

Fausse hypoglycémie induite par les paraprotéines lors de la mesure du glucose par la méthode de l'hexokinase

False paraprotein-induced hypoglycemia in the measurement of glucose by the hexokinase method

Valentin Bossard¹
Ysé Sauvageon¹
François Fraissinet¹
Brigitte Dreyfus³
Raphael Thuillier^{1,2}
Thierry Hauet^{1,2}

¹ CHU de Poitiers, Laboratoire de biochimie, Pôle BiosPharm, Poitiers, France

² Inserm U1082, Université de Poitiers, Faculté de médecine et de pharmacie, Poitiers, France

³ CHU de Poitiers, Service d'hématologie, Pôle BiosPharm, Poitiers, France

Résumé. Nous reportons le cas d'une femme de 67 ans atteinte d'une maladie de Waldenström admise en unité de soins intensifs pour dyspnée et fièvre. Lors de son hospitalisation, sa glycémie, dosée par la méthode de référence de l'hexokinase, était indétectable à plusieurs reprises, sans symptômes d'hypoglycémie. Une revue de la littérature sur PubMed a été faite afin d'analyser les cas similaires. Chez les patients avec des hyperprotidémies (ex : syndrome immunoprolifératif), les mesures d'absorption peuvent être perturbées par précipitation des protides en excès (IgM le plus souvent). D'autres paramètres peuvent aussi être affectés : bilirubine, phosphate, HDL cholestérol, GGT, CRP et calcium. La difficulté était d'identifier la cause de l'interférence et de la corriger : nous avons évité la précipitation des protides par une série de dilution. Une autre option aurait été de mesurer la glycémie capillaire, méthode non impactée par la protidémie. Ces interférences sont rares mais présentent de véritables problèmes préanalytiques. Les biologistes doivent être au courant de celles-ci car les conséquences peuvent être graves.

Mots clés : glycémie, paraprotéine, hexokinase, précipitation

Abstract. A 67 years old woman with a Waldenström disease was admitted in the intensive care unit for dyspnea and fever. During hospitalization, episodes of undetectable glycemia were observed without any hypoglycemia symptoms. Plasma glucose was determined with the hexokinase method (recommended). From this observation, a literature review on PubMed was performed to investigate similar cases. In patients with protides in excess (e.g. immunoproliferative syndrome), absorption measurements could be disrupted by the precipitation of excess protein (IgM in most cases). Other parameters could be affected: bilirubin, phosphate, HDL cholesterol, GGT, CRP and calcemia. In our case, the main difficulty was to identify the cause of the interference and then correct it. Using a series of dilution, we prevented protide precipitation allowing correct glucose determination. Those interferences are rare, but present a real analytical difficulty. Biologists should be aware of those interferences because of dramatic consequences.

Key words: glycemia, paraprotein, hexokinase, precipitation

Article reçu le 28 février 2019,
accepté le 21 juin 2019

L'observation

Une femme de 67 ans, atteinte de maladie de Waldenström et traitée par rituxamab, dexaméthasone et cyclophosphamide,

Correspondance : T. Hauet
<thierry.hauet@gmail.com>

a été hospitalisée dans l'unité de soins intensifs pour dyspnée et fièvre (40,6 °C). Le bilan biologique d'entrée montrait un syndrome inflammatoire important avec une protidémie normale (tableau 1). Les examens bactériologiques d'antigène pneumocoque urinaire et d'hémoculture étaient positifs pour *Streptococcus pneumoniae* sensible à la pénicilline, et la patiente a été traitée par ceftriaxone

(100 mg/kg) puis par amoxicilline (100 mg/kg). Pendant l'hospitalisation, le suivi biochimique a révélé à plusieurs reprises une glycémie indétectable (limite de détection : 0,02 g/L, d'après la fiche technique Roche ; valeurs normales 0,65-1,15 g/L) déterminée par la méthode de l'hexokinase (méthode de référence [1]). De tous les tests sanguins réalisés, seul le dosage du glucose était perturbé chez cette patiente. De plus, cette dernière n'a jamais montré de symptômes d'hypoglycémie tant au niveau neurologique et adrénergique (coma, confusion, sueurs) qu'au niveau hémodynamique, écartant ainsi une perturbation de la glycémie en lien avec une perfusion inadéquate.

