การวินิจฉัยการเสียชีวิตจากเบาหวานภายหลังเสียชีวิต

สุภาวรรณ เศรษฐบรรจง พ.บ., น.บ., วท.ม., ว.ว. นิติเวชศาสตร์, อ.ว. เวชศาสตร์ครอบครัว[1*]

[1] ภาควิชานิติเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

* ผู้ติดต่อ, อีเมล์: supawon.sre@mahidol.ac.th

Vajira Med J 2016; 60(1): 65-78

http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2016.24

บทคัดย่อ

มีการประมาณว่าเบาหวานจะเป็นปัญหาสุขภาพที่รุนแรงที่สุดโรคหนึ่งของโลกในภายหน้า และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่พบได้บ่อยจากภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันของเบาหวานเอง โดยเฉพาะภาวะเลือดเป็นกรดจากระดับคีโตนในเลือดสูง และเนื่องจากไม่มีพยาธิสภาพทั้งทางมหภาคและจุลภาคที่เป็นคุณลักษณะจำเพาะ จึงต้องอาศัยการสืบค้นภายหลังการเสียชีวิตโดยการตรวจสารชีวเคมีที่เกี่ยวข้องในการวินิจฉัยภาวะดังกล่าว โดยเฉพาะการตรวจหาระดับกลูโคสในน้ำลูกตา ระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในเลือด และระดับฮีโมโกลบินเอวันซีในเลือด ซึ่งอาจทำการตรวจวิเคราะห์ในศพที่ไม่สามารถอธิบายสาเหตุการเสียชีวิตได้และในศพที่เน่ามากแล้วโดยการใช้ตัวอย่างชีวภาพชนิดอื่น แพทย์ผู้ชันสูตรศพจึงควรทราบชนิดของสารชีวเคมีและชนิดของตัวอย่างชีวภาพที่ใช้ในการตรวจวินิจฉัยภาวะดังกล่าวตลอดจนข้อจำกัดของเทคนิคและวิธีการตรวจ

Postmortem Diagnosis of Diabetes Mellitus as a Cause of Death

Supawon Srettabunjong MD, LLB, MSc[1*]

[1] **Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University. Bangkok, Thailand.**

* Corresponding author, e-mail address: supawon.sre@mahidol.ac.th

Vajira Med J 2016; 60(1): 65-78

http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2016.24

Abstract

Diabetes mellitus is estimated to become one of the most serious health problems in the world in near future. It is one of the most common causes of natural death due to its fatal acute complication, particularly diabetic ketoacidosis. Since there are no specific gross and microscopic characteristics in diagnosis such a condition, its relevant biochemical analyses is essential to confirm the diagnosis, especially vitreous glucose, blood beta-hydroxybutyrate, and blood Hb_{A1c} level. These biochemical analyses can be performed in all unexplained deaths, even in the corpse with advanced decomposition. Therefore, forensic physicians who perform postmortem examinations should be aware of the relevant biochemical substances, alternative postmortem biological samples, and the limits of the available analyses and techniques.

Keywords: cause of death, diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, postmortem diagnosis, sudden death

Correspondence to: Supawon Srettabunjong, MD, Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand.

E-mail address: supawon.sre@mahidol.ac.th

บทนำ

เบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่พบได้บ่อย มีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง และมีค่าใช้จ่ายในการรักษาสูง จึงเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญและยังเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่พบได้บ่อย โดยเฉพาะการเสียชีวิตในผู้มีอายุน้อยกว่า 60 ปี ซึ่งในช่วง 30 ปีที่ผ่านมานี้มีจำนวนผู้เป็นเบาหวานทั่วโลกเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่า จึงเป็นเรื่องท้าทายทางการแพทย์ที่สำคัญที่สุดเรื่องหนึ่งของทุกประเทศ ประชากรผู้ใหญ่ราว 382 ล้านคน (ร้อยละ 8) เป็นเบาหวาน และคาดว่าก่อนที่จะถึงปี พ.ศ. 2578 จะมีจำนวนผู้เป็นเบาหวานเพิ่มขึ้นมากกว่า 592 ล้านคน[1]

เบาหวานเป็นโรคเกี่ยวกับระบบเผาผลาญที่ผิดปกติและมีผลทำให้ระดับกลูโคสในเลือดสูง โดยอาจมีสาเหตุจากความบกพร่องในการหลั่งอินซูลิน อันเนื่องมาจากภูมิแพ้ตนเองทำให้มีการทำลายเซลล์ตับอ่อนที่เรียกว่า “เบาหวานชนิดที่ 1” ซึ่งพบได้ร้อยละ 5-10[2,3] หรือมีสาเหตุจากภาวะดื้ออินซูลิน และร่างกายไม่สามารถหลั่งอินซูลิน ในปริมาณที่มากพอต่อการตอบสนองของร่างกายได้อย่างเหมาะสม เรียกว่า “เบาหวานชนิดที่ 2” ซึ่งพบบ่อยที่สุดและมากถึงร้อยละ 90-95[4,5] การวินิจฉัยเบาหวานในผู้ที่ยังมีชีวิตอยู่กระทำโดยการตรวจระดับกลูโคสในเลือดภายหลังจากงดอาหารเป็นเวลานานอย่างน้อย 12 ชั่วโมง หากมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 126 มิลลิกรัม/เดซิลิตร หรือระดับกลูโคสในเลือด ณ เวลาใดเวลาหนึ่งมากกว่า 200 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ร่วมกับมีอาการที่เป็นคุณลักษณะจำเพาะของเบาหวาน เช่น ปัสสาวะบ่อย กระหายน้ำบ่อย น้ำหนักลดอย่างรวดเร็ว พบคีโตนในเลือดหรือปัสสาวะหรือพบทั้งสองอย่างร่วมกัน ส่วนการวินิจฉัยเบาหวานในผู้ที่เสียชีวิตแล้วมีความซับซ้อนกว่าและยังคงเป็นประเด็นถกเถียงกันอย่างกว้างขวาง เนื่องจากระดับกลูโคสในเลือดภายหลังเสียชีวิตไม่น่าเชื่อถือและไม่สามารถใช้วินิจฉัยภาวะกลูโคสในเลือดสูงก่อนเสียชีวิตได้ ทั้งนี้เนื่องจากภายหลังเสียชีวิตเซลล์ต่าง ๆ ของร่างกายที่ยังไม่เสียชีวิตสามารถเผาผลาญกลูโคสในเลือดต่อไปได้อีกสักช่วงเวลาหนึ่ง ทำให้ระดับกลูโคสในเลือดลดลงอย่างรวดเร็ว

นอกจากนี้ภาวะเลือดเป็นกรดจากระดับคีโตนในเลือดสูง (diabetic ketoacidosis, DKA) อันเป็นภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันของเบาหวานที่ทำให้เสียชีวิตกะทันหันจะเกิดเมื่อร่างกายขาดอินซูลินอย่างสิ้นเชิงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 หรือปริมาณอินซูลิน ที่สัมพันธ์กับความเครียดหรือภาวะเจ็บป่วยที่รุนแรงไม่เพียงพอต่อผู้เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 หรือชนิดที่ 2[5] และเป็นที่คาดคะเนว่าเกือบ 1/3 ของการเสียชีวิตทั้งหมดเกิดในผู้ที่ไม่มีประวัติการเป็นเบาหวานมาก่อน[4,6] นอกจากนี้ยังเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่พบบ่อยที่สุดในเด็กและวัยรุ่นที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตประมาณ 1/2 ของการเสียชีวิตในผู้เป็นเบาหวานที่มีอายุน้อยกว่า 24 ปีด้วย[7] ซึ่งการวินิจฉัยภาวะดังกล่าวเด็กที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 พบได้ร้อยละ 15 ถึงมากกว่าร้อยละ 77[8] ส่วนการวินิจฉัยภาวะดังกล่าวภายหลังเสียชีวิตอาจยากเนื่องจากไม่มีคุณลักษณะทางมหภาคและทางจุลภาคที่เป็นตัวบ่งชี้ อย่างไรก็ตามหากมีการตรวจสารชีวเคมีร่วมด้วยอาจให้การวินิจฉัยภาวะดังกล่าวได้ง่าย ทั้งศพที่ไม่ทราบประวัติการเป็นเบาหวานมาก่อนและศพที่เน่ามากแล้ว[4,9,10] ซึ่ง DKA เป็นผลจากปริมาณอินซูลิน ที่ลดลงหรืออินซูลินทำหน้าที่อย่างไม่มีประสิทธิภาพส่งผลให้เซลล์ต่าง ๆ ขาดอาหาร ร่างกายจึงตอบสนองด้วยการเพิ่มปริมาณกลูโคสในเลือดและขบวนการสลายไขมันในตับทำให้ได้ผลผลิตเป็นองค์ประกอบคีโตน

