

# Alkoholisk ketoacidose ABCDE

Ljubica Vukelic Andersen<sup>1,2</sup> & Jens Meldgaard Bruun<sup>1,3</sup>

## STATUSARTIKEL

- 1) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Randers
- 2) Kardiologisk Afdeling, Aalborg Universitets-hospital
- 3) Institut for Idræt og Ernæring, Københavns Universitet

Ugeskr Læger  
2019;181:VO1190001

Alkoholoverforbrug er direkte og indirekte årsag til mange somatiske og psykiatriske sygdomme og problemstillinger samt medvirkende til ca. 3.000 dødsfald årligt [1]. Metabolisk acidose er en hyppig, akut medicinsk tilstand, hvor diabetisk ketoacidose (DKA) numerisk er den hyppigste, med en mortalitet på op til 15% [2]. Der findes adskillige årsager til udvikling af metaboliske acidoser, og i denne artikel vil vi fokusere på en sjældnere af disse: alkoholisk ketoacidose. Tilstanden er underdiagnosticeret, formentlig fordi personer med alkoholoverforbrug ofte har uensartede og brogede symptombilleder, og der foreligger derfor ikke præcise opgørelser over prævalens eller incidens [3-5].

I 1940 blev der første gang rapporteret fem sygehistorier med ketoacidose hos personer med kendt alkoholoverforbrug, men først i 1971 blev denne tilstand benævnt alkoholisk ketoacidose [6, 7]. Siden er tilstanden blevet beskrevet flere gange, men der findes ingen systematisk gennemgang af relevante kliniske undersøgelser og behandling [8-10].

## DEFINITION

Alkoholisk ketoacidose karakteriseres som andre metaboliske acidoser ved  $\text{pH} < 7,3$  mmol/l, koncentrationer af hhv. blodketonstoffer ( $\beta$ -hydroxybutyrat)  $> 3$  mmol/l og standardbikarbonat  $< 15$  mmol/l samt *anion gap*  $> 16$  mmol/l (**Tabel 1**) [11]. Anden årsag til metabolisk ketoacidose skal være udelukket, og acidosen skal være opstået hos en person med kendt eller (anamnestisk) rapporteret kronisk alkoholoverforbrug. Tilstanden ses oftest efter et pludseligt ophør af alko-

holindtag efter nogle dage med excessivt alkoholindtag i forbindelse med ophør af (eller minimal) fødeindtag [9, 12].

## PATOFYSIOLOGI

Patofysiologisk er tilstanden en kombination af et vedvarende højt alkoholindtag og en nedsat eller helt ophørt fødeindtag og dermed aftagende glykogendepoter i leveren. Alkohol er et rusmiddel, men også et toksisk opløsningsmiddel. Alkohol er øverst i forbrændingshierarkiet og metaboliseres i leveren ved oxidation gennem tre forskellige veje: alkoholdehydrogenase (ADH), cytochrom P450 CYP 2E1 og katalase [12, 13]. **Figur 1** illustrerer alkohols metabolisering via ADH med dannelsen af ketonstoffer og laktat. I første trin omdannes alkohol til acetaldehyd og derefter til acetat ved hjælp af hhv. ADH og acetaldehyddehydrogenase. Acetat omdannes til acetoacetat. I denne proces bliver nikotinamidadeninukleotid (NAD) reduceret til  $\text{NADH}_2$ , hvilket medfører en stigning i  $\text{NADH}_2$ -NAD-ratioen og en hæmning af glukoneogenesisen, hvorved omdannelsen af pyruvat til laktat forskydes med laktatstigning til følge. Parallelt hermed reduceres insulinfrigivelsen, som sammen med en øget frigivelse af glukagon, katekolaminer, kortisol og væksthormon øger lipolysen og metaboliseringen af fedtsyrer, hvilket medfører en øget produktion af ketonstofferne acetone og  $\beta$ -hydroxybutyrat, samt acetoacetat. Pga. øget  $\text{NADH}_2$ -NAD-ratio produceres der forholdsvis mere  $\beta$ -hydroxybutyrat end acetone [12].

