

DE PRAKTIJK

Ketonenmeting bij adolescenten en volwassenen met diabetes mellitus: indicaties en technieken

C. DE BLOCK^{1, 5}, F. NOBELS², J. DE SCHEPPER³, A. BODSON⁴

Samenvatting

Ketonen worden geproduceerd wanneer glucose als energiebron niet beschikbaar is, dus zowel bij vasten als in geval van insulinetekort bij diabetes mellitus. De ketonenproductie kan hoog oplopen bij diabetische ketoacidose, een potentieel levensbedreigende situatie.

Het meten in capillair bloed van β -OH-boterzuur, het belangrijkste en hoogst geconcentreerde ketonlichaam, weerspiegelt beter de ernst van ketose dan de ketonbepaling in urine. Een β -OH-boterzuurspiegel boven 3 mmol/l biedt de diagnose van ketoacidose en de opvolging ervan bepaalt mee het behandelingsplan in het ziekenhuis. Het bepalen van β -OH-boterzuur wordt ook aanbevolen bij het management van acute ziekte bij patiënten met een insulinepomp en bij diabetische kinderen.

Insulinebehandelingsrichtlijnen gebaseerd op de concentratie van bloedsuiker- en β -OH-boterzuur bij ziekte worden voorgesteld.

Inleiding

Glucose is onze voornaamste energiebron. Bij een gebrek aan glucose zoekt ons lichaam naar andere energiebronnen, voornamelijk door vetafbraak. Bij verbranding van vrije vetzuren komen ketonen vrij, namelijk acetylazijnzuur en β -OH-boterzuur. Dit kan met name bij alcoholmisbruik, bij langdurig vasten of bij intensieve fysieke activiteit optreden. Anderzijds, wanneer ons lichaam de aangeboden glucose niet kan benutten door een absoluut tekort aan insuline, zoals bij diabetes, kan de ketonenproductie sterk stijgen. Dit kan leiden tot diabetische ketoacidose, een potentieel levensbedreigende situatie. Het snel opsporen en opvolgen van de ketonenproductie is dan ook sterk aangewezen bij metabole ontregeling, zoals bij acute ziekte of bij problemen met de insulinepomp, en bij vermoeden van ketoacidose.

Diabetische ketoacidose

Diabetische ketoacidose (DKA) is de meest gevreesde acute metabole ontregeling bij type 1-diabetespatiënten. De incidentie schommelt rond de 5 patiënten per 1.000 per jaar (1). DKA kan optreden bij het ontstaan van diabetes mellitus type 1, maar kan ook voorkomen bij gekende diabetespatiënten wanneer onvoldoende insuline toegediend wordt (tabel 1) (2). Het laatste treedt meestal op bij acute ziekte (zoals gastro-enteritis of braken) waarbij de patiënt (of de arts) geen of onvoldoende insuline durft in te spuiten uit vrees voor hypoglykemie. Dit is onterecht, want het ziek-zijn geeft metabole stress met vrijstelling van insulineantagonisten, zoals groeihormoon, adrenaline, glucagon en cortisol.

TABEL 1

Uitlokkende factoren van diabetische ketoacidose.

- nieuwe diabetes mellitus type 1
- acute ziekte of trauma (fysische stress)
- pancreatitis
- overslaan van insuline-injectie
- defecte toedieningsapparatuur (pen, insulinepomp/katheter)
- heerkunde
- emotionele stress
- acuut myocardinfarct
- langdurig vasten
- medicatie (corticoïden, ...)
- drug- en alcoholabusus

¹ Dienst Diabetologie, Metabole Ziekten en Nutritiepathologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen.

² Dienst Endocrinologie-Diabetologie, Onze Lieve Vrouw Ziekenhuis, Aalst.

³ Afdeling Diabetologie, Dienst Pediatrie, Universitair Ziekenhuis Brussel.

⁴ Dienst Interne Geneeskunde, Endocrinologie-Diabetologie, Centre Hospitalier Universitaire de Charleroi, Jumet.

⁵ Correspondentieadres: dr. C. De Block, Dienst Diabetologie, Metabole Ziekten en Nutritiepathologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem; e-mail: christophe.deblock@ua.ac.be of christophe.de.block@uza.be

