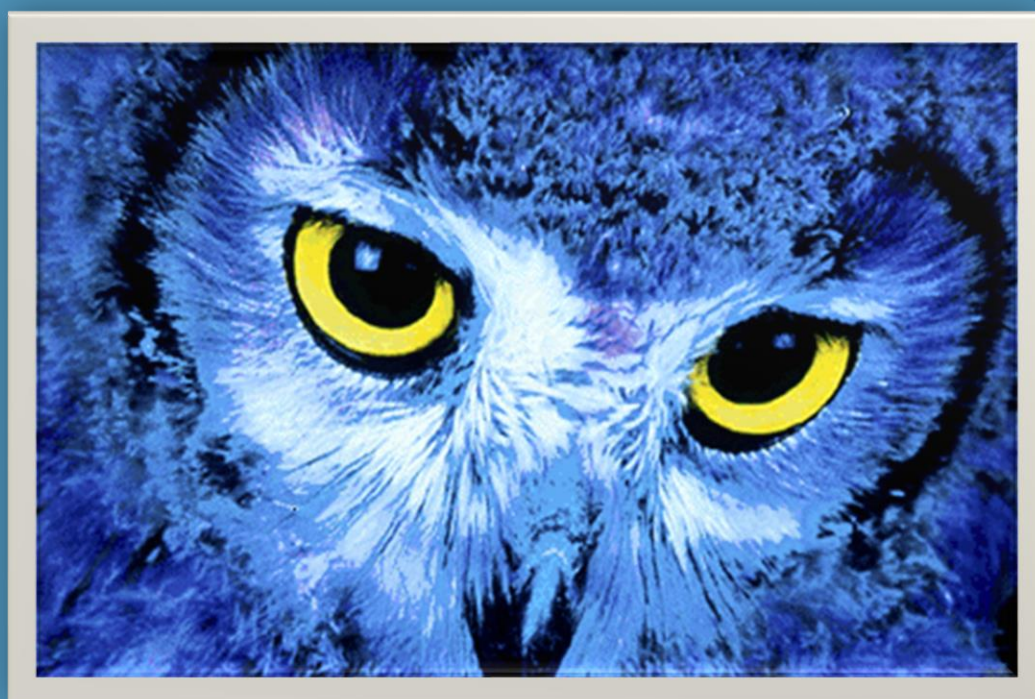


Finns det stöd för monitorering av blodketoner vid behandling av ketoacidosis?



Författare:

Lars Wennerström, ST-läkare
Internmedicin, NU-sjukvården

Rapport 2024:19

FoUII-centrum Fyrbodal

Rapport 2024:19

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/282863>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
FoUII-centrum Fyrbodan

Handledare:

Ninni Sernert, professor
FoU-enheten NU-sjukvården

Ioannis Karikis, med.dr
FoU-enheten NU-sjukvården

Sammanfattning

Cirka fem procent av Sveriges befolkning har diabetes och diabetesketoacidosis är en vanlig, och den allvarligaste, akuta komplikationen. Mätning av blodketoner används för att fastställa diagnosen ketoacidosis.

Litteraturstudien syftar på att undersöka om det finns vetenskapligt stöd för att behandlingen av ketoacidosis kan styras via monitorering av blodketoner. Sex relevanta artiklar inkluderades efter två sökningar på Pubmed, fyra retrospektiva, en kohort- och en prospektiv studie.

Sammantaget visar inkluderade studierna att det i nuläget inte kan rekommenderas att enbart monitorera blodketoner för att styra behandlingen av ketoacidosis.

Kort populärvetenskaplig sammanfattning

En litteraturstudie med syfte att undersöka om blodketoner är användbara för att bedöma effekten av behandlingen av diabetesketoacidosis. Sex artiklar inkluderades i studien med konklusionen att detta inte kunde rekommenderas.

Litteraturstudien utfördes inte systematiskt och därför bör resultaten tolkas med försiktighet.

Nyckelord

Bloodketoner, Diabetes ketoacidosis, Ketoacidosis, Ketoner.

