

К ВОПРОСУ О ПАТОФИЗИОЛОГИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА: КЛАССИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И НОВЫЕ ГИПОТЕЗЫ

Быков Ю.В.^{1,2}

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, e-mail: yubykov@gmail.com;

²Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филлипского, Ставрополь

Диабетический кетоацидоз (ДКА) является наиболее частым осложнением сахарного диабета, особенно при первом типе данного заболевания. Классические патофизиологические механизмы развития ДКА (кетогенез, метаболический ацидоз, глюконеогенез) хорошо известны и обоснованы. В результате кетогенеза происходит образование кетонных тел (ацетона, ацетоацетата и β -гидроксибутирата), которые приводят к кетонемии и кетоацидозу. Метаболический ацидоз обусловлен снижением уровня бикарбонатов и уменьшением рН крови. Процесс глюконеогенеза сопровождается выработкой глюкозы печенью (чаще) и почками (реже), в результате чего происходит нарушение поглощения и усвоения глюкозы в периферических тканях, которые вызывают острую гипергликемию. Формирование осмотического диуреза на фоне ДКА характеризуется дегидратацией, гиперосмолярностью и дисбалансом электролитов, что приводит к снижению клубочковой фильтрации. Для ДКА характерны электролитные нарушения: гипокалиемия, гипонатриемия, гипофосфатемия и гипомagneмиемия. К новым гипотезам развития ДКА относят воспалительную реакцию и оксидативный стресс (ОС). Воспаление может вызывать резистентность к инсулину или усиление липолиза, что приводит к увеличению транспорта свободных жирных кислот и к утяжелению ДКА. ОС провоцирует дисфункцию β -клеток поджелудочной железы, вызывает усиление печеночного глюконеогенеза и гипергликемии, которые усугубляют течение ДКА. Изучение новых механизмов ДКА является перспективным направлением современной эндокринологии и требует дополнительных исследований по данной проблематике.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетический кетоацидоз, кетогенез, гипергликемия, воспаление, оксидативный стресс.

CONCERNING THE PATHOPHYSIOLOGY OF DIABETIC KETOACIDOSIS: CLASSICAL MECHANISMS AND NEW HYPOTHESES

Bykov Yu.V.^{1,2}

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: yubykov@gmail.com;

²City Clinical Children's Hospital named after G. K. Filippky, Stavropol

Diabetic ketoacidosis (DKA) is a complication that patients with diabetes develop most frequently, especially those with type 1 diabetes mellitus. The classical pathophysiological mechanisms underlying the development of DKA (ketogenesis, metabolic acidosis, gluconeogenesis) are well-known and well-founded. Ketogenesis results in the formation of ketone bodies (acetone, acetoacetate, and β -hydroxybutyrate) which cause ketonemia and ketoacidosis. Metabolic acidosis is caused by a decreased concentration of bicarbonates and manifests in reduced blood pH levels. The process of gluconeogenesis is accompanied by release of glucose from the liver (mostly) and the cortex of the kidneys (less often), which produces a disruption of glucose intake and metabolism by peripheral tissues and results in acute hyperglycemia. Development of osmotic diuresis in the setting of DKA characteristically presents with dehydration, hyperosmolarity and electrolyte imbalance, resulting in a reduced glomerular filtration rate. The typical DKA manifestations are electrolyte imbalances such as hypokalemia, hyponatremia, hypophosphatemia and hypomagnesemia. New hypotheses link the development of DKA with inflammation and oxidative stress (OS). Inflammation may lead to insulin resistance or promote lipolysis, intensifying the transport of free fatty acids and making the DKA worse. OS provokes the dysfunction of pancreatic β -cells and leads to stronger hepatic gluconeogenesis and heavier hyperglycemia, which exacerbates the course of the DKA. Exploration of novel mechanisms of the development of DKA is a promising direction of research in today's endocrinology, and should be implemented through new studies.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, ketogenesis, hyperglycemia, inflammation, oxidative stress.

