

# Alkohol ketoacidosis är en väl dokumenterad men tämligen okänd diagnos

## MÖJLIG ORSAK TILL DÖDSFALL BLAND PERSONER MED ALKOHOLPROBLEM

Redan år 1940 publicerades en fallserie som beskrev 9 patienter med kronisk alkoholism som alla hade inkommit till sjukhus i abstinensfas med uttalad ketoacidosis och frånvaro av kriterier för diabetes mellitus [1]. 30 år senare rapporterades ytterligare 3 patienter utan diabetes med kroniskt alkoholmissbruk och återkommande episoder i abstinensfas med svår ketoacidosis. Man föreslog en möjlig bakomliggande mekanism till den metabola rubbningen och benämnde syndromet alkohol ketoacidosis [2].

Därefter publicerades snabbt flera patientmaterial i vilka fallen uppvisat en anmärkningsvärt likartad sjukhistoria, symtomatologi och laboratoriemässig rubbning [3-5]. Alla patienter hade inkommit till sjukhus efter en period av kraftigt alkoholmissbruk som avbrutits abrupt ett par dagar före ankomsten på grund av illamående, upprepade kräkningar och buk-

**Jonas Höjer**, docent, överläkare, Giftinformationscentralen, Stockholm  
 ● jonas.hojer@gic.se

### HUVUDBUDSKAP

- En patient med kroniskt alkoholmissbruk med uttalad metabol acidosis är en diagnostisk utmaning. Utöver metanol- och etylenglykolintoxikation är alkohol ketoacidosis en relativt vanlig men mindre uppmärksam bakomliggande orsak.
- Tillståndet kan uppkomma i abstinensfas efter en intensiv dryckesperiod och omfattar svår ketoacidosis dominerad av betahydroxismörsyra.
- Patienterna uppvisar ofta vilseledande laboratoriefynd. U-ketontest kan vara negativa eller enbart svagt positiva, eftersom dessa test endast reagerar för acetoacetat.
- Prognosen är god om behandling med rehydrering, tiamin och glukoslösningar ges. Nyare studier pekar dock på att syndromet kan utgöra en betydande dödsorsak bland personer med alkoholproblem.

### FAKTA 1. Sjukhistoria och symtomatologi

#### TYPISK SJUKHISTORIA

- Kroniskt alkoholmissbruk
- Intensiv dryckesperiod nyligen avbruten på grund av kräkningar och buksmärter
- Eventuellt tidigare vårdtillfälle med metabol acidosis

#### SYMPTOM VID ANKOMSTEN

- Hyperventilation och takykardi
- Tecken på dehydrering
- Palpationsöm buk utan peritonitecken
- Ingen CNS-depression

smärter. De gastrointestinala symtomen var oftast orsakade av gastrit eller pankreatit. Symtomatologin inkluderade hyperventilation, takykardi, tecken på dehydrering och ömhet vid bukpalpation hos fullt vaken patient (Fakta 1). Laboratoriemässigt förelåg negativ analys av etanol i serum, låg eller normal blodsockerhalt, frånvaro av glukosuri och ofta uttalad metabol acidosis med förhöjt anjongap. Acidosen utgjordes framför allt av betahydroxismörsyra, men även acetoacetat- och laktatnivåerna var förhöjda.

### Signifikant dödsorsak vid kroniska alkoholproblem

Under de senaste decennierna har många vetenskapliga artiklar publicerats som konfirmerar ovanstående fynd [6-11]. Mycket talar för att vissa personer med kroniskt alkoholmissbruk har en predisposition för denna metabola rubbning och därför drabbas av återkommande episoder [2, 8, 9]. Vidare har det framkommit belägg för att alkohol ketoacidosis utgör en signifikant dödsorsak bland personer med kronisk alkoholism, även om prognosen är god hos dem som inkommer till sjukhus och får adekvat behandling [8,11].

Det finns inga säkra data angående hur vanlig denna diagnos är i akutsjukvården, men vissa källor talar för att alkohol ketoacidosis utgör den bakomliggande orsaken i upp till 20 procent av de patienter som inkommer med ketoacidosis [4,10]. Denna andel förefaller dock väl hög för svenska förhållanden enligt under-teknads erfarenhet; ca 5-10 procent av alla akutfall med uttalad metabol acidosis ligger nog närmare verkligheten.