Innehållsförteckning

Introduktion.....	1
Diabetes.....	1
Diabetes Ketoacidosis (DKA).....	1
<i>Diagnos enligt Joint British Diabetes Societies</i>	1
<i>Behandling</i>	1
Analys	2
Ketoner	2
Plasmaglukos.....	2
pH	2
Bikarbonat	2
Syfte.....	2
Metod	2
<i>P-glukos mätvärden</i>	3
Resultat	3
Diskussion.....	5
Konklusion/slutsats	6
Referenser	7

Bilaga 1

Bilaga 2

Bilaga 3

Introduktion

Diabetes

Cirka fem procent av Sveriges befolkning har typ 1-diabetes eller typ 2-diabetes (1). Diabetes innebär en ökad risk för komplikationer, vanliga är nefro-, neuro- och retinopati samt hjärt-kärlsjukdomar (1)(2).

Typ 1-diabetes är en autoimmun sjukdom där de insulinbildande betacellerna i pankreas angrips av antikroppar som resulterar i en först minskad och sedan helt upphörd insulinproduktion. Typ 2-diabetes orsakas av en ökad insulinresistens och en succesivt försämrad funktion av betacellernas förmåga att producera insulin (2).

Diabetes Ketoacidosis (DKA)

DKA är ett potentiellt livshotande tillstånd som orsakas av en brist på insulin. Detta resulterar i en hyperglykemi och en lipolys som i sin tur leder till en ketogenes. Ketogenesen sker i levern där fria fettsyror omvandlas till ketonkroppar varav betahydroxybutyrat (BOHB) har störst betydelse för acidosen. DKA är vanligast vid typ 1-diabetes men förekommer också vid typ 2 (2)(3)(4). Den årliga incidensen i Sverige är 12/100 000). (3)

Viktiga differentialdiagnoser till DKA är svältketos (ingen påtaglig hyperglykemi och vanligtvis ingen acidosis) och alkoholketoacidosis (anamnes på högt alkoholintag samt ingen påtaglig hyperglykemi) (3).

Diagnos enligt Joint British Diabetes Societies

Kriterier	Analys	Mätresultat
Metabol acidosis	pH och/eller HCO ₃ .	<7.30 <15mmol/l
Hyperglykemi	P-glukos	>11.0mmol/l
Ketonemi	BOHB	≥3.0mmol/l

(5).

Behandling

Behandlingen av DKA grundar sig på ersättning av vätska, insulin och kalium samt mot eventuella andra bakomliggande orsaker som till exempel infektioner. Behandlingen styrs av täta kontroller av pH, P-glukos och P-kalium (2)(3)(4).

Analyser

Ketoner

Vid analys av ketoner i blod mäter man endast BOHB. Det finns rekommendationer om att använda BOHB för att monitorera behandlingen vid DKA men saknas rekommendationer om hur man ska tolka analys svaren, annat än som kriterium för när man kan avsluta behandlingen – och även då måste BOHB bedömas tillsammans med pH och/eller Bikarbonat (HCO_3) för att säkerställa att acidosen är hävd (3).

Plasmaglukos

Plasmaglukos (P-glukos) kan mätas kapillärt, eller i blod. Oavsett mätmetod beskrivs resultatet som P-glukos, även om man mäter i blod (6). Det går inte att använda P-glukos för att gradera hur allvarlig en DKA är, eller när den är hävd, utan värdet används för att styra mängden insulin som ska administreras. (3)

pH

Analyseras som del i en blodgas. Bekräftar diagnosen DKA och är en viktig del av monitorering samt kriterium för när DKA anses hävd (3). Vid en DKA sjunker pH och en metabol acidosis utvecklas i och med att ketonkroppar bildas (4).

Bikarbonat

Analyseras som del i en blodgas. Bekräftar diagnosen DKA samt när en DKA är hävd (5). HCO_3 är en del av kroppens buffertsystem, det är en bas som binder till syror. Vid en DKA kommer det mätbara HCO_3 därför sjunka (7).

Syfte

Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka om det finns evidens för att monitorera BOHB under behandlingen av patienter med diabetes ketoacidosis.