Диабетический кетоацидоз (ДКА) представляет собой острое осложнение сахарного диабета (СД) вследствие абсолютной (то есть полного отсутствия) или относительной (то есть

уровней, недостаточных для подавления выработки кетонов) недостаточности инсулина и сопутствующего повышения уровня контррегуляторных гормонов, приводящих к гипергликемии, метаболическому ацидозу и кетозу [1, 2, 3].

ДКА является одним из наиболее тяжелых и острых осложнений СД, с высокой заболеваемостью и смертностью [4, 5, 6]. В глобальном масштабе распространенность ДКА у пациентов с СД (в том числе и за счет рецидивов) остается актуальной проблемой современной эндокринологии [7, 8]. ДКА диагностируется от 10 до 60% случаев у детей и подростков с СД 1-го типа [9, 10, 11].

На сегодняшний день ДКА больше не рассматривается как неотложная метаболическая ситуация только при СД 1-го типа [11, 12]. Данное осложнение может также возникать и у взрослых с неудовлетворительно контролируемым СД 2-го типа (результат нарушения секреции или действия инсулина), например при стрессовых состояниях или хирургических вмешательствах, а также у подростков – при впервые возникшем СД 2-го типа (также известном как СД 2-го типа, склонный к кетозу) [13, 14]. Общее число случаев ДКА, зарегистрированных у пациентов с СД 2-го типа, составляет не менее 35% [15, 16].

Патофизиология ДКА является многофакторной и обусловлена гипергликемией, обезвоживанием, кетозом и электролитным дисбалансом [17, 18]. При СД 1-го или СД 2-го типа ДКА может возникать при абсолютной или относительной недостаточности инсулина, что связано с повышением уровня контррегуляторных гормонов кортизола, гормона роста, глюкагона и катехоламинов, которые формируют основу патофизиологических механизмов, участвующих в ДКА [13, 19].

Цель исследования: провести анализ литературы по вопросам патофизиологических механизмов развития ДКА в рамках как классических, так и новых гипотез.

Классические механизмы развития диабетического кетоацидоза

Кетогенез

Хотя повышенный уровень глюкозы в крови из-за усиленного гликогенолиза и глюконеогенеза, безусловно, является важным патофизиологическим механизмом, краеугольным камнем при ДКА все-таки является кетогенез [20]. Кетогенез – это биохимический процесс, посредством которого организм производит кетоновые тела путем расщепления свободных жирных кислот (СЖК) и кетогенных аминокислот [13]. Процесс кетогенеза происходит преимущественно в митохондриях клеток печени [16, 21]. Преобразование СЖК в кетоны в митохондриях печени требует определенных условий: 1) низкое соотношение инсулина и глюкагона; 2) снижение активности ацетил-КоА-карбоксилазы; 3) низкий уровень малонил-КоА [15, 16, 22]. Повышенное соотношение глюкагон/инсулин снижает активность малонил-КоА – фермента, который модулирует

перемещение СЖК в митохондрии печени, где происходит их окисление [15]. Малонил-КоА является мощным ингибитором окисления СЖК и ингибирует фермент карнитинпальмитоилтрансферазу 1, которая регулирует поглощение СЖК в митохондриях для β -окисления, вызывающего накопление ацетил-КоА [16, 23]. При нормальных условиях ацетил-КоА вступает в цикл трикарбоновых кислот (также известный как цикл Кребса) и в митохондриальную цепь переноса электронов для синтеза аденизинтрифосфата (АТФ), что дает энергию для тканей [13, 24]. Когда выработка ацетил-КоА превышает уровни, которые могут быть метаболизированы циклом трикарбоновых кислот, две молекулы ацетил-КоА образуют ацетоацетил-КоА, который может конденсироваться с другой молекулой ацетил-КоА с образованием гидроксиметилглутарил коэнзима А (ГМГ-КоА) [13]. ГМГ-КоА в митохондриях лизируется с образованием ацетоацетата, который в дальнейшем распадается до образования ацетона или метаболизируется до β -гидроксibuтирата [13].

