

Coma Hiperosmolar Hiperглиcémico no Cetosico

Presentación de cinco casos.

Oscar Salazar, M.D., Roberto Franco Sáenz, M.D., Bernardo Reyes Leal M.D.*

El coma hiperosmolar hiperглиcémico no cetosico es una entidad que se está reconociendo día a día con mayor frecuencia, habiendo sido observado por primera vez por Ueber-Berlin en 1924 (1) y descrito detalladamente por Sament y Schwartz en 1957 (2). Este síndrome aparece por lo general como una complicación de la diabetes mellitus de iniciación en la edad adulta. En una tercera parte de aproximadamente 100 casos reportados en la literatura hay antecedentes de diabetes sin embargo, también se ha descrito en otras entidades tales como: Carcinoma del páncreas (3,4), Pancreatitis aguda (5), como complicación de hemodialisis (6), durante el tratamiento de quemaduras (7,8) y con el uso de algunas drogas, especialmente diuréticos (9), corticoides (10-13), y difenilhidantoinato sodico (Epamin) (14).

Como síntomas premonitorios al como se encuentra generalmente una historia de varios días de polifagia, polidipsia y poliuria extrema que conduce a una severa deshidratación,

hipotensión y finalmente shock. Las alteraciones de la conciencia pueden variar desde obnubilación o somnolencia hasta coma profundo, siendo frecuente la aparición de convulsiones.

El diagnóstico de laboratorio se caracteriza por glicosuria de 3 a 4 cruces sin acetoneuria, severa hiperглиcemia y ausencia de cetoacidosis. El sodio serico puede ser normal, bajo o más frecuentemente alto. En la mayoría de los casos la osmolaridad sanguínea se encuentra por encima de 350 miliosmoles por litro. El nitrógeno ureico y el hematocrito pueden encontrarse elevados como consecuencia de la deshidratación. (ver Tabla I).

Desde el punto de vista terapéutico llama la atención, la relativa baja dosis de insulina necesaria para el adecuado control de la hiperглиcemia y la gran cantidad de líquidos requeridos para corregir la hipovolemia y deshidratación. Durante el último año nosotros hemos tenido la oportunidad de estudiar cinco casos cuyos hallazgos son compatibles con este síndrome.

* Unidad de Endocrinología, Hospital de San Juan de Dios, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá

TABLA I**COMA HIPEROSMOLAR HIPERGLICEMICO NO CETOSICO**

SINTOMAS *Polidispia, Polifagia, Poliuria*

PREMONITORIOS *Somnolencia, Obnubilación y cambios en la conducta.*

Severa deshidratación, hipotensión o shock

HALLAZGO FISICO *obnubilación estupor o coma*

Convulsiones

Glicosuria de + + + a + + + + cruces sin acetonuria

Severa hiperglicemia. (Por encima de 600 mg%)

DIAGNOSTICO DE *Ausencia de cetóacidosis*

LABORATORIO *sodio normal, o mas frecuentemente alto.*

Hiperosmolaridad sanguínea (Por encima de 350 mosm L.)

Nitrogeno ureico y hematocrito elevado

PRESENTACION DE CASOS.

CASO N° 1

A. B. R. (HSJDN°553464)

Mujer de 28 años que ingreso al servicio de urgencias en estado de obnubilación, quejándose de cefalea, fiebre y adinamia. Sin historia previa de diabetes. Debido a las condiciones de la paciente no fue posible obtener ninguna otra información. La T. A. fue de

130/80 y el pulso de 160/m. El examen general solo reveló taquicardia sinusal y marcada deshidratación. La orina mostró glicosuria de 4 cruces con acetona negativa. La glicemia fue de 676 mg%. La paciente fue tratada con solución salina isotónica e insulina y 12 horas después de iniciado el tratamiento la paciente recobró su lucidez. Actualmente es tratada con tolbutamida.