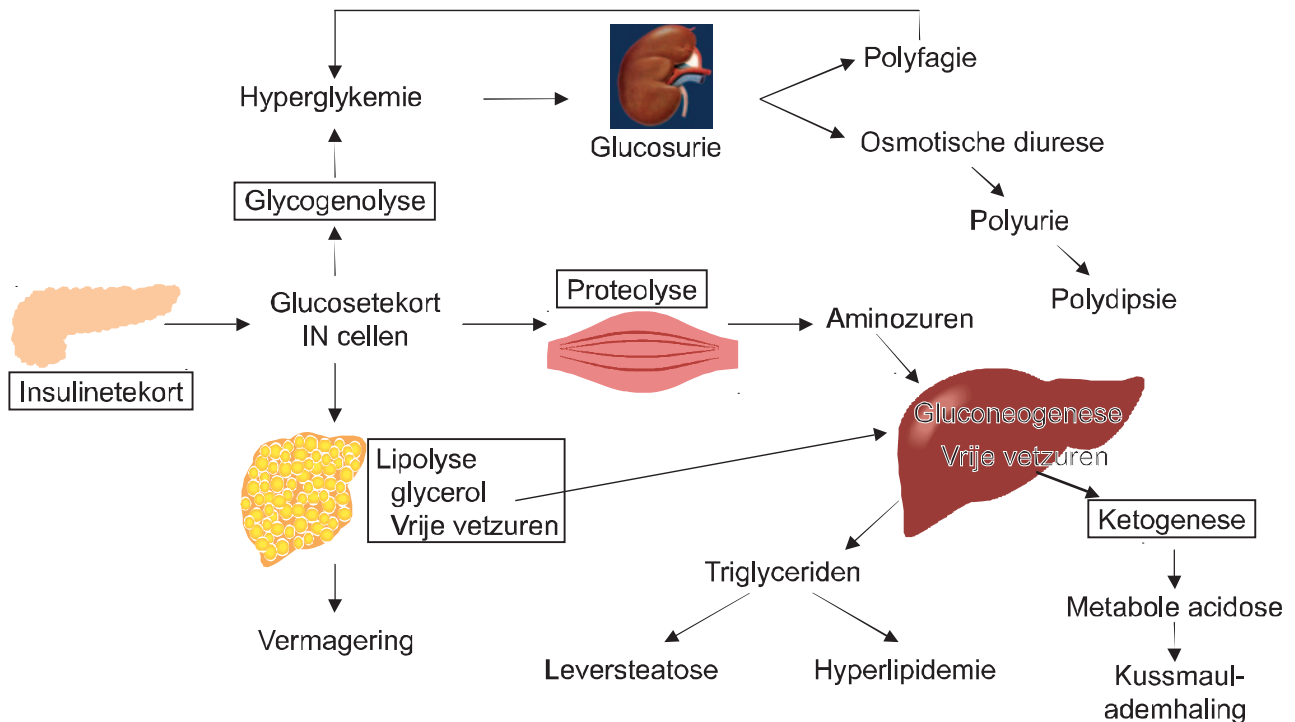


Fig. 1: Pathogenese van diabetische ketoacidose.

DKA ontstaat door een absoluut insulinetekort waardoor het cellulair glucoseverbruik sterk vermindert (3). Door vrijstelling van bovengenoemde hormonen zal het lichaam het gebrek aan energie (suiker) trachten te compenseren door lipolyse, glycogenolyse, en proteolyse (fig. 1)(4). Glycogenolyse in de lever geeft verhoogde vrijstelling van suiker met vervolgens glycolyse en vorming van acetylco-enzym A (acetylCoA). Proteolyse stimuleert de gluconeogenese door een verhoogde toevoer van aminozuren naar de lever. Lipolyse is de belangrijkste pathogenetische stap in ketoacidose, en wordt gestimuleerd door glucagon, groeihormoon en adrenaline. Door lipolyse kunnen vrije vetzuren gebruikt worden als energiebron. Vrije vetzuren worden via β -oxidatie geoxideerd tot acetylCoA, wat het substraat vormt voor ketogenese in de lever. In de mitochondriën van de hepatocyten worden β -OH-boterzuur en acetylazijnzuur gevormd. Deze ketonen worden vervolgens vrijgesteld in de bloedbaan.

Acetylazijnzuur en β -OH-boterzuur zijn sterke zuren. De ketonen worden door de nieren uitgescheiden ten koste van de bicarbonaat(HCO_3^-)-reserve, met metabole acidose tot gevolg. Wanneer de glykemie de nierdrempel overschrijdt, wordt glucose uitgewaterd, wat gepaard gaat met osmotische diurese met polyurie. Dit alles geeft een belangrijk verlies van water (dehydratie) en elektrolyten (onder andere HCO_3^- en kalium (K^+)). Bij braken wordt dit tekort aan water en elektrolyten nogmaals versterkt. Door dehydratie ontstaat ondervulling van het vaatbed met hypotensie en hypoperfusie van de organen en tevens met gevaar op hypercoagulabiliteit. Er is dus een verhoogd risico op trombusvorming met gevaar

voor een hartinfarct of een cerebrovasculair accident bij cardiovasculair belaste patiënten. Een depletie van kalium treedt ook vaak op ten gevolge van een verhoogd urinair kaliumverlies. Noteer wel dat het serumkalium vaak fout-normaal is bij DKA, omdat bij een insulinetekort en bij acidose de shift van K^+ van extracellulair (serum) naar intracellulair verhinderd wordt. Tijdens correctie van DKA wordt vaak een sterke daling van het serumkalium vastgesteld.