Metod

En första sökning på Pubmed genomfördes den 1a februari 2024 med sökorden "Diabetes ketoacidosis AND blood ketone monitoring".

Filtrerad för åren 2014 till 2024, och endast för artiklar med engelsk text, genererades 95 resultat där granskning av titel kunde exkludera majoriteten av resultaten och efter genomläsning av 21 abstract kunde 5 artiklar besvara frågeställningen och kunde inkluderas i studien.

En andra sökning genomfördes 7 februari med samma sökord för åren 2010 till 2013 vilket genererade 13 resultat där granskning av titeln igen kunde exkludera majoriteten av artiklarna och efter genomläsning av 5 abstract kunde ytterligare 1 artikel inkluderas i studien.

P-glukos mätvärden

P-glukos mäts vanligtvis i mg/dl eller mmol/l, i Sverige och större delen av Europa använder man den senare varianten. För att konvertera mätvärden multiplicerar man mmol/l med 18 för att få värdet i mg/dl och man delar mg/dl med 18 för att få värdet i mmol/l (8).

Resultat

Rodríguez-Merchán et al presenterade 2011 en spansk kohortstudie där man inkluderade 30 patienter som uppfyllde kriterierna för DKA och följde BOHB samt P-glukos, pH och HCO₃. Samtliga patienter var >18 år och medelåldern var 36.5 år. Kön fördelningen var 15 män och 15 kvinnor. Patienterna delades in i 3 grupper efter tiden innan deras DKA var färdigbehandlad: Grupp 1 (20 patienter); <24 timmar, grupp 2 (4 patienter); 24–48 timmar samt grupp 3 (6 patienter); >48 timmar. Patienterna i grupp 1 var den grupp som hade högst P-glukos vid start med ett medelvärde på 406.56mg/dl (motsv. 22.6mmol/l) medan de två andra grupperna hade ett avsevärt lägre P-glukos, medelvärde 282.50mg/dl (motsv. 15.7mmol/l), vid start. När BOHB sjönk så ökade HCO₃ (r=-0.24, p=0.0161) och pH (r=-0.56, p<0.0001). Information om när detta skedde under behandling och om korrelationen var konstant saknas dock (9).

Kilpatrick et al publicerade en retrospektiv studie 2023. 95 patienter som sökte, och behandlades för DKA, sammanlagt 161 gånger under perioden 2016–2023 (vissa patienter sökte vid flera tillfällen). Samtliga patienter var >18 år och medelåldern var 25 år. Kön fördelningen var 53 män och 42 kvinnor.

BOHB visade en begränsad korrelation med P-glukos (r=0.28, p=0.0003) och en begränsad negativ korrelation med pH (r=-0.44, p<0.0001), ett BOHB på 3.0mmol/l motsvarade ett pH på 7.49 och ett BOHB på 4.4mmol/l motsvarade ett pH på 7.30. BOHB visade också en begränsad

negativ korrelation med HCO_3 ($r=-0.49$, $p<0.0001$), ett HCO_3 på 18 mmol/l motsvarade ett BOHB på 4.3mmol/l medan ett HCO_3 på 15mmol/l motsvarade ett BOHB på 4,7mmol/l.

Korrelationen mellan pH och HCO_3 var tydligare och signifikant ($r=0,79$, $p<0.0001$), ett pH på 7.35 motsvarade ett HCO_3 på 18mmol/l och ett pH på 7.30 motsvarade ett HCO_3 på 15mmol/l (10).

Yuyama et al gjorde en retrospektiv studie i Japan där de gick igenom data över en period på 10 år mellan 2008 och 2018. 44 patienter som sökte sammanlagt 52 gånger inkluderades. Inkluderingskriterier var diabetes typ 1 samt att de uppfyllde kriterierna för DKA vilka för denna studie definierades som: P-glukos >16.7 mmol/l, pH <7.3 eller $\text{HCO}_3 <15$ mmol/l, BOHB $>1,0$ mmol/l samt positiva urinketoner). Patienterna delades in i 2 grupper, nydiagnostiserade (13 episoder) och känd diabetes (39 episoder). DKA anses hävd när BOHB $<1,0$ mmol/l.