Vid Giftinformationscentralen genomfördes åren 2007-2008 en prospektiv observationsstudie av alla konsultationsfall där patienten i fråga hade metabol

»Mycket talar för att vissa personer med kroniskt alkoholmissbruk har en predisposition för denna metabola rubbning och därför drabbas av återkommande episoder ...«

acidosis med basöverskott (BE) <-15 mmol/l. Majoriteten av de 72 inkluderade fallen utgjordes av etylen-glykol-, metanol- eller kronisk metforminförgiftning. I 7 fall, eller ca 10 procent, visades alkohol ketoacidosis vara den bakomliggande acidosisorsaken [12].

## Laboratoriefynd vid alkohol ketoacidosis

De typiska laboratoriefynd vid alkohol ketoacidosis liknar dem vid diabetes ketoacidosis, förutom att hyperglykemi och glukosuri normalt saknas. En tydlig metabol acidosis med förhöjt anjongap är regel. Graden av pH (och BE)-sänkning varierar dock, eftersom de upprepade kräkningarna ibland komplicerar syra-bas-rubbningen genom att framkalla samtidig hypokloremisk alkalos. Laktatvärdet är bara måttligt förhöjt (ca 3-7 mmol/l) om inte tillståndet komplicerats av t ex abstinenskramp eller uttalad tiaminbrist. Etanol koncentrationen i serum är typiskt obefintlig, som ett tecken på att patientens illabefinnande de senaste dygnet omöjliggjort alkoholintag.

Kvoten av betahydroxismörsyra och acetoacetat är högre, ca 6:1, vid alkohol ketoacidosis än vid diabetes ketoacidosis, där den i medeltal är ungefär 3:1. Detta medför att vissa patienter med alkohol ketoacidosis har negativa eller endast svagt positiva svar på vanliga U-ketontest av typen Ketostix, eftersom dessa baseras på nitroprussidreaktionen som enbart reagerar för acetoacetat.

Den helt dominerande ketonkroppen vid alkohol ketoacidosis, betahydroxismörsyra, kan analyseras i blod eller plasma, men metoden saknas som akutanalys. Det har emellertid blivit vanligare på svenska akutsjukhus med utrustning för bedside-analys av betahydroxismörsyra i blod (B-ketoner), vilken med fördel kan användas vid misstänkt alkohol ketoacidosis. Ett värde >6 mmol/l talar starkt för alkohol ketoacidosis om diabetes ketoacidosis utesluts (Fakta 2). Utrustningen liknar den som används för blodsockerkontroller, och analysen utförs på blod via stick i fingret eller vanligt blodprov. Dessa bedside-mätare har dock sämre tillförlitlighet vid höga halter av betahydroxismörsyra [13].

## Mekanismen bakom den uttalade ketoacidosen

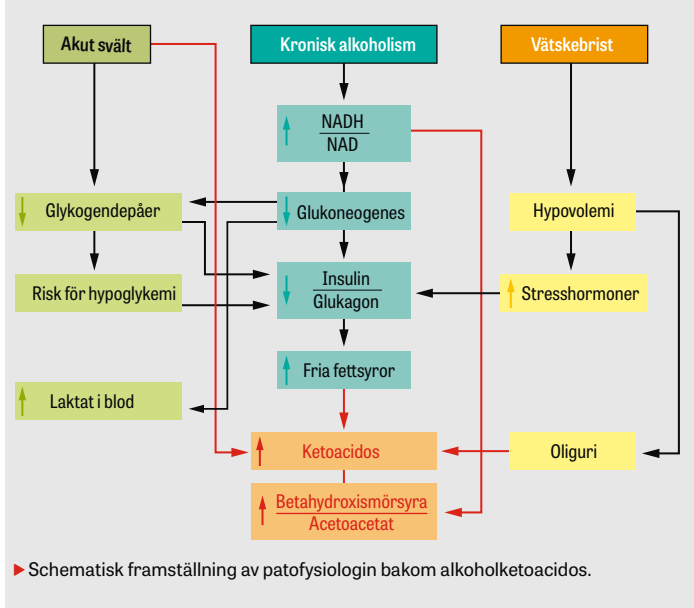
Den kraftiga ackumuleringen av betahydroxismörsyra vid alkohol ketoacidosis har en bakomliggande komplex och ännu inte helt klarlagd patofysiologi. Trots att syndromet i övrigt är helt skilt från diabetes sjukdomen är relativ insulinbrist, tillfällig och i relation till glukagon, en viktig patofysiologisk faktor även vid alkohol ketoacidosis [14,15]. Detta tycks i sin tur ha tre huvudsakliga orsaker: akut svält [16], kronisk alkoholmetabolism [17] och vätskeförluster [18].

Svälten leder till tömda glykogendepåer i levern, vilket ökar risken för hypoglykemi och hämmar insulinproduktionen. Svälten medför vidare ökad produktion av fria fettsyror, vilka utgör substrat för ketonkropps bildning.