Om de pH bij deze metabole acidose zo goed mogelijk te compenseren, begint de patiënt te hyperventileren (kussmaulademhaling) waarbij CO_2 wordt uitgeademd. De adem heeft een typische acetongeur. Indien deze situatie te laat behandeld wordt, raakt de patiënt uitgeput en kan hij niet meer hyperventileren. Hierdoor daalt de pH verder. Wanneer de pH onder 7,0 daalt, neemt de functie van de ademhalingspijpen af, waardoor de pH snel verder daalt, een levensbedreigende situatie. De mortaliteit bij DKA bedraagt 3-4%, maar kan oplopen tot 15-20% bij diabetespatiënten ouder dan 60 jaar, zeker bij aanwezigheid van belangrijke comorbiditeit (5, 6).

Derhalve dient de diagnose snel gesteld te worden en moet de productie van ketonen goed opgevolgd worden. Klassiek wordt DKA gediagnosticeerd als voldaan wordt aan vier criteria: 1) hyperglykemie (meestal > 250-300 mg/dl), 2) metabole acidose met pH < 7,3, 3) $\text{HCO}_3^- < 15$ mmol/l, en 4) ketonurie > 5 mmol/l (aceton in urine) of bloedketonen > 3 mmol/l (5).

De behandeling van DKA steunt op vijf pijlers, namelijk correctie 1) van de gedehydrateerde toestand, 2) van het insulinetekort en de hyperglykemie, 3) van het

kaliumtekort, 4) van de metabole acidose, en 5) het voorkomen van trombusvorming (7). Voor de behandeling van de dehydratie geeft men meestal ± 4 tot $5 \text{ l/m}^2/24$ uur. Men begint meestal met een snelle infusie van 0,9% NaCl: 1 liter in de eerste 30-60 minuten. Daarna, en afhankelijk van de plasmanatriumconcentratie, wordt isotoon of hypotoon (0,45%) zout toegediend. Het corrigeren van het insulinetekort en de hyperglykemie gebeurt door toediening van insuline i.v. Men geeft een i.v. bolus van 0,15-0,20 E/kg snelwerkende insuline (Actrapid® of Humuline Regular®) gevolgd door een continu i.v. insuline-infuus, waarbij men start aan 0,1 E/kg/uur. Regelmatige controle van de glykemie en de kaliumspiegels is noodzakelijk.

Om hersenoedeem te voorkomen wordt ernaar gestreefd de glykemie met niet meer dan 100 mg/dl per uur te doen dalen. Hersenoedeem kan ontstaan door te snelle correctie van de hyperosmolariteit door te snelle daling van de glykemie en was vroeger verantwoordelijk voor 70% van de ketoacidosegerelateerde mortaliteit, voornamelijk bij kinderen (8). Bij een te snelle glykemiedaling zal eerder glucose worden toegevoegd aan de infuusvloeistof dan de insulinedosis te verminderen. Wanneer de glykemie onder de 250 mg/dl daalt, dient glucose aan het infuus te worden toegevoegd. Hiermee wordt een te snelle daling van de glykemie vermeden en wordt de ketogenese verder onderdrukt. De metabole acidose corrigeert zich meestal met een doeltreffend vocht- en insulinebeleid. HCO_3^- wordt slechts toegediend bij een $\text{pH} < 7$. Fraxiparinetoediening wordt aanbevolen bij oudere patiënten ter preventie van trombusvorming.

Het meten van ketonen in urine en bloed: voor- en nadelen

Oorspronkelijk kon men de ketonen enkel in de urine semiquantitatief bepalen. Heden kan men ook ketonen in het bloed meten door middel van een aangepaste bloedglucosemeter.

Urinebepaling

In een urinestaal worden ketonen semiquantitatief gemeten door middel van een teststrip geïmpregneerd met nitroprusside die paars verkleurt – van licht naar donkerpaars – bij aanwezigheid van ketonen (Ketostix™ of Ketodiabur™, Roche). Deze test is goedkoop en gemakkelijk uitvoerbaar, maar heeft enkele beperkingen.

De nitroprussidetest geeft vooral acetylazijnzuur aan (opsporingsgrens ± 5 mg/dl) en in beperkte mate aceton (opsporingsgrens ± 40 -70 mg/dl), maar geen β -OH-boterzuur. Bij een ketoacidose wordt echter voornamelijk β -OH-boterzuur aangemaakt (voor 75-85%), in mindere mate acetylazijnzuur (13-23%) en slechts in zeer geringe mate aceton ($\pm 2\%$) (fig. 2).

Anderzijds wordt bij correctie van de ketoacidose β -OH-boterzuur omgezet tot acetylazijnzuur en vervolgens tot aceton en CO_2 , waardoor de ketonurie dus lang positief zal blijven, terwijl de ketoacidose reeds aan het verdwijnen is.

Een ander nadeel is dat de meting gebeurt op urine die de voorbije uren werd aangemaakt, wat een vertraging betekent ten opzichte van metingen in bloed. Voorts beïnvloedt de hoeveelheid vocht die door de nieren wordt uitgescheiden sterk de concentratie van ketonen in de urine. Er is ook een onvoorspelbare renale reabsorptie van ketonen. Bovendien kunnen ernstig gedehydrateerde patiënten vaak niet onmiddellijk plassen. Tevens wordt door patiënten het plassen op een teststrip als onhandig ervaren.

