

# Cetoacidosis diabética: una complicación frecuente de la diabetes tipo 2 en hispanoamericanos

H. Manrique MD<sup>1</sup>, J. Calderón MD<sup>1</sup>, A. Soto MD<sup>1</sup>, A. Calle Pascual MD<sup>2</sup>, J. Solís MD<sup>1</sup>, O. Castillo MD<sup>1</sup>, F. García MD<sup>1</sup>, J. Rodríguez MD<sup>1</sup>, P. Cornejo MD<sup>1</sup>, J. Luque MD<sup>1</sup>, L. Neyra MD<sup>1</sup>, V. Figueroa MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú. <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos, Madrid

*Correspondencia:* Helard Manrique. Hospital Arzobispo Loayza. Av Alfonso Ugarte 1054 Breña. Lima 1. Perú. helard2000@yahoo.com / acalle.hcsc@salud.madrid.org

*Aceptado:* Junio 2003

**RESUMEN:** *Objetivo:* describir las características clínicas y de laboratorio de los casos de cetoacidosis diabética (CAD) identificados en forma prospectiva en un hospital de tercer nivel de atención en Lima – Perú. *Material y métodos:* se realizó un estudio de serie de casos. Se incluyó a pacientes con diagnóstico de CAD de acuerdo a los criterios de la ADA durante el período de Junio del 2001 a Diciembre del 2002. Se agrupó a los pacientes como diabetes tipo 1 (DM 1), tipo 2 (DM2), tipo no definido (1 ó 2) y otros tipos dependiendo de la causa de la CAD; se utilizó el antecedente de enfermedad y parámetros clínicos como edad, índice de masa corporal (IMC) y se hizo el análisis de las variables de laboratorio: pH inicial, bicarbonato inicial, glucosa inicial, cuerpos cetónicos, creatinina, iones. *Resultados:* durante el período de estudio se presentaron 110 casos de crisis hiperglicémicas, de los cuales 66 (60%) casos correspondieron a CAD; la distribución fue la siguiente: el 4,5% fueron pacientes con diabetes tipo 1, el 54,5% diabetes tipo 2, el 33,3% diabetes no definida y el 7,5% otros tipos (gestacional, corticoides, postpancreatitis y acromegalia). La media de edad de los pacientes con DM 2 fue de 49,69 ± 12,7 años y el IMC de 29,6 ± 3,56. El 25% fueron varones y el 75% mujeres; se observó que el 52,8% debutaron con CAD y el factor precipitante en el 35,8% de los casos fue de causa infecciosa y en el 33,3% de los casos no se halló factor descompensante; la mortalidad fue del 10,7% de todo el grupo estudiado. Los valores metabólicos de ingreso tuvieron una media de pH 7,16 (±0,106), bicarbonato de 6,9 ± 3,89 meq/L, osmolaridad de 305 ± 16,69 mosm/L, glucosa de 583,58 (±195,17) en el grupo con DM tipo 2. *Conclusiones:* la cetoacidosis diabética es más común de lo que se piensa en hispanoamericanos con DM 2 y se produce a edades más avanzadas y sin historia previa de DM 2, su forma de presentación es como CAD moderada o severa de acuerdo a los criterios de la ADA y es una condición frecuente en nuestro Hospital.

**PALABRAS CLAVE:** Crisis hiperglicémicas; Cetoacidosis diabética; Diabetes mellitus.

**ABSTRACT:** *Objective:* to describe the clinical characteristic and laboratory of the patient with diabetic ketoacidosis (KAD) identified in prospective study in a hospital of third level of attention in Lima - Peru. *Material and methods:* we wear carried out a study of series of cases. It was included to patient with diagnostic of KAD according to the approaches of the ADA during the period of June of the 2001 to December of the 2002. We grouped to the patients as Diabetes type 1 (DM 1), type 2 (DM2), non defined type (1 or 2) and other types depending on the cause of the KAD, it was used the illness antecedent and clinical parameters as age, body mass index (BMI) and the analysis of the laboratory variables was made: Ph initial, initial bicarbonate, initial glucose, Ketones, creatinin, ions. *Results:* during the period of study 110 cases of hyperglycemic crisis were presented, of those which 66 (60%) cases corresponded CAD, the distribution was the following one: 4,5% was patient DM 1, 54,5% DM2, 33,3% non defined diabetes and 7,5% other types (Gestacional, corticoides, postpancreatitis and acromegaly). The stocking of the patients age with DM type 2 were of 49,69 ± 12,7 years and the IMC 29,6 ± 3,56. 25% was male and 75% women, it was observed that 52,8% debuted with CAD and the factor precipitante in 35,8% it was of infectious cause and in 33,3% of the cases not factor descompensante, the mortality it was of 10,7% of the whole studied group. The metabolic values had Ph 7,16 (±0,106), bicarbonate of 6,9 ± 3,89meq/L, osmolar of 305 ± 16,69 mosm/L, glucose of 583,58 (± 195,17) in DM type 2. *Conclusions:* the diabetic ketoacidosis is more common in hispanic americans with DM 2 and without previous history of DM 2, it presentation form is between moderate to severe DKA according to ADA criteria and it is a frequent condition in our hospital.