## DIAGNOSE

### Anamnese

Anamnesen er essentiel for korrekt diagnosticering af tilstanden. Alkoholisk ketoacidose ses kun hos patienter, som er kendt med alkoholoverforbrug og dårlig ernæringstilstand. Patienterne har ofte umiddelbart inden indlæggelsen haft et stort alkoholoverforbrug, som abrupt er ophørt parallelt med stærkt reduceret fødeindtag. Hvis ophør af alkoholindtag opstår i forbindelse med selve indlæggelsen, kan tilstanden debutere med en forsinkelse på 1-2 dage [14].

Alkoholikere er en udsat patientgruppe med øget morbiditet og mortalitet. Deres misbrug kan føre til ringe sygdomsindsigt, og det ofte sparsomme eller manglende netværk kan gøre det svært for den behandlende læge at diagnosticere og behandle sygdomme hos denne gruppe. Der kræves derfor ekstra opmærksom-

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Alkoholisk ketoacidose er underdiagnosticeret, men tilstanden er alvorlig og potentielt dødelig.
- ▶ Tilstanden ses få dage efter pludseligt ophør af alkoholindtagelse hos en person med stort alkoholoverforbrug og manglende fødeindtagelse. Vær opmærksom på, at der kan være underliggende sygdom som årsag til ophør af alkoholindtag.
- ▶ Der ses metabolisk acidose med  $\text{pH} < 7,3$ , blodketonstoffer ( $\beta$ -hydroxybutyrat)  $> 3$  mmol/l, standardbikarbonat  $< 15$  mmol/l og forhøjede niveauer af blodketonstoffer og *anion gap*  $> 16$  mmol/l. Blodglukoseniveauet er normalt eller lavt, sjældent forhøjet. Patienterne responderer som oftest godt på behandling.

hed fra behandlerens side i forhold til anamnese og kliniske sygdomstegn. De ofte uspecifikke kliniske symptomer kan af behandleren nemt blive tilskrevet andre årsager f.eks. bivirkninger af medicin eller følger efter en operation. Det er beskrevet, at mindre erfarne læger kan overse eller fejldiagnosticere alkoholisk ketoacidose [9, 14].

### Kliniske manifestationer

Klinisk har patienterne ofte symptomer som utilpashed, kvalme, opkastning eller mavesmerter af varierende sværhedsgrad [9, 12, 13].

Ved den objektive undersøgelse findes der ofte tegn på dehydrering, takypnø, takykardi og hypotension [8, 12, 13]. Patienterne kan have ømhed eller smerter i epigastriet. Hovedparten er neurologisk intakte, men bevidsthedssvækkelse kan ses, om end der i disse tilfælde oftest findes en anden underliggende årsag [10, 15]. I et enkelt tilfælde er der beskrevet forbigående hjertesvigt [16].

### Laboratorieundersøgelser

Blodprøvetagning inklusive arterieblodgasanalyse og analyse for  $\beta$ -hydroxybutyrat er obligatorisk mhp. at diagnosticere tilstanden. Disse prøver vil vise metabolisk acidose med et øget *anion gap* og nedsat standardbikarbonatniveau samt et forøget ketonstofniveau i blod og urin, inklusive  $\beta$ -hydroxybutyrat, der er diagnostisk for tilstanden [9, 12]. Blodglukoseniveauet er normalt eller lavt og meget sjældent let øget. Laktatni-

**TABEL 1**

Karakteristika ved alkoholisk ketoacidose.

	Beskrivelse
Anamnese	Stort alkoholoverforbrug og aftagende eller ophørt fødeindtag inden sygdomsdebut
Klinik	Kvalme, opkastning, mavesmerter, dehydrering, takypnø, takykardi og hypotension
Biokemi	Metabolisk acidose, pH < 7,3, $\beta$ -hydroxybutyratkoncentration > 3 mmol/l, standardbikarbonatkoncentration < 15 mmol/l og <i>anion gap</i> > 16 mmol/l Blodglukoseniveau oftest normalt eller lavt S-ethanolniveau lavt eller ikke påvist Urinstiks kan være svag positiv for ketonstoffer

veuet kan være forhøjet, og der kan ses hypokaliæmi oftest sekundær til acidosen. Der kan oftest ikke påvises ethanol i serum og plasma, men sjældent findes dog meget lave niveauer.