Ten slotte zijn er verschillende chemische interacties mogelijk met de bepaling. Fout-positieve metingen kunnen optreden wanneer de patiënt medicatie gebruikt met een SH-groep (captopril, acetylcysteïne, penicillamine, dimercaprol, mesna, ...) (2). Fout-negatieve resultaten kunnen bekomen worden bij gebruik van hoge dosissen vitamine C of van vervallen of slecht bewaarde strips (9). De teststrips moeten immers bewaard worden in een afgesloten flacon en mogen niet aan de lucht worden blootgesteld. De bewaartijd is maximaal 3 maanden.

Bepaling in capillair bloed

Via een vingerprik wordt capillair bloed bekomen dat getest kan worden op ketonen, met name β -OH-boterzuur, door middel van een teststrip en een aangepaste glucosemeter (Precision Xtra®, Abbott). De ketonen-teststrip is geïmpregneerd met het enzym hydroxyboterzuurdehydrogenase en de cofactor nicotinamideadeninenucleotide (NAD). Het in het bloed aanwezige β -OH-boterzuur wordt door hydroxyboterzuurdehydrogenase omgezet tot acetylazijnzuur, wat gereduceerd NAD (NADH) genereert. NADH reoxygeneert vervolgens tot NAD en genereert elektronen. Deze elektrische stroom wordt gemeten. Deze elektrochemische methode heeft een goede precisie en nauwkeurigheid (6, 10, 11). Deze bloedstrips zijn echter tot 25 maal duurder (~ 5 €) dan de nitroprusside-urinestrips ($\sim 0,2$ €).

Een correcte directe bepaling van het β -OH-boterzuur, het belangrijkste ketonlichaam, in capillair bloed heeft verschillende voordelen (12). De strips zijn apart verpakt, zodat geen fout-negatieve metingen door slechte bewaring kunnen optreden. De bewaartijd van de strips bedraagt 18 maanden. In tegenstelling tot de urineteststrip werden geen chemische interacties beschreven. De koppeling aan een glucosemeter maakt het voor de patiënt gemakkelijker om ketonen op te sporen. Ketonen worden immers vaker bepaald tijdens ziekte door middel van bloedteststrips (91%) dan via urineteststrips (61%), wat leidt tot een halvering van de acute verwijzingen naar een spoedafdeling en van hospitalisaties (13). Derhalve is meting van β -OH-boterzuur door bloedteststrips

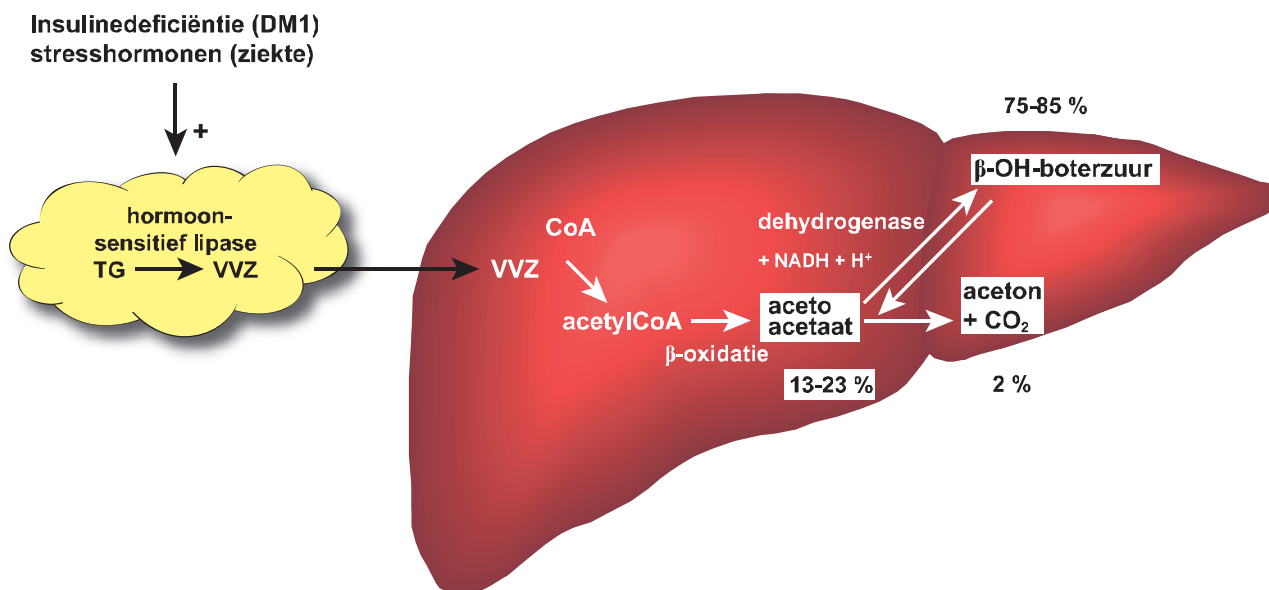


Fig. 2: Ketogenese.

(CoA: co-enzym A; DM1: diabetes mellitus type 1; NADH: gereduceerd nicotinamide-adeninenucleotide; TG: triglyceriden; VVZ: vrije vetzuren)

ook meer kostenefficiënt dan urinaire ketonbepalingen (14, 15).