**KEY WORDS:** Hyperglycemic crisis; Diabetic ketoacidosis; Diabetes mellitus.

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de diabetes mellitus DM diagnosticada o conocida varía entre el 2 y 5% de la población mun-

dial, siendo la población hispanoamericana un grupo de alto riesgo de diabetes mellitus<sup>(1, 2)</sup>. El Perú no es ajeno a esta realidad y la prevalencia de esta enfermedad varía según las regiones

entre el 1 al 8% de la población general, encontrándose Piura y Lima como las zonas más afectadas<sup>(3-6)</sup>.

La cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperosmolar hiperglicémico (EHH) son dos de las complicaciones agudas más serias en los pacientes con diabetes mellitus. Estas crisis hiperglicémicas (CH) continúan siendo causa importante de morbimortalidad en la población diabética. Los factores precipitantes más comúnmente reconocidos según la literatura son infecciones y la omisión en la administración de insulina<sup>(7, 8)</sup>. Debe anotarse que hasta un 20% de pacientes con CH debutan con esta condición sin un diagnóstico previo de diabetes mellitus. Las infecciones representan del 30 al 50% de las causas desencadenantes, y las más comúnmente asociadas son neumonía e infección del tracto urinario<sup>(9, 10)</sup>. Otras condiciones agudas precipitantes incluyen alcoholismo, trauma, tromboembolismo pulmonar e infarto de miocardio<sup>(11)</sup>.

La cetoacidosis diabética es una entidad clásicamente asociada a diabetes mellitus tipo 1, sin embargo algunos estudios han mostrado incidencias relativamente elevadas entre pacientes diabéticos tipo 2, sobre todo en poblaciones afroamericanas<sup>(12)</sup>. En nuestro medio se suelen observar casos de CAD en diabéticos tipo 2; sin embargo no existen estudios que muestren en forma prospectiva la evaluación de las cetoacidosis diabéticas.

La situación de desarrollo socioeconómica actual favorece la emigración de poblaciones hacia los países desarrollados. En estos últimos años han llegado a España, igual que a otros países europeos, población de origen

hispanoamericano. Por ello resulta importante conocer las características de las crisis hiperglicémicas de las personas con diabetes de estos orígenes.

El objetivo del estudio fue la descripción clínica epidemiológica de los casos de CAD identificados en forma prospectiva durante los meses de Junio del 2001 a Diciembre del 2002 en el Hospital General Arzobispo Loayza de Lima - Perú.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Población de estudio y variables

Estuvo constituida por la totalidad de pacientes hospitalizados por CH en el Hospital General Arzobispo Loayza durante el período comprendido entre los meses de junio del 2001 a Diciembre del 2002. La recolección de la información fue obtenida por los investigadores a través de la anamnesis, el examen físico y la revisión de la historia clínica de los pacientes. Se consignaron las siguientes variables: edad, sexo; presencia o ausencia de polidipsia, polifagia, poliuria, anorexia, astenia, polipnea, baja de peso, dolor abdominal; presencia o ausencia de factores precipitantes; antecedentes de diagnóstico y tipo de diabetes; funciones vitales (presión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria), estado de conciencia; datos de laboratorio incluyendo glicemia, cetonuria/cetonemia, hemograma, hematócrito, creatinina sérica, gases arteriales, electrolitos séricos, osmolaridad efectiva calculada, y muerte.

### Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes que cumplan con los

criterios diagnósticos de CAD, según las definiciones especificadas a continuación.