Après traitement par plasmaphérese suite à l'observation de symptômes oculaires (hémorragie rétinienne) associés à la maladie de Waldenström, une seconde ligne de traitement au rituximab (375 mg/m²) et à la bendamustine (120 mg/m² aux jours 1 et 2) a été mise en place. Par la

suite, les niveaux de glucose plasmatiques mesurés ont été retrouvés dans les intervalles de références. La patiente a été suivie pendant deux ans, période durant laquelle seules quatre mesures de glycémie ont été indétectables (figure 1).

Les questions à considérer sont les suivantes :

- des cas de glycémies indétectables ou hypoglycémies sévères ont-ils déjà été décrits en lien avec la maladie de Waldenström ou autres gammopathies ?
- ce(s) contexte(s) physiopathologiques peuvent-ils impacter le dosage d'autres analytes ? Selon quels mécanismes ?
- existe-t-il des protocoles pour éliminer ou diminuer cette interférence ?

Matériels et méthodes

Concernant l'aspect préanalytique, bien que l'échantillon de sang ait été prélevé sur héparinate de lithium (selon les recommandations fournisseurs), celui-ci a rapidement été envoyé au laboratoire clinique avec un délai inférieur à 30 min [2] (selon les recommandations d'usage pour le dosage de la glycémie), permettant d'exclure une consommation du glucose par les érythrocytes *ex vivo*. Le délai d'acheminement au laboratoire étant court, l'utilisation d'un tube avec du fluorure de sodium inhibant la glycolyse *in vitro* n'était pas justifiée. La numération leucocytaire (8 000/mm³) ne permettait pas non plus d'expliquer le

Tableau 1. Bilan biologique d'entrée de la patiente.

Paramètres sériques	Valeurs	Normales
Leucocytes	8 G/L	4 – 10 G/L
CRP	140 mg/L	< 10 mg/L
Protéines	78 g/L	65 – 80 g/L
Glucose	Indétectable	0,65 – 1,15 g/L

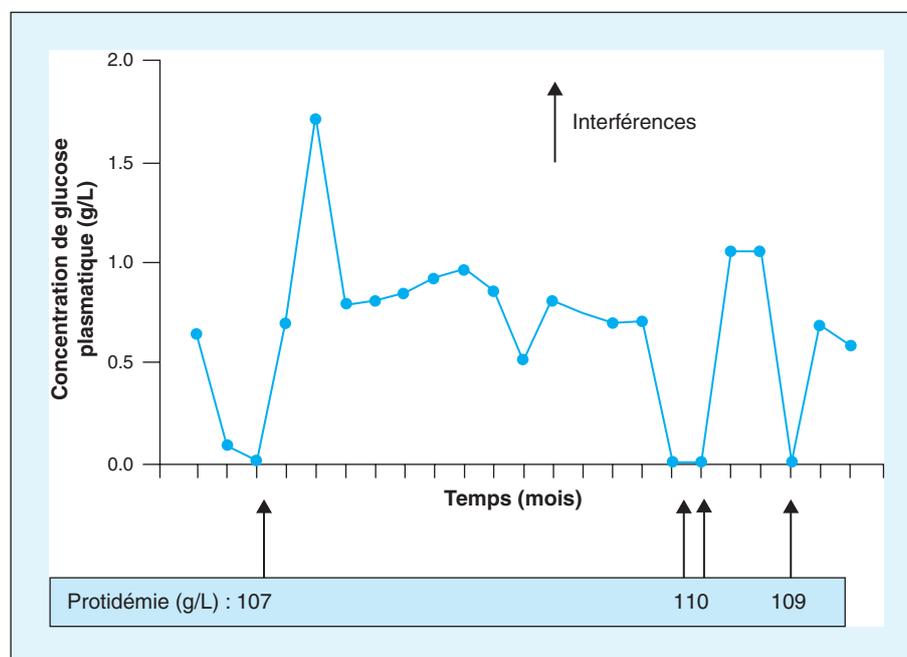


Figure 1. Evolution de la glycémie de la patiente durant les deux années précédentes. Les mesures de glycémie étaient indétectables à quatre reprises avec le dosage par hexokinase (Roche Diagnostics®).