Fecha	Hora	T. A.	Pulso	Glicemia	Clinitest	Acetest	Insulina	BUN	Na	K	Líquidos	Conciencia	Osm.
9-X-69	22	130/80	160	676	++++	—	—	57	160	5.2	—	Somnolencia	387
9-X-69	24	120/60	168	—	++++	—	—	—	—	—	—	Coma	—
10-X-69	1	100/40	170	—	++++	—	80 u.c.	—	—	—	2.000 c.c. Sol sal 0.9	Coma	—
10-X-69	3	110/40	132	—	++++	—	—	—	—	—	2.000 c.c. Sol sal 0.9	Coma	—
10-X-69	5	100/40	132	—	++++	—	40 u.c.	—	—	—	1.500 c.c. Sol sal 0.9	Estupor	—
10-X-69	7	100/60	120	—	+++	—	—	—	—	—	2.000 c.c. Sol sal 0.9	Estupor	—
10-X-69	9	100/60	112	—	++	—	—	—	—	—	2.500 c.c. Sol sal 0.9	Lúcida	—
10-X-69	120/80	120	358	++++	—	40 u.c.	—	10	145	5.6	3.000 c.c. Sol sal 0.45	Lúcida	323

CASO Nº 2

S.C. (HSJDNº296006)

Mujer de 62 años. Diabética conocida desde 8 años antes de su ingreso controlada con Tolbutamida 500 mg/día que ingreso al servicio de urgencias por asetonia, dolor epigástrico, polidipsia y poliuria. La paciente tenía historia de hipertensión arterial severa y cardiopatía hipertensiva. A su ingreso se encontró una tensión arterial de 200/130 mm.Hg. El examen de ori-

na mostró glicosuria de 4 cruces con acetonuria negativa. La glicemia fue de 199 mg%. La paciente fue tratada con insulina, líquidos parenterales y Aldomet y permaneció bajo control hasta 15 días después de su ingreso cuando entró subitamente en coma. La glicosuria fue de 4 cruces con acetonuria negativa. La glicemia fue de 1910 mg%. Fue tratada con solución salina isotónica e insulina cristalina pero dos días más tarde hizo paro respiratorio y falleció. El último control de glicosuria fue negativo.

Fecha	Hora	T. A.	Pulso	Glicemia	Clinitest	Acetest	Insulina	BUN	Na	K	Líquidos	Conciencia	Osm
24-VII -70		200/130	88	700	++++	—	15 C	44	136	4.4	1.000 c.c. S. S. 0.9	Lúcida	333
25-VIII-70					++++	—	15 C				1.000 c.c. S. S. 0.9	Lúcida	
27-VIII-70	10	180/100	88	199	+++	—	20 C					Lúcida	
27-VIII-70	22	170/120	80	852	+++	++	30 C					Lúcida	
28-VIII-70		140/100	70		—	—	30 C	46				Lúcida	
29-VIII-70		130/90			+++	—	20 NPH					Lúcida	
30-VIII-70		130/100	75		+++	—	20 NPH					Lúcida	
31-VIII-70		140/100	74		+++	—	20 NPH					Lúcida	
1-IX -70		140/100	72	800	+++	—	25 NPH					Lúcida	
2-IX -70		140/90	70	1.000	+++	—	25 NPH					Lúcida	
3-IX -70		140/80		600	+++	—	30 NPH					Lúcida	334
4-IX -70					+++	—	30 NPH					Lúcida	
5-IX -70		140/90			+++	—	30 NPH	55	140	5.4	1.500 c.c. S. S. 0.9	Lúcida	
6-IX -70		120/70	110	454	+++	—	30 NPH				1.500 c.c. S. S. 0.9	Coma	
7-IX -70	11			1.910	+++	—	25 Cris				1.500 c.c. S. S. 0.9	Coma	
8-IX -70	18	110/70	102	924	+++	—	50 PNH					Coma	
		140/80	108	920	+++	—	20 Cris					Coma	
					+++	—	50 PNH					Coma	
					+++	—	25 Cris					Coma	
					+++	—	15 Cris					Coma	
9-IX -70	18	130/70	112	337	—	—	20 Cris	148	140	5.2	2.000 0.45	Semi-conciente	
												18 h. paro	
												respiratorio	380

Caso Nº 3

R.I.O. (HSJDNº582166)

Mujer de 60 años que ingresó al servicio de Urgencia del Hospital en estado de inconciencia el día 13 de septiembre de 1970. Dos semanas antes de su ingreso la paciente empezó a experimentar dolor abdominal epigástrico, vómito y diarrea, además presentó polidipsia, poliuria y adinamia. Un día antes de su ingreso entró en estado de coma. No hay historia previa de diabetes.