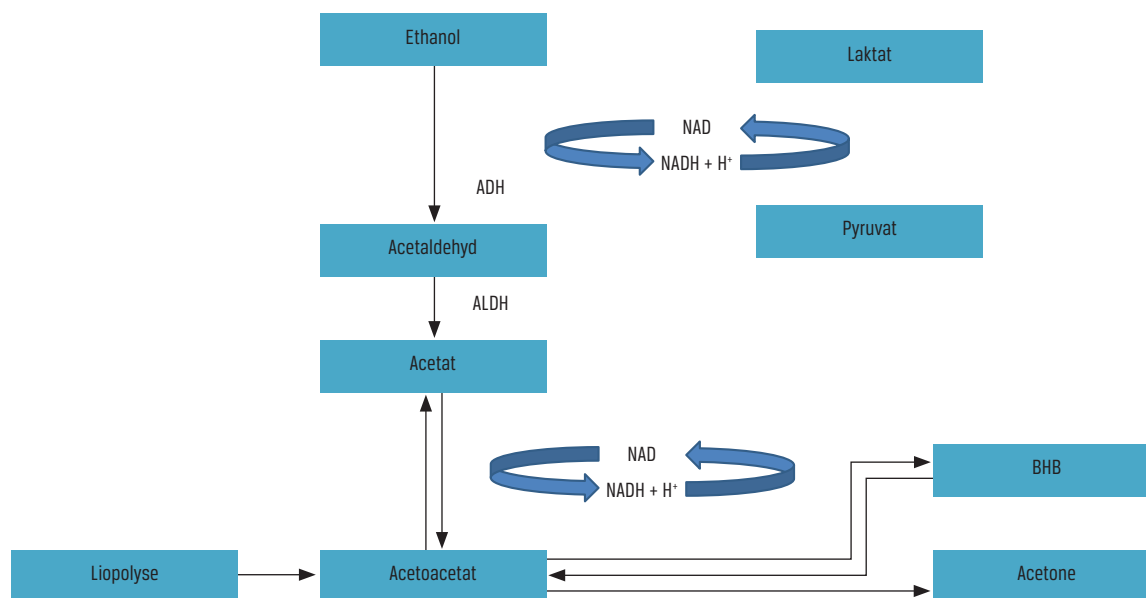
En urinundersøgelse (-stiks) kan ikke stå alene i diagnosticeringen af ketosetilstand, da denne undersøgelse kan være negativ eller kun let positiv for ketonstoffer. Ved den immunhistokemiske metode ved en urinundersøgelse bestemmes primært acetone- og acetoacetatniveauet, men ikke  $\beta$ -hydroxybutyratniveauet. Ved alkoholisk ketoacidose produceres der forholds-mæssigt mere  $\beta$ -hydroxybutyrat og mindre mængder acetone [12].

### Differentialdiagnoser

Differentialdiagnoser er primært andre årsager til me-

**FIGUR 1**

Oversigt over nedbrydning af ethanol til ketonstoffer og laktat.



ADH = alkoholdehydrogenase; ALDH = acetaldehyddehydrogenase; BHB =  $\beta$ -hydroxybutyrat; NADH = reduceret nikotinamadeninindinukleotid.

Vær opmærksom på pludseligt ophør af alkoholindtag hos personer med alkoholoverforbrug.



tabolisk acidose [15]. Forgiftning med salicylsyre, methanol eller ethylenglycol kan forekomme, men da det er muligt at måle koncentrationen af salicylat og bestemme methanol og ethylenglycol i plasma/serum, sammenholdt med at tilstandene ikke medfører ketose, vil disse årsager som oftest kunne udelukkes.

Den numerisk vigtigste differentialdiagnose er DKA [9]. Ved DKA ses som ved alkoholisk ketoacidose en metabolisk acidose med et forhøjet ketonstofniveau, men ofte ledsages DKA af varierende grader af hyperglykæmi [17]. En anden, men meget sjælden årsag til metabolisk ketoacidose er hungerinduceret og ses i forbindelse med langvarig faste og oftest ledsagende sygdom [11].

## BEHANDLING

### Generel behandling

ABCDE (luftveje, vejtrækning, kredsløb, neurologisk status og eksponering)-gennemgang er det initiale trin. Som altid er den initiale behandling orienteret mod understøttende behandling af vitale funktioner efter behov. Fokus på en ABCDE-gennemgang er væsentlig, da den primære årsag til pludseligt ophør med alkoholindtag også kan skyldes anden alvorlig sygdom [15].