Tableau 2. Principales étiologies des hypoglycémies.

		Étiologies principales	Références
Fausse hypoglycémies	Préanalytiques	Délai d'acheminement du tube trop long	[2]
		Pathologie avec diminution du débit capillaire (acrocyanose, syndrome de Raynaud, syndrome d'Eisenmenger, état de choc, pathologie des vaisseaux périphériques)	[21]
	Analytiques	Hyperleucocytose (Polycythemia vera, leucémies)	
Véritables hypoglycémies	Exogènes	Traitement hypoglycémiant (insulinothérapie, sulfamides hypoglycémiant, glinides)	[22]
		Intoxication aiguë alcoolique	
		Activité physique intense	
	Jeûne		
	Endogènes	Insuffisance surrénalienne, hypophysaire ou thyroïdienne	
		Tumeurs sécrétant l'insuline growth factor II (IGF-II)	
		Insuffisance hépatocellulaire ou rénale	
Défaillance polyviscérale			
	Insulinome et hyperplasie diffuse des cellules B		
	Autoimmune		

niveau abaissé de la glycémie par une consommation *in vitro*, en lien avec une hypercellularité de l'échantillon [3]. Les conditions de centrifugation étaient celles selon les recommandations fournisseur (2 084 g pendant 10 minutes). L'analyse des courbes réactionnelles du dosage a montré que l'absorbance du premier et du dernier point était plus haute que les valeurs normales attendues, expliquant le message d'erreur de l'automate et la glycémie indosable.

Quant à la détermination de la glycémie, la méthode utilisée était le dosage par l'hexokinase. Cette technique est plus précise que la méthode de la glucose-oxydase car la réaction de couplage de la glucose-6-phosphate déshydrogénase est hautement spécifique [4]. L'hexokinase, en présence d'ATP, convertit le glucose en glucose-6-phosphate. Le glucose-6-phosphate et le cofacteur NADP sont convertis en 6-phosphogluconate et NADPH par la glucose-6-phosphate déshydrogénase. Le NADPH a une absorbance maximale à 340 nm, et la vitesse d'apparition du NADPH, mesurée par spectrophotométrie, est directement proportionnelle à la concentration de glucose. Les valeurs basses de glycémie ont été déterminées en double, sur deux automates Modular®P (Kit réactif Gluco-quant Glucose/HK ; référence I1876899, Roche Diagnostics, Mannheim, Allemagne) afin d'éliminer la possibilité de défaut d'aspiration ou d'interférence avec les autres réactifs. Le coefficient de variation (CV) de la fidélité intermédiaire pour cette analyse est estimé à 0,050 %.

Discussion

L'hypoglycémie est définie comme une concentration de glucose sanguin inférieure à 3,9 mmol/L (ou 0,7 g/L) [5]. Une véritable hypoglycémie constitue une urgence biologique et clinique, qui peut mettre la vie en danger et doit être rapidement diagnostiquée et traitée pour limiter les conséquences à court terme (coma, convulsions) et à plus longs termes (effets secondaires neurologiques), pouvant entraîner des séquelles importantes.

Pour les formes légères et modérées d'hypoglycémie (la personne peut se traiter elle-même), le traitement de l'adulte se base sur la prise orale de 15 g de glucose à renouveler si la glycémie reste inférieure à 0,72 g/L 15 minutes après l'ingestion. Pour les formes graves (la personne ne peut plus se traiter elle-même), la dose requise est de 20 g per os, à renouveler si la glycémie reste inférieure à 0,72 g/L 15 minutes après l'ingestion. Dans le cas d'une personne inconsciente, le traitement sera soit 10 à 25 g de glucose administré en intraveineux, soit 1 mg de glucagon administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire (si le patient ne dispose pas de voie intraveineuse [6]).