Het gebruik en de interpretatie van de capillaire meting van ketonen in de praktijk

Thuismanagement bij acute ziekte („sick days”)

Bij acuut ziek-zijn is het wenselijk om een overproductie van ketonen (ketose) zo vroeg mogelijk op te sporen om door doeltreffende aanpassingen van de insulinetoediening een mogelijke ontwikkeling naar ketoacidose te voorkomen. Type 1-diabetespatiënten worden aangeraden om ketonen te controleren indien de glykemie hoger is dan 300 mg/dl of bij iets lagere waarden (> 250 mg/dl) wanneer ze zich ziek voelen of braken (2).

De normale bloedspiegel van β -OH-boterzuur is < 0,5 mmol/l. Bij vasten stijgt deze spiegel, maar blijft tijdens de eerste 24 uur lager dan 1 mmol/l. Bij kinderen jonger dan 5 jaar en bij volwassenen die langdurig vasten kan de spiegel in bepaalde omstandigheden stijgen tot 3 mmol/l of meer (16). Dit wordt veroorzaakt door de lage plasma-insulinespiegel in combinatie met hoge groeihormoonspiegels (16).

Bij type 1-diabetespatiënten zal de spiegel in normale omstandigheden niet boven 1 mmol/l stijgen. Op dagen van ziekte met koorts (zogenaamde „sick days”) daarentegen ziet men vaak een stijging tot boven 1 mmol/l, dat met een opdrijving van de insulinedosis vaak terug in het normale gebied komt. Bij onvoldoende inname van koolhydraten en/of onvoldoende opdrijving van de insulinedosis stijgen de β -OH-boterzuurwaarden tot boven 3 mmol/l, met gevaar voor

evolutie naar DKA (6). Ook bij type 1-diabetici die niet ziek zijn maar zich geen insuline toedienen (door het achterwege laten van insuline-injecties of defecte insulinenepen of -pomp) kunnen de spiegels van β -OH-boterzuur snel in de gevarenzone voor ketoacidose terecht komen.

Gezien de voordelen van bloedteststrips (gebruiksgemak, nauwkeurigheid, snelheid, ...) wordt een capillaire meting van het β -OH-boterzuur aanbevolen bij diabetespatiënten met een gekend verhoogd risico op ketoacidose. Dit is voornamelijk zo bij volgende groepen:

- Kinderen: zij ontwikkelen vaker ketose omdat ze vatbaarder zijn voor infecties en sneller minder gaan eten bij ziekte. Jonge kinderen braken ook gemakkelijker en hebben relatief kleinere glycogeenreserves in de lever ten opzichte van de glucosebehoefte van de hersenen. Wellicht spelen ook de hogere groeihormoonspiegels bij kinderen (met als gevolg een toegenomen lipolyse) een rol.
- Insulinepomp: wanneer de insulinetoevoer plots stopt door problemen met de pomp of de katheter ontstaat snel een absoluut insulinetekort met op enkele uren tijd ontwikkeling van ketoacidose (17, 18). Patiënten met een insulinepomp hebben immers kleinere onderhuidse insulinereserves dan zij die insuline spuiten (19). Bovendien bevat een pomp enkel kortwerkende insuline, terwijl de patiënten die klassiek spuiten ook langwerkende insuline gebruiken.

Zwangere diabetespatiënten worden vaak met een insulinepomp behandeld. Bovendien is de kans op ketoacidose groter vermits de placentaire hormonen de insulinebehoefte van de moeder verhogen terwijl er een hoog verbruik is van glucose door de foetus. Er is ook een grotere neiging tot braken (20, 21).

TABEL 2

Algoritme voor insulinetoediening tijdens ziekte, op basis van meting van glucose- en β -OH-boterzuurspiegel in capillair bloed, voor supplementaire toediening van snelwerkende of ultrasnelwerkende insuline.

Capillaire glykemie (mg/dl)	Capillair β -OH-boterzuur (mmol/l)	Actiepunten	Extra insulinedosis (elke 3-4 uur)
70-250	< 0,6	gebruik zelfde insulinedosis en -schema als tijdens „non-sick days”	Nihil
70-250	> 0,6	sput extra insuline elke 3-4 uur (dag en nacht), meet elke 3-4 uur glykemie en β -OH-boterzuur, pas insulinedosis aan bij lage glykemie	10%
> 250	< 0,6	sput extra insuline elke 3-4 uur (dag en nacht), meet elke 3-4 uur glykemie, pas insulinedosis aan bij lage glykemie	10%
> 250	0,6-1,4	sput extra insuline elke 3-4 uur (dag en nacht), meet elke 3-4 uur glykemie en β -OH-boterzuur, pas insulinedosis aan bij lage glykemie	15%
> 250	1,5-3,0	sput extra insuline elke 3-4 uur (dag en nacht), meet elke 3-4 uur glykemie en β -OH-boterzuur, zoek medische hulp	20%
> 250	> 3	sput extra insuline en ga naar het ziekenhuis (diabetologie of spoed)	20%

– Patiënten met herhaalde ketose en/of ketoacidose: deze personen moeten goed geïnformeerd en geïnstrueerd worden wat te doen bij acute ziekte. Sommigen reageren totaal ondoeltreffend bij ziekte waarbij ze geen of onvoldoende insuline spuiten en te weinig glykemiecontroles uitvoeren, laat staan metingen van ketonen. Men moet dan een beroep doen op familieleden of zorgverleners van de eerste lijn. Een meting van ketonen via vingerprik is dan veel handiger dan een meting op urine.