ส่วนภาวะ hyperosmolar hyperglycemic state ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันของเบาหวานที่ทำให้เสียชีวิตกะทันหันได้นั้นมักสัมพันธ์กับผู้เสียชีวิตที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 โดยมีระดับกลูโคสในเลือดสูง มีระดับคีโตนในเลือดต่ำ มีภาวะ hyperosmolarity ไม่พบหรือพบคีโตนในปัสสาวะเพียงเล็กน้อย และมีภาวะขาดน้ำอย่างมาก ซึ่งปริมาณอินซูลินในพลาสมาอาจเพียงพอที่จะป้องกันขบวนการสลายไขมันได้ แต่จะทำให้ระดับกลูโคสในเลือดสูง ปัสสาวะบ่อย และขาดน้ำอย่างมากจนกระทั่งรบกวนภาวะสมดุลของอิเล็กโตรไลท์อย่างรุนแรง หัวใจเต้นผิดจังหวะ ภาวะ rhabdomyolysis ไตวาย ภาวะช็อก สมองบวม และเสียชีวิตในที่สุด[11-13] ซึ่งพบได้น้อยกว่า DKA มากและมีรายงานทางนิติเวชน้อยมาก บทความนี้จึงขอกล่าวถึงการวินิจฉัยการเสียชีวิตจาก DKA โดยใช้เครื่องหมายทางชีวเคมีทั้งที่เป็นเครื่องหมายเก่าและเครื่องหมายใหม่ที่อาจใช้ตรวจเป็นงานประจำ รวมทั้งประโยชน์ของการใช้ตัวอย่างชีวภาพทั้งที่เป็นตัวอย่างดั้งเดิมและตัวอย่างทางเลือกในการเก็บส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยสาเหตุการเสียชีวิตอันเนื่องมาจากภาวะดังกล่าวด้วย[14-18]

กลูโคส

เครื่องหมายทางชีวเคมีที่สำคัญที่สุดในการบ่งชี้ความผิดปกติของการเผาผลาญกลูโคส คือ ระดับกลูโคสและฮีโมโกลบินเอวันซี (Hb_{A1c}) ในเลือด แต่ภายหลังเสียชีวิตระดับกลูโคสในเลือดไม่น่าเชื่อถือและไม่สามารถใช้ประเมินระดับกลูโคสในเลือดก่อนเสียชีวิตได้ เนื่องจากมีค่าแกว่งมาก ปริมาณกลูโคสในเลือดภายหลังเสียชีวิตลดลงอย่างรวดเร็วจากการที่เซลล์ต่าง ๆ ที่ยังไม่เสียชีวิตเผาผลาญกลูโคสเพื่อใช้เป็นพลังงานในช่วงเวลาหนึ่ง อย่างไรก็ตามการเสียชีวิตที่มีระยะตรีทูตนานมักทำให้ร่างกายหลั่งอะดรีนาลีนออกมาหรือการเสียชีวิตที่ผ่านการรักษากู้ชีวิตโดยมีการฉีดอะดรีนาลีนเข้าสู่ร่างกายจะส่งผลให้ไกลโคเจนเคลื่อนที่ออกจากตับและทำให้ปริมาณกลูโคสในเลือดสูงขึ้นได้ นอกจากนี้ระดับกลูโคสในเลือดยังขึ้นกับตำแหน่งที่เก็บตัวอย่างเลือดด้วย ระดับกลูโคสสูงสุดในเลือดที่เก็บจากหลอดเลือดดำของตับ รองลงมาคือเลือดที่เก็บจากหลอดเลือดดำอินฟีเรียร์วีนาคาวา หลอดเลือดดำซูพีเรียร์วีนาคาวา และหัวใจห้องล่างขวา ซึ่งระดับกลูโคสที่สูงในเลือดที่เก็บจากตำแหน่งเหล่านี้น่าจะมีสาเหตุจากการเผาผลาญไกลโคเจนในตับ[19] ความผันแปรของระดับกลูโคสในเลือดดังกล่าวทำให้ตัวอย่างเลือดภายหลังเสียชีวิตไม่เหมาะสมในการใช้วินิจฉัยภาวะกลูโคสในเลือดสูงก่อนเสียชีวิต จึงมีผู้แนะนำให้ใช้ตัวอย่างน้ำลูกตาหรือตัวอย่างน้ำไขสันหลังในการวินิจฉัยภาวะดังกล่าว[4,6,15-18]

การใช้ระดับกลูโคสน้ำลูกตาในการวินิจฉัยภาวะกลูโคสในเลือดสูงก่อนเสียชีวิตมีความน่าเชื่อถือมากกว่าการใช้ระดับกลูโคสในเลือด แม้ขบวนการไกลโคลัยซิสที่เกิดขึ้นจะทำให้ระดับกลูโคสในน้ำลูกตา ภายหลังเสียชีวิตลดลงอย่างมากก็ตาม[20] นอกจากนี้อุณหภูมิของสภาพแวดล้อมก็มีผลต่อระดับกลูโคสในน้ำลูกตาด้วย โดยสภาวะที่มีอุณหภูมิต่ำจะทำให้ขบวนการไกลโคลัยซิสในน้ำลูกตาช้าลง[21] จึงมีผู้แนะนำให้ใช้ระดับกรดแลคติกและกลูโคสในการวินิจฉัยภาวะน้ำตาลในเลือดสูงก่อนเสียชีวิตแทนการใช้ระดับกลูโคสแต่เพียงอย่างเดียว[22] อย่างไรก็ตาม Zilg และคณะ[23] ได้ตรวจหาระดับกลูโคสและกรดแลคติกในน้ำลูกตาที่เก็บตัวอย่างทันทีที่ศพมาถึงสถานที่เก็บศพและพบว่าระดับกลูโคสลดลงในช่วงเริ่มแรกภายหลังเสียชีวิต แต่หลังจากนั้นระดับกลูโคสไม่เปลี่ยนแปลง ส่วนระดับแลคเตทในน้ำลูกตาเพิ่มขึ้นอย่างคงที่เมื่อระยะเวลาภายหลังเสียชีวิตนานขึ้น และยังเสนอว่าระดับแลคเตทในน้ำลูกตาไม่ได้เป็นผลจากการเผาผลาญกลูโคสภายหลังเสียชีวิตเท่านั้น แต่ยังเป็นผลผลิตที่มาจากแหล่งอื่นด้วย (เช่น มะเร็ง แอลกอฮอล์ การหายใจไม่เพียงพอและการอักเสบ[16]) เขาจึงแนะนำว่าการใช้ระดับกลูโคสในน้ำลูกตาเพียงอย่างเดียวเป็นตัวบ่งชี้ที่ดีกว่า เนื่องจากการบาดเจ็บและระยะเวลาภายหลังเสียชีวิตมีผลต่อแลคเตท และระดับกลูโคสในน้ำลูกตาที่มีค่าสูงกว่า 180 มิลลิกรัม/เดซิลิตร อาจบ่งชี้ภาวะกลูโคสในเลือดสูงที่นำไปสู่การเสียชีวิตได้ ซึ่งต่อมา Hess และคณะ[4] ได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมและสรุปว่าการตรวจหาแลคเตทในน้ำลูกตาไม่ได้ให้ข้อมูลมากขึ้นจึงละเว้นได้ ส่วน Canfield และคณะ[24] ได้เสนอว่าระดับกลูโคสในน้ำลูกตาที่มีค่าสูงกว่า 125 มิลลิกรัม/เดซิลิตร จัดเป็นค่าผิดปกติและอาจใช้วินิจฉัยภาวะน้ำตาลในเลือดสูงก่อนเสียชีวิตได้ โดยเฉพาะในกรณีที่ตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างภายหลังเสียชีวิตมานานหลายวันแล้ว อย่างไรก็ตามมีผู้ให้ความเห็นว่าการใช้ระดับกลูโคสในน้ำไขสันหลังในการวินิจฉัยภาวะน้ำตาลในเลือดสูงก่อนเสียชีวิตมีความน่าเชื่อถือมากกว่าการใช้ระดับกลูโคสในน้ำลูกตา เนื่องจากน้ำไขสันหลังอยู่ภายใต้อิทธิพลของปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อระดับกลูโคสในเลือดน้อยกว่าในน้ำลูกตา[25]

เมื่อการเผาผลาญกลูโคสโดยไม่ใช้ออกซิเจนยังคงดำเนินต่อไปภายหลังเสียชีวิตและการเผาผลาญกลูโคส 1 โมเลกุลให้ผลผลิตเป็นกรดแลคติก 2 โมเลกุล Traub[26] จึงคาดคะเนว่าระดับกลูโคสในเลือดขณะเสียชีวิตประมาณได้จากผลรวมของปริมาณกลูโคสในน้ำไขสันหลังกับ ½ ของปริมาณกรดแลคติกในน้ำไขสันหลัง ส่วน Karlovsek[27] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบฮีโมโกลบินเอวันซี กลูโคส แลคเตท และผลรวมของระดับกลูโคสกับแลคเตทในน้ำลูกตาและน้ำไขสันหลังในศพที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวานแล้วเสนอว่า ระดับกลูโคสในน้ำลูกตาสูงกว่า 234 มิลลิกรัม/เดซิลิตร หรือผลรวมของระดับกลูโคสกับแลคเตทในน้ำลูกตาและน้ำไขสันหลังสูงกว่า 427 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และสูงกว่า 422 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ สามารถบ่งชี้ระดับกลูโคสในเลือดสูงก่อนเสียชีวิตที่เป็นสาเหตุทำให้เสียชีวิตได้ จึงชี้แนะว่าระดับกลูโคสในน้ำลูกตาที่สูงขึ้นเพียงอย่างเดียวสามารถใช้วินิจฉัยภาวะกลูโคสในเลือดสูงก่อนเสียชีวิตได้

