

Tip 2 diyabetli hastalarda asemptomatik ketonemi sıklığı

Mehmet UZUNLULU (*), Aytekin OĞUZ (**), Gülbahar VATANSEVER (***), Güneş ALKAYA (***), Sema ÇELEBİ (***), Selda ÇELİK (****)

ÖZET

Amaç: Günlük pratikte semptomatik ve/veya yüksek glisemili (kapiller glisemi düzeyi > 250 mg/dL) tüm diyabetli hastalarda kan keton düzeylerinin ölçülmesi gerektiği bildirilmektedir. Bununla birlikte tip 2 diyabetli hastalarda ketoneminin önemi hakkında az şey bilinmektedir. Bu çalışmada yüksek glisemili tip 2 diyabetli hastalarda asemptomatik ketonemi ve ketonüri sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya ardışık olarak alınan 441 tip 2 diyabetli hastanın (301 kadın, 140 erkek, ortalama yaş: 55.6±10.2 yıl, ortalama diyabet süresi: 6.98±6.74, ortalama A1c: 8.55±2.34) açlık kapiller kan glukozu (KKG) ve kapiller keton düzeyleri (beta-hidroksibütirat) ölçüldü, idrarda keton varlığı belirlendi. Hastalar KKG ≤250 mg/dL ve KKG >250 mg/dL olan 2 gruba ayrıldı. Gruplar ketonemi ve ketonüri sıklığına ve diğer klinik özelliklerine göre karşılaştırıldı. Kan keton düzeylerinin >0.5 mmol/L bulunması ketonemi için pozitif olarak kabul edildi.

Bulgular: Asemptomatik ketonemi ve ketonüri sıklığı sırasıyla % 1.8 ve % 3.4 idi. KKG >250 mg/dL olan grupta ketonemi, ketonüri sıklığı ve ortalama keton düzeyleri KKG ≤250 mg/dL olan gruba göre yüksek bulundu (sırasıyla % 5.7'ye karşılık % 0.6, p<0.01, % 10.4'e karşılık % 1.2, p<0.01 ve 0.22±0.24 mmol/L'ye karşılık 0.17±0.08 mmol/L, p<0.05). Ketonemi trigliserit (r=0.102, p=0.033) ve bel çevresi (r=0.096, p=0.043) ile pozitif korelasyon gösterdi.

Sonuç: Bu çalışmada yüksek glisemili tip 2 diyabetik hastaların asemptomatik dahi olsalar ketonemi için rutin tetkik edilmeleri gerektiği klinik olarak anlamlı bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Ketonemi, ketonüri, prevalans, tip 2 diyabet

SUMMARY

Prevalence of asymptomatic ketonemia in patients with type 2 diabetes

Aim: In ambulatory practice measurement of blood ketone bodies is indicated in all diabetic patients, especially in cases of symptomatic and/or unusual hyperglycemia (capillary blood glucose (CBG) > 250 mg/dl). However, little is known about ketonemia in type 2 diabetes. The aim of the present study was to assess prevalence of asymptomatic ketonemia and ketonuria in patients with hyperglycemic type 2 diabetic.

Material and Method: Fasting capillary blood glucose (CBG) and capillary ketone levels (beta-hydroxybutyrate) of 441 patients with Type 2 diabetes (female, 301; male 140; mean age, 55.6±10.2 years), who were consecutively enrolled in the study, were measured, and presence of ketone in urine was determined. Patients were divided into two groups; CBG ≤250 mg/dL and CBG >250 mg/dL. The prevalence of ketonemia and ketonuria and other clinical parameters were compared in two groups. A blood ketone level of >0.5 mmol/L was considered as positive ketonemia.

Results: Prevalence of asymptomatic ketonemia and ketonuria was 1.8 % and 3.4 %, respectively. In group with CBG >250 mg/dL, the prevalence of ketonemia and ketonuria and mean ketone levels were higher than in group with CBG ≤250 mg/dL (5.7 % vs. 0.6 %, p<0.01; 10.4 % vs. 1.2 %, p<0.01 and 0.22±0.24 mmol/L vs. 0.17±0.08 mmol/L, p<0.05, respectively). Ketonemia was positively correlated with triglyceride levels (r=0.102, p=0.033) and waist circumference (r=0.096, p=0.043).