Siguiendo los criterios de la ADA se consideró:

### Cetoacidosis diabética (CAD)

Se definió como caso de cetoacidosis diabética aquel que cumpliera todos los siguientes criterios<sup>(7)</sup>:

1. Glicemia > 250 mg/dl.
2. pH arterial < 7,30 con bicarbonato < 18.
3. Cetonuria y/o cetonemia.

Además se consideró que la osmolaridad efectiva sea menor de 330 para evitar confusión con los estados mixtos.

Para tipificar el tipo de DM se utilizaron variables clínicas, que fueron las siguientes:

- DM tipo 1: aquellos pacientes que tuviesen un diagnóstico previo como tal.
- DM tipo 2: aquellos pacientes que tuviesen diagnóstico previo como tal o que tengan un IMC  $\geq$  a 25 y sean mayores de 30 años, y/o antecedente familiar.
- DM tipo no definido: aquellos que no tengan diagnóstico de DM y tengan un IMC < a 25 y sean < a 30 años de edad.

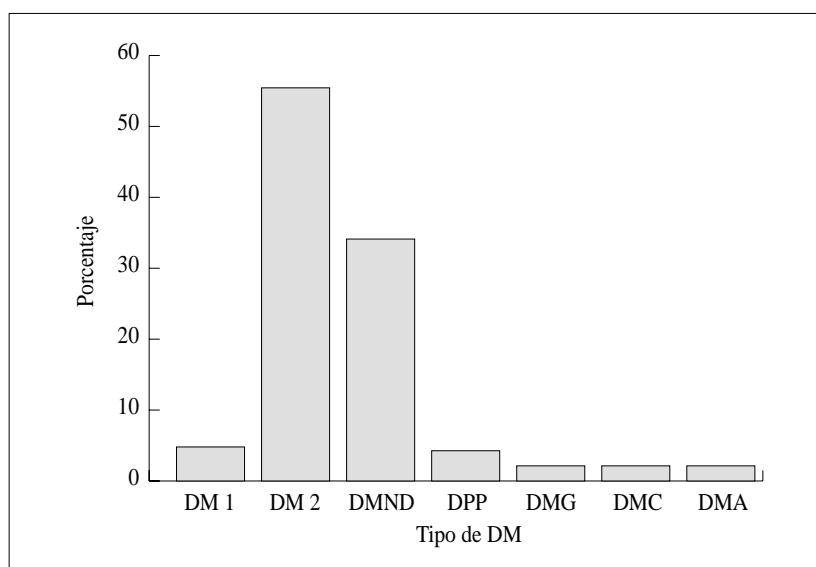
Fueron consideradas otras causas que pudiesen causar CAD como: DM gestacional, corticoides, acromegalia, postpancreatitis, etc.

### Análisis estadístico

Las variables de distribución normal se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. Las variables numéricas de distribución no paramétrica fueron transformadas en variables cate-

TABLA I DISTRIBUCIÓN DE LOS GRUPOS CON CAD SEGÚN EDAD

Edad	Frecuencia	Porcentaje
<19 años	1	1,5%
20-29	7	10,6%
30-39	17	25,8%
40-49	10	15,2%
50-59	20	30,3%
60-69	4	6,1%
70-79	5	7,6%
80 o más	2	3,0%
Total	66	100%



**Figura 1.** CAD y tipos de DM (DM 1: diabetes mellitus tipo 1, DM 2: diabetes mellitus tipo 2, DMND: diabetes mellitus tipo no determinado, DPP: diabetes postpancreatitis, DMG: diabetes mellitus gestacional, DMC: diabetes por corticoides, DMA: diabetes por acromegalia).

góricas para su descripción y análisis; medias y variables categóricas, respectivamente, valores disponibles. Se utilizó el paquete estadístico Epi-Info versión 6.0.

## RESULTADOS

Se presentaron 110 casos de CH durante el período de Junio del 2001 a Diciembre del 2002, de los cuales 66

(60%) correspondieron a cetoacidosis diabética.

El promedio de edad fue de 47,01  $\pm$  15,32 años, siendo el grupo de 50 a 59 años el más frecuente (30,3%) (Tabla I). 52 (78%) fueron mujeres y 14 (21,2%), varones. La media del índice de masa corporal (IMC) fue del 26,7%  $\pm$  4,6 pero el 27% de la población tuvo un IMC > 30. Solamente 3 (4,5%) pacientes tuvieron diagnóstico de DM tipo 1, 36 (54,5%) de DM tipo

2, de DM no tipificada, 22 (33,3%) y de otros tipos, el 7,5% (Fig. 1), de los cuales en el 56,1% la CAD fue su forma de debut de la DM.