Den långvariga oxidationen av etanol till acetaldehyd och acetat hos patienter med kronisk alkoholism leder till ökad NADH/NAD-kvot, vilket hämmar glukoneogenesen från laktat och därmed förklarar laktatstegringen. Den ökade reduktionen av koenzymet NAD till NADH leder också till ökad betahydroxismörsyra/acetoacetat-kvot.

Vätskeförlusterna resulterar i hypovolemi, vilken

FIGUR 1. Patofysiologi



## FAKTA 2. Typiska laboratoriefynd vid ankomsten

- Varierande grad av metabolisk acidosis
- Låg eller normal blodsockerhalt
- S-etanol lågt eller icke-påvisbart
- Laktatvärdet måttligt förhöjt, men kan inte förklara graden av acidosis
- B-ketoner >6 mmol/l (betahydroxismörsyra)
- U-ketontest (acetoacetat) vanligen positivt, men negativt svar utesluter inte alkohol ketoacidosis

aktiverar det sympatiska nervsystemet. Utsöndringen av stresshormoner ökar, vilket ytterligare stimulerar produktionen av fria fettsyror och ketoner. Samtidigt leder hypovolemin till nedsatt urinproduktion och därmed minskad utsöndring av ketonkroppar. Sammantaget resulterar detta i en ofta uttalad ketoacidosis (Figur 1).

## Komplikationer

I den kliniska verkligheten är detta syndrom inte alltid lika renodlat och typiskt som beskrivet ovan av didaktiska skäl. Patienter med samtidig kombination av t ex alkohol ketoacidosis och diabetes ketoacidosis eller av alkohol ketoacidosis och laktacidosis av olika orsaker förekommer. Det som absolut krävs för att diagnosen alkohol ketoacidosis ska kunna vara aktuell är att patienten uppfyller kriterierna för kronisk alkoholism.

Komplikationer till alkohol ketoacidosis, t ex cirkulationssvikt, Wernickes encefalopati, rabdomyolys och laktacidosis, förekommer och kan göra den kliniska och laboratoriemässiga bilden mer svårtolkad [7].

## Akut handläggning

De differentialdiagnoser som initialt måste uteslutas

**FAKTA 3. Handläggning och behandling**

- Uteslut metanol- och etylen glykolförgiftning. Ta prov vid minsta misstanke
- Tiamin ges intravenöst
- Riklig tillförsel av 5-procentig glukoslösning med tillsats av natriumklorid; kalium- och magnesiumsubstitution efter behov
- Protonpumpshämmare på vid indikation
- Buffertlösning eller insulin är inte indicerat

är, förutom diabetesketoacidosis, metanol- och etylen glykolförgiftning. Blodprov för akut analys av dessa ämnen bör därför alltid tas, och tidig kontakt med Giftinformationscentralen rekommenderas starkt i oklara fall.

Hörnstenarna i behandlingen av alkohol ketoacidosis inkluderar rehydrering med elektrolytlösningar samt tillförsel av tiamin och glukos intravenöst. Insulin är däremot kontraindicerat på grund av risken för hypoglykemi, och buffertlösningar bör undvikas även i fall med uttalad acidosis [6, 14-16]. Intravenös administration av 100 mg tiamin är en obligatorisk behandlingsåtgärd vid handläggning av malnutrierade personer med alkoholproblem. Även i frånvaro av kliniska tecken på Wernicke encefalopati kan glukostillförsel snabbt inducera detta syndrom hos en person med B-vitaminbrist eftersom tiamin är en kofaktor i kolhydratmetabolismen.

Infusion av 5-procentig glukoslösning med tillsats av 120-160 mmol natriumklorid per liter och kaliumklorid efter behov är lämpligt. Patientens dehydreringsgrad och allmäntillstånd bör styra infusionsmängden, men 3-5 liter under de första 12 timmarna är en rimlig infusionstakt under förutsättning att diuresen kommer igång.

Såväl rehydreringen som glukostillförseln stimulerar till insulinfrisättning, vilken leder till hämning av produktionen av fria fettsyror och ketonkroppar. Glukossubstitutionen återställer successivt glykogendepåerna och stimulerar oxidationen av NADH. Den sjunkande NADH/NAD-kvoten påskyndar den enzy-

## »Hörnstenarna i behandlingen av alkohol ketoacidosis inkluderar rehydrering med elektrolytlösningar samt tillförsel av tiamin och glukos intravenöst.«

matiska konversionen från betahydroxismörsyra till acetoacetat, vilket förklarar den ibland uppkomna men falska ökningen av ketoner uppmätt med U-ketontest under behandlingen.