Ацетон, ацетоацетат и β -гидроксibuтират составляют три кетоновых тела, вырабатываемых печенью [13, 25]. Ацетоацетат и β -гидроксibuтират являются кислотами, и, если уровень этих кетоновых тел слишком высок, рН крови падает, что приводит к кетоацидозу и кетонемии [13, 23].

Роль недостаточности инсулина в кетогенезе

Инсулин и глюкагон являются ключевыми гормонами, регулирующими кетогенез, причем инсулин служит основным регулятором [13]. Инсулин ингибирует липолиз, окисление СЖК и увеличивает окисление кетонов в периферических тканях [20]. Таким образом, дефицит инсулина запускает каскад патологических реакций, что приводит к повышению уровня триглицеридов и СЖК [20]. Увеличение концентрации контррегуляторных гормонов, связанное с тяжелой недостаточностью инсулина, активирует гормоночувствительную липазу в жировой ткани [13, 21]. Липолиз эндогенных триглицеридов этим ферментом высвобождает в кровоток большое количество СЖК и глицерола, а оттуда – в ткани, где они подвергаются β -окислению [17, 21, 24]. При β -окислении СЖК образуются восстановленные эквиваленты флавинадениндинуклеотида 2 (ФАДН₂) и никотинамидадениндинуклеотида 2 (НАДН₂) [24]. Окисление данных коферментов – ФАДН₂ и НАДН₂ – в цепи тканевого дыхания приводит к образованию молекул АТФ, которые частично обеспечивают клетки энергией [24].

У пациентов с СД может наблюдаться перепроизводство кетоновых тел из-за недостатка инсулина [13, 20]. Без инсулина, помогающего извлекать глюкозу из крови и тканей, уровень малонил-КоА снижается, и СЖК становится легче транспортироваться в митохондрии, вызывая накопление избытка ацетил-КоА [13]. Накопление ацетил-КоА приводит к образованию избытка кетоновых тел посредством кетогенеза [13]. Результатом

является повышенная скорость производства кетонов, которая превышает скорость их удаления, что приводит к снижению рН крови [13].

Метаболический ацидоз

СЖК вызывает избыточное образование кетоновых тел в печени, что приводит к снижению бикарбонатов и метаболическому ацидозу с высоким анионным разрывом [15, 17, 23]. Анионный разрыв представляет собой расчет разницы между катионами и анионами в сыворотке крови и может быть использован в качестве ориентира для определения причины избыточной кислотности [13]. Другими словами, анионный разрыв отражает накопление во внутренней среде организма органических кислот (при ДКА – в основном это кетокилоты) [2]. При ДКА в результате кетогенеза образуется большое количество ионов водорода, что приводит к падению рН крови и снижению уровню бикарбоната [26]. Сниженный клиренс кетонов способствует высокой концентрации анионов в кровотоке, что также способствует развитию ДКА [26].

Другие компоненты плазмы, в частности альбумин, могут влиять на взаимосвязь между тяжестью ацидоза, концентрацией бикарбоната и анионным разрывом [13]. Измерение кислотности важно, потому что, когда рН падает до $<7,35$, внутриклеточные биологические системы начинают выходить из строя, что приводит к необратимым повреждениям при \sim рН $< 6,8$ [13]. Такой низкий уровень рН может привести к выраженной мозговой дисфункции, приводящей к коме, и, если она достаточно тяжелая или продолжительная, это может привести к летальному исходу [13].

Глюконеогенез и гипергликемия

При ДКА дефицит инсулина и повышение уровня контррегуляторных гормонов могут привести к усилению глюконеогенеза, ускорению гликогенолиза и нарушению утилизации глюкозы [11]. Глюконеогенез – процесс выработки глюкозы печенью, который сопровождается нарушением поглощения и использования глюкозы в периферических тканях, что приводит к гипергликемии [2, 20, 24]. При недостатке инсулина уменьшается хранение глюкозы, усиливается распад запасов гликогена и увеличивается синтез глюкозы – как в печени, так и в почках [20]. Печень способна секретировать большое количество глюкозы благодаря наличию двух метаболических путей, а именно: глюконеогенеза и гликогенолиза [16]. Высокие концентрации глюкагона, катехоламинов и кортизола относительно низкого уровня инсулина стимулируют активность глюконеогенных ферментов, в частности: фосфоенолпируваткарбоккиназы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы и пируваткарбоксилазы, каждый из которых усиливает гипергликемию [16, 21, 27].