En el seguimiento se observó el fallecimiento de 7 pacientes (10,6%). El factor descompensante en el 47% de los casos fueron infecciones, siendo la más frecuente la infección urinaria (14%) y en el 25,8% no se encontró factor descompensante evidente (Tabla II). El 64,3% de los pacientes llegaron despiertos y lúcidos, somnolientos el 25% y el 10,7% en coma.

De acuerdo a los criterios de la ADA, se evaluaron las variables metabólicas de todos los pacientes; la media del pH al ingreso fue de 7,17  $\pm$  0,01 y el bicarbonato de 7,13  $\pm$  3,70. Evidenciando que el 98,5% de la población en estudio tuvo un CAD moderada o severa, la media del anión gap fue de 26,32  $\pm$  7,04 y de la osmolaridad de 303,95.

El grupo de pacientes con CAD con DM tipo 2 las características demográficas, clínicas y de laboratorio se presentan en las tablas II y III. Este estudio de perfiles según DM1 y DM2 no es factible compararlos ya que sólo contamos con tres casos de DM 1.

## DISCUSIÓN

La diabetes mellitus es un problema creciente de salud en Latinoamérica<sup>(6)</sup> y en nuestro país representa un grupo de alta prevalencia de DM afectando del 6 al 8% de la población general<sup>(3-6)</sup>. Esta prevalencia podría ser aún mayor tomando en cuenta que los estudios epidemiológicos a partir de los cuales se presentan estos datos han sido realizados en base a los criterios diagnósticos esta-

TABLA II

	Cetoacidosis total = 66	Cetoacidosis x DM2 (N = 36)
<b>Edad</b>		
<b>Sexo femenino N (%)</b>	47,01 ± 15,32	49,69 ± 12,7
<b>Tipo de DM</b>	52 (78,8%)	27 (40,9 %)
Tipo 1	3 (4,5%)	
Tipo 2		36 (54,5%)
No determinada	22 (33,3%)	
Diabetes postpancreatitis	2 (3%)	
Diabetes gestacional	1 (1,5%)	
Diabetes por corticoides	1 (1,5%)	
Diabetes por acromegalia	1 (1,5%)	
<b>Debut</b>	37 (56,1%)	19 (28,8%)
<b>Factor descompensante</b>		
Infección	31 (47,0%)	13 (19,6%)
Falta de tratamiento	11 (16,7%)	8 (12,2%)
Causa no evidente	17(25,8%)	12 (18,18%)
Cardiovascular	5 (7,6%)	3 (4,5%)
Endocrinológica	2 (3,0%)	
<b>Fallecidos</b>	7 (10,6%)	6 (9,09%)

*\*Las variables numéricas se expresan como media ± desviación estandar. Para las variables categóricas se presentan la frecuencia y entre paréntesis el porcentaje respecto al total.*

TABLA III CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO DE LOS PACIENTES CON CAD Y DM TIPO 2

	RQ	Q1	Q3	Media ± DS	Mediana	
Edad	31	74	38	56	49,69 ± 12,70	51,00
IMC	25,34	37,70	26,2	32,23	29,61 ± 3,56	28,54
pH	6,9	7,3	7,07	7,25	7,16 ± 0,106	7,18
HCO <sub>3</sub>	2,0	16,6	3,75	10,42	6,95 ± 3,89	6,05
Glucosa	297	999	442,75	699,50	583,58 ± 195,17	569,50
Osmolaridad	270	330	294,25	320,50	305,84 ± 16,69	307,00
Na	127	157	132	140,7	137,75 ± 6,74	137,50
K	1,50	6,70	3,22	4,50	3,89 ± 1,07	4,00
Anion gap	23,6	40	24,9	29,2	28,94 ± 4,65	28,4
Creatinina	0,51	2,89	0,96	1,55	1,33 ± 0,289	1,2

*RQ: rango cuartílico, Q1:corresponde al cuartil 25, Q3:corresponde al cuartil 75*

blecidos por la OMS en 1985<sup>(13)</sup>. Con el actual punto de cohorte establecido en 126 mg/dl<sup>(6,7,14)</sup> la situación podría ser aún más alarmante y probablemente

existan cientos de miles de diabéticos no diagnosticados. Es por ello que resultan importantes el conocimiento y la investigación de esta patología.