Conclusion: Routine monitoring of ketonemia is clinically significant in type 2 diabetic patients with hyperglycemia, even if they are asymptomatic.

Key words: Ketonemia, ketonuria, prevalence, type 2 diabetes

Tip 2 diabetes mellitus patogenezinde insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu anahtar rol

oyun (1). Mutlak veya göreceli insülin eksikliğinin yanı sıra şiddetli insülin direnci durumlarının ketoz

Geliş tarihi: 15.10.2010

Kabul tarihi: 12.02.2011

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. İç Hastalıkları Kliniği, Doç. Dr.*; 2. İç Hastalıkları Kliniği, Prof. Dr.**; 2. İç Hastalıkları Kliniği, Hemşire***; 2. İç Hastalıkları Kliniği, Asist. Dr.****

oluşumu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (2,3). Keton ölçümü ketotik dekompanasyon riski olan tüm diyabetik vakalarda endikedir (4). Hiperglisemisi olan (Kapiller kan glukozu > 250 mg/dl) ve kapiller kan keton düzeyi 0.5 mmol/L'nin üzerinde bulunan diyabetik hastaların yakın takibinin gerektiği, kapiller kan keton düzeyleri 3 mmol/L'nin üzerinde bulunanların ise ketoasidotik dekompanasyon ihtimaline karşı hospitalize edilmeleri önerilmektedir (5). Ketoza meyilli olan kişilerde tanısal olarak idrarda keton testinin ketoasidozun erken tanı ve takibi için yeterli ve güvenilir olmadığı, beta-hidroksibütirik asidin ölçüldüğü kan keton testinin ketoasidoz tanı ve tedavisinin takibinde idrar keton testine göre tercih edilmesi gerektiği önerilmektedir (6). Tip 1 diyabetli hastalarda ketoneminin kötü glisemik kontrolün önemli bir göstergesi olduğu iyi bilinmekle birlikte tip 2 diyabetli hastalarda ketonemi varlığının önemi hakkında az şey bilinmektedir. Bu çalışmada, tip 2 diyabetli hastalarda kötü glisemik kontrolün bir göstergesi olarak ketonemi sıklığının yüksek bulunabileceği hipotezi test edilmiş ve bu amaçla ketoasidoz için riskli bir grup olarak değerlendirilen kan şekeri >250 mg/dl olan diyabetik hastalardaki ketonemi sıklığı, kan şekeri ≤250 mg/dl olan diyabetik hastalarla karşılaştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniğine başvuran tip 2 diyabetli hastalar ardışık olarak alındı. Tip 1 diyabeti olanlar, gebelik, açlık veya alkolik ketoz saptananlar ve son 3 ayda yaşam tarzında değişiklik (uzamış egzersiz, ketojenik diyet uygulanması vs.) yapılan olgular çalışmaya alınmadı. Çalışma için hastane etik kurul onayı (Tarih: 27.04.2009, Karar no:56/O1) ve hastaların bilgilendirilmiş oluru alındı. Çalışma süresince Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uyuldu.

Çalışma tasarımı: Çalışmaya alınma kriterlerini sağlayan olguların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri ve tedavi özellikleri değerlendirildi,

biyokimyasal tetkikleri kayıt edildi, açlık kapiller kan glukozu (KKG) ve keton düzeyleri (beta-hidroksibütirat) ölçüldü, idrarda keton varlığı belirlendi. Olgular KKG ≤ 250 mg/dl olan ve > 250 mg/dl olan 2 gruba ayrıldı. Gruplar ketonemi, ketonüri sıklığı ve diğer klinik özelliklerine göre karşılaştırıldı. Keton düzeylerinin klinik parametrelerle olan ilişkisini saptamak için korelasyon analizi yapıldı.