Bij deze risicopersonen wordt aanbevolen om met een bloedstrip ketonen te meten bij ziekte of bij een glykemie ≥ 250 mg/dl. Vervolgens worden maatregelen aanbevolen afhankelijk van de concentratie van β -OH-boterzuur (tabel 2 en fig. 3) (6).

– Bij een β -OH-boterzuurconcentratie < 1 mmol/l is er geen reden om aan dreigende ketoacidose te denken. Wel dient de hyperglykemie gecorrigeerd te worden door extra insuline te spuiten.

– Bij een concentratie tussen 1 en 3 mmol/l is de diabetes duidelijk ontregeld met gevaar op ontwikkeling van ketoacidose. Er moet extra (ultra)snelwerkende insuline ingespoten worden (minimaal 10% van de dagdosis extra). Regelmatig hertesten van de glykemie en de β -OH-boterzuurspiegel wordt aanbevolen. De patiënt moet extra drinken en alert zijn op ziekteketenen.

– Bij een concentratie > 3 mmol/l begint een ketoacidose zich in te stellen en dient onmiddellijk contact opgenomen te worden met de diabetoloog. De insulinenood stijgt dan zeer sterk (vaak 50% of meer).

„Sick days”-algoritmen houden rekening met de concentratie van glucose en β -OH-boterzuur in bloed om de extra insulinedosis te berekenen, die nodig is om de glykemie te doen dalen en de aanmaak van ketonen te stoppen. Zowel snelwerkende insuline (Actrapid®, Humuline Regular®) eerder om de 4 uur, als ultrasnelwerkende insuline (Novorapid®, Humalog®) om de 3 uur kunnen gebruikt worden. Een praktisch algoritme voor

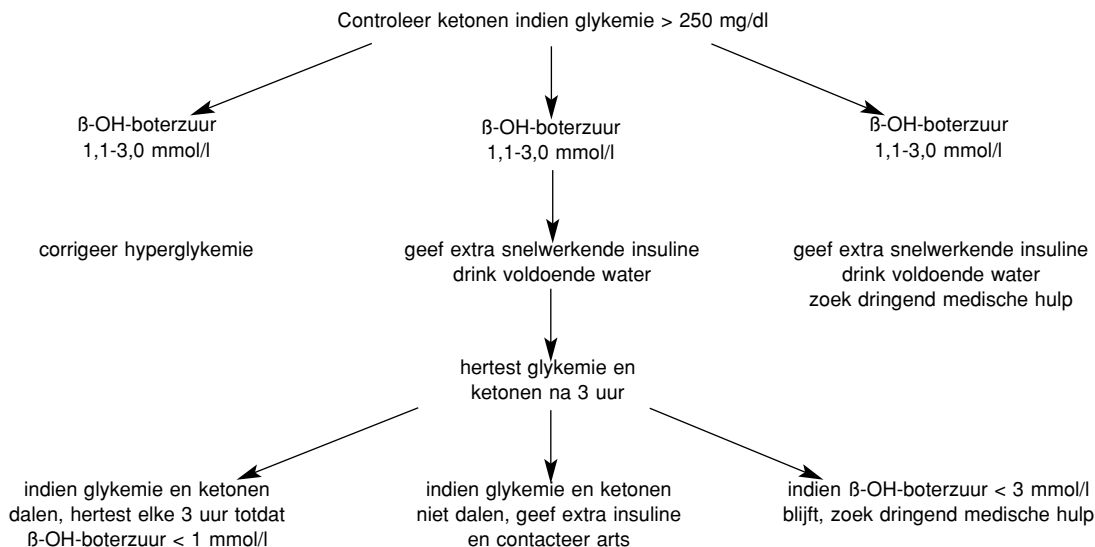


Fig. 3: Richtlijnen voor gebruik van bloedketonen.

thuisgebruik, aangepast aan de raadgevingen van de Canadian Diabetes Association, wordt weergegeven in tabel 2 (22). Het spreekt vanzelf dat dit algoritme per patiënt dient aangepast te worden, naargelang vorige ervaringen en de ernst van de ziekte.

Diagnose van ketoacidose op de dienst Spoedgevallen

Het dient aanbevolen om op de dienst Spoedgevallen te werken met een meting aan het bed van β -OH-boterzuur in capillair bloed, eerder dan met een meting van de ketonen in de urine (23). Zoals reeds aangehaald, kan een belangrijke vertraging optreden door te wachten op urineproductie bij een gedehydrateerde patiënt, en kunnen urinesticks in bepaalde omstandigheden fout-negatieve resultaten geven (bij slecht bewaarde of vervallen strips, bij alcoholische ketoacidose of lactaatacidose). Bij meting van β -OH-boterzuur in bloed worden geen fout-negatieve waarden gerapporteerd.