A (luftveje): sædvanligvis fri. Alkoholisk ketoacidose medfører ikke obstruktion af luftveje.

B (vejtrækning): Patienten har tit takypnø, ofte med en respirationsfrekvens  $> 25$  åndedrag/min. Hyperventilation er kompensatorisk med baggrund i acidosen. Medmindre patienterne har komorbiditet, som f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom, er iltmætningen ikke påvirket, og en arterieblodgasanalyse vil afsløre dette (se under afsnittet laboratorieundersøgelser). Der gives nasal ilt mhp. at opnå en saturation  $> 92\%$ .

C (kredsløb): Der kan ses hypotension og takykardi,

og intravenøst givet behandling med krystalloider bør påbegyndes. Overvej anden mulig årsag til hypotension, f.eks. blødende ulcus eller øsofagusvaricer, sepsis, kardial årsag m.m.

D (neurologisk status): Sædvanligvis er patienten ikke bevidsthedspåvirket, men ved nedsat Glasgow-comaskalascor (GCS) er man nødt til at undersøge for anden årsag til bevidsthedspåvirkning, f.eks. intrakranial katastrofe, neuroinfektion, elektrolytforskydning eller forgiftning. Blodsukkeret er sædvanligvis normalt eller lavt, sjældent let forhøjet.

E (eksponering): Patienten er oftest normoterm. Ved høj eller lav temperatur skal årsagen udredes. Der kan f.eks. være tale om sepsis.

### Specifik behandling

Behandling af alkoholisk ketoacidose indebærer intravenøst givet rehydrering, thiamintilskud og glukoseindgift [15, 8, 18]. Rehydrering sker primært ved infusion af krystalloider, hvorved der er risiko for hypokaliæmi, og monitorering af elektrolytstatus er derfor nødvendig. Thiamin er en vigtig katalysator i glukosemetabolismen i tricarboxylsyrecyklus, og der tilføres intravenøst givet thiamin inden glukose mhp. at nedsætte risikoen for udvikling af Wernickes encefalopati [15].

Glukoseniveaue er endvidere vigtigt, da glukose leverer energi og reetablering af kroppens glykogendepoter samt balancering af energimetabolismen [8, 9, 15, 19]. Glukose gives som 5%-infusion, medmindre patienten er hypoglykæmisk. Ved hypoglykæmi behandles denne tilstand efter vanlige retningslinjer. Glukoseinfusion øger insulinfrigivelse og medfører hæmning af lipolyse og dermed nedbrydning af fedtsyrer og dannelse af ketonstoffer. Under glukoseinfusion er monitorering af blodglukoseniveaue nødvendig mhp. at undgå hyperglykæmi, som bl.a. kan opstå, hvis der indgives glukose hos en person, som har diabetes pga. f.eks. pankreatitis.

Niveauerne af elektrolytterne  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$  og  $\text{PO}_4^{3-}$  skal monitoreres og korrigeres efter vanlige retningslinjer. Ovenstående behandling vil oftest være tilstrækkelig og medføre spontan korrektion af acidosen.

Indgift af natriumbikarbonat er omdiskuteret og bør som udgangspunkt ikke anvendes [15, 17]. Intravenøst givet insulin er ikke nødvendig og bør undgås, medmindre patienten også har diabetes eller vedvarende hyperglykæmi [15]. Patienten skal opfordres til at indtage føde så hurtigt som muligt.

### KONKLUSION

Alkoholisk ketoacidose er en relativt sjælden tilstand, som ubehandlet kan have en dødelig udgang. Alkoholisk ketoacidose defineres ved typisk anamnese med

alkoholoverforbrug, ophør af alkoholindtag samt metabolisk acidose med forhøjet niveau af ketonstoffer i blodet og et øget *anion gap*. Tilstanden ses som oftest 1-2 dage efter ophør af alkoholindtag, hvilket kan være pga. akut sygdom eller som »tvungen« alkoholabstiniens i forbindelse med en indlæggelse.

En grundig anamnese og ABCDE-tilgang til disse akut påvirkede patienter er essentiel. Ydermere er opsporing og diagnostik af en eventuel underliggende årsag til det pludselige ophør af alkoholindtag vigtig.