Nuestro estudio encontró 110 pacientes con crisis hiperglicémicas en 17 meses, siendo este tipo de complicación en DM frecuente en nuestro Hospital, el 60% correspondieron a la forma de presentación de CAD pura y el resto a estado hiperosmolar o mixto. Esta distribución coincide con los reportajes internacionales en los que se menciona la CAD como la entidad más frecuente y el estado hiperosmolar (EH), encontrándose hasta en un tercio de los casos<sup>(7, 15)</sup>.

La tasa de incidencia anual para CAD fluctúa entre 4,6 a 8 episodios por cada 1.000 pacientes diabéticos atendidos<sup>(12,16)</sup> y representan el 4 a 9% de las altas hospitalarias con diagnóstico de diabetes<sup>(12)</sup>. La incidencia de EH presenta cifras poco confiables debido a la falta de casuística apropiada y a la frecuente comorbilidad presente en este tipo de pacientes. Pese a estas limitaciones, se estima que el número de admisiones por EH es menor que el debido a cetoacidosis diabética, representando menos del 1% de las admisiones en pacientes diabéticos en países desarrollados<sup>(11, 12)</sup>.

La edad promedio de la población estudiada fue de 47,01 ± 15,32 años. La edad de presentación de CAD es mayor que lo reportado generalmente en la literatura<sup>(17)</sup>. La cetoacidosis diabética en adultos no es rara<sup>(18)</sup>. En un estudio realizado en indios Apache con DM 2 el promedio de edad en pacientes con CAD fue de 40 años<sup>(19)</sup> y de 47 años en un estudio realizado en Taiwán<sup>(18)</sup>. Es importante tomar en cuenta la edad en los casos de CAD, ya que el inicio de DM por encima de los 40 años es un importante predictor para poder pasar a hipoglicemiantes orales luego de un

episodio de cetoacidosis diabética<sup>(20)</sup>. La mayor frecuencia de CAD en mujeres se explica porque el HAL es un hospital que atiende predominantemente a población femenina.

Uno de los hallazgos más llamativos de nuestro estudio es el haber encontrado a 3 pacientes con diagnóstico de DM tipo 1 y que los cuadros de cetoacidosis diabética se asocian a DM tipo 2 (o no determinada). Existen estudios epidemiológicos en nuestra población en que la incidencia de DM tipo 1 es de 0,8 por mil, siendo una de las más bajas del mundo<sup>(4)</sup>, y esto lo observamos en la consulta externa en nuestro hospital. Tradicionalmente, se maneja el concepto de cetoacidosis como una entidad ligada a DM tipo 1. Sin embargo se ha sugerido que existe un incremento de la incidencia de CAD en pacientes con DM 2<sup>(21)</sup> y cada vez existe más literatura al respecto, sobre todo en población africana<sup>(22)</sup>, afroamericana<sup>(12, 23)</sup> y oriental<sup>(24)</sup>, representando incluso en algunas series el grupo predominante<sup>(19, 23-28)</sup>. Es importante recordar que la prevalencia de DM tipo 1 en hispanoamericanos es menor comparada con los europeos. Es posible también que se haya subestimado el número de pacientes con DM 1 ya que no se contó con determinaciones de péptido-C o marcadores inmunológicos (como anticuerpos anti-decarboxilasa del ácido glutámico (GAD) o anti-isletos de células Langerhans entre aquellos pacientes que debutaron con cetoacidosis. En un estudio en adultos jóvenes que debutaron con CAD, se encontraron marcadores inmunológicos sólo en 5 de 27 pacientes<sup>(29)</sup>.