Antropometrik ve biyokimyasal ölçümler: Kan basıncı en az 10 dakikalık istirahat sonrası ve oturur pozisyonda, iki koldan uygun civalı tansiyon aleti ile korotkoff Faz I ve Faz V sesleri baz alınarak ölçüldü. Kan basıncı yüksek olan koldan en az 3 dk. sonra ikinci ölçüm yapılarak kaydedildi. İki ölçümde elde edilen sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları alındı. Bel çevresi hasta ayakta iken, spina iliaca anterior superior ve alt kosta arasından geçen düzlemde belin en dar yerinden ve hafif ekspiryum yaptırılarak ölçüldü. On iki saat açlık sonrası alınan venöz kan örneklerinden total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri enzimatik, HbA1c HPLC (high performance liquid chromatography) yöntemi ile ölçüldü. Açlık kapiller kan glukozu ve keton düzeyleri (beta-hidroksibütirat) Optium Xceed (Abbott Diabetes Care) cihazı ile ölçüldü. Keton düzeylerinin >0.5 mmol/L bulunması ketonemi için pozitif olarak kabul edildi (7). İdrarda keton varlığı LAB sribi kullanarak LABUMAT cihazında otomatik olarak belirlendi.

İstatistik: NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 441 tip 2 diyabetli hasta (301 kadın, 140 erkek, ortalama yaş: 55.6±10.2 yıl, ortalama diyabet süresi: 6.98±6.74, ortalama HbA1c: 8.55±2.34) alındı. KKG ≤250 mg/dL olan grup 335 (229 kadın, 106 erkek), KKG >250 mg/dL olan grup 106 (72 kadın, 34 erkek) olgudan oluştu. Grupların yaş ve cinsiyet özellikleri benzerdi. KKG > 250 mg/dL olan grupta sigara (p<0.05), ortalama diyabet süresi (p<0.01), sadece insülin (p<0.01) veya insülin + oral antidiyabetik ilaç kullananların sıklığı (p<0.01) KKG ≤ 250 mg/dL

olan gruba göre yüksek, sadece diyet uygulayanların (p<0.01) ve HbA1c < % 7 olanların sıklığı (p<0.01) ise düşük bulundu (Tablo 1).

Grupların antropometrik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 2’de verilmiştir. Asemptomatik ketonemi ve ketonüri sıklığı sırasıyla % 1.8 ve % 3.4 idi. KKG > 250 mg/dL olan grupta ketonemi, ketonüri sıklığı ve ortalama keton düzeyleri KKG ≤ 250 mg/dL olan gruba göre yüksek bulundu (sırasıyla % 5.7’ye karşılık % 0.6, p<0.01, % 10.4’e karşılık % 1.2, p<0.01 ve 0.22±0.24 mmol/L’ye karşılık 0.17±0.08 mmol/L, p<0.05). Kan keton

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri.

| | Toplam (n=441) | KKG ≤ 250 mg/dl (n=335) | KKG > 250 mg/dl (n=106) | p |
|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|
| Yaş (yıl) | 55.55±10.23 | 55.56±10.37 | 55.51±9.82 | 0.962 |
| Kadın (n,%) | 301 (68.3) | 229 (68.4) | 72 (67.9) | 0.933 |
| Erkek (n,%) | 140 (31.7) | 106 (31.6) | 34 (32.1) | |
| Sigara (n,%) | 67 (15.2) | 44 (13.1) | 23 (21.7) | 0,032 |
| Alkol (n,%) | 22 (5.0) | 15 (4.5) | 7 (6.6) | 0.381 |
| Diyabet süresi (yıl) | 6.98±6.74 | 6.57±6.77 | 8.27±6.50 | 0.003 |
| İlk tespit diyabet (n,%) | 30 (6.8) | 22 (6.6) | 8 (7.5) | 0.727 |
| Hipertansiyon (n,%) | 252 (57.1) | 190 (56.7) | 62 (58.5) | 0.748 |
| Koroner arter hastalığı (n,%) | 83 (18.8) | 62 (18.5) | 21 (19.8) | 0.765 |
| Diyet (n,%) | 256 (58.0) | 206 (61.5) | 50 (47.2) | 0.009 |
| OAD kullanan (n,%) | 303 (68.7) | 238 (71.0) | 65 (61.3) | 0.060 |
| İnsülin kullanan (n,%) | 165 (37.4) | 107 (31.9) | 58 (54.7) | 0.001 |
| OAD+insülin kullanan (n,%) | 82 (18.6) | 51 (15.2) | 31 (29.2) | 0.001 |
| Hiç tedavi almayan (n,%) | 54 (12.2) | 40 (11.9) | 14 (13.2) | 0.729 |
| HbA1c < 7 (n,%) | 145 (32.9) | 145 (43.3) | 0 (0) | 0.001 |