Les principales étiologies des hypoglycémies sont résumées dans le *tableau 2*. Il est important pour le clinicien et le biologiste de faire la distinction entre une véritable hypoglycémie (survenant *in vivo*) et une fausse hypoglycémie (due à des problèmes pré-analytiques ou analytiques) afin d'éviter des suppléments en glucose inutiles.

Parmi les véritables hypoglycémies, il est important d'en identifier l'étiologie. Chez le patient diabétique par exemple, on envisagera en premier lieu une hypoglycémie due à un traitement hypoglycémiant (insuline, sulfamides, glinides...) ou un repas non pris. Une hypoglycémie par inhibition de la néoglucogenèse peut également être possible en cas d'insuffisance hépatique aiguë ou d'insuffisance rénale aiguë.

Parmi les causes de fausses hypoglycémies, on retrouve une durée d'acheminement trop longue de l'échantillon entre le lit du patient et le laboratoire. L'hypoglycémie est alors due à une consommation du glucose par les cellules sanguines (leucocytes et érythrocytes [3]). L'hyperleucocytose majeure peut également induire une diminution de glucose par consommation *in vitro* après le prélèvement. Ce phénomène est indépendant du type de leucocytes. Les recommandations fournisseurs sont de centrifuger le tube dans les 30 minutes après le prélèvement ou à défaut de prélever le patient sur tube de fluorure de sodium (NaF) (inhibiteur de la glycolyse [2]). Bien que le NaF soit l'agent recommandé pour inhiber la glycolyse dans le tube de sang, une acidification par citrate est reportée être plus efficace [7].

Des cas de pseudo-hypoglycémies peuvent également être observés lorsque la glycémie est mesurée sur des échantillons capillaires. Les patients concernés ont un contexte clinique particulier : situation de choc ou souffrant de pathologies sévères des vaisseaux périphériques [8] (syndrome de Raynaud, acrocyanose, syndrome d'Eisenmenger), parfois associées à des cryoglobulinémies. Dans ces conditions, les faibles glycémies sont expliquées par une augmentation du taux d'extraction de glucose par les tissus en réponse au faible flux capillaire et temps de transit du glucose allongé [9].

Au niveau analytique, les paraprotéines et particulièrement les IgM (poids moléculaire \pm 900 kDa) peuvent interférer avec la mesure du glucose [10]. Quatre cas ont déjà été reportés (*tableau 2*) et pour trois d'entre eux, la méthode par hexokinase de Roche Diagnostics® était impliquée. Cette interférence serait due à l'activité anticorps de la paraprotéine contre un antigène impliqué dans la réaction de l'hexokinase [11]. L'immunoglobuline monoclonale systématiquement détectée était de type M. Sur les mêmes échantillons, d'autres paramètres étaient affectés par l'interférence des paraprotéines telles que la CRP [12] ou la γ -glutamyl transpeptidase [13].

Dans notre cas, le test de l'eau de Sia [14] était nécessaire pour déterminer la présence d'IgM dans le sérum de la patiente. Le principe de ce test est d'ajouter de l'eau distillée au sérum afin de diminuer la force ionique du sérum, ce qui provoque une précipitation des euglobines et des macroglobulines [15]. La lecture de ce test est réalisée entre cinq et dix minutes après l'ajout d'eau distillée [16]. La turbidité observée indiquait une positivité

du test ainsi que la présence d'une protéine monoclonale. La précipitation des protéines dépend du pH du tampon de réaction, de la concentration ionique et du point isoélectrique (pI) de la protéine. De plus, l'interférence a eu lieu dans un échantillon de plasma hépariné. Or, il a été montré que l'héparinate de lithium combiné au réactif R1 de la méthode de l'hexokinase (Roche Diagnostics®, Tampon Tris au pH de 7,8, contenant du Mg^{2+} , de l'ATP et du NADP) induit la précipitation des IgM et mène à une augmentation substantielle de l'absorbance [13]. Bien que nous n'ayons pas fait d'investigations supplémentaires (mesure de la glycémie sur un tube de sérum par exemple), nous pouvons faire l'hypothèse que l'association héparinate de lithium et réactif R1 a pu favoriser la précipitation des protéines.