Al examen de ingreso se encontró una paciente en estado de coma profundo, muy deshidratada. La tensión arterial fue de 130/80 mm. Hg y el pulso de 120/m. El examen clínico general fue negativo. La orina mostraba cuatro cruces de glicosuria sin acetouria. La glicemia fue de 638 mg%, el Nitrogeno Ureico 64 mg%, el sodio 140 meq/l., potasio 5.4 meq/l., la osmolaridad fue de 347 mOsm/L. Con el diagnóstico

de coma hiperosmolar se trató con solución salina medio normal e insulina cristalina y 12 horas más tarde la paciente recobró la conciencia. Posteriormente fue tratada con insulina NPH y fue dada de alta para control por la consulta externa.

Comentarios:

Esta paciente sin antecedentes de diabetes presentó un cuadro de dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea antes de entrar en coma; además presentó polidipsia y poliuria. A pesar de que no se hicieron determinaciones de amilasa y lipasa es posible que el cuadro inicial hubiera correspondido a una pancreatitis aguda.

Fecha	Hora	T. A.	Pulso	Glicemia	Clinitest	Acetest	Insulina	BUN	Na	K	Líquidos	Conciencia	Osm.
13-IX-70	19	130/80	120	638	÷ ÷ ÷ ÷	—	30	64	140	5.4	2.500 c. c. S. S. 0.45	Coma	347
13-IX-70	21	120/80	120		÷ ÷ ÷ ÷	—	20					Coma	
13-IX-70	24	150/90	122		÷ ÷ ÷ ÷	—	20				1.000 c. c. S. S. 0.45		
14-IX-70	2		120		÷ ÷ ÷ ÷	—	15				1.500 c. c. S. S. 0.45	Estupor	
14-IX-70	5		120		÷ ÷ ÷ ÷	—	—				500 c. c. S. S. 0.45	Estupor	
14-IX-70	7	110/90	88	276	÷ ÷ ÷ ÷	—	10				1.500 c. c. S. S. 0.9		
17-IX-70		170/80	88	177	÷ ÷ ÷ ÷	—	10	12			500 c. c. S. S. 0.9	Estupor	

Hombre de 65 años que ingresó al servicio de urgencias en estado de obnubilación y consultando por polifagia, poliipsia y poliuria de 4 días de evolución. El paciente era diabético desde 15 años antes de su ingreso y durante los últimos cinco años venía siendo tratado con 120 unidades de insulina NPH al día. Una semana antes de su ingreso el paciente empezó a presentar cambios en su personalidad y en su conducta, poliipsia y poliuria. Tres días antes del ingreso al parecer presentó una reacción hipoglucémica por lo cual le suspendieron la insulina. Un hermano de paciente murió en coma diabético.

Al examen de ingreso se encontró un paciente muy deshidratado, obnubilado con una T.A. de 150/90 mm. Hg. Pulso 80/m. El examen cardiopulmonar solo mostró un galope auricular y un reforzamiento del segundo ruido en el foco aortico. El abdomen era blando y sin visceromegalia, el resto del examen fue normal. El examen de orina mostró glicosuria de 4 cruces y acetoneuria de 2 cruces. La glicemia inicial fue de 270 mg%, el nitrógeno ureico 22 mg%. El paciente fue tratado con Insulina cristalina y solución sa-

lina fisiológica y la acetoneuria desapareció rápidamente pero tanto la deshidratación como el estado mental del paciente continuaron igual. Dos días más tarde la glicemia fue de 1.250 mg% el sodio serico 150 meq/l. y el nitrógeno ureico de 40 mg%. La osmolaridad 388 mOsm/l. La glicosuria de 4 cruces sin acetoneuria. Durante los tres días siguientes el paciente fue tratado con solución salina hipotónica (1/2 normal) pero la deshidratación continuaba a pesar de recibir alrededor de cuatro a seis litros de líquidos al día por vía parenteral. Finalmente el coma se profundizó, se presentó hipotension, oliguria y convulsiones generalizadas seguidas de paro respiratorio irreversible. La última glicemia 2 horas antes del deceso fue de 470 mg%.