Nuestro grupo poblacional es de mayor edad con una media de 49,69

± 12,7 años, por lo cual la posibilidad de DM 1 es aún menor. La explicación de la forma de presentación en pacientes con DM tipo 2 aún no es clara, pero se pueden plantear varios factores como la etnia, el estado de glucotoxicidad severa y su acción sobre la célula beta, la resistencia a la insulina llevando al paciente a un estado deficitario de acción de la insulina sobre sus receptores y llevando a estados severos de CAD con una media de pH  $7,16 \pm 0,1$  y  $\text{HCO}_3^-$  de  $6,95 \pm 3,8$  en el grupo estudiado. Es importante valorar el IMC en este grupo, siendo la media de  $29,61 \pm 3,56$ , el factor sobrepeso y obesidad juega un *rol* importante en esta gente y contribuye a su estado de descompensación y actúa como un factor importante para la resistencia a la insulina. La posibilidad de diabetes latente autoinmune en el adulto (LADA) es menor en el grupo descrito como DM 2, ya que el IMC para los LADA generalmente es menor a  $25^{(48-50)}$ , pero sí podría corresponder a un mayor grupo de personas en el tipo no definido para lo que sería necesario dosificar anti-GAD. En la actualidad este grupo de pacientes de los que han sido evaluados por consultorio externo a los tres a seis meses del evento de CAD se encuentran en el 80% con hipoglucemiantes orales, dieta y/o ejercicio lo que apoya el diagnóstico de DM 2, y lo presentaremos posteriormente en la evolución de estos pacientes. Este seguimiento permitirá definir el tipo de DM en el grupo no determinado y además se espera valorar pruebas hormonales e inmunológicas.

Los pacientes que hacen CAD severa no necesariamente son insulino-dependientes posteriormente al even-

to por lo que se tiene que replantear el diagnóstico de DM tipo 1 o 2<sup>(47)</sup>.

Entre los factores precipitantes, las infecciones, sobre todo la infección del tracto urinario y la neumonía fueron los más frecuentes seguidos de la falta de tratamiento en concordancia con lo reportado por la literatura<sup>(7,8)</sup>. Nosotros encontramos una frecuencia de debut de DM como CAD del 56,1% lo cual contrasta con el 20% referido por la literatura<sup>(7)</sup>.

Es importante mencionar la asociación CAD con DM gestacional en una de nuestras pacientes, debiendo enfatizarse la importancia del despistaje de esta condición durante el control prenatal.

La tasa de letalidad en nuestra población fue del 10,6%. La literatura menciona tasas de letalidad de menos del 5% en cetoacidosis diabética y de alrededor del 15% en EH, con incrementos sustantivos en función de la edad y comorbilidades asociadas<sup>(8, 11, 16-18, 30)</sup>. Uno de los factores más importantes en mortalidad es la falta de control de la DM, mencionándose que las tasas de letalidad pueden llegar hasta el 15-28% en CAD y 50% en EH<sup>(31)</sup>, y probablemente es lo que sucedió en el grupo estudiado. Nuestro estudio encontró la presencia de niveles disminuidos de bicarbonato y pH como factores asociados a mortalidad. La morbilidad causada por las crisis hiperglicémicas también es sustantiva y las complicaciones reportadas son numerosas, encontrándose entre ellas falla multiorgánica, edema cerebral (sobre todo en CAD), rabdomiólisis, atrofia óptica, hipertensión endocraneana, trombosis venosa cerebral, infarto o hemorragia cerebral y

polineuropatía ascendente, entre otras<sup>(32-39)</sup>. Dos de nuestros casos tuvieron como factor desencadenante pancreatitis. Sin embargo también se menciona la pancreatitis como complicación de CAD. Un estudio que valoró prospectivamente el tema encontró aumentos de amilasa en el 21% de los pacientes con CAD y pancreatitis con confirmación tomográfica en un 11%<sup>(40)</sup>. Los otros casos de CAD por resistencia a la insulina estuvieron asociados a corticoides y acromegalia.

La hipernatremia fue del 32% y es explicada por el déficit de agua libre que siempre acompaña a las CAD<sup>(7,17)</sup>. La hipokalemia se presentó en el 39,6% de los pacientes, mientras que en el 52% de los pacientes las cifras de potasio fueron normales. Sin embargo, aún los valores de potasio dentro del rango normal pueden representar un déficit global en el contexto de un paciente acidótico.

Un 22,7% de los pacientes cursaron con incrementos de la creatinina sérica. Si bien la deshidratación asociada a los cuadros de CH es una causa frecuente de azoemia (generalmente de tipo prerenal), debe tenerse en cuenta que la presencia de cetoácidos - en especial el acetoacetato- puede ocasionar falsas elevaciones de la creatinina sérica cuando se utilizan métodos no enzimáticos<sup>(43)</sup>.

La migración de hispanoamericanos a España y Europa originará cuadros de debut de DM 2 similares a los descritos en el trabajo.