При СД 1-го типа и СД 2-го типа повышенный глюконеогенез печени является результатом повышенной доступности глюконеогенных предшественников, таких как лактат,

глицерин и несколько глюконеогенных аминокислот, включая аланин, глицин и серин [13, 21]. Кроме того, низкие концентрации инсулина приводят к катаболизму белка из мышц, способствуя высвобождению аминокислот, которые являются глюконеогенными и кетогенными, таких как тирозин, изолейцин и фенилаланин, или чисто кетогенными, таких как лизин и лейцин [13, 20]. Катаболизм изолейцина, лизина и триптофана приводит к образованию ацетил-КоА, катаболизм фенилаланина и тирозина приводит к образованию ацетоацетата, а лейцин приводит к образованию ГМГ-КоА, каждый из которых усиливает образование кетонных тел [13].

У здоровых людей ~20% общей выработанной эндогенной глюкозы также поступает из почек в результате сочетания глюконеогенеза и гликогенолиза [13]. Эндогенная выработка глюкозы почками увеличивается при ДКА, а данные исследований свидетельствуют о том, что наличие метаболического ацидоза увеличивает выработку глюкозы почками при одновременном нарушении глюконеогенеза в печени [13].

Осмотический диурез

Тяжесть гипергликемии и высокие концентрации ацетоацетата и β -гидроксibuтирата вызывают осмотический диурез, приводящий к гиповолемии (состоянию истощения внеклеточного объема) с сокращением объема артериальной крови [3, 13, 28]. Осмотический диурез также приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации, тем самым снижая способность организма выводить глюкозу [13, 21]. Гиповолемия вызывает дополнительное повышение уровня контррегуляторных гормонов, что еще больше усугубляет гипергликемию и клинические проявления ДКА [29]. Возникающий в результате этого низкий объем циркуляции приводит к генерализованной гипоперфузии, что может привести к повышению уровня молочной кислоты [13].

Из-за недостатка перфузии периферические ткани лишаются кислорода и переключаются на анаэробное дыхание, тем самым вырабатывая лактат и усугубляя ацидемию (состояние низкого рН крови) [13]. Отсутствие почечной перфузии может привести к преренальной недостаточности и неспособности адекватно выводить кислоты, такие как сульфат, фосфат или ураты, что еще больше усугубляет ацидемию с высоким анионным разрывом [13].

Прогрессирующая потеря воды приводит к внутриклеточной дегидратации, которая способствует катаболическим процессам и диффузии электролитов во внеклеточную жидкость [30, 31]. При снижении функции почек уменьшается глюкозурия и усугубляется гипергликемия [31]. Диурез, вызванный гипергликемией, обезвоживанием, гиперосмолярностью и дисбалансом электролитов, приводит к снижению клубочковой фильтрации [11]. Из-за ухудшения функции почек усиливается

гипергликемия/гиперосмоляльность, приводящая к перемещению внутриклеточной воды во внеклеточное пространство и развитию клеточной дегидратации [2, 11].

Нарушение электролитного баланса

Инсулин поддерживает концентрацию калия (преимущественно внутриклеточного катиона) во внутриклеточной жидкости, а недостаток инсулина приводит к перемещению калия во внеклеточное пространство [13]. Поскольку рН плазмы падает из-за повышения концентрации кетонов, ионы бикарбоната плазмы действуют как один из основных буферов для поддержания физиологического рН (то есть рН 7,4) [13]. По мере прогрессирования ацидемии и дальнейшего снижения рН концентрация ионов бикарбоната падает, поскольку он буферизует увеличение концентрации ионов водорода, и дальнейшая буферизация тканей становится ключевой [13]. Для достижения этого внеклеточные ионы водорода из кетокислот обмениваются на внутриклеточные ионы калия [13]. Кроме того, внеклеточное возбуждение вызывает перемещение воды из внутриклеточного пространства во внеклеточное пространство, что приводит к дальнейшей потере внутриклеточного калия [13]. Вследствие осмотического диуреза объем циркулирующей крови уменьшается, а концентрация альдостерона увеличивается [13]. Альдостерон действует путем сохранения реабсорбции натрия в почках посредством выведения калия с мочой, что приводит к дальнейшему выделению калия [13].