ส่วนการตรวจหาระดับฮีโมโกลบินเอวันซี อะซีโตน อะซีโตอะซีเตท และบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรต ควรกระทำเพื่อยืนยันหรือคัดออกภาวะ DKA ซึ่งต่อมา Palmiere และคณะ[28] ได้ทำการศึกษาศพที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวานพบว่าระดับกลูโคสในน้ำลูกตาหรือน้ำไขสันหลังเพียงอย่างเดียวมีความน่าเชื่อถือมากกว่าผลรวมของระดับกลูโคสกับแลคเตทในการใช้ประเมินระดับกลูโคสในเลือดก่อนเสียชีวิต ทั้งยังเน้นความสำคัญของการตรวจหาฮีโมโกลบินเอวันซี อะซีโตน และบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในเลือด รวมทั้งระดับกลูโคสในน้ำปัสสาวะ เพื่อใช้วินิจฉัยให้แม่นยำขึ้นด้วย Keltanen และคณะ[29] ได้ทำการศึกษาเพื่อทดสอบความน่าเชื่อถือสมการของ Traub พบว่าผลรวมของระดับกลูโคสกับแลคเตทอาจสูงขึ้นในรายที่มีระดับกลูโคสในเลือดสูงก่อนเสียชีวิต แต่ไม่เฉพาะในรายดังกล่าวเท่านั้น จึงไม่ควรนำมาใช้วินิจฉัยระดับกลูโคสในเลือดสูงก่อนเสียชีวิต แม้จะได้รับการพิสูจน์ว่ามีประโยชน์ในการแปลผลระดับกลูโคสและแลคเตทในน้ำลูกตาในรายที่เสียชีวิตมานาน และระดับกลูโคสในน้ำลูกตาที่ต่ำอาจเนื่องมาจากขบวนการไกลโคลัยซิสภายหลังเสียชีวิต นอกจากนี้เขายังสนับสนุนว่าผลรวมของระดับกลูโคสกับแลคเตทในน้ำลูกตาที่สูงขึ้น แม้จะไม่สามารถใช้ในการวินิจฉัยได้ แต่ช่วยทำให้มีการสืบค้นทางชีวเคมีที่เหมาะสมต่อไปได้ เช่น การตรวจหาฮีโมโกลบินเอวันซีและบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรต ซึ่งบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตเป็นตัวบ่งชี้ภาวะ DKA ที่มีความน่าเชื่อถือมากที่สุดรวมทั้งความรุนแรงของภาวะดังกล่าวด้วย

การตรวจพบกลูโคสในน้ำปัสสาวะสะท้อนระดับกลูโคสในเลือดที่สูงกว่าความสามารถของไตในการดูดกลับกลูโคสเข้าสู่กระแสเลือด ซึ่งโดยปกติจะตรวจไม่พบกลูโคสในน้ำปัสสาวะ อย่างไรก็ตามหากมีการขับกลูโคสออกทางน้ำปัสสาวะเพียงเล็กน้อยในรายที่มีระดับกลูโคสในเลือดปกติหรือระดับกลูโคสในเลือดต่ำกว่าความสามารถของไตที่ดูดกลับกลูโคสเข้าสู่กระแสเลือด เรียกว่า “basal glycosuria” ซึ่งเป็นภาวะทางสรีรวิทยาไม่ขึ้นกับระดับกลูโคสในเลือด อัตราการไหลของน้ำปัสสาวะ ความสามารถของไตในการดูดกลับกลูโคสเข้าสู่กระแสเลือด และอัตราการดูดซึมกลูโคสที่ท่อไต จึงไม่สะท้อนศักยภาพของ active transport system ในท่อไตส่วนต้น แต่เป็นผลจากการรั่วที่ท่อไตส่วนปลาย[30] ถึงแม้จะตรวจพบกลูโคสในน้ำปัสสาวะของผู้ที่มีระดับกลูโคสในเลือดสูงก็ตาม ค่าดังกล่าวไม่ได้ให้ข้อมูลเกี่ยวกับระดับกลูโคสในเลือด ซึ่งแต่ละบุคคลมีความผันแปรอย่างมาก ระดับกลูโคสในน้ำปัสสาวะที่สูงจะพบในรายที่มีภาวะ diabetic coma เท่านั้น และยังมีความสัมพันธ์อย่างอ่อนกับระดับกลูโคสในน้ำลูกตาและน้ำไขสันหลัง[4,16] ระดับกลูโคสในน้ำปัสสาวะที่สูงอาจบ่งชี้ว่ามีระดับกลูโคสในเลือดสูงมาก ดังนั้นระดับกลูโคสในน้ำปัสสาวะควรใช้ยืนยันผลตรวจที่สอดคล้องจากการตรวจระดับกลูโคสในน้ำลูกตาและองค์ประกอบคีโตนในเลือด[4,10,16] Mitchell และคณะ[31] ได้ประเมินประโยชน์ของการใช้ชุดตรวจสำเร็จรูปตรวจหาระดับกลูโคสและองค์ประกอบคีโตนในน้ำปัสสาวะ และพบว่าการตรวจหากลูโคสในน้ำปัสสาวะมีความจำเพาะสูงในรายที่มีระดับกลูโคสในน้ำลูกตาสูง การตรวจหาองค์ประกอบคีโตนในน้ำปัสสาวะมีทั้งความไวที่สูงมากแต่ความจำเพาะต่ำ หรือความไวต่ำแต่ความจำเพาะสูง ซึ่งน่าจะเป็นผลจากข้อเท็จจริงที่ว่าชุดตรวจสำเร็จรูปดังกล่าวบ่งชี้ระดับอะซีโตอะซีเตท ไม่ใช่บีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตที่เป็นองค์ประกอบคีโตนหลักที่ทำให้เกิดภาวะ DKA

ฮีโมโกลบินเอวันซี

นอกจากกลูโคสแล้วยังมีการศึกษาฮีโมโกลบินเอวันซีเพื่อใช้ในการวินิจฉัยภาวะกลูโคสในเลือดสูงก่อนเสียชีวิตด้วย ซึ่งเป็นสารที่ใช้ตรวจเป็นงานประจำเพื่อประเมินการควบคุมระดับกลูโคสในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานช่วงเวลา 8-12 สัปดาห์และการประเมินความเสี่ยงการเกิดภาวะแทรกซ้อนผู้ป่วยโรคเบาหวาน โดยฮีโมโกลบินเอวันซีจะผ่านขบวนการไกลเคชันอันเป็นผลจากปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเองระหว่างหมู่อัลดีไฮด์ของน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยว (มักเป็นกลูโคส) กับหมู่เอมีนอิสระของเปปไทด์ (เช่น ฮีโมโกลบิน อัลบูมิน และโปรตีนชนิดอื่นที่อยู่ในซีรัม) ฮีโมโกลบินที่ผ่านขบวนการไกลเคชันประกอบด้วยหลายส่วนที่แตกต่างกัน ไม่เพียงตำแหน่งของหมู่เอมีนที่ทำปฏิกิริยาเท่านั้น แต่ยังแตกต่างในชนิดของน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยวที่จับอยู่ด้วย โดยไกลโคฮีโมโกลบินที่พบมากที่สุด คือ ฮีโมโกลบินเอวันซี จะผ่านขบวนการ 2 ขั้นตอนที่ไม่สามารถกลับคืนได้ ไม่ใช้เอนไซม์ เกิดขึ้นภายหลังแปลรหัสแล้ว และเป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเองระหว่าง D-glucose กับ N-terminal amine group ของ hemoglobin β chain

