапия

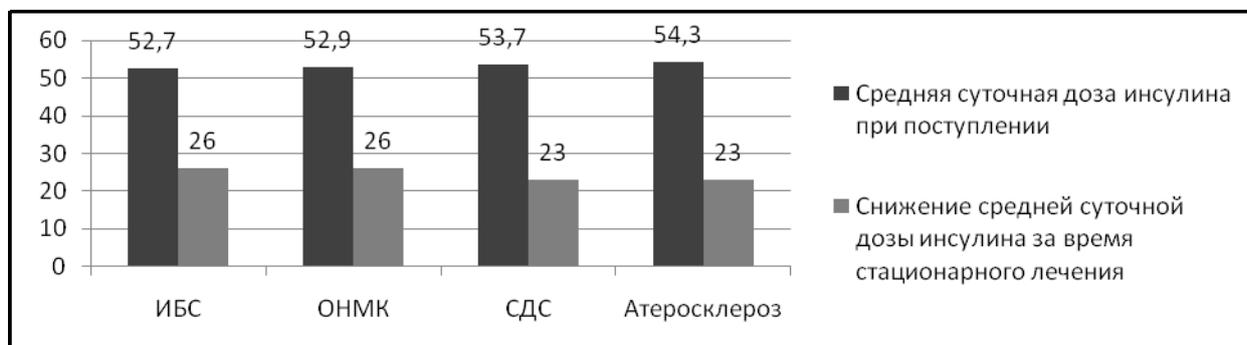


Рис. 1. Снижение суточной дозы инсулина за время стационарного лечения пациентам с имеющимися в анамнезе тяжелыми сердечно-сосудистыми осложнениями

Исходя из данных табл. 2 видно, что средний стаж СД 2 типа во всех группах больше 10 лет, причем наибольшую продолжительность заболевания имеют пациенты, имеющие в анамнезе синдром диабетической стопы. Основной причиной назначений инсулинотерапии больным, поступившим в эндокринологическое отделение, стала стойкая декомпенсация углеводного обмена. Наибольший стаж инсулинотерапии также отмечен в группе больных с синдромом диабетической стопы.

По обобщенным данным рис.1 можно сделать вывод, что средняя суточная доза инсулинотерапии во всех группах больных с имеющимися в анамнезе сердечно-сосудистыми осложнениями была снижена более, чем в 2 раза. Кроме того, была проведена полная отмена инсулинотерапии с переходом на *пероральную сахароснижающую терапию* (ПССТ) 8 больным (15%) в группе с сопутствующим диагнозом ИБС и 3 больным (0,2%) – с ОНМК.

На фоне скорректированной терапии было отмечено улучшение общего состояния пациентов, стабилизация показателей углеводного обмена, АД, уменьшение отеков, болей, парестезий нижних конеч-

ностей, уменьшение количества приступов гипогликемических состояний. Таким образом, полученные данные неуклонно доказывают наличие факта передозировки пациентов препаратами инсулина.

Таблица 3

Зависимость развития и прогрессирования тяжелых сердечно-сосудистых осложнений от степени передозировки препаратами сульфаниламидов

Сопутствующая патология	ИБС (инфаркт миокарда, стенокардия напряжения, нарушения ритма, атеросклеротический кардиосклероз)	ОНМК	Синдром диабетической стопы	Атеросклероз иной локализации (сосудов нижних конечностей, сонных артерий, артерий БЦА)
Показатель				
Средний стаж СД 2 типа (лет)	16	14,6	17	13
Количество больных на ПСМ	3	1	-	2
Количество случаев снижения дозы ПСМ	2	1	-	1
Полная отмена ПСМ с переходом на другую ПССТ (кол-во человек)	1	-	-	1

В числе больных, поступивших в эндокринологическое отделение, были также пациенты, поступившие в состоянии передозировки препаратами сульфаниламидов (табл. 3). Наибольшее число таких больных выявлено в группе с сопутствующим диагнозом ИБС (3 человека), причем одному больному выполнена полная отмена препаратов сульфаниламидов с переходом на другую ПССТ, а одному выполнено снижение дозы препаратов сульфаниламидов. В группе ОНМК выполнено снижение дозы препаратов сульфаниламидов единственному больному, находившемуся на ПССТ. В группе с синдромом диабетической стопы не было больных на ПССТ. В группе атеросклероза 2 пациентов находились в состоянии передозировки *препаратов сульфаниламидов* (ПСМ), причем одному из них выполнена полная отмена препарата с переходом на иную ПССТ, а другому – снижение дозы препаратов сульфаниламидов.