При нарушении действия инсулина и гиперосмолярной гипергликемии поглощение калия скелетными мышцами заметно снижено; также гиперосмолярность может вызывать отток калия из клеток [11, 29]. Это приводит к истощению внутриклеточного калия и последующей потере калия через осмотический диурез [31]. В ответ на ацидоз калий перемещается во внеклеточное пространство через канал протонно-калиевого обмена, что приводит к нормальным или повышенным концентрациям калия в сыворотке крови, несмотря на выраженный общий дефицит калия в организме [32].

Уровень натрия в сыворотке может резко снижаться из-за натрийуреза или повышаться из-за больших потерь свободной воды [32, 33]. Следовательно, дилуционная гипонатриемия часто возникает из-за попадания воды во внутрисосудистое пространство изнутри клеток [33]. Более того, при ДКА кетоновые тела (β -гидроксibuтират и ацетоацетат) обуславливают потерю электролитов с мочой и усугубляют потерю натрия почками [33]. Гипокалиемия, гипофосфатемия, а также связанные с ацидозом потери Mg^{2+} с мочой способствуют высокой частоте гипомagneмии на фоне ДКА [33]. Показано, что декомпенсированный СД с ДКА связан с избыточной потерей фосфатов вследствие осмотического диуреза [33].

Новые гипотезы развития диабетического кетоацидоза

Воспаление

Тяжелая гипергликемия и возникновение кетоацидоза приводят к провоспалительному состоянию, о чем свидетельствует повышение уровня провоспалительных цитокинов [34]. Увеличение уровня провоспалительных цитокинов вызывает дисфункцию белой жировой ткани путем ингибирования передачи сигналов инсулина или усиления липолиза, что приводит к увеличению транспорта СЖК в печень, которые действуют как кетогенные субстраты [35]. На фоне ДКА нарушение передачи сигналов инсулина, приводящее к тяжелой гипергликемии, может побудить печень вырабатывать С-реактивный белок (провоспалительный маркер) под влиянием активированных макрофагов, которые секретируют провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-6, ИЛ-1 β и фактор некроза опухоли (TNF), что приводит к снижению чувствительности к инсулину [13]. При ДКА были продемонстрированы повышенные уровни провоспалительных цитокинов и маркеров перекисного окисления липидов, а также прокоагулянтных факторов, таких как ингибитор активатора плазминогена-1 [23]. Повышение уровня СЖК на фоне воспалительной реакции увеличивает резистентность к инсулину, а также нарушает выработку оксида азота в эндотелиальных клетках и эндотелиальную дисфункцию [13, 15]. Уровни этих факторов возвращаются к норме после купирования ДКА на фоне инсулинотерапии и коррекции гипергликемии [23].

Эти цитокины могут нарушать секрецию инсулина и снижать действие инсулина, еще больше усугубляя ДКА [34]. Также была выдвинута гипотеза о том, что воспалительное состояние вовлечено в возникновение осложнений ДКА у детей, в частности отека головного мозга [36].

Оксидативный стресс

С одной стороны, острая гипергликемия при ДКА и повышение уровня кетоновых тел являются существенными триггерами активации оксидативного стресса (ОС) [34, 37]. ДКА, запуская процессы ОС, стимулирует выработку митохондриальных активных форм кислорода (АФК), что вызывает внутриклеточный ОС и последующую резистентность к инсулину [34, 38]. С другой стороны, ОС, вызванный ДКА, вызывает дисфункцию β -клеток поджелудочной железы, которые индуцируют высвобождение гормонов, противодействующих инсулину (глюкагон, кортизол и гормон роста), что приводит к усилению печеночного глюконеогенеза и еще более выраженной гипергликемии (по сути, усилению клинических проявлений ДКА) [39]. ОС и образование АФК могут приводить к пертурбации капилляров и клеточному повреждению липидов, мембран, белков и ДНК [15]. Повышение уровня СЖК также увеличивает резистентность к инсулину, а также нарушает выработку оксида азота в эндотелиальных клетках и эндотелиальную дисфункцию [15]. Повышенный липолиз на фоне ОС ускоряет доставку СЖК в печень для синтеза кетоновых тел: ацетоацетата и β -