ซึ่งอัตราเร็วของปฏิกิริยานี้จะถูกกำหนดโดยระดับกลูโคสในเลือด[32] อย่างไรก็ตามการตรวจหาฮีโมโกลบินเอวันซีนี้จะขึ้นอยู่กับสภาวะของเลือดที่มีผลต่ออายุขัยของเม็ดเลือดแดง หรือโรคเลือดที่เกี่ยวข้องกับความผันแปรของรูปแบบฮีโมโกลบิน และระดับกลูโคสในเลือดที่สูงจะลดอายุขัยของเม็ดเลือดแดงด้วย ส่งผลให้ระดับฮีโมโกลบินเอวันซีในเลือดน้อยกว่าที่ควรในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีการควบคุมระดับกลูโคสในเลือดไม่ดีนัก[33-35] จากการศึกษาของ Chen และคณะ[36] พบว่าศพที่มีประวัติการเป็นเบาหวานมีระดับฮีโมโกลบินเอวันซีสูงและฮีโมโกลบินเอวันซีมีระดับคงที่อย่างน้อย 36 ชั่วโมงภายหลังเสียชีวิต ส่วน Hindle และคณะ[37] พบว่าระดับฮีโมโกลบินเอวันซีในผู้เสียชีวิตที่เป็นเบาหวานมีค่าร้อยละ 8.7-15.4 และสรุปว่าระดับฮีโมโกลบินเอวันซีมีความน่าเชื่อถือมากกว่าระดับกลูโคสในเลือดในรายที่สงสัยว่าโรคเบาหวานเป็นปัจจัยส่งเสริมการเสียชีวิต Winecker และคณะ[38] ได้ตรวจหาฮีโมโกลบินเอวันซีในเลือดภายหลังเสียชีวิต โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ตามประวัติการเป็นเบาหวาน พบว่าค่าฮีโมโกลบินเอวันซีในรายที่ไม่มีประวัติการเป็นเบาหวาน (ร้อยละ 5.8 ± 0.3) แตกต่างจากรายที่มีประวัติการเป็นเบาหวาน (ร้อยละ 12.4 ± 2.8) อย่างมีนัยสำคัญ และสรุปว่ารายที่มีค่าฮีโมโกลบินเอวันซีสูงกว่า ร้อยละ 8.5 บ่งชี้ว่ามีระดับกลูโคสในเลือดสูงอย่างเรื้อรัง และรายที่มีค่าร้อยละ 6-8.4 จำเป็นต้องทำการสืบค้นเพิ่มเติม นอกจากนี้ยังไม่พบความแตกต่างของค่าฮีโมโกลบินเอวันซีในตัวอย่างเลือดที่เก็บในหลอดที่บรรจุ EDTA หรือ sodium fluoride เป็นสารรักษาสภาพด้วย ซึ่งทั้ง Hindle และคณะ[37] และ Goulle และคณะ[39] พบว่าฮีโมโกลบินเอวันซีในตัวอย่างเลือดเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4 °ซ ได้นาน 40 วัน สำหรับตัวอย่างเลือดที่เก็บในหลอดที่บรรจุ EDTA ได้นาน 3 เดือน สำหรับตัวอย่างเลือดที่เก็บในหลอดที่บรรจุ sodium fluoride และเก็บได้นาน 6 เดือน สำหรับตัวอย่างเลือดที่เก็บแห้งหรือเก็บในหลอดที่บรรจุ heparin ในทางปฏิบัติจึงควรตรวจหาระดับฮีโมโกลบินเอวันซีในเลือด เนื่องจากมีค่าค่อนข้างคงที่ภายหลังเสียชีวิตและสะท้อนค่าก่อนเสียชีวิตได้ดี อย่างไรก็ตามอาจมีค่าคลาดเคลื่อนได้เมื่อตัวอย่างเลือดเน่าหรือเม็ดเลือดแดงสลายตัวอย่างมาก[4,6,15,16,18,32,36-42]

นอกจากฮีโมโกลบินเอวันซีแล้วโปรตีนในซีรัมส่วนใหญ่จะผ่านขบวนการไกลเคชันที่ไม่ใช้เอนไซม์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาทั้งในผู้ที่มีระดับกลูโคสในเลือดปกติและที่มีระดับกลูโคสในเลือดขึ้นกับช่วงชีวิตของผู้นั้น การตรวจหา glycated albumin และ glycated total proteins หมายถึงฟรุกโตซามีน (fructosamine) นั้น จึงอาจนำมาใช้เป็นเครื่องหมายในการประเมินการควบคุมระดับกลูโคสในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวาน ระดับ glycated albumin หรือ glycated total proteins ในพลาสมาหรือซีรัมสะท้อนการควบคุมระดับกลูโคสในเลือดในช่วงเวลาสั้นเนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตสั้นกว่าฮีโมโกลบินเอวันซี จึงมีรายงานว่าระดับ glycated albumin ในซีรัมเป็นตัวบ่งชี้ที่น่าเชื่อถือและมีประโยชน์เนื่องจากอัลบูมินในซีรัมมีค่าครึ่งชีวิต (17 วัน) สั้นกว่าฮีโมโกลบินเอวันซีมาก อัลบูมินที่อยู่ในกระแสเลือดจะผ่านขบวนการไกลเคชันทั้ง 4 ตำแหน่งของ lysine โดยปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเร็วกว่าปฏิกิริยาไกลเคชันของฮีโมโกลบินถึง 10 เท่า และฟรุกโตซามีนในซีรัมที่เป็นผลผลิตของขบวนการไกลเคชันของโปรตีนก็มีค่าครึ่งชีวิตสั้นกว่าฮีโมโกลบินเอวันซีและสะท้อนการควบคุมระดับกลูโคสในเลือดในช่วงเวลาที่ผ่านมาไม่นานนัก (1-3 สัปดาห์) ซึ่งอาจลด confounding effects ของเม็ดเลือดแดงที่มีอายุขัยสั้น ความเข้มข้นของฟรุกโตซามีนส่วนใหญ่สะท้อนความเข้มข้นของ glycated albumin แม้ว่าฟรุกโตซามีนเป็นส่วนประกอบของโปรตีนชนิดอื่นด้วยก็ตาม ขบวนการกลัยเคชันของโปรตีนในซีรัมที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นมากจึงสะท้อนการควบคุมระดับกลูโคสในเลือดช่วงเวลาที่ผ่านมาไม่นานนักได้ดีกว่าฮีโมโกลบินเอวันซี glycated albumin และ glycated total proteins[43-47]

Uemura และคณะ[41] ได้ศึกษาพารามิเตอร์ต่าง ๆ รวมทั้งการตรวจหาระดับฮีโมโกลบินเอวันซีในเลือดและฟรุกโตซามีนในซีรัม โดยเก็บตัวอย่างเลือดจาก 3 ตำแหน่ง คือ หัวใจห้องซ้าย หัวใจห้องขวา และหลอดเลือดดำโคนขา พบว่าระดับฮีโมโกลบินเอวันซีในตัวอย่างเลือดที่เก็บจากหลอดเลือดดำโคนขาต่ำกว่าในตัวอย่างเลือดที่เก็บจากหัวใจ อย่างไรก็ตามค่าฮีโมโกลบินเอวันซีและฟรุกโตซามีนในตัวอย่างเลือดไม่ว่าจะเก็บจากตำแหน่งใดล้วนมีความน่าเชื่อถือทั้งสิ้น โดยค่าฮีโมโกลบินเอวันซีมีค่าเบี่ยงเบนจากค่าในผู้มีชีวิตน้อยที่สุด การเปลี่ยนแปลงภายหลังเสียชีวิตน้อยมากและไม่มีความแตกต่างอันเนื่องมาจากสาเหตุการเสียชีวิตด้วย

แต่ฟรุกโตซามีนมีค่าเบี่ยงเบนจากค่าในผู้มีชีวิตมาก ทั้งนี้เนื่องจากธรรมชาติของสารนั้นเอง โดยฮีโมโกลบินเอวันซีในผู้มีชีวิตเป็นขบวนการสะสมที่มีอัตราเร็วขึ้นกับระดับกลูโคสในเลือดภายใต้อายุขัยของเม็ดเลือดแดง ส่วนระดับฟรุกโตซามีนในซีรัมสะท้อนการทำลายหรือการกำจัดฟรุกโตซามีนที่เกิดขึ้นตามปกติโดยอวัยวะที่ยังคงทำงานอยู่

ทั้ง John และคณะ[19] และ Akane และคณะ[48,49] ได้ทำการศึกษา glycated albumin และฟรุกโตซามีนในตัวอย่างเลือดภายหลังเสียชีวิตที่เก็บจากผู้เสียชีวิตที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน พบว่าการตรวจหาฟรุกโตซามีนค่อนข้างยากมากเนื่องจากตัวอย่างเลือดมีเม็ดเลือดแดงสลายตัวหรือมีความเข้มข้นของเลือดสูงมากจนทำให้ไม่เหมาะสมสำหรับการตรวจ อย่างไรก็ตาม Valenzuela[50] ได้ทำการศึกษาในผู้เสียชีวิตที่มีและไม่มีประวัติการเป็นเบาหวาน พบว่าในรายที่มีประวัติการเป็นเบาหวานมีระดับฟรุกโตซามีนสูงอย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งอัตราส่วนระหว่างฟรุกโตซามีนกับอัลบูมินและอัตราส่วนระหว่างฟรุกโตซามีนกับโปรตีนรวมมีค่าสูงขึ้นด้วย จึงยืนยันประโยชน์ของฟรุกโตซามีนในการใช้วินิจฉัยโรคเบาหวานภายหลังเสียชีวิต ส่วน Osuna และคณะ[51,52] และ Vivero และคณะ[53] ได้ศึกษาระดับกลูโคสและฟรุกโตซามีนในตัวอย่างน้ำลูกตาที่เก็บจากผู้เสียชีวิตที่มีและไม่มีประวัติการเป็นเบาหวาน พบว่าระดับกลูโคสและฟรุกโตซามีนในผู้ที่เป็นเบาหวานสูงกว่าผู้ที่ไม่เป็นเบาหวาน จึงชี้แนะว่าระดับกลูโคสในน้ำลูกตาที่สูงขึ้นร่วมกับระดับฟรุกโตซามีนในน้ำลูกตาที่สูงขึ้นอาจใช้สนับสนุนระดับกลูโคสในเลือดสูงและโรคเบาหวานก่อนเสียชีวิตได้[4,51-54] ซึ่ง Hess และคณะ[4] ก็พบความแตกต่างของระดับฟรุกโตซามีนในเลือดของผู้ที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญด้วย แต่ไม่พบความแตกต่างของระดับฟรุกโตซามีนในน้ำไขสันหลังและน้ำลูกตาอย่างมีนัยสำคัญ

