

케톤뇨의 임상적 유용성의 평가

Evaluation of the Clinical Significance of Ketonuria

정혜원¹ · 박일규²Hae-Won Jung, M.D.¹, Ille-Kyu Park, M.D.²한양대학교병원 진단검사의학과¹, 한양대학교 구리병원 진단검사의학과²Department of Laboratory Medicine¹, Hanyang University Hospital, Seoul; Department of Laboratory Medicine², Hanyang University Kuri Hospital, Guri, Korea

Background: Urine ketone test is commonly used to screen for diabetic ketoacidosis (DKA). Ketonuria also develops in patients with disease conditions other than DKA. However, the prevalence of DKA in patients with ketonuria is not known. We investigated the prevalence of ketonuria and characteristics of patients with ketonuria and estimated the prevalence of DKA among them to study the clinical significance of ketonuria as an indicator of DKA.

Methods: We studied 1,314 adult and 1,027 pediatric patients who underwent urinalysis. The prevalence of ketonuria in the different groups of patients, classified according to the types of their visits to the institution, was investigated, and the relationships between ketonuria and albuminuria, glycosuria, and bilirubinuria were evaluated.

Results: The overall prevalence of ketonuria was 9.1%. The prevalences of ketonuria in adult and pediatric patients were 4.3% and 15.2%, respectively. The prevalences of ketonuria were the highest in the adult (9.7%) and pediatric (28%) patients in the group that had visited the emergency department. Among patients with ketonuria, 7% adult and 3.8% pediatric patients showed glycosuria.

Conclusions: This study showed that the prevalence of DKA in patients with ketonuria, defined as the simultaneous presence of ketone bodies and glucose in urine, was only 7%. Therefore, we concluded that ketonuria might be clinically significant as an indicator of acute or severe disease status rather than of DKA.

Key Words: Ketonuria, Urine ketone, Diabetic ketoacidosis

서론

케톤체는 조직세포의 주 에너지원인 포도당의 사용이 불가능할 때 지방산으로부터 생성되는 대사산물이다. 간에서 생산되는 케톤체는 포도당 결핍 시 지방산을 직접 에너지원으로 사용할 수 없는 뇌에서 대체 에너지원으로 사용된다[1, 2]. 케톤체는 혈중에서

정상적으로 소량 존재하며 요에서는 발견되지 않지만, 케톤체의 생산과 제거가 균형을 이루지 못하면 케톤혈증이 초래되고 소변에서도 발견된다.

현재 요케톤검사는 주로 당뇨병케톤산증(diabetic ketoacidosis; DKA) 환자의 조기선별을 위한 검사로 쓰인다[3, 4]. 그러나 요케톤은 당뇨병케톤산증 이외에 알코올성케톤산증[5, 6], 살리실산중독[7], 급성췌장염[8], 글리코젠축적증[9], 소아에서 구토와 설사를 동반하는 열성질환[10]이나 간[11] 또는 신장질환[12] 등 여러 질환에서 양성이며 임신[13]이나 심한 운동[14], 저탄수화물식이[15], 금식[16-18], 마취 후 상태[19] 등 다양한 생리적 상태에서도 양성을 보이는 것으로 보고되고 있다. 이처럼 케톤뇨가 발견되는 다양한 질병이나 임상상태가 보고되고 있어 전체 케톤뇨 환자 중 당뇨병케톤산증이 차지하는 비율은 낮을 것으로 예상되나 실제 조사된 바는 없다. 요케톤검사에 관한 기존의 연구들은 단순 당뇨병과 당뇨병케톤산증을 구별할 때의 유용성과[10, 20-23] 당뇨병케톤산증 이외의 요케톤 양성을 보인 질환에 관한 단발적인 증례 보고들이 대부분이었다[7-9, 11, 15, 17].