Таблица 4

Частота пролиферативных процессов и новообразований у пациентов с хронической передозировкой препаратами инсулина и сульфаниламидов

Показатель	Средний стаж СД 2 типа в группе (лет)	Средний стаж инсулинотерапии в группе (лет)	Средняя суточная доза инсулина при поступлении (ЕД)	Среднее уменьшение суточной дозы инсулина в группе (ЕД)	Полная отмена инсулина с переходом на ПССТ (кол-во человек)	Больные на ПСМ (кол-во человек)	Снижение дозы ПСМ (кол-во случаев)	Полная отмена ПСМ с переходом на иную ПССТ (кол-во случаев)
Патология								
Новообразования (фибромиома матки, рак щитовидной железы, полипы кишечника и желудка, рак мочевого пузыря, рак почки)	16,25	7,6	61,6	18	2	3	-	3

Кроме того, в ходе работы на себя обратила внимание предполагаемая зависимость развития и прогрессирования новообразований у пациентов в состоянии хронической передозировки инсулином (табл. 4). Так, средний стаж СД 2 типа у таких больных составил в среднем 16,25 лет, из них в среднем 7,6 лет каждый больной находится на инсулинотерапии. Отмечено, что средняя суточная доза инсулина при поступлении составила 61,6 ЕД, что превышает таковую во всех группах сердечно-сосудистых осложнений, где максимальная средняя суточная доза инсулина была определена в группе больных с атеросклерозом (54,3ЕД). В ходе лечения удалось снизить суточную дозу инсулина на 18 ЕД с полной отменой инсулинотерапии с переходом на ПССТ у 2 пациентов. 3 больных в данной группе находились на терапии ПСМ, при этом в 100% случаев выполнена отмена ПСМ с переходом на иной вид ПССТ.

Заключение. Поскольку у всех больных, поступивших в эндокринологическое отделение ТОКБ №2 им. Л.Н. Толстого в период с января по май 2018 года отмечаются такие клинические особенности, как высокие показатели гликемии при самоконтроле, большие колебания гликемии в течение суток, редко регистрируемые эпизоды истинной гипогликемии, положительная динамика углеводного обмена в ответ на снижение суточной дозы инсулина или препаратов сульфонилмочевины, можно предположить о наличии у всех этих пациентов синдрома хронической передозировки инсулином или препаратами сульфонилмочевины.

При проведении анализа табл. 1 видно, что в 25,5% случаев больные испытывали явную гипогликемию с приступами слабости, потливости, чувства голода, внезапными и быстропроходящими нарушениями зрения, помутнением сознания с максимальным снижением уровня гликемии до 1,8 ммоль/л в группе ОНМК, что, несомненно, говорит в пользу передозировки препаратами инсулина и сульфонилмочевины. В 74,5% случаев пациенты не упоминают о наличии приступов гипогликемии, что может быть связано с развитием автономной нейропатии на фоне большой длительности СД или изменением порога чувствительности гипогликемических симптомов в связи с частыми гипогликемическими состояниями [3, 12].

В одном крупном исследовании сообщалось, что интенсивное и быстрое достижение гликемического контроля при использовании инсулина в качестве одного из компонентов терапии повышает риск сердечно-сосудистых событий и смерти по любой причине. Другое наблюдательное исследование выявило, что риск тяжелой гипогликемии по данным самоконтроля у пациентов с СД 2 с инсулинопотребностью был низким в течение первых нескольких лет лечения, но возрастал по мере увеличения продолжительности инсулинотерапии [10].

Считается, что препараты сульфонилмочевины также ассоциированы со значительным риском умеренной гипогликемии, регистрируемой в 20-40%, и тяжелой гипогликемии, требующей помощи со стороны третьих лиц, у 1-7% пациентов в зависимости от популяции, определения гипогликемии, а также типа и фармакокинетики производных сульфонилмочевины [9, 10].