D'autres paramètres pourraient être affectés par cette interférence en lien avec la précipitation des protéines (*tableau 3*) [11]. La pseudohyperphosphorémie a été reportée depuis longtemps, mais seuls de rares cas de pseudohypophosphorémie ont été décrits [12]. Dans notre cas, la phosphorémie était à 1,31 mmol/L avec des courbes de réaction normales.

La bilirubine totale est également sensible aux interférences par les paraprotéines. En effet, les résultats peuvent être faussement augmentés et l'analyse des courbes temps/absorbance montre une augmentation d'absorbance liée à la précipitation des protéines. Dans notre cas, la bilirubine totale était normale, ce qui suggère qu'il n'y avait pas d'interférence dans le dosage, ou que l'interférence en question a normalisé le résultat.

Des faibles taux de cholestérol HDL ont été reportés avec la méthode Roche (Roche HDL-C plus) sur l'automate Hitachi 917 [17]. La CRP et d'autres paramètres mesurés par turbimétrie (transferrine, ferritine) peuvent également être faussement bas avec de hautes valeurs d'absorbance au point initial [18].

Ces interférences disparaissent généralement avec une simple incubation à 37 °C. Chez les patients atteints de gammopathies monoclonales sans interférences notables sur les dosages biologiques, la protidémie et la concentration en chlorure de sodium (NaCl) peuvent aussi être impliquées dans le rendu de résultats erronés [19]. L'hyperprotidémie favoriserait la précipitation des paraprotéines par modification du point isoélectrique, responsable des interférences analytiques. De même, l'augmentation de la concentration en NaCl provoque également une augmentation de précipitation des immunoglobulines. L'hyperviscosité de l'échantillon ou la formation de fibrine dans le plasma pourraient également induire une aspiration erronée sur des automates et devraient être considérées en premier lieu [11]. Dans ces situations, la principale difficulté est d'identifier le faux résultat et d'éliminer l'interférence (*tableau 4*). La première étape est de s'assurer de la constance du

Tableau 3. Interférences des paraprotéines sur la mesure du glucose du cas présenté et reportées dans la littérature.

Sexe	Age	Glycémie en g/L	Méthode de dosage de glycémie	Isotype de la paraprotéine	Références
F	72	0,2	Hexokinase	IgM	[6]
		0,8	Glucose Oxydase (Glucose Analyser, Beckman®)		
NC	NC	0,0	Hexokinase (Roche Diagnostics®)	IgM	[13]
		1,46	Glucose Oxydase (Vitros 950, Ortho Clinical Diagnostics®)		
		1,37	Glucose Oxydase (Rapidlab 865, Bayer Diagnostics®)		
NC	NC	0,18	Hexokinase (Roche Diagnostics®)	IgM	[4]
		1,1	Glucose Oxydase (Vitros 950, Ortho Clinical Diagnostics®)		
		0,97	Glucose Oxydase (Rapidlab 865, Bayer Diagnostics®)		
M	61	0,58 et 0,37	Hexokinase (Roche Diagnostics®)	IgM	[23]
		1,47 et 1,38	Glucose Déshydrogénase (Accu Check, Roche Diagnostics®)		
M	58	< 0,02	Hexokinase (Roche Diagnostics®)	IgM	[15]
		0,95	Glucose Oxydase (ABL700, Radiometer®)		
		0,94	Glucose Déshydrogénase (Accu Check, Roche Diagnostics®)		
		0,93	Hexokinase (Siemens®)		

Tableau 4. Dosages pouvant être perturbés par la présence d'IgM.