Corresponding author: Ille-Kyu Park, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Hanyang University Kuri Hospital, 249-1 Gyomun-dong, Guri 471-701, Korea
Tel: +82-31-560-2573, Fax: +82-31-560-2585, E-mail: ikpark@hanyang.ac.kr

Received: March 28, 2011

Revision received: September 19, 2011

Accepted: September 19, 2011

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2012, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

본 연구에서 저자들은 3차 병원에서 실시한 요검사 중 요케톤검사의 재원 형태별 양성률을 조사하여 케톤뇨를 보이는 환자의 질환 특성을 파악하여 보았다. 또한, 함께 시행한 요검사 항목과 상관성을 조사하여 케톤 양성을 보이는 환자 중 요당 양성을 기준으로 당뇨병케톤산증이 의심되는 환자가 전체 재원 환자 중 차지하는 비율을 파악해 보았고 이를 통해 요케톤검사의 임상적 의미를 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

2010년 10월 중 6일간 본원을 방문한 성인 환자와 9월부터 11월 까지 방문한 소아환자 중 요시험지붕 검사를 시행한 모든 환자를 대상으로 하였다. 성인환자는 총 1,314명이었고 이중 남자가 544명, 여자가 770명이었으며 나이는 51.8 ± 15.8 세였다. 총 소아환자는 1,027명으로 그 중 남자가 550명, 여자가 477명이었으며 나이는 6.5 ± 4.4 세였다. 요화학검사는 Multistix 10 SG 요시험지붕(Siemens, Germany)을 이용해 시행하였다. 요시험지붕검사는 Aution Max Ax-4030 (Arkray, Japan)을 이용하였고 검사시약은 개봉 후 1일 내에 모두 소모되었다. 모든 요검사는 동일한 장소에서 시행하였다. 재원 형태에 따른 케톤뇨증의 빈도를 보기 위해 성인은 응급실, 건강검진, 외래, 입원의 4군의 재원 형태로 소아는 응급실, 외래, 입원의 3군의 재원 형태로 분류하였다. 요케톤검사와 요단백, 요당, 그리고 요빌리루빈 검사와의 관계를 비교하였으며, 재원 형태 별 요케톤 양성률 비교 및 요케톤 양성률과 다른 요검사와의 상관성 비교를 위해 카이 제곱 검정 및 다중 비교를 시행했다. 3군 이상의 카이 제곱 검정에서는 자유도를 군수-1로 증가시켜 검정했으며 이어지는 다중비교에서도 같은 자유도를 사용하였다.

결 과

본원에 내원한 총 2,341명의 성인 또는 소아 환자 중 213명(9.1%)이 요케톤 양성을 보였다. 성인에서는 총 1,314명의 환자 중 57명

(4.3%)이 요케톤 양성소견을 보였으며 건강검진 대상자를 제외한 환자 1,185명 중에서는 50명(4.2%)이 요케톤 양성을 보였다. 건강검진 대상자 129명 중 7명(5.4%), 응급실환자 144명 중 14명(9.7%), 외래환자 858명 중 27명(3.1%), 입원환자 183명 중 9명(4.9%)이 요케톤 양성 소견을 보여 응급실환자에서 요케톤 양성률이 가장 높았다(Table 1).

성인환자의 네 군 전체 카이제곱 검정 결과 P 값은 <0.01 로 통계적으로 유의하였고 재원 형태 간 다중 비교에서 P 값은 응급실과 외래, 응급실과 입원, 응급실과 건강검진 간 비교에서 각각 <0.01 , <0.05 , <0.01 로 응급실 환자군은 모든 재원 형태와의 비교에서 통계적으로 유의하게 높은 요케톤 양성률을 보였다. 반면 외래와 건강검진, 외래와 입원, 입원과 건강검진 간 비교에서는 P 값은 각각 0.10, 0.38, 0.80으로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

소아환자에게서의 요케톤검사 결과 총 1,027명의 환자 중 156명(15.2%)이 양성 소견을 보여 성인 환자군(4.4%)에서 보다 높은 케톤뇨의 빈도를 보였다. 소아 환자들은 응급실 환자 189명 중 53명(28%), 외래 환자 372명 중 23명(6.2%), 입원 환자 466명 중 80명(17.2%)이 케톤뇨 소견을 보여 성인에서와 같이 응급실 환자 군에서 가장 높은 양성률을 보였다(Table 2). 소아환자의 세 군 전체 카이제곱 검정 결과 P 값은 <0.01 로 통계적으로 유의하였고 재원 형태 간 다중 비교에서 P 값은 모두 <0.01 로 각각의 재원 형태는 서로 유의한 요케톤 양성률의 차이를 보였다.