En conclusión, las CAD son condiciones frecuentes en la población hispanoamericana, difiriendo de lo reportado en la literatura por presentarse mayoritariamente en pacientes con DM

tipo 2, a edades más avanzadas, con sobrepeso u obesidad y en pacientes sin historia previa de DM.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998;**21**:518-24.
- Islas S, Lifshitz A. *Diabetes Mellitus*. México DF, Mc Graw-Hill 1993: 157.
- Villena J. Epidemiología de la Diabetes Mellitus en el Perú. *Rev Med Per* 1992;**64**:71-75.
- Seclen S, Leey J, Villena A, Herrera B, Menacho J, Carrasco A, et al. Prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y obesidad como factores de riesgo coronario y cerebrovascular en población adulta de la costa, sierra y selva del Perú. *Acta Med Perú* 1999;**17**:8-12.
- Tapia G, Chirinos J, Tapia L. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes diabéticos tipo 2 con infecciones adquiridas en la comunidad admitidos en los servicios de Medicina del Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Med Hered* 2000;**11**:89-96.
- Asociación Latinoamericana de Diabetes. *Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2*. Edición extraordinaria -suplemento N°1 -año 2000.
- American Diabetes Association. Clinical Practice recommendations 2001. *Diabetes Care* 2001;**24** (Suppl 1): S3-20.
- Elleman K, Soerensen JN, Pedersen L, Edsberg B, Andersen O. Epidemiology and treatment of diabetic ketoacidosis in a community population. *Diabetes Care* 1984;**7**:528-532.
- Bogan J, Coggins C. Diabetic Ketoacidosis. En: *Quick consult manual of evidence based medicine*. Philadelphia. Lippincott - Raven. 1997.
- Faich. The epidemiology of diabetic acidosis: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1983;**117**:551.
- Kitabchi AE, Umpiérrez GE, Murphy MB, Barret EJ, Kreisberg RA, Malone JI, Wall BM. Management of hyperglycemic crisis in patients with diabetes mellitus (Technical review). *Diabetes Care* 2001;**24**:131-153.
- Umpiérrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, Casals MMC, Kitabchi AE. Hyperglycemic crisis in urban blacks. *Arch Intern Med* 1997;**157**:669-675.
- Diabetes mellitus, report of a WHO Study Group*, World Health Organization, Technical Report series N° 727, Geneva, 1985.
- Sociedad Peruana de Endocrinología. Consenso sobre prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la diabetes mellitus y la intolerancia a la glucosa. *Acta Med Per* 1999;**17**:55-64.
- Magee MF, Bhatt BA. Management of decompensated diabetes. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Crit Care Clin* 2001;**17**:75-106.
- Johnson DD, Palumbo PJ, Chu C. *Mayo Clin Proc* 1980;**55**:83-88.
- Foster. Diabetes mellitus. En: Fauci (ed). *Harrison's principles of internal medicine*. ed 14. New York: Mc Graw- Hill, 1998:2060-2081.
- Yu EH, Wu TJ. Clinical profiles in adult diabetic ketoacidotic patients in a tertiary referral medical center in southern Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1998;**97**:85-9 (abstract).
- Wilson C, Krakoff J, Gohdes D. Ketoacidosis in Apache Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997;**157**(18): 2098-100.
- Hsin Yu E, Guo HR, Wu TJ. Factors associated with discontinuing insulin therapy after diabetic ketoacidosis in adult diabetic patients. *Diabet Med* 2001;**18**:895-9 (abstract).
- Quinn L. Diabetes emergencies in the patient