Sædvanligvis responderer patienter godt og hurtigt på den forholdsvist simple behandling, hvis den påbegyndes tidligt i forløbet, og komplikationer til tilstanden, inklusive død, reduceres markant. Det er derfor vigtigt at have denne forholdsvist sjældne tilstand in mente, når en person med metabolisk acidose og alkoholoverforbrug modtages i det akutte modtageafsnit.

## SUMMARY

Ljubica Vukelic Andersen & Jens Meldgaard Bruun:

Alcoholic ketoacidosis

Ugeskr Læger 2019;181:Vo1190001

Alcoholic ketoacidosis is a relatively rare condition, which may have a lethal outcome if left untreated. This review covers definition, pathophysiology, clinical manifestations, diagnostic approach and treatment. Usually, patients respond well and quickly to treatment, if it is started early in the course. Thus, mortality can be significantly reduced.

**KORRESPONDANCE:** Ljubica Vukelic Andersen.

E-mail: ljubica.andersen@biomed.au.dk

**ANTAGET:** 26. marts 2019

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 3. juni 2019

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATURLISTE:** Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Den nationale sundhedsprofil: [https://www.sdu.dk/da/sif/rapporter/2018/danskernes\\_sundhed](https://www.sdu.dk/da/sif/rapporter/2018/danskernes_sundhed) (2. jan 2019).
2. Henriksen OM, Røder ME, Svendsen OL. Incidens og mortalitet af diabetisk ketoacidose i Danmark. Ugeskr Læger 2007;169:2335-7.
3. Denmark LN. The investigation of beta-hydroxybutyrate as a marker for sudden death due to hypoglycemia in alcoholics. Forensic Sci Int 1993;62:225-32
4. Thomsen JL, Felby S, Theilade P et al. Alcoholic ketoacidosis as a cause of death in forensic cases. Forensic Sci Int 1995;75:163-71.
5. Thomsen JL, Simonsen KW, Felby S et al. A prospective toxicology analysis in alcoholics. Forensic Sci Int 1997;90:33-40.
6. Dillon ES, Dyer WW, Smelo LS. Ketone acidosis of nondiabetic adults. Med Clin N Amer 1940;24:1813-22.
7. Jenkins DW, Eckle RE, Craig JW. Alcoholic ketoacidosis. JAMA 1971;217:177-83.
8. Halperin ML, Hammeke M, Josse RG et al. Metabolic acidosis in the alcoholic: a pathophysiologic approach. Metabolism 1983;32:308-15.
9. Noor NM, Basavaraju K, Sharpstone D. Alcoholic ketoacidosis: a case report and review of the literature. Oxf Med Case Reports 2016;2016:31-3.
10. Sonne ME, Rudolph SF, Pott FC. Svær metabolisk acidose hos en kronisk alkoholiker. Ugeskr Læger 2008;170:3150-2.
11. Vestergaard T, Aaen JF, Bruun JM. Sult er en sjælden årsag til metabolisk ketoacidose. Ugeskr Læger 2014;176:V05140275.
12. McGuire LC, Cruickshank AM, Munro PT. Alcoholic ketoacidosis. Emerg Med J 2006;23:417-20.
13. Allison MG, McCurdy MT. Alcoholic metabolic emergencies. Emerg Med Clin North Am 2014;32:293-301.
14. Heltø K. Alkoholisk ketoacidose og laktatacidose. Ugeskr Læger 2009;171:318-9.
15. Harwood-Nuss' clinical practice of emergency medicine, 5th ed. Philadelphia, 2010:1019-21.
16. Machiels JP, Dive A, Donckier J et al. Reversible myocardial dysfunction in a patient with alcoholic ketoacidosis: a role for hypophosphatemia. Am J Emerg Med 1998;16:371-3
17. Bak JF. Diabetisk ketoacidose. Ugeskr Læger 2006;168:268-71.
18. Höjer J. Alkoholiketoacidosis är en väl dokumenterad men tämligen okänd diagnos - möjlig orsak till dödsfall bland personer med alkoholproblem. Lakartidningen 2017;114:EP6D..
19. Miller PD, Heinig RE, Waterhouse C. Treatment of alcoholic acidosis: the role of dextrose and phosphorus. Arch Intern Med 1978;138:67-72.