총 57명의 성인 요케톤 양성 환자들 중 요단백, 요빌리루빈, 요당 양성인 환자들은 각각 8명(14.0%), 17명(29.8%), 4명(7.0%)이었고 이 중 요빌리루빈만이 요 케톤 음성군보다 양성군에서 통계적으로 유의하게 높은 양성률을 보였다(Table 3). 반면 156명의 요케톤 양성 소아환자들 중 요단백, 요빌리루빈, 요당 양성 환자는 각각 9명(5.8%), 15명(10.6%), 6명(3.8%)이었고 요당과 요빌리루빈이 요케톤 음성군보다 요케톤 양성군에서 통계적으로 유의하게 높은 양성률을 보였다(Table 4).

고 찰

성인에서 재원 상태별로 환자들의 요케톤 검사 결과를 살펴본

Table 1. Ketonuria in adult patients classified according to the types of their visits to the hospital

Urine ketone test	ED (%)	OP (%)	IP (%)	Total excluding C/U (%)	C/U (Adult) (%)	Total including C/U (%)
Positive	14 (9.7)	27 (3.1)	9 (4.9)	50 (4.2)	7 (5.4)	57 (4.3)
Negative	130 (90.3)	831 (96.9)	174 (95.1)	1135 (95.8)	122 (94.6)	1257 (95.7)
Total	144 (100)	858 (100)	183 (100)	1185 (100)	129 (100)	1314 (100)

Chi-square test between the 4 groups ($P < 0.01$).

Abbreviations: ED, emergency department; OP, outpatient; IP, inpatient; C/U, check-up.

Table 2. Ketonuria in pediatric patients classified according to the types of their visit to the hospital

Urine ketone test	ED (%)	OP (%)	IP (%)	Total (%)
Positive	53 (28)	23 (6.2)	80 (17.2)	156 (15.2)
Negative	136 (72)	349 (93.8)	386 (82.8)	871 (84.8)
Total	189 (100)	372 (100)	466 (100)	1,027 (100)

Chi-square test between the 3 groups ($P < 0.01$).

Abbreviations: ED, emergency department; OP, outpatient; IP, inpatient.

Table 3. Association between ketonuria and albuminuria, glycosuria, and bilirubinuria in 1,314 adult patients

		Urine ketone test (%)		P value of chi square test
		Positive	Negative	
Albumin (N=1,314)	Positive	8 (14.0)	109 (8.7)	0.164
	Negative	49 (86.0)	1,148 (91.3)	
Glucose (N=1,314)	Positive	4 (7.0)	77 (6.1)	0.784
	Negative	53 (93.0)	1,180 (93.9)	
Bilirubin (N=1,314)	Positive	17 (29.8)	37 (2.9)	<0.01
	Negative	40 (70.2)	1,220 (97.1)	
Total		57 (100)	1,257 (100)	

결과 응급실 환자의 요케톤 양성률은 9.7%로 다른 재원형태에 비하여 월등히 높았다. 본 연구에서 응급실 환자를 급성 병적상태의 환자로, 그리고 입원환자를 중증질환에 해당하는 환자로 추측 및 분류하였는데 이는 재원 형태의 특성상 응급실 환자들은 급성 병적 증상을 호소하고 입원 환자들은 증상이 가볍고 통원 치료가 가능한 외래 환자들보다 중증질환자에 해당한다고 생각되기 때문이다. 따라서 저자는 응급실 환자의 요케톤 양성률이 월등히 높은 것을 미루어 요케톤검사 결과가 환자의 급성 병적상태에서의 대사 변화와 연관이 있다고 추측하였다.

또한, 검사를 위한 잠시의 금식으로도 요케톤이 검출된다는 보고가 있어[23] 질병에 의한 영향을 비교적 적게 받으며 검사를 위해 8-12시간의 금식이 요구되는 건강 검진 환자의 결과를 관찰한 결과 5.4%에서 케톤뇨가 관찰되어 기저 질환이 없는 건강인에서도 금식에 의해 케톤뇨가 나타남을 알 수 있었다.