В нашей стране широко распространено использование препаратов сульфонилмочевины в максимальных дозах, в то время как почти 75% гипогликемического действия препаратов наблюдается при использовании ½ максимально эффективной дозы. Если такая доза не позволяет достичь желаемого уровня глюкозы в крови, то дальнейшее повышение дозы вряд ли обеспечит клинически значимый эффект [6].

Назначение секретогенов и инсулинотерапии пациентам, имеющим компенсаторный гиперинсулинизм, гипогликемические состояния, возникающие на фоне увеличения инсулина в крови, повышает риск развития макрососудистых осложнений (острый инфаркт миокарда, гипертонический криз, острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, стенокардия напряжения, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки, синдром диабетической стопы, атеросклероз различной локализации и др.), резко увеличивая число госпитализаций.

Нельзя оставить незамеченным факт увеличения развития и прогрессирования пролиферативных процессов на фоне передозировки препаратами инсулина и сульфонилмочевины. Инсулин стимулирует рост раковых клеток главным образом через свой собственный рецептор, а также косвенно через воздействие на *инсулиноподобный фактор роста 1* (ИФР-1). Инсулин снижает печеночную выработку белка, связывающего ИФР-1, что приводит к повышению уровней циркулирующего свободного, биологически активного ИФР-1. ИФР-1 обладает более сильным митогенным и антиапоптотическим действием, чем инсулин, и может действовать в качестве стимула роста предопухолевых и опухолевых клеток [2].

Таким образом, доказано, что состояние хронической передозировки препаратами инсулина и сульфонилмочевины благотворно влияет на развитие и прогрессирование различных сердечно-сосудистых заболеваний и новообразований.

Кроме того, процент пациентов, поступивших в эндокринологическое отделение ТОКБ №2 им. Л.Н. Толстого с января по май 2018 г. в состоянии хронической передозировки препаратами инсулина и сульфонилмочевины, составил 41,5%, что не может остаться незамеченным. Ежегодно федеральный бюджет выделяет средства на закупку лекарственных средств, ланцетов, тест-полосок, игл для введения инсулина, которых по сути требуется на много меньше. Таким образом, хроническая передозировка препаратами инсулина и сульфонилмочевины увеличивает нагрузку на бюджет по закупкам лекарственных

средств, на дорогостоящее стационарное лечение, которое в более, чем в 40% случаев предоставляется по причине ятрогенно индуцированной гипергликемии. Чтобы избежать пагубного воздействия хронической передозировки препаратами инсулина и сульфонилмочевины и сохранить средства федерального бюджета, необходим четкий контроль и обоснованность назначения препаратов инсулина и сульфонилмочевины, обучение пациентов технике самостоятельного введения инсулина, необходимости изменения образа жизни и характера питания. Необходимо при каждом осмотре пациента обсуждать признаки передозировки препаратами инсулина и сульфонилмочевины; соблюдать рекомендации по стартовым дозам и их постепенной титрации; выявлять ХПН, когнитивные нарушения, низкую приверженность больных к лечению, повышающие риск гипогликемий на фоне приема препаратов инсулина и сульфонилмочевины; не стремиться к идеальным показателям углеводного обмена среди пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. №2. С. 104–112.
2. Мисникова И.В. Сахарный диабет и рак // РМЖ. 2016. №20. С 1346–1350.
3. Погорелова А.С. Гипогликемия как фактор внезапной смерти // МС. 2016. №4. С. 97–100.
4. Терехова А.Н., Зилов А.В., Верткин А.Л., Мельниченко Г.А. Основные причины смерти и сопутствующая патология у больных сахарным диабетом 2 типа по результатам аутопсий // Сахарный диабет. 2001. №4. С. 61–64.
5. Шестакова М.В. Секреция инсулина при сахарном диабете 2 типа: от международного проекта группы IGIS к национальному проекту группы НГИС // Сахарный диабет. 2008. №4. С. 4–5.
6. DeFronzo Ralph A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetesmelitus // Ann Intern Med. 1999. № 131. P. 261–303.
7. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff DC Jr., Bigger J.T., Buse J.B. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N Engl J Med. 2008. № 358 (24). P. 2545–2559. DOI: 8.1056/NEJMoa0802743.
8. IDF Diabetes Atlas 7th Edition 2015 Update.
9. Paneli F., Lushcer T.F. Cardiovascular protection in the treatment of type 2 diabetes: review of clinical trial result crug classes // Am J Med. 2017. № 130 (65). S18–S29.
10. Tahrani A.A., Barnett A.H., Bailey C.J. Pharmacology and therapeutic implication of current drugs for type 2 diabetes mellitus // Nat Rev Endocrinol. 2016. № 12. P. 1339–1358.
11. UK Hypoglycemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration // Diabetologia. 2007. № 50. P. 1140–1147.
12. Yki-Jarveinen H., Ryysy L., Kauppila M., Maijanen T. Effect of obesity on the response to insulin therapy in noninsulin-dependent diabetes mellitus // J Clin Endocrinol Metab. 1997. № 82. P. 4037–4043.
13. Zalzali M., Houdelet-Guerinot V., Socquard E., Thierry A. Continuous glucose monitoring and hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes; a pilot study // Minerva Endocrinol. 2015. №10.