KKG: kapiller kan glukozu, OAD: oral antidiyabetik

Tablo 2. Grupların antropometrik ve biyokimyasal özellikleri.

| | Toplam (n=441) | KKG ≤ 250 mg/dl (n=335) | KKG > 250 mg/dl (n=106) | p |
|--------------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|
| Bel çevresi (cm) | 98.03±11.49 | 97.47±11.11 | 99.82±12.50 | 0.067 |
| Kadın | 97.90±11.97 | 96.87±11.47 | 101.18±12.99 | 0.008 |
| Erkek | 98.32±10.42 | 98.76±10.22 | 96.94±11.05 | 0.377 |
| SKB (mmHg) | 141.23±21.67 | 141.46±21.82 | 140.50±21.27 | 0.692 |
| DKB (mmHg) | 80.59±11.78 | 80.96±11.90 | 79.45±11.38 | 0.251 |
| KKG (mg/dl) | 191.14±90.57 | 148.58±41.26 | 325.63±70.13 | 0.001 |
| HbA1c (%) | 8.55±2.34 | 7.67±1.73 | 11.34±1.74 | 0.001 |
| Kapiller keton düzeyi (mmol/L) | 0.18±0.18 | 0.17±0.08 | 0.22±0.24 | 0.029 |
| Ketonemi sıklığı (n,%) | 8 (1.8) | 2 (0.6) | 6 (5.7) | 0.001 |
| Ketonüri sıklığı (n,%) | 15 (3.4) | 4 (1.2) | 11 (10.4) | 0.001 |
| Total-K (mg/dl) | 207.87±47.32 | 204.15±43.48 | 219.60±56.45 | 0.001 |
| Trigliserit (mg/dl) | 207.49±130.65 | 192.18±117.34 | 255.88±156.91 | 0.001 |
| HDL-K (mg/dl) | 46.60±11.24 | 47.00±11.09 | 45.36±11.65 | 0.190 |
| LDL-K (mg/dl) | 133.20±35.20 | 130.94±35.02 | 140.35±34.97 | 0.016 |

KKG: kapiller kan glukozu, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, K: kolesterol

düzeyleri % 88.7 olguda 0.0 ve 0.2 mmol/L arasında (KKG > 250 mg/dl olan grupta % 84.9, KKG ≤ 250 mg/dL olan grupta % 89.9), % 9.5 olguda 0.3 ve 0.5 mmol/L arasında (KKG > 250 mg/dl olan grupta % 9.4, KKG ≤ 250 mg/dL olan grupta % 9.6) bulundu. KKG > 250 mg/dl olan grupta ketonemi saptanan olgulardaki (n=6) keton düzeyi aralığı 0.8 ve 2.8 mmol/L arasında, KKG ≤ 250 mg/dL olan grupta ise 0.6 ve 0.7 mmol/L arasında değişmekte idi. KKG > 250 mg/dl olan grupta ketonemi saptanan 6 olgunun 3'ünde diyabet tanısı yeni idi, KKG ≤ 250 mg/dL olan grupta ketonemi saptanan 2 olgunun ise bilinen diyabeti vardı.