Men kan ook indirect de aanwezigheid van ketonen inschatten door het berekenen van de anion-„gap”. β -OH-boterzuur is als anion in bloed aanwezig. De aniongap wordt als volgt berekend: $[\text{Na}^+] - ([\text{HCO}_3^-] + [\text{Cl}^-])$ en is normaal ongeveer 12 mmol/l (6-15 mmol/l). Bij ketoacidose ligt de aniongap > 16-18 mmol/l. Deze berekening is echter niet zo nauwkeurig. Bij een foutenmarge van 2% op de bepaling van de ionen kan de foutenmarge in de berekening van de aniongap tot 5 mmol/l oplopen. Een nauwkeurige diagnose van ketoacidose blijft dan uit. De rechtstreekse meting van β -OH-boterzuur is een uitbreiding van de diagnostiek. De β -OH-boterzuurconcentratie correleert goed met veranderingen in de zuur-basebalans bij ketoacidose (24).

Opvolging van de bloedketonenproductie bij ziekenhuisbehandeling van ketoacidose

In het algemeen duurt het langer om de plasmaketonen te laten dalen dan de plasmagluucose. Het is dan ook belangrijk om bij ketoacidose, na normalisatie van de glykemie, nog voldoende lang i.v. insuline en glucose toe te dienen om de ketonenproductie stil te leggen (25). Vaak wordt, afgaande op de glykemie, te snel gestopt met i.v. insulinetoediening, met kans op recidiefketoacidose. Dit verhoogt het risico op verwickelingen en verlengt de hospitalisatieduur. Het aan bed meten van de β -OH-boterzuurbloedspiegel is sterk richtinggevend bij het sturen van de behandeling (26). Pas als de patiënt ruim voldoende vocht heeft gekregen, de glykemie, de pH, het bicarbonaat en de ketonenspiegel (β -OH-boterzuur < 0,5 mmol/l) genormaliseerd zijn, wordt bij voorkeur de i.v. insuline/glucosetoediening gestopt en overgeschakeld naar voeding p.o. en s.c. insuline (27).

Omdat β -OH-boterzuur bij het verdwijnen van de ketoacidose wordt omgezet tot acetylazijnzuur, blijft de ketonenmeting op urine met de nitroprussidegeïmpregneerde

teststrips meerdere uren positief na het verdwijnen van de ketoacidose. Urineketonenstrips zijn derhalve niet bruikbaar bij het opvolgen van de behandeling van ketoacidose.

Praktisch gezien kunnen de volgende richtlijnen gehanteerd worden. Meting van β -OH-boterzuur op capillair bloed moet gebeuren bij diagnose van DKA, en op het moment dat men de i.v. insulinetoediening wil stoppen, dit wil zeggen enkele uren na het stabiliseren van de glykemie onder de 180 mg/dl en het normaliseren van de pH. Bij langdurig gebruik van een isotone NaCl-oplossing kan soms een hyperchloremische acidose ontstaan, zodat een normaal serumbicarbonaat als geen vereiste voor het stoppen van het i.v. beleid kan gesteld worden. Bij een waarde van β -OH-boterzuur < 0,5 mmol/l kan de i.v. behandeling gestaakt worden. Bij hogere waarden dient de i.v. behandeling voortgezet te worden totdat de β -OH-boterzuurconcentratie onder de 0,5 mmol/l daalt.

Besluit

Diabetische ketoacidose is een potentieel levensbedreigende situatie die men voornamelijk kan aantreffen bij de diagnose van diabetes mellitus bij kinderen met gekende diabetes mellitus, bij patiënten met een insulinepomp, bij zwangeren en bij diegenen met herhaalde ketoacidose, zeker bij onderliggende ziekte. Het tijdig opsporen van ketonen bij metabole ontregeling, het nauwkeurig opvolgen van de ketonenproductie en het doeltreffend behandelen van de ketose kan de morbiditeit beperken.

Vroeger kon men enkel in urine ketonen semiquantitatief meten, een methode die onderhevig is aan fout-negatieve en fout-positieve resultaten. Urineteststrips vervallen snel. Bovendien wordt bij ketoacidose voornamelijk β -OH-boterzuur gevormd (voor 75-85%) dat niet gemeten kan worden in urine. Via een vingerprik kan dit wel gemeten worden in capillair bloed, een methode met een goede nauwkeurigheid en vele voordelen ten opzichte van de urineteststrips.

Een algoritme voor extra insulinetoediening wordt gegeven bij het management van acute ziekte waarbij dringend medische hulp moet gezocht worden indien de β -OH-boterzuurspiegel oploopt tot > 3 mmol/l.

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

Abstract

Diabetes mellitus and ketones

Ketones are produced when glucose is lacking as an energy source or in case of absolute insulin deficiency as in diabetic ketoacidosis, a potentially life-threatening condition.