гидроксibuтирата, что приводит к метаболическому ацидозу, формируя синдром порочного круга [40]. Предполагается, что острая гипергликемия на фоне ДКА индуцирует образование свободных радикалов и ослабляет эндогенные системы антиоксидантной защиты посредством нескольких различных патофизиологических механизмов: 1) активация полиолового и гексоаминового путей; 2) образование конечных продуктов гликирования; 2) активация протеинкиназы С [41].

Заключение

ДКА является острым и опасным осложнением СД, который чаще диагностируется при СД 1-го типа, особенно в детском возрасте, чем при СД 2-го типа. Проведенный анализ литературы показал, что основные патофизиологические механизмы ДКА (кетогенез, метаболический ацидоз, глюконеогенез и гипергликемия, электролитные нарушения и осмотический диурез) являются достаточно изученными патогенетическими процессами, доказанность и обоснованность которых при ДКА не вызывают сомнений. Однако в последние годы появляются и новые патофизиологические гипотезы возникновения данного острого осложнения при СД (например, ОС и воспаление), которые расширяют патогенетическую картину формирования ДКА и являются толчком к поиску новых патофизиологических механизмов, объяснение которых улучшит понимание этиопатогенеза ДКА и повысит качество оказания помощи данному контингенту пациентов.

Список литературы

1. de Sá-Ferreira C.O., da Costa C.H.M., Guimarães J.C.W., Sampaio N.S., Silva L.M.L., de Mascarenhas L.P., Rodrigues N.G., Dos Santos T.L., Campos S., Young E.C. Diabetic ketoacidosis and COVID-19: what have we learned so far? // *Am J. Physiol Endocrinol Metab.* 2022. Vol. 322. Is. 1. P. E44-E53. DOI: 10.1152/ajpendo.00244.2021.
2. Солнцева А.В., Кулагин А.Е., Бараш В.Н., Семенович А.И., Семенович Ю.И. Особенности клинико-метаболического статуса детей с диабетическим кетоацидозом // *Педиатрия. Восточная Европа.* 2013. № 3. С. 89-96.
3. Raghupathy P. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents // *Indian J. Endocrinol Metab.* 2015. Vol. 19. Is. 1. P. 55-57. DOI: 10.4103/2230-8210.155403.
4. Jensen E.T., Stafford J.M., Saydah S., D'Agostino R.B., Dolan L.M., Lawrence J.M., Marcovina S., Mayer-Davis E.J., Pihoker C., Rewers A., Dabelea D. Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study // *Diabetes Care.* 2021. Vol. 44. Is. 7. P. 1573-1578. DOI: 10.2337/dc20-0389.