KKG > 250 mg/dL olan grupta HbA1c (p<0.01), total kolesterol (p<0.05), trigliserit (p<0.01) ve LDL kolesterol (p<0.05) düzeyleri KKG ≤250 mg/dL olan gruba göre yüksek bulundu. Ketonemi trigliserit (r=0,102, p=0.033) ve bel çevresi (r=0,096, p=0.043) ile pozitif korelasyon gösterdi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada kötü glisemik kontrolü olan tip 2 diyabetli hastalarda asemptomatik ketonemi sıklığının yüksek bulunduğu görülmüştür.

Kan keton düzeyi belirlenmesinin özellikle tip 1 diyabetli hastalarda diyabetik ketoasidozun erken tespitinde ve tedavisinin takibinde yararlı olduğu bilinmekte ve kan keton düzeyleri insülin eksikliğinin derecesinin bir metabolik göstergesi olarak değerlendirilmektedir (8-10). Tip 1 diyabetiklerde asemptomatik dahi olsalar ketoz varlığının hiperglisemiyle birlikte uygun monitörizasyon ve terapötik kontrol için göz önüne alınması gereken önemli bir parametre olduğu bildirilmektedir (11). Tip 2 diyabetli hastalarda ise kötü glisemik kontrolün bir göstergesi olarak ketonemi varlığının önemi hakkında az şey bilinmektedir. Bir çalışmada Harano Y ve ark. sülfonilüre veya diyet ile tedavi edilen tip 2 diyabetli hastalarda öğün öncesi 3-hidroksibütirat düzeylerinin yüksek olduğunu, öğün sonrası düşüş gösterdiğini ve açlık keton

düzeylerinin insülin tedavisi ile diyet veya sülfonilüre tedavisine göre daha iyi normalize olduğunu gözlemişlerdir (12). Bizim çalışmamızda kan glukozu 250 mg/dl'nin üzerinde olan kötü glisemik kontrollü tip 2 diyabetli hastalarda keton düzeylerinin ve ketonemi sıklığının kan şekeri 250 mg/dl'nin altında olanlara göre daha yüksek bulunması bu hastalardaki artmış insülin ihtiyacının bir sonucu olabilir. Tip 1 diyabetin ilk tanısında ketoasidozla gelmesi seyrek karşılaşılmayan bir bulgudur. Bizim olgularımızda ketonemi saptanan hastaların yarısının yeni tespit tip 2 diyabet olması oldukça ilginç bir bulgudur. Bu durum hiperglisemiyi ve metabolik bozulmayı agra ve eden veya eşlik eden bir hastalıkla ilişkili olabilir. Ancak ketonemisi olan ve olmayan hastalarımız arasında ek hastalıklar veya predispozan faktörler açısından bir fark yoktu. Henüz tedavi başlanmamış tip 2 diyabette insülin direncinin zirve düzeylerde olması nedeniyle lipotoksitenin önemli bir rol oynadığı öte yandan glukotoksitenin nedeniyle de relatif insülin eksikliğinin muhtemelen maksimum düzeyde olmasının da ketonemi gelişmesinde bir etken olduğu düşünülebilir. Tabii burada tip 2 diyabet tanısında bir hata olup olmadığı da akla gelebilir. Özellikle yavaş başlangıçlı bir tip 1 diyabetin (LADA) tip 2 diyabet gibi prezente olma olasılığı göz ardı edilemez. Hastalarımızda otoantikörlerin negatif olması kısmen de olsa bu olasılığı dışlamamızı sağlamaktadır. Yüksek glisemili grupta ketonemi saptanan olguların (6 olgu) yarısında tip 2 diyabet tanısının yeni konmuş olması ve diğer olgularda ise kullanmakta oldukları insülin dozlarının yetersiz olmasının da bu sonuçlar üzerinde etkisi olabilir.