References

1. Dedov II, Shestakova MV, Galstjan GR. Rasprostranennost' saharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naselenija Rossii (issledovanie NATION) [the Prevalence of diabetes type 2 in the adult population of Russia (the NATION study)]. Saharnyj diabet. 2016;2:104-12. Russian.
2. Misnikova IV. Saharnyj diabet i rak [Diabetes mellitus and cancer]. RMZh. 2016;20:1346-50. Russian.
3. Pogorelova AS. Gipoglikemija kak faktor vnezapnoj smerti [Hypoglycemia as a factor of sudden death]. MS. 2016;4:97-100. Russian.
4. Terehova AN, Zilov AV, Vertkin AL, Mel'nichenko GA. Osnovnye prichiny smerti i soputstvujushhaja patologija u bol'nyh saharnym diabetom 2 tipa po rezul'tatam autopsij [The main causes of death and concomitant pathology in patients with type 2 diabetes mellitus based on autopsy results]. Saharnyj diabet. 2001;4:61-4. Russian.
5. Shestakova MV. Sekrecija insulina pri saharnom diabete 2 tipa: ot mezhdunarodnogo proekta gruppy IGIS k nacional'nomu proektu gruppy NGIS [Insulin secretion in type 2 diabetes mellitus: from the international project of the IGIS group to the national project of the NGIS group]. Saharnyj diabet. 2008;4:4-5. Russian.
6. DeFronzo Ralph A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetesmelitus. Ann Intern Med. 1999;131:261-303.
7. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2545-59. DOI: 8.1056/NEJMoa0802743 (Epub 2008 Jun 6).
8. IDF Diabetes Atlas 7th Edition 2015 Update.

9. Panelli F, Lushcer TF. Cardiovascular protection in the treatment of type 2 diabetes: review of clinical trial result drug classes. *Am J Med.* 2017;130(65):S18–S29.
10. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implication of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:1339-58.
11. UK Hypoglycemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia.* 2007;50:1140-7.
12. Yki-Jarveinen H, Ryysy L, Kauppila M, Maijanen T. Effect of obesity on the response to insulin therapy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:4037-43.
13. Zalzali M, Houdelet-Guerinot V, Socquard E, Thierry A. Continuous glucose monitoring and hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes; a pilot study. *Minerva Endocrinol.* 2015;10.

Библиографическая ссылка:

Прилепа С.А., Хаткина А.В. Влияние хронической передозировки препаратами инсулина и сульфонилмочевины на развитие тяжелых осложнений сахарного диабета 2 типа // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №2. Публикация 1-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/1-10.pdf> (дата обращения: 15.04.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16352.*

Bibliographic reference:

Prilepa SA, Khatkina AV. Vlijanie hronicheskoy peredozirovki preparatami insulina i sul'fonilmocheviny na razvitie tjazhelyh oslozhenij saharnogo diabeta 2 tipa [Impact of chronic overdose with insulin and sulfanylurea on the development of severe complications of type 2 diabetes] // *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2019 [cited 2019 Apr 15];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/1-10.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16352.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/e2019-2.pdf>