Ritz และคณะ[46] ได้ศึกษา α_1-antitrypsin และ haptoglobin glycation พร้อมทั้งศึกษาความทนทานต่อการสลายตัวของ glycated α_1-antitrypsin และ glycated haptoglobin ในหลอดทดลอง พบว่าโปรตีนทั้งสองชนิดผ่านขบวนการไกลเคชันได้เร็วกว่าอัลบูมินและฮีโมโกลบินอย่างมากและไกลเคชันของโปรตีนทั้งสองชนิดทนทานต่อการสลายตัวอย่างมากด้วย ทั้งยังตรวจหาระดับ glycated α_1-antitrypsin และ glycated haptoglobin ในตัวอย่างเลือดที่เก็บจากผู้มีชีวิตที่เป็นและไม่เป็นเบาหวานรวมทั้งตัวอย่างเลือดที่เก็บจากผู้เสียชีวิตที่เป็นเบาหวานด้วย จากผลการตรวจวิเคราะห์พบว่าระดับ glycated α_1-antitrypsin และ glycated haptoglobin สะท้อนระดับกลูโคสในเลือดในขณะที่เก็บตัวอย่างเลือดผู้มีชีวิตหรือในช่วงเวลาสั้น ๆ ก่อนเสียชีวิต จึงบ่งชี้ว่าการตรวจหาสารทั้งสองอาจมีประโยชน์สำหรับการวินิจฉัยเบาหวานภายหลังเสียชีวิตได้

อะซีโตน อะซีโตอะซีเตท และบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรต

องค์ประกอบคีโตน (ketone bodies) ที่บางครั้งเรียกอย่างไม่ถูกต้องว่า “คีโตน” นั้น ได้แก่ อะซีโตน อะซีโตอะซีเตท และบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรต ส่วน “คีโตน” เป็นสารอินทรีย์ที่มีหมู่ C=O จับกับคาร์บอนอีก 2 อะตอม ตัวอย่าง เช่น pyruvate และ fructose ซึ่งอะซีโตนและอะซีโตอะซีเตทเป็นทั้งคีโตนและองค์ประกอบคีโตนด้วย แต่บีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตไม่ใช่ “คีโตน” แต่ถูกจัดเป็นองค์ประกอบคีโตนชนิดหนึ่งเนื่องจากอยู่ในสภาวะสมดุลกับอะซีโตอะซีเตท ซึ่งทั้งอะซีโตอะซีเตทและบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตอยู่ในสภาวะที่เป็นกรด หากร่างกายมีปริมาณของสารทั้งสองชนิดเพิ่มขึ้นจะส่งผลทำให้เลือดมีค่า pH ลดลงตามด้วยภาวะเลือดเป็นกรด องค์ประกอบคีโตนเป็นผลผลิตจากการเผาผลาญไขมันและถูกสังเคราะห์ขึ้นในตับเพื่อใช้เป็นแหล่งพลังงานทางเลือกในผู้ที่เป็นเบาหวานจะมีการผลิตองค์ประกอบคีโตนเพิ่มขึ้นจากร่างกายในสภาวะที่ไม่สามารถใช้กลูโคสได้เนื่องจากอินซูลิน มีปริมาณไม่เพียงพอหรือมีภาวะดื้อต่ออินซูลินรวมทั้งในสภาวะทางสรีรวิทยาและพยาธิวิทยาที่ส่งผลทำให้มีการสังเคราะห์องค์ประกอบคีโตนเพิ่มขึ้นอันเป็นผลจากการไม่มีกลูโคสในเลือด เช่น การอดอาหารเป็นเวลานาน องค์ประกอบคีโตนส่วนใหญ่ถูกสังเคราะห์ขึ้นภายในไมโตคอนเดรียของเซลล์ตับ โดยเฉพาะภายในเซลล์ตับที่อยู่รอบหลอดเลือดดำ ทั้งอะซีโตอะซีเตทและบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตเป็นสารประกอบที่อุดมด้วยพลังงานที่ขนส่งพลังงานจากตับไปยังเนื้อเยื่อชนิดอื่นและสามารถเปลี่ยนรูปกลับไปกลับมาได้ด้วยเอนไซม์ beta-hydroxybutyrate dehydrogenase ส่วนอะซีโตนถูกสังเคราะห์ขึ้นผ่านขบวนการ decarboxylation

ของอะซีโตอะซีเตททั้งเกิดขึ้นเองและเร่งให้เกิดขึ้นโดยเอนไซม์ acetoacetate decarboxylase โดยมีนัยสำคัญทางเมทาบอลิกเพียงเล็กน้อย[55-57] เบาหวานเป็นสาเหตุที่ทำให้มีการสังเคราะห์องค์ประกอบคีโตนเพิ่มขึ้นพบได้บ่อยที่สุดและส่งผลให้ระดับคีโตนในเลือดสูงที่สัมพันธ์กับภาวะพร่องอินซูลิน ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 หรือภาวะดื้ออินซูลิน อย่างมากในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ส่งผลทำให้ระดับกลูโคสในเลือดสูงด้วย โดยแตกต่างจากภาวะเลือดเป็นกรดจากระดับคีโตนในเลือดสูงอันเนื่องมาจากแอลกอฮอล์ (alcoholic ketoacidosis; AKA) และจากการขาดอาหาร (starvation ketoacidosis; SKA) ที่มักสัมพันธ์กับการได้รับสารอาหารน้อยส่งผลให้ระดับกลูโคสในเลือดต่ำ[13,58]

มีหลายการศึกษาที่ตรวจหาองค์ประกอบคีโตนในเลือดและจากตัวอย่างชีวภาพชนิดอื่นพบว่าบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตเป็นตัวบ่งชี้ภาวะเลือดเป็นกรดจากระดับคีโตนในเลือดสูงภายหลังเสียชีวิตได้ดีกว่าอะซีโตน[13,54] ซึ่ง Kanetake และคณะ[59] ได้ตรวจหาระดับองค์ประกอบคีโตนในซีรัมของผู้เสียชีวิตที่เป็นเบาหวานและพิษสุราเรื้อรังพบว่าระดับคีโตนรวมขึ้นอยู่กับระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตเนื่องจากเป็นสารประกอบหลัก (ร้อยละ 78) และเป็นสารประกอบที่ทำให้ anion gap เพิ่มขึ้นในผู้ที่มีระดับคีโตนในเลือดสูง และเสนอว่าระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในซีรัมสูงกว่า 10.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร อาจบ่งชี้ว่าภาวะเลือดเป็นกรดจากระดับคีโตนในเลือดสูงเป็นสาเหตุการเสียชีวิตในสถานการณ์ที่มีการสังเคราะห์องค์ประกอบคีโตนเพิ่มขึ้น ส่วน Iten และ Meier[60] ได้ตรวจหาระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในเลือดของผู้ที่มี DKA และ AKA และเสนอว่าระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5.2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร จัดเป็นค่าปกติ มากกว่า 5.2-26 มิลลิกรัม/เดซิลิตร จัดเป็นค่าสูง และมากกว่า 26 มิลลิกรัม/เดซิลิตร จัดเป็นค่าที่มีพยาธิสภาพ สำหรับ Elliot และคณะ[61] ทำการตรวจหาระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในเลือด น้ำปัสสาวะ และน้ำลูกตาของผู้เสียชีวิตที่เป็นเบาหวาน พิษสุราเรื้อรัง และเบาหวานร่วมกับพิษสุราเรื้อรัง พบว่าระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในเลือดและน้ำลูกตาสามารถเปรียบเทียบกันได้ ถึงแม้ว่าระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในน้ำปัสสาวะไม่เทียบเท่ากับระดับในเลือดอย่างสมบูรณ์แบบก็ตาม โดยได้เสนอช่วงค่าเดียวในการแปลผลระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในเลือด น้ำลูกตา และน้ำปัสสาวะเพื่อใช้ในการวินิจฉัย DKA หากมีค่าต่ำกว่า 50 มิลลิกรัม/ลิตร จัดเป็นค่าปกติ 51-249 มิลลิกรัม/ลิตร จัดเป็นค่าสูง และสูงกว่า 250 มิลลิกรัม/ลิตร จัดเป็นค่าที่มีพยาธิสภาพ นอกจากนี้ Hockenhull และคณะ[13] ยังพบว่าระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในเลือดเป็นตัวบ่งชี้ภาวะเลือดเป็นกรดจากระดับคีโตนในเลือดสูงได้ดีและทุกรายที่ตรวจพบระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในเลือดจะตรวจพบระดับอะซีโตนในเลือดสูงกว่าปกติด้วย ซึ่งหากไม่สามารถเก็บตัวอย่างเลือดได้ ทั้ง Osuna และคณะ[51] และ Heninger[62] แนะนำว่าระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในน้ำลูกตาที่มีค่าสูงอาจมีประโยชน์ในการแปลผลสาเหตุการเสียชีวิตในผู้เสียชีวิตที่เป็นเบาหวานซึ่งตรวจไม่พบสาเหตุการเสียชีวิตอื่นได้ Heninger[62] ได้เสนอค่าที่ใช้ในการแปลผล โดยค่าต่ำกว่า 40 มิลลิกรัม/ลิตร จัดเป็นค่าปกติ 200-625 มิลลิกรัม/ลิตร จัดเป็นค่าสูงอย่างมีนัยสำคัญ และสูงกว่า 625 มิลลิกรัม/ลิตร จัดเป็นค่าที่ทำให้เสียชีวิตได้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Palmiere และคณะ[58] ที่ยืนยันว่าสามารถวินิจฉัยภาวะเลือดเป็นกรดจากระดับคีโตนในเลือดสูงที่ทำให้เสียชีวิตได้ด้วยการใช้ตัวอย่างน้ำลูกตาเป็นตัวอย่างทางเลือก โดยมีค่าจุดตัดของระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในน้ำลูกตาที่ 250 มิลลิกรัม/ลิตร นอกจากนี้ยังสามารถใช้น้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจในการตรวจหาระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตได้อย่างน่าเชื่อถือด้วย หากไม่สามารถเก็บตัวอย่างเลือดได้