Tip 2 diyabetiklerde lipoliz ve keton metabolizmasının regülasyonunda insülin direncinin rolü olduğu ve insülin direncinin çok yüksek bulunduğu durumlarda ketogenezin baskılanmadığı bilinmektedir (13,14). Tip 2 diyabette insülin üretimi olmasına karşın hedef organ insülin direnci nedeniyle vücudun gereksinimini karşılamada yetersiz kalmakta ancak ketogenez baskılamada yeterli olmaktadır. Şayet tip 2 diyabetiklerde diyabetik

ketoasidoz oluşursa bu "ketosis-prone type 2 diabetes" olarak tanımlanmaktadır. Bu fenomenin çok yüksek glukoz düzeylerinin glukotoksisite yoluyla pankreastan insülin salınımı suprese etmesi sonucu ketogenezi baskılayacak insülin düzeylerinin yetersiz kalması ile oluştuğu düşünülmektedir (15). Öte yandan "ketosis-prone type 2 diabetes" fenomeninin obezitesi olan diyabetiklerde ve metabolik sendromlu hastalarda daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (16-18). Bizim çalışmamızda ketoneminin insülin direnci ile ilişkili olduğu iyi bilinen bel çevresi ve trigliserit düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermesi ve ketonemi saptanan olguların Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (ATP III) kriterlerine göre % 62.5'inde trigliserit yüksekliği ve % 100'ünde abdominal obezite saptanmış olması insülin direncinin ketotik süreçte bir rolünün olabileceği bilgisini desteklemektedir (19).

Kanda keton ölçümünün ketoasidoz tanısında idrarda keton ölçümüne göre daha fazla sensitivite ve spesifisite gösterdiği bilinmektedir (20,21). Öte yandan sülfhidril grubu içeren anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, N-Asetilsistein ve penisilamin gibi ilaçların varlığında idrarda keton ölçümlerinin yalancı pozitif sonuç verebileceği gösterilmiştir (22). Bizim çalışmamızda ketonürisi olan toplam 15 olgunun 7'sinde ketonemi (KKG<250 olan grupta 4 olgunun 1'nde, KKG>250 olan grupta 11 olgunun 6'sında) saptanmıştır. Toplam 8 hastadaki bu yalancı pozitif ketonüri varlığı kanda keton düzeyi belirlenmesinin ketoz tanısında ketonüri belirlenmesine göre daha değerli olduğu bilgisini desteklemektedir. Çalışmamızdaki yalancı pozitif ketonüri varlığının bu hastalardaki hipertansiyon için sülfhidril grubu ACE inhibitörlerinin sık kullanılması ile bir ilişkisi olabilir.

Bu çalışmanın zayıf yönü; pankreatik insülin sekresyonunun belirlenmesi bakımından C-peptid düzeylerinin belirlenmemiş ve insülin düzeylerinin ölçülmemiş olması nedeniyle insülin direncinin değerlendirilmemiş olmasıdır. Ancak yüksek glisemi düzeylerinde zaten homeostasis model assess-

ment of insulin resistance (HOMA-IR) ile belirlenen insülin direnci değerlendirmesinin güvenilir olmadığı bilindiğinden bunun sonuçlarımız üzerinde fazla bir etkisinin olmadığı söylenebilir.

Sonuç olarak yüksek glisemisi olan tip 2 diyabetli hastaların asemptomatik dahi olsalar ketonemi açısından tetkik edilmeleri ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde bu parametrenin de göz önüne alınması doğru bir klinik yaklaşım gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