Dosages perturbés	Méthode de dosage	Fabricant	Variation	Pathologie impliquée	Références
Bilirubine	Endpoint chromogenic assay	Roche Diagnostics, Indianapolis, Ind	Augmenté	Myélome multiple Maladie de Waldenström	[24]
Phosphate	Liquid colorimetric assay	Bayer, Pittsburgh, PA	Augmenté (+++) Diminué	Elévation des IgM, IgA, ou IgG Myélome multiple	[11]
HDL-cholestérol	Test colorimétrique	Roche Diagnostics, Indianapolis, Ind	Diminué	Élévation des IgM kappa	[17]
GGT	Test colorimétrique (méthode Szasz)	Roche Diagnostics, Indianapolis, Ind	Augmenté	Maladie de Waldenström	[13]
CRP	Néphélométrie	Behringwerke AG	Augmenté	Myélome à IgM kappa	[25]
Glucose	Hexokinase	Roche Diagnostics, Indianapolis, Ind	Diminué	Maladie de Waldenström	[13]
Calcémie	Dye binding method	Beckman-Coulter	Augmenté	Maladie de Waldenström	[26]

résultat sur une série de dilutions. Dans la plupart des cas, la source d'interférence étant diluée, la fausse hypoglycémie disparaît.

La seconde étape est de réaliser le test à l'eau de Sia, et dans le cas de la mise en évidence d'un résultat posi-

tif, une interférence par des paraprotéines est hautement suggérée.

De plus, en cas de suspicion d'interaction de l'héparinate de lithium avec le(s) réactif(s), il peut être utile de doser sur sérum.

Éléments importants

- L'hyperleucocytose, un temps d'acheminement allongé, ou de hauts niveaux de paraprotéines peuvent mener à des pseudohypoglycémies.
- D'autres paramètres tels que le cholestérol HDL ou les niveaux de phosphates inorganiques sont concernés par les interférences des paraprotéines médiées par les gammaglobulines.
- Une mesure sur différentes matrices comme le sérum ou l'utilisation de chimie 'sèche' peuvent éliminer ces interférences.
- La communication entre l'unité de soin et le laboratoire est essentielle en cas de résultats incohérents.

D'autres méthodes, telles que la chimie 'sèche' ou les automates au lit du patient, peuvent être proposées pour la détermination de la glycémie. En effet, la technologie de couche 'sèche' des automates de chimie sèche prévient la précipitation sur la couche réactive et l'interférence dans les réactions chimiques [20]. Enfin, l'élimination de la paraprotéine par ultrafiltration ou précipitation (par exemple à l'acide trichloroacétique) est recommandée pour éviter ce type d'interférence [19]. Cependant cette approche est plus coûteuse et manque de précision.

Conclusion

Les interférences des paraprotéines, particulièrement par les gammaglobulines, sont rares mais surviennent de façon imprévisible, rendant leur dépistage délicat. Ces risques sont à prendre en compte, en particulier dans certains contextes pathologiques, notamment les gammopathies. Il est important de ne pas les sous-estimer car elles affectent des paramètres vitaux comme le dosage du glucose avec des conséquences potentiellement dramatiques. Ces situations nécessitent la mise en œuvre de traitements appropriés, à mettre en place dans un contexte d'urgence. De plus, le rôle du biologiste est essentiel pour signaler aux cliniciens l'existence de ce phénomène, illustrant l'importance de l'interaction clinico-biologique entre les unités de soins et le laboratoire.