BOHB vid ankomst och tiden tills till DKA var hävd (högre BOHB = längre tid) visade en korrelation i den nydiagnostiserade gruppen ($r=0,72$, $p=0.005$), men inte i den etablerade ($r=0.08$, $p=0.600$).

Ingen korrelation påvisades mellan pH och BOHB vid diagnos av DKA i vare sig den nydiagnostiserade gruppen ($r= 0.04$, $p=0.901$) eller den etablerade ($r= -0.21$, $p= 0.210$) (11).

Pulungan et al publicerade 2018 en prospektiv studie av barn och unga (ålder 5–18 år) som behandlats för DKA mellan 2006 och 2011. Det primära syftet var att jämföra urinketoner mot blodketoner för diagnos och monitorering av DKA.

DKA definierade enligt följande: P-glukos >200 mg/ml (motsv. 11.1mmol/l), pH <7.5 eller $\text{HCO}_3 <15$ mmol/l, positiva urinketoner och BOHB >0.5 mmol/l. Patienterna följdes tills DKA ansågs hävd (GSC=15, P-glukos <200 mg/ml (motsv. 11,1mmol/l) och $\text{HCO}_3 >15$ mmol/l) eller tills det gått 36 timmar.

Sammanlagt 37 patienter, 2 med manligt kön och 35 med kvinnligt, inkluderades, medianåldern var 11,7 år.

Median tid tills DKA var hävd var 21 timmar (9-52). BOHB var normal hos alla patienter när DKA var hävd.

Ingen korrelation hittades efter 1 timme mellan BOHB och pH ($r=-0.18$, $p=0.292$) samt HCO_3 ($r=-0.15$, $p=0.374$). Efter 21 timmar sågs en moderat negativ korrelation mellan BOHB och pH ($r=-0.52$, $p=0.003$) samt HCO_3 ($r=-0.60$, $p=0.374$). (12).

Lee et al publicerade 2019 en retrospektiv studie där man samlat 278 patienter som sökt vård för misstänkt DKA under perioden 2014 till 2018. Resultatet är i huvudsak baserat på American Diabetes Association (ADA) definitionskriterier för DKA (P-glukos >13.9 mmol/l, pH <7.3 , $\text{HCO}_3 \leq 18$ mmol/l, anion gap >10 mmol/l och positiva blod- eller urinketoner).

Av de 278 patienter bedömdes 181 ha en typisk DKA, medelåldern var 42.9 år, 96 var kvinnor och 85 män.

I gruppen typisk DKA var det en svag negativ korrelation mellan BOHB och pH ($r=-0.240$, $p= <0,01$) och HCO_3 ($r=-0.308$, $p= <0,01$) (13).

Kangin et al publicerade 2020 en retrospektiv studie där de samlade 67 pediatrika patienter (28 kvinnligt kön och 39 manligt kön, medianålder 104.8 månader \pm 60.5) som vårdats för DKA under 2017 och 2018.

DKA ansågs hävd om pH >7.3 och/eller $\text{HCO}_3 >15\text{mmol/l}$.

BOHB nivåer definierades som negativa om $<0.6\text{mmol/l}$, spår om 0.6-1.5mmol/l och positiva om $>1.5\text{mmol/l}$. Ketonemin ansågs hävd när BOHB $<1.5\text{mmol/l}$.

BOHB normaliserades fortast och blev negativa efter 5.8 (± 4.2) timmar. P-glukos sjönk till $<200\text{mg/dl}$ (motsv. $<11.1\text{mmol/l}$) efter 14.1 (± 8.1) timmar. pH och/eller HCO_3 normaliserades efter 9.1 (± 7.2) timmar (14).

En sammanfattning av artiklarna bifogas i tabellform i Bilaga 1.

Diskussion

Det övergripande resultatet av denna litteraturgenomgång är att det inte är rekommenderat att använda enbart BOHB monitorering för att styra behandlingen av diabetes ketoacidosis.