- 1. Lorenzo C, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, et al.** Insulin resistance, beta-cell dysfunction, and conversion to type 2 diabetes in a multiethnic population: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2010;33:67-72.
<http://dx.doi.org/10.2337/dc09-1115>
PMid:19808919 PMCID:2797988
- 2. Magee MF, Bhatt BA.** Management of decompensated diabetes. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Crit Care Clin* 2001;17:75-106.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0704\(05\)70153-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0704(05)70153-6)
- 3. Singh BM, Krentz AJ, Natrass M.** Insulin resistance in the regulation of lipolysis and ketone body metabolism in non-insulin dependent diabetes is apparent at very low insulin concentrations. *Diabetes Res Clin Pract* 1993;20:55-62.
[http://dx.doi.org/10.1016/0168-8227\(93\)90023-X](http://dx.doi.org/10.1016/0168-8227(93)90023-X)
- 4. Charbonnel B, Boivineau C, Chopinet P, et al.** Blood glucose selfmonitoring in diabetes. Recommendations of ALFEDIAM (French Language Association for the Study of Diabetes and Metabolic Diseases). *Diabetes Metab* 1995;21:285-289.
- 5. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al.** American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 2004;(27 Suppl 1):94-102.
- 6. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, et al.** Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1761-1773.
<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.7.1761>
PMid:15220264
- 7. Guerci B, Tubiana-Rufi N, Bauduceau B, et al.** Advantages to using capillary blood beta-hydroxybutyrate determination for the detection and treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab* 2005;31:401-406.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636\(07\)70211-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636(07)70211-2)
- 8. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al.** Hyperglycemic crises in adult patient with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1335-1343.
<http://dx.doi.org/10.2337/dc09-9032>
PMid:19564476 PMCID:2699725
- 9. Laffel L.** Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:412-426.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-7560\(199911/12\)15:6<412::AID-DMRR72>3.0.CO;2-8](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1520-7560(199911/12)15:6<412::AID-DMRR72>3.0.CO;2-8)

- 10. Meas T, Taboulet P, Sobngwi E, et al.** Is capillary ketone determination useful in clinical practice? In which circumstances? *Diabetes Metab* 2005;31:299-303.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636\(07\)70198-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636(07)70198-2)
- 11. Mesa J, Salcedo D, Calle Hde L, et al.** Detection of ketonemia and its relationship with hyperglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;72:292-297.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2005.10.008>
PMid:16297489
- 12. Harano Y, Kosugi K, Hyosu T, et al.** Ketone bodies as markers for type 1 (insulin dependent) diabetes and their value in the monitoring of diabetic control. *Diabetologia* 1984;26:343-348.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF00266034>
PMid:6376243
- 13. Singh BM, Krentz AJ, Natrass M.** Insulin resistance in the regulation of lipolysis and ketone body metabolism in non-insulin dependent diabetes is apparent at very low insulin concentrations. *Diabetes Res Clin Pract* 1993;20:55-62.
[http://dx.doi.org/10.1016/0168-8227\(93\)90023-X](http://dx.doi.org/10.1016/0168-8227(93)90023-X)
- 14. Soeters MR, Sauerwein HP, Faas L, et al.** Effects of insulin on ketogenesis following fasting in lean and obese men. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:1326-1331.
- 15. Kitabchi AE.** Ketosis-prone diabetes--a new subgroup of patients with atypical type 1 and type 2 diabetes? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5087-5089.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031656>
- 16. Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, et al.** Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: clinical pathophysiology and natural history of beta-cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes* 2004;53:645-653.
<http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.53.3.645>
PMid:14988248
- 17. Ramos-Román MA, Piñero-Piloña A, Adams-Huet B, et al.** Comparison of type 1, type 2, and atypical ketosis-prone diabetes at 4 years of diabetes duration. *J Diabetes Complications* 2006;20:137-144.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2006.01.005>
PMid:16632232
- 18. Otiniano ME, Balasubramanyam A, Maldonado M.** Presence of the metabolic syndrome distinguishes patients with ketosis-prone diabetes who have a Type 2 diabetic phenotype. *J Diabetes Complications* 2005;19:313-318.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.03.001>
PMid:16260347
- 19. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al.** American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>
PMid:16157765
- 20. Guerci B, Benichou M, Floriot M, et al.** Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:1137-1141.
<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.4.1137>
PMid:12663586
- 21. Taboulet P, Haas L, Porcher R, et al.** Urinary acetoacetate or capillary beta-hydroxybutyrate for the diagnosis of ketoacidosis in the Emergency Department setting. *Eur J Emerg Med* 11:251-258, 2004
<http://dx.doi.org/10.1097/00063110-200410000-00003>
PMid:15359197
- 22. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, et al.** American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S91-93.