다른 요화학 검사 결과와 케톤뇨 검사를 비교한 결과, 요케톤 양성 성인환자에서 요빌리루빈 양성소견을 보인 경우가 29.8% ($P<0.01$)로 요케톤은 폐쇄성 간담도질환 등 직접 빌리루빈이 증가하는 환자 상태와 자주 동반된 것으로 추측되었다.

당뇨병케톤산증은 혈당이 250 mg/dL 이상이며 혈중 산도가 7.3 이하이고 케톤혈증이 동반될 때로 정의할 수 있다. 그러나 저자는 소변에서 케톤과 당이 동시에 발견되는 상태를 당뇨병케톤산증 의심소견으로 판단하였다. 요당은 혈중 산도, 혈당, 혈중케톤처럼 당뇨병케톤산증을 진단하는데 필수적인 검사소견이 아니며[23] 수 시간 전의 혈당을 반영하며 혈당과의 상관관계가 뚜렷하지 않고 혈당이 약 180 mg/dL 이상이 되지 않으면 소변에서 검출되지 않는다는 제한점이 있다[24, 25]. 그러나, 요당은 당뇨병이나 그 합병증을 진단하고 추적 및 관찰하는데 널리 쓰이는 지표 중 하나이며 요케톤과 함께 발견되면 당뇨병케톤산증을 의심할 수 있는데[4, 26, 27] 그 이유는 DKA 환자는 심한 고혈당을 동반하므로 대부분 요당이 검출되며[28] DKA가 아닌 케톤 중에서는 요당이 케톤뇨와 동시에 발견되는 경우는 매우 드물기 때문이다[29]. 성인에서 케톤

Table 4. Association between ketonuria and albuminuria, glycosuria, and bilirubinuria in 1,027 pediatric patients

		Urine ketone test (%)		P value of chi square test
		Positive	Negative	
Albumin (N=1,027)	Positive	9 (5.8)	32 (3.7)	0.22
	Negative	147 (94.2)	839 (96.3)	
Glucose (N=1,027)	Positive	6 (3.8)	9 (1.0)	<0.01
	Negative	150 (96.2)	862 (99.0)	
Bilirubin (N=854)	Positive	15 (10.6)	14 (2.0)	<0.01
	Negative	126 (89.4)	699 (98.0)	

양성 환자 중 요당 양성을 보인 DKA 의심 환자는 4명(7%)뿐이었고 케톤 양성 환자군과 케톤 음성 환자군간의 요당 양성률이 유의한 차이를 보이지 않아 성인에서의 케톤뇨 소견은 당뇨병케톤산증보다는 다른 원인에 의한 것이 더 많을 것으로 예상하였다.

소아 환자의 요케톤 양성률은 15.2%로 성인환자에 비해 월등히 높은 것으로 조사되었다. 이미 알려진 바와 같이 간에서의 글리코겐 저장량이 성인보다 낮고 성인보다 상대적으로 큰 중추신경계를 유지하므로 포도당 결핍 시 에너지를 뇌에 공급하기 위해 지방으로부터의 케톤 생산이 성인보다 높아 생리적으로 케톤 중에 더욱 취약한 것이 그 이유 중 하나로 생각된다[1]. 소아환자군에서도 재원 상태별 요케톤 양성률의 차이는 뚜렷했다. 소아환자에서는 응급실 환자군에서 양성률이 가장 높았고 입원환자의 양성률은 외래환자보다 현저히 높았다. 따라서 소아에서는 급성 상태뿐만 아니라 중증 병적상태로 인한 대사변화에 의한 케톤뇨도 흔한 것으로 생각되었다. 또한, 요케톤 양성 소아 환자에서 요당 양성률은 3.8%로 성인의 7%와 마찬가지로 낮아 전체 요케톤 양성 소견은 DKA보다는 다른 원인에 의한을 파악할 수 있었다.