นอกจากนี้ Kadi และคณะ[63] ได้ตรวจหาระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในเลือด น้ำลูกตา น้ำปัสสาวะ และน้ำไขสันหลังของผู้ที่เป็นเบาหวานและพิษสุราเรื้อรัง และพบว่าระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในน้ำไขสันหลังต่ำกว่าในเลือด น้ำลูกตา และน้ำปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญ และเสนอว่าที่เป็นเช่นนั้นเนื่องจากบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตซึมผ่าน blood-brain barrier ได้น้อย ทั้งยังสรุปว่าน้ำไขสันหลังไม่เหมาะสมในการตรวจหาบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตและได้เสนอค่าจุดตัดของระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในเลือด น้ำลูกตา และน้ำปัสสาวะที่ 300 มิลลิกรัม/ลิตร ในการวินิจฉัยภาวะเลือดเป็นกรดจากระดับคีโตนในเลือดสูง ส่วน Felby และคณะ[64] ได้ศึกษาระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในเลือด น้ำลูกตา

น้ำไขสันหลัง และน้ำปัสสาวะเช่นกันและพบว่าระดับน้ำปัสสาวะสัมพันธ์กับระดับเลือดน้อยที่สุด ส่วนระดับน้ำไขสันหลังต่ำกว่าระดับเลือดและน้ำลูกตา แต่เนื่องจากน้ำไขสันหลังถูกสร้างขึ้นใหม่ได้เร็วกว่าน้ำลูกตา เขาจึงสรุปว่าระดับน้ำไขสันหลังมีความน่าเชื่อถือมากกว่าระดับน้ำลูกตาในการสะท้อนค่าที่แท้จริงขณะเสียชีวิต ต่อมา Palmiere และคณะ[58] ได้ทำการศึกษาระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในเลือด น้ำลูกตา น้ำไขสันหลัง น้ำปัสสาวะ และน้ำช่องเยื่อหุ้มหัวใจของผู้ที่เป็นเบาหวานและพิษสุราเรื้อรัง พบว่าระดับน้ำไขสันหลังต่ำกว่าระดับเลือดและชี้แนะว่าหากมีค่าสูงกว่า 200 มิลลิกรัม/ลิตร ที่เทียบเท่ากับ 250 มิลลิกรัม/ลิตร เลือดอาจใช้วินิจฉัยภาวะเลือดเป็นกรดจากระดับคีโตนเลือดสูงได้ ส่วนระดับน้ำปัสสาวะโดยทั่วไปสูงกว่าระดับเลือดและบางครั้งสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญด้วย จึงแนะนำให้ใช้ความระมัดระวังในการแปลผลระดับน้ำปัสสาวะด้วยการใช้ค่าจุดตัดในเลือดภายหลังเสียชีวิต นอกจากนี้ยังได้ทำการศึกษาตับและน้ำข้อเข่าด้วยและพบว่าระดับน้ำข้อเข่าที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับระดับเลือดที่สูงขึ้นและระดับในตับสัมพันธ์กับระดับเลือดเป็นอย่างดีทั้งในผู้ที่เป็นและไม่เป็นเบาหวานและไม่อยู่ภายใต้อิทธิพลของระยะเวลาภายหลังเสียชีวิตด้วย จึงใช้ในการวินิจฉัย DKA ได้[65,66] Iten และ Meier[60] ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในเลือดกับระยะเวลาภายหลังเสียชีวิตแล้วไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ และยังมีอีกสองการศึกษาที่ได้ผลเช่นเดียวกันด้วย[10,67] จึงนำไปสู่ข้อสรุปที่ว่าการเน่าไม่สัมพันธ์กับการสร้างบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตและระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในเลือดของศพที่เน่าเป็นค่าที่เหมาะสมในการใช้ประมาณระดับในเลือดขณะเสียชีวิต

แม้อะซีโตนจะให้ค่าที่แม่นยำน้อยกว่าบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในการวินิจฉัยภาวะเลือดเป็นกรดจากระดับคีโตนในเลือดสูงภายหลังเสียชีวิต ระดับอะซีโตนในเลือดและน้ำลูกตาสามารถบ่งชี้ระดับกลูโคสในเลือดสูงและระดับคีโตนในเลือดสูงได้อย่างน่าเชื่อถือ อะซีโตนในเลือดและน้ำลูกตาช่วยชี้แนะว่าอาจเป็นเบาหวาน แต่ไม่ใช้ในการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานเนื่องจากอาจมีสาเหตุจากภาวะอื่นได้ เช่น ภาวะทุพโภชนาการหรือการได้รับไอโซโพรพานอล Pounder และคณะ[68] ได้ศึกษาองค์ประกอบคีโตนรวมในตัวอย่างน้ำลูกตา น้ำช่องเยื่อหุ้มหัวใจ และเลือดที่เก็บจากหลายตำแหน่ง พบว่าระดับองค์ประกอบคีโตนน้ำลูกตาสัมพันธ์กับระดับน้ำช่องเยื่อหุ้มหัวใจและเลือดเป็นอย่างดี ระดับสูงกว่า 1,000 มิลลิกรัม/ลิตร ในเลือด (และสูงกว่า 500 มิลลิกรัม/ลิตร ในน้ำลูกตา) บ่งชี้ภาวะเลือดเป็นกรดจากระดับคีโตนในเลือดสูงอย่างรุนแรง ส่วน Brinkman และคณะ[69] ได้ศึกษาระดับอะซีโตนในเลือดภายหลังเสียชีวิต พบว่าระดับอะซีโตนในเลือดที่สูงกว่าปกติ (2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) บ่งชี้ความจำเป็นในการตรวจหาระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในเลือด และเสนอค่าจุดตัดที่ 9 มิลลิกรัม/เดซิลิตร เป็นค่าที่ทำให้เสียชีวิต จึงมีผู้แนะนำให้ตรวจหาระดับอะซีโตนและกลูโคสในน้ำลูกตาในรายที่เสียชีวิตกะทันหันทุกราย โดยเฉพาะรายที่ตรวจไม่พบความผิดปกติทางกายภาพที่อาจเป็นสาเหตุการเสียชีวิตหรือรายที่สงสัยว่าเป็นเบาหวาน นอกจากนี้ถ้าระดับกลูโคสในน้ำลูกตาสูงแต่ตรวจไม่พบอะซีโตนหรือตรวจพบระดับอะซีโตนในน้ำลูกตาที่ต่ำมากจะช่วยบ่งชี้ภาวะ hyperglycemic hyperosmolar state[13]