- with type 2 diabetes. *Nurs Clin North Am* 2001; **36**:341-60, viii (abstract).
22. Zouvanis M, Pieterse AC, Seftel HC, Joffe BI. Clinical characteristics and outcome of hyperglycaemic emergencies in Johannesburg Africans. *Diabet Med* 1997;**14**(7):603-6 (abstract).
  23. Umpiérrez GE, Casals MM, Gebhart SP, Mixon PS, Clark WS, Phillips LS. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes* 1995; **44**(7):790-5.
  24. Yan SH, Sheu WH, Song YM, Tseng LN. The occurrence of diabetic ketoacidosis in adults. *Intern Med* 2000;**39**:10-4.
  25. Tan KC, Mackay IR, Zimmet PZ, Hawkins BR, Lam KS. Metabolic and immunologic features of Chinese patients with atypical diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000 ;**23**: 335-8.
  26. Westphal SA. The occurrence of diabetic ketoacidosis in non-insulin-dependent diabetes and newly diagnosed diabetic adults. *Am J Med* 1996;**101**:19-24.
  27. Gómez Díaz RA, Rivera Moscoso R, Ramos Rodríguez R, Reza Albarrán A, Gómez-Pérez FJ, Rull J. Diabetic ketoacidosis in adults: clinical and laboratory features. *Arch Med Res* 1996;**27**:177-81 (abstract).
  28. Aizawa T, Katakura M, Taguchi N, Kobayashi H, Aoyagi E, Hashizume K, Yoshizawa K. Ketoacidosis-onset noninsulin dependent diabetes in Japanese subjects. *Am J Med Sci* 1995;**310**:198-201.
  29. Li JK, Chan JC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Mackay IR, Cockram CS. Young Chinese adults with new onset of diabetic ketoacidosis-clinical course, autoimmune status and progression of pancreatic beta-cell function. *Diabet Med* 2000; **17**:295-8(abstract).
  30. Greenspan F. *Basic and Clinical Endocrinology*. Fifth edition. Connecticut. Appleton & Lange. 1998.
  31. Solun MN, Rodionova TI. [Age-related features of the development and course of diabetic ketoacidosis. *Probl Endokrinol (Mosk)* 1992; **38**:30-3(abstract).
  32. Jabbour SA, Miller JL. Uncontrolled diabetes mellitus. *Clin Lab Med* 2001;**21**:99-110 (abstract).
  33. Blanc PL, Bedock B, Jay S, Martin A, Marc JM. [Intracranial hypertension in severe diabetic ketoacidosis with coma. Two cases. *Presse Med* 1994;**23**:1655-8 (abstract).
  34. Roe TF, Crawford TO, Huff KR, Costin G, Kaufman FR, Nelson MD Jr. Brain infarction in children with diabetic ketoacidosis. *J Diabetes Complications* 1996;**10**:100-8.
  35. Higa EM, Dib SA, Martins JR, Campos L, Homs E. Acute renal failure due to rhabdomyolysis in diabetic patients. *Ren Fail* 1997;**19**:289-93 (abstract).
  36. Keane S, Gallagher A, Ackroyd S, McShane MA, Edge JA. Cerebral venous thrombosis during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2002;**86**:204-5 (abstract).
  37. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001;**85**:16-22 (abstract).
  38. Kitabchi AE, Wall BM. Management of diabetic ketoacidosis. *Am Fam Physician* 1999;**60**: 455-64.
  39. Fujiwara S, Oshika H, Motoki K, Kubo K, Ryujin Y, Shinozaki M, Hano T, Nishio I. Diabetic ketoacidosis associated with Guillain-Barré syndrome with autonomic dysfunction. *Intern Med* 2000;**39**:495-8.
  40. Ertl-Wagner B, Jansen O, Schwab S, Sartor K. Bilateral basal ganglion haemorrhage in diabetic ketoacidotic coma: case report. *Neuroradiology* 1999;**41**:670-3 (abstract).
  41. Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS. Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA. *Am J Gastroenterol* 2000;**95**:2795-800.
  42. Flood RG, Chiang VW. Rate and prediction of infection in children with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med* 2001;**19**:270-3.
  43. Tso EL, Barish RA. Magnesium: clinical considerations. *J Emerg Med* 1992;**10**:735-45.
  44. Kemperman FA, Weber JA, Gorgels J, Van Zanten AP, Krediet RT, Arisz L. The influence of ketoacids on plasma creatinine assays in diabetic ketoacidosis. *J Intern Med* 2000;**248**: 511-7.
  45. Hoffman WH, Locksmith JP, Burton EM, Hobbs E, Passmore GG, Pearson-Shaver AL, Deane DA, Beaudreau M, Bassali RW. Interstitial pulmonary edema in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. *J Diabetes Complications* 1998;**12**:314-20 (abstract).
  46. Pitteloud N, Philippe J. Characteristics of Caucasian type 2 diabetic patients during ketoacidosis and at follow-up. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;**130**:576-82 (abstract).
  47. Mary F, Carroll MD, David S. Schade, MD. Ten pivotal questions about diabetic ketoacidosis. *Postgraduate Medicine* 2001;**110**:89.
  48. Pozzilli Paolo MD, Di Mario Umberto MD. Autoimmune Diabetes not requiring insulin at diagnose (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult): Definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care* 2001;**24**: 1460-1467.
  49. Hosszúfalusi N, A Vataj, K Rajczyk. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care* 2003;**26**:452-457.
  50. Palmer JP, Hirsch IB. What's in a name: latent autoimmune diabetes in adults (LADA) type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;**26**:536-539.