본 연구는 환자의 질환의 급성, 중증도, 금식 정도를 구체적으로 조사하지 않고 재원형태에 따라 추측하였다. 또한, 당뇨병케톤산증의 진단기준인 혈액 산도검사, 혈중 케톤과 혈당검사 없이 요케톤과 요당만으로 당뇨병케톤산증 여부를 판단하고 그 빈도를 추측한 제한점이 있다. 또한 제한적으로 요케톤과 요당이 동시에 양성인 환자들의 당뇨병케톤산증 여부만 조사하였다. 그러나 내원한 전체 환자를 대상으로 요케톤 양성률을 조사하는 방법을 선택함으로써 기존의 연구와는 다른 다음과 같은 결과를 얻었다. 첫째, 내원한 환자의 전체 요케톤 양성률은 약 9%이었다. 둘째, 요케톤 양성 환자 중 당뇨병케톤산증으로 추측되는 환자의 빈도는 성인과 소아 모두에서 매우 낮았다. 셋째, 성인에서 요케톤은 질환의 급성 상태와 연관성이 있을 것으로 추측되었으며 소아에서는 질환의 급성 상태와 중증 상태 모두와 연관이 있을 것으로 추측되었다. 결론적으로 전체 환자에서 요 케톤은 당뇨병케톤산증보다는 다른 질환과의 연관성이 더 많을 것으로 예상되었다. 그러므로 요

케톤 검사를 DKA의 지표로만 의미를 두지 않고 급성 또는 중증 질환을 가진 환자를 선별하는 지표로서 이용한다면 또 다른 임상적 유용성을 찾을 수도 있을 것으로 생각되었다.

요 약

배경: 요케톤검사는 주로 당뇨병케톤산증의 선별검사로 쓰인다. 케톤뇨는 당뇨병케톤산증 이외의 다양한 질환에서도 양성을 보이는 것으로 보고되고 있지만 케톤뇨를 보이는 환자 중 당뇨병케톤산증이 차지하는 비율은 아직 알려진 바 없다. 이에 저자들은 요케톤검사의 양성비율과 양성을 보이는 환자들의 특징을 알아보고 또한 당뇨병케톤산증이 차지하는 비율을 추측하여 요케톤검사의 임상적 유용성을 평가하고자 하였다.

방법: 본원을 방문한 성인 환자 1,314명과 소아 환자 1,027명 중 요화학검사를 시행한 모든 환자들을 대상으로 연구를 시행하였다. 요케톤 양성률을 성인과 소아에서 각각의 응급실, 외래, 입원 등의 재원 형태에 따라 분류하였고 요케톤 검사 결과와 요단백, 요당, 그리고 빌리루빈 검사 결과와의 관계를 서로 비교하였다.

결과: 케톤뇨의 전체 양성률은 9.1%이었고 성인과 소아의 요케톤 양성률은 각각 4.3%, 15.2%였다. 응급실에서의 성인과 소아의 요케톤 양성률은 각각 9.7%, 28%로 재원형태 중 가장 높은 양성률을 보였다. 전체 케톤뇨 환자 중 성인의 7%, 소아의 3.8%에서 요당 양성을 보였다.

결론: 케톤뇨 환자에서 재원형태와 요당의 존재를 근거로 추측한 당뇨병케톤산증의 유병률은 비교적 낮게 관찰되었고 케톤뇨는 당뇨병케톤산증보다는 급성질환, 중증 질환 등 다른 질환과의 연관성이 더 클 것을 시사하였다. 그러므로 요케톤검사를 당뇨병케톤산증의 지표로만 평가하지 말고 급성 중증 질환을 가진 환자를 선별하는 지표로서 이용한다면 충분한 임상적 유용성이 있을 것으로 생각되었다.