Remerciements. Nous sommes redevables à Julien Gueguen, Sandrine Soula et Emmanuelle Briaud pour l'excellence de leur support technique.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Wu A. *Tietz clinical guide to laboratory tests*, 4th edition. Philadelphia: Elsevier, 2006.
2. Chan AY, Swaminathan R, Cockram CS. Effectiveness of sodium fluoride as a preservative of glucose in blood. *Clin Chem* 1989; 35(2): 315-7.
3. Ybarra J, Isern J. Leukocytosis-induced artifactual hypoglycemia. *Endocr J* 2003; 50(4): 481-2.
4. Moodley N, Ngxamngxa U, Turzyniecka MJ, Pillay TS. Historical perspectives in clinical pathology : a history of glucose measurement. *J Clin Pathol* 2015; 68(4): 258-64.
5. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes : a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(5): 1845-59.
6. Clayton D, Woo V, Yale J-F. Hypoglycémie. *Can J Diabetes* 2013; 37: S437-40.
7. Gambino R, Piscitelli J, Ackattupathil TA, Theriault JL, Andrin RD, Sanfilippo ML, et al. Acidification of blood is superior to sodium fluoride alone as an inhibitor of glycolysis. *Clin Chem* 2009; 55(5): 1019-21.
8. Lee KT, Abadir PM. Failure of glucose monitoring in an individual with pseudohypoglycemia. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63(8): 1706-8.
9. El Khoury M, Yousuf F, Martin V, Cohen RM. Pseudohypoglycemia: a cause for unreliable finger-stick glucose measurements. *Endocr Pract* 2008; 14(3): 337-9.
10. Perry MC, Hoagland HC. The hyperviscosity syndrome. *JAMA* 1976; 236(4): 392-3.
11. Dalal BI, Brigden ML. Factitious biochemical measurements resulting from hematologic conditions. *Am J Clin Pathol* 2009; 131(2): 195-204.
12. Berth M, Delanghe J. Protein precipitation as a possible important pitfall in the clinical chemistry analysis of blood samples containing monoclonal immunoglobulins: 2 case reports and a review of the literature. *Acta Clin Belg* 2004; 59(5): 263-73.
13. Dimeski G, Carter A. Rare IgM interference with Roche/Hitachi Modular glucose and gamma-glutamyltransferase methods in heparin samples. *Clin Chem* 2005; 51(11): 2202-4.
14. Zinneman HH, Seal US. Macroglobulins and the Sia water test. *Am J Clin Pathol* 1966; 45(3): 306-12.
15. Mockli GC. The Sia euglobulin precipitation test revisited. *Clin Chem* 1998; 44(1): 190.
16. Sia RHP, Wu H. Serum globulin in Kala-azar. *China Med J* 1921 [cité 31 mai 2019]; 35(6). Disponible sur: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19222901789>.
17. Smogorzewska A, Flood JG, Long WH, Dighe AS. Paraprotein interference in automated chemistry analyzers. *Clin Chem* 2004; 50(9): 1691-3.
18. Roszyk L, Faye B, Tournilhac O, Fogli A, Sapin V. Monoclonal IgM interference with immunoturbidimetric determination of ferritin and transferrin. *Ann Biol Clin* 2007; 65(6): 659-62.

19. Zaman Z, Sneyers L, Van Orshoven A, Blanckaert N, Mariën G. Elimination of paraprotein interference in determination of plasma inorganic phosphate by ammonium molybdate method. *Clin Chem* 1995; 41(4): 609-14.
20. Sonntag O. Analysis with Carrier-bound Reagents. In: *Dry chemistry*. 1^{re} éd. Elsevier Science, 1993. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/books/dry-chemistry/sonntag/978-0-444-r81459-3>.
21. Tarasova VD, Zena M, Rendell M. Artifactual hypoglycemia: an old term for a new classification. *Diabetes Care* 2014; 37(5): e85-86.
22. Kaloustian E, Barjon J-N. Hypoglycemia. *Rev Prat* 2005; 55(11): 1223-8.
23. Wenk RE, Yoho S, Bengzon A. Pseudohypoglycemia with monoclonal immunoglobulin M. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129(4): 454-5.
24. Pantanowitz L, Horowitz GL, Upalakalin JN, Beckwith BA. Artifactual hyperbilirubinemia due to paraprotein interference. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(1): 55-9.
25. Yamada K, Yagihashi A, Ishii S, Tanemura K, Kida T, Watanabe N, et al. Interference with nephelometric assay of C-reactive protein and antistreptolysin-O by monoclonal IgM-kappa from a myeloma patient. *Clin Chem* 1997; 43(12): 2435-7.
26. John R, Oleesky D, Issa B, Scanlon MF, Williams CP, Harrison CB, et al. Pseudohypercalcaemia in two patients with IgM paraproteinaemia. *Ann Clin Biochem* 1997; 34(Pt 6): 694-6.