ไอโซโพรพานอล

ระดับที่สูงขึ้นของไอโซโพรพานอลซึ่งเป็นสารประกอบที่สัมพันธ์กับอะซีโตนนั้นพบในสภาวะที่มีระดับองค์ประกอบคีโตนในเลือดสูงและอัตราส่วนของ $NADH/NAD^+$ ที่สูงขึ้น เช่น DKA, AKA, SKA และ hypothermia[67] โดยเชื่อว่าเป็นผลจากการเผาผลาญอะซีโตนและการเปลี่ยนรูปของอะซีโตนเป็นไอโซโพรพานอลโดยเอนไซม์ alcohol dehydrogenase[55-57] ซึ่งการเปลี่ยนรูปดังกล่าวเป็น near-equimolar process ทำให้ประมาณความเข้มข้นเริ่มต้นของอะซีโตนได้จากผลรวมความเข้มข้น (โมล) ของสารทั้งสองชนิด[70] นอกจากนี้การตรวจพบอะซีโตนร่วมกับไอโซโพรพานอลในตัวอย่างที่เก็บจากผู้มีชีวิตและผู้เสียชีวิตเป็นผลโดยตรงของการได้รับไอโซโพรพานอลเข้าสู่ร่างกายด้วย[67] Teresinski และคณะ[71] ได้ตรวจหาระดับไอโซโพรพานอลในเลือดที่เก็บจากหลอดเลือดดำโคนขาของผู้เสียชีวิตที่เป็นเบาหวานพบว่ามีค่า 0.06-0.09 มิลลิกรัม/ลิตร ส่วน Palmiere และคณะ[67] ได้ตรวจหาระดับไอโซโพรพานอลในเลือดที่เก็บจากหลอดเลือดดำโคนขาเช่นกันพบว่ามีค่า 20-95 มิลลิกรัม/ลิตร ส่วนระดับน้ำปัสสาวะมีค่า 22-51 มิลลิกรัม/ลิตร และระดับน้ำลูกตามีค่า 17-49 มิลลิกรัม/ลิตร สำหรับระดับ

ไอโซโพรพานอลในเลือดและในน้ำลูกตาที่มีค่าสูงอย่างมีนัยสำคัญในผู้เป็นเบาหวานนั้น Molina[72] ได้ตรวจหาระดับในเลือดพบว่ามีค่า 0-50 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (ค่ามัธยฐาน 11.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) และระดับน้ำลูกตามีค่า 0-50 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (ค่ามัธยฐาน 8 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) ส่วน Petersen และคณะ[73] ได้ตรวจหาระดับไอโซโพรพานอลในเลือดของผู้ที่มีภาวะ DKA พบว่ามีค่าเฉลี่ย 15.1±13.0 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

สรุป

การวินิจฉัยการเสียชีวิตจากภาวะ DKA อันเป็นภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันของเบาหวานยังคงเป็นเรื่องท้าทายสำหรับแพทย์ผู้ชันสูตรศพอย่างมาก เนื่องจากไม่มีพยาธิสภาพทั้งทางมหภาคและทางจุลภาคที่เป็นคุณลักษณะจำเพาะ การสืบค้นภายหลังเสียชีวิตด้วยการตรวจสารชีวเคมีโดยเฉพาะการตรวจหาระดับกลูโคสในน้ำลูกตา ระดับบีตาไฮดรอกซีบิวทิเรตในเลือด และระดับฮีโมโกลบินเอวันซีในเลือด จัดเป็นการตรวจมาตรฐานในการวินิจฉัยภาวะดังกล่าว จึงควรกระทำเป็นงานประจำในการชันสูตรศพที่ไม่สามารถอธิบายสาเหตุการเสียชีวิตได้ทุกราย แม้ในศพที่เน่ามากแล้วก็ยังสามารถทำการตรวจวิเคราะห์ได้โดยการใช้ตัวอย่างชีวภาพชนิดอื่น ซึ่งค่าที่ได้จากการตรวจดังกล่าวสามารถให้ข้อมูลที่มีประโยชน์ในการวินิจฉัยสาเหตุการเสียชีวิตได้

เอกสารอ้างอิง

1. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. Nat Rev Endocrinol. 2012; 8: 228-36.
2. Leroux C, Brazeau AS, Gingras V, Desjardins K, Strychar I, Rabasa-Lhoret R. Lifestyle and cardiometabolic risk in adults with type 1 diabetes: a review. Can J Diabetes. 2014; 38: 62-9.
3. Canivell S, Gomis R. Diagnosis and classification of autoimmune diabetes mellitus. Autoimmun Rev. 2014; 13: 403-7.
4. Hess C, Wollner K, Musshoff F, Madea B. Detection of diabetic metabolism disorders post-mortem--forensic case reports on cause of death hyperglycaemia. Drug Test Anal. 2013; 5: 795-801.
5. Singh H, Thangaraju P, Kumar S, Aravindan U, Balasubramanian H, Selvan T. Knowledge and awareness of diabetes and diabetic ketoacidosis (DKA) among medical students in a tertiary teaching hospital: an observational study. J Clin Diagn Res. 2014; 8: HC04-6.
6. Ali Z, Levine B, Ripple M, Fowler DR. Diabetic ketoacidosis: a silent death. Am J Forensic Med Pathol. 2012; 33: 189-93.
7. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes care. 2009; 32: 1335-43.
8. de Vries L, Oren L, Lebenthal Y, Shalitin S, Lazar L, Phillip M. Decrease in frequency of ketoacidosis at diabetes onset over the past two decades - perspectives of a paediatric tertiary care centre. Diabet Med. 2012; 29: e170-5.
9. Palmiere C, Bardy D, Mangin P, Werner D. Postmortem diagnosis of unsuspected diabetes mellitus. Forensic Sci Int. 2013; 226: 160-7.
10. Palmiere C, Lesta Mdel M, Sabatasso S, Mangin P, Augsburger M, Sporkert F. Usefulness of postmortem biochemistry in forensic pathology: illustrative case reports. Leg Med. 2012;14: 27-35.
11. Alharfi IM, Singh R, Clarson C, Foster JR. Hyperosmolar hyperglycemic state without ketosis in a toddler with type 1 diabetes. Pediatr Emerg Care. 2014; 30: 485-7.
12. Li W, Gong C, Wu D, Liu M. Two case reports of severe pediatric hyperosmolar hyperglycemia and diabetic ketoacidosis accompanied with rhabdomyolysis and acute renal failure. J Pediatr Endocrinol Metab. 2014; 27: 1227-31.

13. Hockenhull J, Dhillo W, Andrews R, Paterson S. Investigation of markers to indicate and distinguish death due to alcoholic ketoacidosis, diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state using post-mortem samples. Forensic Sci Int. 2012; 214: 142-7.
14. Palmiere C. Postmortem diagnosis of diabetes mellitus and its complications. Croat Med J. 2015; 56: 181-93.
15. John WG, Scott KW, Hawcroft DM. Glycated haemoglobin and glycated protein and glucose concentrations in necropsy blood samples. J Clin Pathol. 1988; 41: 415-8.
16. Palmiere C, Mangin P. Postmortem chemistry update part I. Int J Legal Med. 2012; 126: 187-98.
17. Hess C, Musshoff F, Madea B. Disorders of glucose metabolism-post mortem analyses in forensic cases: part I. Int J Legal Med. 2011; 125: 163-70.
18. Musshoff F, Hess C, Madea B. Disorders of glucose metabolism: post mortem analyses in forensic cases--part II. Int J Legal Med. 2011; 125: 171-80.
19. Coe JI. Postmortem chemistry update. Emphasis on forensic application. Am J Forensic Med Pathol. 1993; 14: 91-117.
20. Coe JI. Postmortem chemistries on human vitreous humor. Am J Clin Pathol. 1969; 51: 741-50.
21. Coe JI. Hypothermia: autopsy findings and vitreous glucose. J Forensic Sci. 1984; 29: 389-95.
22. Sippel H, Mottonen M. Combined glucose and lactate values in vitreous humour for postmortem diagnosis of diabetes mellitus. Forensic Sci Int. 1982; 19: 217-22.
23. Zilg B, Alkass K, Berg S, Druid H. Postmortem identification of hyperglycemia. Forensic Sci Int. 2009; 185: 89-95.
24. Canfield DV, Chaturvedi AK, Boren HK, Veronneau SJ, White VL. Abnormal glucose levels found in transportation accidents. Aviat Space Environ Med. 2001; 72: 813-5.
25. Fekete JF, Kerenyi NA. Postmortem blood sugar and blood urea nitrogen determinations. Can Med Assoc J. 1965; 92: 970-3.
26. Traub F. [Method for the detection of lethal glucose metabolism disorders in the corpse (diabetes mellitus and hypoglycemia)]. Zentralbl Allg Pathol. 1969; 112: 390-9.
27. Karlovsek MZ. Diagnostic values of combined glucose and lactate values in cerebrospinal fluid and vitreous humour--our experiences. Forensic Sci Int. 2004; 146: S19-23.
28. Palmiere C, Sporkert F, Vaucher P, Werner D, Bardy D, Rey F, et al. Is the formula of Traub still up to date in antemortem blood glucose level estimation? Int J Legal Med. 2012; 126: 407-13.
29. Keltanen T, Sajantila A, Palo JU, Partanen T, Valonen T, Lindroos K. Assessment of Traub formula and ketone bodies in cause of death investigations. Int J Legal Med. 2013; 127: 1131-7.
30. Rave K, Nosek L, Posner J, Heise T, Roggen K, van Hoogdalem EJ. Renal glucose excretion as a function of blood glucose concentration in subjects with type 2 diabetes--results of a hyperglycaemic glucose clamp study. Nephrol Dial Transplant. 2006; 21: 2166-71.
31. Mitchell R, Thomas SD, Langlois NE. How sensitive and specific is urinalysis 'dipstick' testing for detection of hyperglycaemia and ketosis? An audit of findings from coronial autopsies. Pathology. 2013; 45: 587-90.
32. Lapolla A, Traldi P, Fedele D. Importance of measuring products of non-enzymatic glycation of proteins. Clin Biochem. 2005; 38: 103-15.