COMENTARIO:

Creemos que este caso demuestra varios de los problemas del manejo del coma hiperosmolar. Es probable que el cuadro final de este enfermo haya sido producido por edema cerebral. Desafortunadamente no fue posible obtener permiso para la necropsia.

Fecha	Hora	T. A.	Pulso	Glicemia	Clinitest	Acetest	Insulina	BUN	Na	K	Líquidos	Conciencia	Osm.
27-X -70		150/100	80	270	+++	++	30 C	22			1.500 c. c. S. S. 0.9 N	Obnubilado	
28-X -70		140/90	84	285	+++	+	10 C	50	146	4.8	2.000 c. c. S. S. 0.9	Conciente	
29-X -70				1.250	+++	Trazas	55 C	40	150	4.4	1.500 c. c. S. S.	Conciente	383
30-X -70		140/90	84	710	+++	Trazas		40	150	4.4	1.500 c. c. S. S. 0.45 N	Coma	350
31-X -70		100/60	90	419	+++	—	130 C	28	144	4.8	6.700 c. c. S. S. 0.45	Coma	329
1-XI-70		100/70	96	860	+++	—	50 NPH	35	150		2.500 c. c. S. S. 0.45	Coma	
2-XI-70		90/60		860	+++	—	250 C	35	150		5.000 c. c. S. S. 0.45	Coma	
3-XI-70				410				35	150			Convulsiones Paro respiratorio	337

CASO N° 5

S. M. del C. (HSJDN°590742)

Mujer de 67 años que ingreso al servicio de urgencias del HSJD en estado de inconciencia iniciado 10 horas antes de su ingreso. La paciente tenía historia previa de diabetes tratada con insulina NPH hasta dos días antes de su ingreso cuando por razones desconocidas suspendió el uso de insulina. Al examen de ingreso se encontró una paciente senil, severamente deshidratada e inconciente. La tensión arterial fue de 70/50 mm.Hg. y el pulso de 110/mm, muy débil. Los pulmones presentaban estertores húmedos en ambas bases. La vulva mostraba un gran absceso del labio mayor del lado derecho. El examen de orina mostró glicosuria de 4 cruces con acetonuria fuertemente positiva. La glicemia fue de 1395 mg%. El BUN fue de 48 mg% y la creatinina de 3.2 mg%. El sodio serico fue de 148 meq./l., potasio: 4.4 meq./l. y cloruros de 100 meq/l. La osmolaridad calculada fue de 388 miliosmoles por litro. Hemoglobina: 12.6 mg%, Hematocrito 39%, leucocitos 5.300/c.c. mm., neturofilos 62%, eosinofilos 2%, linfocitos 36%. Eritrosedimentación: 93 mm/1 hora.

La paciente fue tratada con solución salina isotónica con control permanente de presión venosa central y recibió un total de 8.600 ml. en las 14 horas siguientes.

S. M. del C. (HSJD N° 590742)

Fecha	Hora	T.A.	Pulso	Glicemia	Clinitest	Acetest	Insulina	BUN	Na	K	Liquidos	Conciencia	Osm.
1-2/71	10	70/50	120	1.395	++++	+++	60 U. C.	48	148	4.4	2.000 c. c.	Semi-comatosa	388
"	16	70/50			++++	—					2.500 c. c	Semi-comatosa	
"	20	70/50			++++	—	50 U. C.				2.500 c. c	Semi-comatosa	
"	24	0/0				Muerte					S. S. 0.9	Muerte	

tes a su ingreso, además se le administraron 80 unidades de insulina cristalina en dosis fraccionadas durante el mismo periodo. Los controles horarios de glicosuria y acetonuria mostraron una persistencia de la glicosuria de cuatro cruces pero la acetonuria disminuyó considerablemente después de tres horas de tratamiento y desapareció totalmente a las seis horas de iniciada la terapia. A pesar de la gran cantidad de líquidos administrados no fue posible normalizar la tensión arterial y la paciente falleció a las 14 horas de su ingreso.

COMENTARIO.