Hypokalemi och hypomagnesemi är vanligt förekommande hos dessa patienter, och dessa elektrolyter måste därför noggrant följas och ofta substitueras.

Behandling med protonpumpshämmare bör påbörjas på vid indikation om de gastrointestinala symtomen är uttalade (Fakta 3).

Denna behandlingsregim har oftast en snabb och tydlig effekt på såväl allmäntillståndet som syra-basrubningen. Vid okomplicerade fall av alkohol ketoacidosis är prognosen mycket god även om ketoacidosen initialt är uttalad [6, 12, 14-16].

**Rekommendation**

Analys av ketoner, helst B-ketoner, bör ingå i utredningen av acidosisfall hos vuxna. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2017;114:EP6D

**REFERENSER**

- Dillon ES, Dyer WW, Smelo LS. Ketone acidosis of non-diabetic adults. *Med Clin North Am*. 1940;24:1813-22.
- Jenkins DW, Eckle RE, Craig JW. Alcoholic ketoacidosis. *JAMA*. 1971;217(2):177-82.
- Levy LJ, Duga J, Girgis M, et al. Ketoacidosis associated with alcoholism in non-diabetic subjects. *Ann Intern Med*. 1973;78(2):13-9.
- Cooperman MT, Davidoff F, Spark R, et al. Clinical studies of alcoholic ketoacidosis. *Diabetes*. 1974;23(5):433-9.
- Fulop M, Hoberman HD. Alcoholic detosis. *Diabetes*. 1975;24(9):785-90.
- Höjer J. Severe metabolic acidosis in the alcoholic: differential diagnosis and management. *Hum Exp Toxicol*. 1996;15(6):482-8.
- Tanaka M, Miyazaki Y, Ishikawa S, et al. Alcoholic ketoacidosis associated with multiple complications: report of 3 cases. *Intern Med*. 2004;43(10):955-9.
- McGuire LC, Cruickshank AM, Munro PT. Alcoholic ketoacidosis. *Emerg Med J*. 2006;23(6):417-20.
- Chandrasekara H, Fernando P, Danjuma M, et al. Ketoacidosis is not always due to diabetes. *BMJ Case Rep*. Epub 25 Feb 2014. doi: 10.1136/bcr-2013-203263.
- Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis: new concepts and trends in pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1978;88(5):681-95.
- Kadis P, Balazic J, Ferlan-Marolt V. Alcoholic ketoacidosis: a cause of sudden death in chronic alcoholics. *Forensic Sci Int*. 1999;103:S53-9.
- Höjer J, Persson H, Karlsson-Stiber C, et al. Inquiries to a poison centre concerning patients with severe metabolic acidosis: a prospective study [abstract 23]. XXIX International Congress of the European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists, Stockholm, 12-15 maj 2009.
- Jendle J, Alvarsson M, Hanås R, et al. Mätning av blodketoner - när, var och hur. *Läkartidningen*. 2012;109:2031-2.
- Wrenn KD, Slovis CM, Minion GE, et al. The syndrome of alcoholic ketoacidosis. *Am J Med*. 1991;91(2):119-28.
- Miller PD, Heinig RE, Waterhouse C. Treatment of alcoholic ketoacidosis. The role of dextrose and phosphorus. *Arch Intern Med*. 1978;138(1):67-72.
- Fulop M. Alcoholic ketoacidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1993;22(2):209-19.
- Halperin ML, Hammeke M, Josse RG, et al. Metabolic acidosis in the alcoholic: a pathophysiological approach. *Metabolism*. 1983;32(3):308-15.
- Unger RH, Orci L. Glucagon and the A cell. Physiology and pathophysiology (part I-II). *N Engl J Med*. 1981;304(25, 26):1518-24;1575-80.

## SUMMARY

### Alcoholic ketoacidosis – a review

A chronic alcoholic with severe metabolic acidosis presents a difficult diagnostic problem in the emergency room. Over and above methanol- and ethylene glycol intoxication, alcoholic ketoacidosis is a common but less recognized etiology. The disorder occurs in alcoholics who have had a recent binge drinking followed by the abrupt cessation of alcohol consumption because of abdominal pain and vomiting, with resulting dehydration, starvation, and then a  $\beta$ -hydroxybutyrate dominated ketoacidosis. Laboratory results may be misleading as the common urine-ketone tests may be negative or only weakly positive, since they only respond to acetoacetate. The short-term prognosis is good if treatment including replacement of fluid, electrolytes, glucose and thiamine is provided. However, recent studies have indicated that alcoholic ketoacidosis may be a significant cause of mortality in patients with alcohol dependence.