참고문헌

- Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15: 412-26.
- McGarry JD and Foster DW. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annu Rev Biochem* 1980;49:395-420.
- Hendey GW, Schwab T, Soliz T. Urine ketone dip test as a screen for ketonemia in diabetic ketoacidosis and ketosis in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1997;29:735-8.
- Schwab TM, Hendey GW, Soliz TC. Screening for ketonemia in patients with diabetes. *Ann Emerg Med* 1999;34:342-6.
- Platia EV and Hsu TH. Hypoglycemic coma with ketoacidosis in non-diabetic alcoholics. *West J Med* 1979;131:270-7.
- Ngatchu T, Sangwaiya A, Dabiri A, Dhar A, McNeil I, Arnold JD. Alcoholic ketoacidosis with multiple complications: a case report. *Emerg Med J* 2007;24:776-7.
- Brenner BE and Simon RR. Management of salicylate intoxication. *Drugs* 1982;24:335-40.
- Kabadi UM. Pancreatic ketoacidosis: ketonemia associated with acute pancreatitis. *Postgrad Med J* 1995;71:32-5.
- Bock DE, Rupar CA, Prasad C. Asymptomatic critical hypoglycemia: a dangerous presentation of glycogen storage disease type Ib in infancy. *Acta Paediatr* 2011;100:e130-2.
- Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2007;8:408-18.
- Weinstein DA, Correia CE, Saunders AC, Wolfsdorf JI. Hepatic glycogen synthase deficiency: an infrequently recognized cause of ketotic hypoglycemia. *Mol Genet Metab* 2006;87:284-8.
- Mangione F, Calcaterra V, Esposito C, Dal Canton A. Renal blood flow redistribution during acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2010;56: 785-7.
- Chez RA and Curcio FD 3rd. Ketonuria in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987;69:272-4.
- Chalmers RJ, Sulaiman WR, Johnson RH. The metabolic response to exercise in chronic alcoholics. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1977;62: 265-74.
- Shah P and Isley WL. Ketoacidosis during a low-carbohydrate diet. *N Engl J Med* 2006;354:97-8.
- Féry F and Balasse EO. Ketone body production and disposal in diabetic ketosis. A comparison with fasting ketosis. *Diabetes* 1985;34:326-32.
- Patel A, Felstead D, Doraiswami M, Stocks GM, Waheed U. Acute starvation in pregnancy: a cause of severe metabolic acidosis. *Int J Obstet Anesth* 2011;20:253-6.
- Reichard GA Jr, Owen OE, Haff AC, Paul P, Bortz WM. Ketone-body production and oxidation in fasting obese humans. *J Clin Invest* 1974; 53:508-15.
- Minnitt RJ. A successful treatment for toxic symptoms resulting from ether anaesthesia, based on a biochemical investigation. *Proc R Soc Med* 1933;26:347-55.
- Lee JI, Sohn TS, Chang SA, Lee JM, Cha BY, Son HY, et al. Clinical

- characteristics and outcomes of diabetic ketoacidosis at a single institution. *Korean Diabetes J* 2008;32:165-70.
21. Taboulet P, Haas L, Porcher R, Manamani J, Fontaine JP, Feugeas JP, et al. Urinary acetoacetate or capillary beta-hydroxybutyrate for the diagnosis of ketoacidosis in the emergency department setting. *Eur J Emerg Med* 2004;11:251-8.
22. Joo NS, Lee DJ, Kim KM, Kim BT, Kim CW, Kim KN. Ketonuria after fasting may be related to the metabolic superiority. *J Korean Med Sci* 2010;25:1771-6.
23. Kitabchi AE, Fisher JN. Diabetes mellitus. In: Glew RA, Peters SP, ed. *Clinical studies in medical biochemistry*. New York: Oxford University Press, 1987:102-17.
24. Menzel R, Kaisaki PJ, Rjasanowski I, Heinke P, Kerner W, Menzel S. A low renal threshold for glucose in diabetic patients with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1alpha (HNF-1alpha) gene. *Diabet Med* 1998;15:816-20.
25. Gallichan M. Self monitoring of glucose by people with diabetes: evidence based practice. *BMJ* 1997;314:964-7.
26. Urakami T, Morimoto S, Nitadori Y, Harada K, Owada M, Kitagawa T. Urine glucose screening program at schools in Japan to detect children with diabetes and its outcome-incidence and clinical characteristics of childhood type 2 diabetes in Japan. *Pediatr Res* 2007;61:141-5.
27. Urakami T, Kubota S, Nitadori Y, Harada K, Owada M, Kitagawa T. Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in children as detected by urine glucose screening in the Tokyo metropolitan area. *Diabetes Care* 2005;28:1876-81.
28. McPherson RA, Ben-Ezra J, et al. eds. Basic examination of urine. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 21st ed. Philadelphia: WB Saunders, 2007:402-3.
29. Kitabchi AE and Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:725-51.