Assessing β -OH-butyrate, the most important and copious ketone body in capillary blood, reflects better the degree of ketosis than the urinary ketones. A β -OH-butyrate level exceeding 3 mmol/L by reagent strip furthers the diagnosis and follow-up of the treatment of ketoacidosis in the hospital. The assessment of β -OH-butyrate is also advisable for the home management of insulin pump-treated patients and diabetic children. Insulin treatment guidelines based on the level of blood glucose and β -OH-butyrate during „sick days” are proposed.

Literatuur

1. FAICH GA, FISHBEIN HA, ELLIS SE. The epidemiology of diabetic acidosis: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1983; *117*: 551-558.
2. LAFFEL L. Sick-day management in type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; *29*: 707-723.
3. LAFFEL L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; *15*: 412-426.
4. DEFONZO RA, MATSUDA M, BARRETT EJ. Diabetic ketoacidosis. A combined metabolic-nephrologic approach to therapy. *Diabetes Rev* 1994; *2*: 209-238.
5. GENUTH SM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic hyperosmolar coma. *Curr Ther Endocrin Metab* 1997; *6*: 438-447.
6. WALLACE TM, MESTON NM, GARDNER SG, MATTHEWS DR. The hospital and home use of a 30-second hand-held blood ketone meter: guidelines for clinical practice. *Diabet Med* 2001; *18*: 640-645.
7. SINGH RK, PERROS P, FRIER BM. Hospital management of diabetic ketoacidosis: are clinical guidelines implemented effectively? *Diabet Med* 1997; *14*: 482-486.
8. 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.
9. ROSENBLOOM AL, MALONE JI. Recognition of impending ketoacidosis delayed by ketone reagent strip failure. *JAMA* 1978; *240*: 2462-2464.
10. BYRNE HA, TIESZEN KL, HOLLIS S, DORNAN TL, NEW JP. Evaluation of an electrochemical sensor for measuring blood ketones. *Diabetes Care* 2000; *23*: 500-503.
11. KHAN AS, TALBOT JA, TIESZEN KL, GARDENER EA, GIBSON JM, NEW JP. Evaluation of a bedside blood ketone sensor: the effects of acidosis, hyperglycaemia and acetoacetate on sensor performance. *Diabet Med* 2004; *21*: 782-785.
12. SACKS DB, BRUNS DE, GOLDSTEIN DE, MACLAREN NK, McDONALD JM, PARROTT M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; *48*: 436-472.
13. LAFFEL LMB, WENTZELL K, LOUGHLIN C, TOVAR A, MOLTZ K, BRINK S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with t1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2006; *23*: 278-284.
14. JAVOR K, KOTSANOS J, McDONALD RC, BARON A, KESTERSON JG, TIERNEY WM. Diabetic ketoacidosis charges relative to medical charges of adult patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; *159*: 2317-2322.
15. VANELLI M, CHIARI G, CAPUANO C, IOVANE B, BERNARDINI A, GIACALONE T. The direct measurement of 3-beta-hydroxybutyrate enhances the management of diabetic ketoacidosis in children and reduces time and costs of treatment. *Diabetes Nutr Metab* 2003; *16*: 312-316.
16. BONNEFONT JP, SPECOLA NB, VASSAULT A, et al. The fasting test in paediatrics: application to the diagnosis of pathological hypo- and hyperketotic states. *Eur J Pediatr* 1990; *150*: 80-85.
17. GUERCI B, BENICHOU M, FLORIOT M, et al. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; *26*: 1137-1141.
18. ORSINI-FEDERICI M, AKWI JA, CANONICO V, et al. Early detection of insulin deprivation in continuous subcutaneous insulin infusion-treated patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2006; *8*: 67-75.
19. PICKUP J, KEEN H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; *25*: 593-598.
20. GABBE S, HOLING E, TEMPLE P, BROWN ZA. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000; *182*: 1283-1292.
21. JOVANOVIC L. Medical emergencies in the patient with diabetes during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2000; *29*: 771-787.
22. Building competency in diabetes education: Advancing practice. Toronto: Canadian Diabetes Association, 2003: 60-62.
23. BEKTAS F, ERAY O, SARI R, AKBAS H. Point of care blood ketone testing of diabetic patients in the emergency department. *Endocr Res* 2004; *30*: 395-402.
24. UMPIERREZ GE, WATTS NB, PHILLIPS LS. Clinical utility of beta-hydroxybutyrate determined by reflectance meter in the management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1995; *18*: 137-138.
25. WALLACE TM, MATTHEWS DR. Recent advances in the monitoring and management of diabetic ketoacidosis. *QJM* 2004; *97*: 773-780.
26. GUERCI B, TUBIANA-RUFI N, BAUDUCEAU B, et al. Advantages to using blood beta-hydroxybutyrate determination for the detection and treatment of diabetic ketosis. *Diabetes Metab* 2005; *31*: 401-406.
27. WIGGAM MI, O'KANE MJ, HARPER R, et al. Treatment of diabetic ketoacidosis using normalization of blood 3-hydroxybutyrate concentration as the endpoint of emergency management. A randomized controlled study. *Diabetes Care* 1997; *20*: 1347-1351.