Samtliga studier hittade inga, eller endast moderata, korrelationer mellan analyserna. Kilpatrick et al sammanfattade sina resultat i rekommendationen att pH och HCO_3 också bör kontrolleras vid DKA (10).

I studien av Yuyama et al var målet med insulinbehandlingen att sänka BOHB och inte P-glukos – övriga studier använde P-glukos för att styra insulinbehandlingen. De var också ensamma att definiera när DKA var hävd efter BOHB, med detta i åtanke är det logiskt att de fann en positiv korrelation mellan BOHB och tid till DKA var hävd då ett högre BOHB rimligtvis tar längre tid att normaliseras än ett lägre, detta samband hittades dock bara i den mindre gruppen av ny diagnosticerade som omfattade 13 episoder med DKA (11).

Pulungan et al påvisade en korrelation mellan BOHB och pH respektive HCO_3 men i det senare skedet av behandlingen. Man har endast jämfört dessa analyser vid 1 timme och 21 timmar. Mediantiden för att häva DKA i denna studie var 21 timmar och då borde man hitta en korrelation i och med att samtliga analyser då rimligtvis är normaliserade (12). I studien av Lee et al hittades ingen korrelation mellan BOHB och pH respektive HCO_3 och det rekommenderas att tolka BOHB med försiktighet samt i samband med andra analyser – pH respektive HCO_3 (13).

Studien av Kangin et al gjordes på den yngsta population. De ser en snabbare korrigerings av BOHB än pH/ HCO_3 och P-glukos, deras slutsats är att detta indikerar att man kan överväga att ändra vätskebehandlingen från parenteral till enteral samt insulinbehandlingen från intravenös till subcutan när BOHB normaliseras (14). I våra riktlinjer för behandling av DKA, som grundar sig på Joint British Diabetes Societies guidelines (5), finns dock inga rekommendationer att patienterna ska fasta under behandlingen.

Sammantaget finns det en heterogenitet mellan de inkluderade studierna avseende patient gruppstorlek samt definition av DKA diagnostiken. Man får också anta att behandlingsstrategierna skiljer sig åt även om data angående detta var bristfällig eller helt saknades i samtliga artiklar.

Vidare skiljer det 12 år mellan den äldsta och den nyaste artikeln, instrumenten för att mäta olika analyser har också utvecklats och förfinats under denna tid. Ingen av artiklarna ser ut att ha bedömt möjligheten för andra orsaker till att BOHB ökar, exempelvis svältketoner, även när BOHB korrelerade dåligt till övriga analyser som skulle kunna ge misstanke om annan genes.

Konklusion/slutsats

I nuläget blir svårt att ersätta konventionella mätmetoder och analyser med BOHB vid DKA för att besluta om behandling och avgöra när en DKA är hävd. Vidare är det också svårt att säga något konklusivt om huruvida BOHB tillför något vid monitoreringen av en DKA i tillägg till pH, P-glukos och HCO_3 som är de analyser vi nu använder för detta.