33. Xia D, McShine R, Berg AH. Misleading hemoglobin A1c levels in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Clin Pathol. 2014; 142: 261-5.
34. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. Diabet Med. 2004; 21: 657-65.
35. Beisswenger PJ, Szwergold BS, Yeo KT. Glycated proteins in diabetes. Clin Lab Med. 2001; 21: 53-78.
36. Chen C, Glagov S, Mako M, Rochman H, Rubenstein AH. Post-mortem glycosylated hemoglobin (HbA1c): evidence for a history of diabetes mellitus. Ann Clin Lab Sci. 1983; 13: 407-10.
37. Hindle EJ, Rostron GM, Gatt JA. The diagnostic value of glycated haemoglobin levels in post-mortem blood. Ann Clin Biochem. 1985; 22: 144-7.
38. Winecker RE, Hammett-Stabler CA, Chapman JF, Ropero-Miller JD. HbA1c as a postmortem tool to identify glycemic control. J Forensic Sci. 2002; 47: 1373-9.
39. Goulle JP, Lacroix C, Bouige D. Glycated hemoglobin: a useful post-mortem reference marker in determining diabetes. Forensic Sci Int. 2002; 128: 44-9.
40. Keltanen T, Sajantila A, Valonen T, Vanhala T, Lindroos K. Measuring postmortem glycated hemoglobin - A comparison of three methods. Leg Med. 2013; 15: 72-8.
41. Uemura K, Shintani-Ishida K, Saka K, Nakajima M, Ikegaya H, Kikuchi Y, et al. Biochemical blood markers and sampling sites in forensic autopsy. J Forensic Leg Med. 2008; 15: 312-7.
42. Hindle EJ. Glycated haemoglobin and glycated protein and glucose concentrations in necropsy blood samples. J Clin Pathol. 1989; 42: 559.
43. Koga M, Murai J, Saito H, Kasayama S. Glycated albumin and glycated hemoglobin are influenced differently by endogenous insulin secretion in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2010; 33: 270-2.
44. Mittman N, Desiraju B, Fazil I, Kapupara H, Chattopadhyay J, Jani CM, et al. Serum fructosamine versus glycosylated hemoglobin as an index of glycemic control, hospitalization, and infection in diabetic hemodialysis patients. Kidney Int Suppl. 2010; 117: S41-5.
45. Yoshiuchi K, Matsuhisa M, Katakami N, Nakatani Y, Sakamoto K, Matsuoka T, et al. Glycated albumin is a better indicator for glucose excursion than glycated hemoglobin in type 1 and type 2 diabetes. Endocr J. 2008; 55: 503-7.
46. Ritz S, Mehlan G, Martz W. Postmortem diagnosis of diabetic metabolic derangement: elevated alpha 1-antitrypsin and haptoglobin glycosylation levels as an index of antemortem hyperglycemia. J Forensic Sci. 1996; 41: 94-100.
47. Armbruster DA. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. Clin Chem. 1987; 33: 2153-63.
48. Akane A, Shiono H, Matsubara K, Tanabe K, Fukushima S, Takahashi S, et al. Colorimetric determination of fructosamine in hemolytic samples for the postmortem diagnosis of diabetes mellitus. Nihon Hoigaku Zasshi. 1991; 45: 367-74.
49. Akane A, Shiono H, Matsubara K, Tanabe K, Nakamura H, Hasegawa M, et al. Analysis of glycated albumin in postmortem blood samples as the diagnostic parameters of diabetes mellitus. Nihon Hoigaku Zasshi. 1992; 46: 237-43.

50. Valenzuela A. Postmortem diagnosis of diabetes mellitus. Quantitation of fructosamine and glycated hemoglobin. Forensic Sci Int. 1988; 38: 203-8.
51. Osuna E, Vivero G, Conejero J, Abenza JM, Martinez P, Luna A, et al. Postmortem vitreous humor beta-hydroxybutyrate: its utility for the postmortem interpretation of diabetes mellitus. Forensic Sci Int. 2005; 153: 189-95.
52. Osuna E, Garcia-Villora A, Perez-Carceles MD, Conejero J, Abenza JM, Martinez P, et al. Vitreous humor fructosamine concentrations in the autopsy diagnosis of diabetes mellitus. Int J Legal Med. 1999; 112: 275-9.
53. Vivero G, Vivero-Salmeron G, Perez Carceles MD, Bedate A, Luna A, Osuna E. Combined determination of glucose and fructosamine in vitreous humor as a post-mortem tool to identify antemortem hyperglycemia. Rev Diabet Stud. 2008; 5: 220-4.
54. Boulagnon C, Garnotel R, Fornes P, Gillery P. Post-mortem biochemistry of vitreous humor and glucose metabolism: an update. Clin Chem Lab Med. 2011; 49: 1265-70.
55. Laffel L. Sick-day management in type 1 diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000; 29: 707-23.
56. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 1999; 15: 412-26.
57. Mitchell GA, Kassovska-Bratinova S, Boukaftane Y, Robert MF, Wang SP, Ashmarina L, et al. Medical aspects of ketone body metabolism. Clin Invest Med. 1995; 18: 193-216.
58. Palmiere C, Mangin P, Werner D. Postmortem distribution of 3-beta-hydroxybutyrate. J Forensic Sci. 2014; 59: 161-6.
59. Kanetake J, Kanawaku Y, Mimasaka S, Sakai J, Hashiyada M, Nata M, et al. The relationship of a high level of serum beta-hydroxybutyrate to cause of death. Leg Med. 2005; 7: 169-74.
60. Iten PX, Meier M. Beta-hydroxybutyric acid--an indicator for an alcoholic ketoacidosis as cause of death in deceased alcohol abusers. J Forensic Sci. 2000; 45: 624-32.
61. Elliott S, Smith C, Cassidy D. The post-mortem relationship between beta-hydroxybutyrate (BHB), acetone and ethanol in ketoacidosis. Forensic Sci Int. 2010; 198: 53-7.
62. Heninger M. Postmortem vitreous beta-hydroxybutyrate: interpretation in a forensic setting. J Forensic Sci. 2012; 57: 1234-40.
63. Kadi P, Balazi J, Ferlan-Marolt V. Alcoholic ketoacidosis: a cause of sudden death of chronic alcoholics. . Forensic Sci Int. 1999; 103: s53-9.
64. Felby S, Nielsen E, Thomsen JL. The postmortem distribution of ketone bodies between blood, vitreous humor, spinal fluid, and urine. Forensic Sci Med Pathol. 2008; 4: 100-7.
65. Palmiere C, Werner D. Post-mortem beta-hydroxybutyrate determination in synovial fluid. Forensic Sci Int. 2014; 241: e28-30.
66. Palmiere C, Mangin P, Werner D. Preliminary results on the postmortem measurement of 3-beta-hydroxybutyrate in liver homogenates. Int J Legal Med. 2013; 127: 943-9.
67. Palmiere C, Sporkert F, Werner D, Bardy D, Augsburger M, Mangin P. Blood, urine and vitreous isopropyl alcohol as biochemical markers in forensic investigations. Leg Med. 2012; 14: 17-20.
68. Pounder DJ, Stevenson RJ, Taylor KK. Alcoholic ketoacidosis at autopsy. J Forensic Sci. 1998; 43: 812-6.

69. Brinkmann B, Fechner G, Karger B, DuChesne A. Ketoacidosis and lactic acidosis--frequent causes of death in chronic alcoholics? Int J Legal Med. 1998; 111: 115-9.
70. Buszewicz G, Madro R. Stability of toluene and reduction of acetone to 2-propanol in homogenates of the human liver, brain and lungs. Forensic Sci Int. 2004; 141: 63-8.
71. Teresinski G, Buszewicz G, Madro R. Acetonaemia as an initial criterion of evaluation of a probable cause of sudden death. Leg Med. 2009; 11: 18-24.
72. Molina DK. A characterization of sources of isopropanol detected on postmortem toxicologic analysis. J Forensic Sci. 2010; 55: 998-1002.
73. Petersen TH, Williams T, Nuwayhid N, Harruff R. Postmortem detection of isopropanol in ketoacidosis. J Forensic Sci. 2012; 57: 674-8.