5. Gallo de Moraes A, Surani S. Effects of diabetic ketoacidosis in the respiratory system // *World J. Diabetes*. 2019. Vol. 10. Is. 1. P. 16-22. DOI: 10.4239/wjd.v10.i1.16.
6. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков: от патофизиологии до профилактики // *Забайкальский медицинский вестник*. 2021. № 2. С. 85-95. DOI: 10.52485/19986173_2021_2_85.
7. Assefa B., Zeleke H., Murugan R., Wondwossen K. Incidence and predictors of diabetic ketoacidosis among children with diabetes in west and east Gojjam zone referral hospitals, northern Ethiopia, 2019 // *Ital. J. Pediatr*. 2020. Vol. 46. Is. 1. P. 164. DOI: 10.1186/s13052-020-00930-4.
8. Eledrisi M.S., Elzouki A.N. Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults: A Narrative Review // *Saudi J. Med. Sci*. 2020. Vol. 8. Is. 3. P. 165-173. DOI: 10.4103/sjmms.sjmms_478_19.
9. Быков Ю.В., Батурин В.А., Волков Е.В. Уровень аутоантител к дофаминовым и NMDA рецепторам у детей в зависимости от степени тяжести диабетического кетоацидоза // *Забайкальский медицинский вестник*. 2022. № 3. С. 18-26. DOI: 10.52485/19986173_2022_3_18.
10. Duca L.M., Wang B., Rewers M., Rewers A. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes predicts poor long-term glycemic control // *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40. Is. 9. P. 1249-1255. DOI: 10.1186/s13104-019-4186-3.
11. Lizzo L.M., Goyal A., Gupta V. Adult Diabetic Ketoacidosis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809558> (дата обращения: 23.09.2023).
12. Bedaso A., Oltaye Z., Geja E., Ayalew M. Diabetic ketoacidosis among adult patients with diabetes mellitus admitted to emergency unit of Hawassa university comprehensive specialized hospital // *BMC Res Notes*. 2019. Vol. 12. Is. 1. P. 137. DOI: 10.1186/s13104-019-4186-3 .
13. Dhatariya K.K., Glaser N.S., Codner E., Umpierrez G.E. Diabetic ketoacidosis // *Nat Rev Dis Primers*. 2020. Vol. 6. Is. 1. P. 40. DOI: 10.1038/s41572-020-0165-1.
14. Umpierrez G., Korytkowski M. Diabetic emergencies ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia // *Nat. Rev. Endocrinol*. 2016. Vol. 12. Is. 4. P. 222-32. DOI: 10.1038/nrendo.2016.15.
15. Fayfman M., Pasquel F.J., Umpierrez G.E. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State // *Med Clin North Am*. 2017. Vol. 101. Is. 3. P. 587-606. DOI:10.1016/j.mcna.2016.12.011.
16. Muneer M., Akbar I. Acute Metabolic Emergencies in Diabetes: DKA, HHS and EDKA // *Adv Exp Med Biol*. 2021. Is. 1307. P. 85-114. DOI: 10.1007/5584_2020_545.
17. El-Remessy A.B. Diabetic Ketoacidosis Management: Updates and Challenges for Specific Patient Population // *Endocrines*. 2022. Vol. 3. Is. 4. P. 801-812. DOI: 10.3390/endocrines3040066.

18. Магомедова К.Ш., Быков Ю.В., Батулин В.А. Диабетический кетоацидоз и когнитивные нарушения у детей и подростков // Бюллетень сибирской медицины. 2023. № 3. С. 132-140. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-3-132-140.
19. Быков Ю.В. Глутатионпероксидаза и супероксиддисмутаза как маркеры мозговой дисфункции при диабетическом кетоацидозе у подростков // Уральский медицинский журнал. 2023. № 4. С. 77-84. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-4-77-84.
20. Perilli G., Saraceni C., Daniels M.N., Ahmad A. Diabetic Ketoacidosis: A Review and Update // Current Emergency and Hospital Medicine Reports. 2013. Is. 1. P. 10-17.
21. Nyenwe E.A., Kitabchi A.E. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. Metabolism. 2016. Vol. 65. Is. 4. P. 507-521. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.007.
22. Foster D. W. Malonyl-CoA: the regulator of fatty acid synthesis and oxidation // J. Clin. Invest. 2012. Vol. 122. Is. 6. P. 1958-1959. DOI: 10.1172/jci63967.
23. Gosmanov A.R., Gosmanova E.O., Kitabchi A.E. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. In: Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279052> (дата обращения: 23.09.2023).
24. Масловская А.А. Механизм развития кетоза при сахарном диабете и голодании // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2012. № 3. С. 8-10.
25. Dhatariya K. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar crisis in adults // Medicine. 2018. Vol. 47. Is.1. P. 46-51. DOI: 10.1016/j.mpmed.2018.10.001.
26. Dhatariya K. Blood ketones: measurement, interpretation, limitations and utility in the management of diabetic ketoacidosis // Rev. Diabet. Stud. 2016. Vol. 13. Is. 4. P. 217-225. DOI: 10.1900/RDS.2016.13.217.
27. Hatting M., Tavares C. D. J., Sharabi K., Rines A. K., Puigserver P. Insulin regulation of gluconeogenesis // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2018. Vol. 1411. Is. 1. P. 21-35. DOI: 10.1111/nyas.13435.
28. Karslioglu French E., Donihi A.C., Korytkowski M.T. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients // BMJ. 2019. Vol. 365. Is. 1114. P. 11114. DOI: 10.1136/bmj.11114.
29. Palmer B.F., Clegg D.J. Electrolyte and acid-base disturbances in patients with diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. Is. 6. P. 548-559. DOI: 10.1056/NEJMra1503102.
30. Султанова Л.М. Проблемы диагностики и лечения диабетического кетоацидоза у детей и подростков // Вестник современной клинической медицины. 2016. Т. 9. № 2. С. 93-97. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(2).93-97.