Det ska poängteras att denna litteraturstudie inte utfördes systematiskt och därför bör resultaten tolkas med försiktighet.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för diabetesvård. Stöd för styrning och ledning. Publicerad 2018-10-25. URL: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2018-10-25.pdf> [åtkomst 2024-03-14]
2. Läkemedelshandboken. Diabetes mellitus. Publicerad 2018-09-28. URL: [Diabetes mellitus | Läkemedelsboken \(lakemedelsboken.se\)](https://lakemedelsboken.se) [åtkomst 2024-03-14]
3. Läkartidningen. ABC om Ketoacidosis vid diabetes hos vuxna. Publicerad 2013-12-17 URL: <https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/medicinens-abc/2013/12/ketoacidosis-vid-diabetes-hos-vuxna/> [åtkomst 2024-03-22]
4. Forsberg S. Ketoacidosis och hyperosmolärt non-ketotiskt syndrom. In: Landin-Olsson M. Diabetes. Lund: studentlitteratur AB; 2020. P:129-139.
5. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med.* 2011;28(5):508-515. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03246.x
6. Nordin G. Laboratorieanalyser i diabetesvården. In: Landin-Olsson M. Diabetes. Lund: studentlitteratur AB; 2020. P:63-73.
7. Hall JE, Hall ME. Guyton and hall textbook of medical physiology. 14th ed. Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division; 2020.
8. Ginsberg B. Tools of self-care: Self-monitoring of blood glucose and tele-health resources. In: Rodriguez-Saldana J, editor. The diabetes textbook: Clinical principles, patient management and public health issues. 1st ed. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2019. P. 429-450.
9. Rodríguez-Merchán B, Casteràs A, Domingo E, Nóvoa FJ, López Y, Cabezas-Agricola JM, et al. Capillary beta-hydroxybutyrate determination for monitoring diabetic ketoacidosis. *Endocrinol Nutr (Engl Ed)* 2011;58(7):347-52.
10. Kilpatrick ES, Butler AE, Saeed S, Alamuddin N, Atkin SL, Sacks DB. The effectiveness of blood glucose and blood ketone measurement in identifying significant acidosis in diabetic ketoacidosis patients. *Diabetol Metab Syndr* . 2023;15(1):198. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13098-023-01176-w>
11. Yuyama Y, Kawamura T, Nishikawa-Nakamura N, Hotta Y, Hashimura K, Hashimoto T, et al. Relationship between bedside ketone levels and time to resolution of diabetic ketoacidosis: A retrospective cohort study. *Diabetes Ther.* 2021;12(12):3055-66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-021-01167-y>

12. Pulungan AB, Juwita E, Pudjiadi AH, Rahmayanti S, Tsaniya I. Diabetic ketoacidosis in adolescents and children: A prospective study of blood versus urine ketones in monitoring therapeutic response. *Acta Med Indones.* 2018;50(1):46–52.
13. Lee K, Park IB, Yu SH, Kim S-K, Kim SH, Seo DH, et al. Characterization of variable presentations of diabetic ketoacidosis based on blood ketone levels and major society diagnostic criteria: a new view point on the assessment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:1161–71.
14. Kangin M, Talay MN, Tanriverdi Yilmaz S, Unal E, Demiral M, Asena M, et al. A retrospective analysis of children and adolescents with diabetic ketoacidosis in the intensive care unit: Is it significant that the blood ketone level becomes negative in diabetic ketoacidosis? *Cureus.* 2020;12(10):e10844.

Sammanfattning av korrelation mellan BOHB och pH, HCO ₃ samt P-glukos					
Författare (Årtal) (Ref)	Patienter (Män/kvinnor)	Ålder (min - max)	BOHB - pH	BOHB - HCO ₃	BOHB - P-glukos
Rodríguez-Merchán et al (2011) (9)	30 (15/15)	36.5 år	r=-0.56, p <0.0001	r=-0.24, p=0.0161	Ej undersökt
Kilpatrick et al (2023) (10)	95 (53/42)	25.0 år	r=-0.44, p= <0.0001	r=-0.49, p= <0.0001	r=0.28, p=0.0003
Yuyama et al (2021) (11)	52 (anges inte)	Anges inte	r= 0.04, p=0.901 (nydiagnostiserad diabetes) r= -0.21, p=0.210 (känd diabetes)	Ej undersökt	Ej undersökt
Pulungan et al (2018) (12)	37 (2/35)	11.7 år (5-18)	r=-0.18, p=0.292 (vid 1 timme) r=-0.52, p=0.003 (vid 21 timmar)	r=-0.15, p=0.374 (vid 1 timme) r=-0.60, p=0.374 (vid 21 timmar)	Ej undersökt
Lee et al (2018) (13)	181 (85/96)	42,9 år	r=-0.240, p= <0,01	r=-0.308, p <0,01)	Ej undersökt
Kangin et al (2020) (14)	67 (39/28)	104.8 månader (44.3-165.3)	BOHB normaliseras tidigare (5.8 timmar) än pH och HCO ₃ (9.1 timmar) samt P-glukos (14.1 timmar) - Anger inte r-värde respektive p-värde		



FoUII-centrum Fyrbodal
Vänerparken 15
462 35 Vänersborg

Hemsida: www.vgregion.se/fou-fyrbodal