31. Gosmanov A.R., Gosmanova E.O., Dillard-Cannon E. Management of adult diabetic ketoacidosis // *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014. Is. 7. P. 255–264. DOI: 10.2147/DMSO.S50516.
32. Patel M.P., Ahmed A., Gunapalan T., Hesselbacher S.E. Use of sodium bicarbonate and blood gas monitoring in diabetic ketoacidosis: A review // *World J Diabetes.* 2018. Vol. 9. Is. 11. P. 199-205. DOI: 10.4239/wjd.v9.i11.199.
33. Liamis G., Liberopoulos E., Barkas F., Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders // *World J. Clin Cases.* 2014. Vol. 16. Is. 10. P. 488-496. DOI: 10.12998/wjcc.v2.i10.488.
34. Li J., Huang M., Shen X. The association of oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in diabetic patients with hyperglycemic crisis // *J. Diabetes Complications* 2014. Vol. 28. Is. 5. P. 662-666. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.06.008.
35. Guilherme A., Henriques F., Bedard A. H., Czech M. P. Molecular pathways linking adipose innervation to insulin action in obesity and diabetes mellitus // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019. Vol. 15. Is. 4. P. 207-225. DOI: 10.1038/s41574-019-0165-y.
36. Glaser N., Little C., Lo W., Cohen M., Tancredi D., Wulff H., O'Donnell M. Treatment with the KCa3.1 inhibitor TRAM-34 during diabetic ketoacidosis reduces inflammatory changes in the brain // *Pediatr. Diabetes.* 2017. Vol. 18. Is. 5. P. 356-366. DOI: 10.1111/pedi.12396.
37. Yazıcı M.U., Ayar G., Savas-Erdeve S., Azapağası E., Neşelioğlu S., Erel Ö., Çetinkaya S. Role of Ischemia Modified Albumin Serum Levels as an Oxidative Stress Marker in Children with Diabetic Ketoacidosis // *Comb Chem High Throughput Screen.* 2019. Vol. 22. Is. 8. P. 577-581. DOI: 10.2174/1386207322666191008214919.
38. Li J., Shen X. Leptin concentration and oxidative stress in diabetic ketoacidosis // *Eur. J. Clin Invest.* 2018. Vol. 48. Is. 10. P. e13006. DOI: 10.1111/eci.13006.
39. Sehgal M., Batra M., Jha P., Sanchez O. Risk Factors and Laboratory Findings Associated With Diabetic Ketoacidosis in Hospitalized Pediatric Patients // *Cureus.* 2022. Vol. 14. Is. 5. P. e25410. DOI: 10.7759/cureus.25410.
40. Paoli A., Cerullo G. Investigating the Link between Ketogenic Diet, NAFLD, Mitochondria, and Oxidative Stress: A Narrative Review // *Antioxidants (Basel).* 2023. Vol. 12. Is. 5. P. 1065. DOI: 10.3390/antiox12051065.
41. Papachristoforou E., Lambadiari V., Maratou E., Makrilakis K. Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications // *J. Diabetes Res.* 2020. Is. 2020. P. 7489795. DOI: 10.1155/2020/7489795.