Hemos incluido esta paciente dentro del grupo de pacientes con coma hiperosmolar a pesar de que inicialmente la paciente presentaba un acet test fuertemente positivo. Las cifras de glicemia y la osmolaridad de 388 mosmoles/l. permiten hacer este diagnóstico. La cetosis inicial fue rápidamente corregida persistiendo la glicosuria de 4 cruces, la deshidratación y el estado de coma.

DISCUSION.—

El coma hiperglicémico no cetósico constituye una emergencia médica con un alto índice de mortalidad y su precoz reconocimiento es de importancia para un adecuado tratamiento.

Desde el punto de vista fisiopatológico existen aspectos de gran interés como lo son: las causas del coma, el origen de la severa hiperglicemia y la ausencia de cetoacidosis.

Existen por lo menos tres grandes factores que podrían inducir el coma en esta entidad, dentro de ellos probablemente el de mayor importancia es la deshidratación de la célula cerebral con contracción del lecho vascular cerebral. La deshidratación cerebral es secundaria a la hiperosmolaridad plasmática ocasionada por el exagerado aumento en la concentración de partículas de alto poder osmótico tales como el sodio y la glucosa. Severa hiperglicemia "per se" produce lesiones neurológicas y convulsiones focales en animales de experimentación (15-16). Es factible que la glucosa a concentraciones muy altas sea tóxica a la célula cerebral y contribuya en el desarrollo del coma. La hipernatremia podría ser otra causa determinante sin embargo, se han reportado hipernatremias con sodios séricos hasta de 186 mEq./l. estando el paciente conciente, además solo en algunos de los casos de este síndrome se encuentra hipernatremia.

El origen de la severa hiperglicemia ha dado lugar a controversia. Muchos investigadores creen que la causa de la hiperglicemia es un aumento o pérdida del control de la glucogenolisis. El hígado contiene aproximadamente 6% de su peso en carbohidratos, lo cual constituye alrededor de 100 a 150 gramos de hidratos de carbono en un hombre adulto. Una movilización repentina y total de todo el glucógeno hepático podría inducir una hiperglicemia de gran magnitud, sin embargo esta solo podría persistir por corto tiempo. Un aumento en la gluconeogénesis a partir de proteínas puede ser otro factor contribuyente a la hiperglicemia, la elevación de los 17 hidroxisteroides urinarios encontrada en algunos de los casos de coma hiperglicémico no cetósico (8) y el desarrollo de éste como complicación de terapia esteroide darían soporte a esta hipótesis.

El aumento en la ingestión de carbohidratos que frecuentemente se observa en los prodromos del coma reviste gran importancia sabiendo, que aproximadamente una tercera parte de los pacientes que desarrollan este tipo de coma son diabéticos de tipo adulto (9). Seltzer y Harris (17) han demostrado que al infundir glucosa en forma constante durante varios días a sujetos normales, estos previenen el desarrollo de hiperglicemia aumentando y manteniendo altos niveles de rata de secreción insulínica mientras que los diabéticos de tipo adulto afrontados a un stress hiperglicémico constante no pueden mantener por largo tiempo los nive-

les supranormales de rata de secreción insulínica debido al "agotamiento de la reserva insulinogénica del páncreas" y subsecuentemente desarrollan *severa* hiperglicemia. En cuatro pacientes con este síndrome en quienes se han determinado niveles de insulina, esta se ha encontrado baja. (18-20). Otro hecho importante es que mediante el empleo de drogas que en alguna forma alteran la secreción o acción insulínica tales como las tiazidas y el difenilhidantoinato sódico puede desencadenarse el coma.

La ausencia de cetoacidosis merece especial mención. La glucosa a concentraciones muy altas puede tener un efecto anticetósico sin embargo, los bajos niveles de insulina encontrados en cuatro pacientes con coma hiperglicémico no cetósico pueden explicar la ausencia de cetoacidosis y están de acuerdo con las experiencias de Zierler y Rabinowitz (21) quienes demuestran que a bajas concentraciones de insulina plasmática, esta no tiene ningún efecto sobre la captación de glucosa por las células pero sí inhibe la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo.

El tratamiento del coma hiperosmolar también ha sido causa de controversia, —pero las normas generales de tratamiento son: 1) Hidratación. 2) Terapia insulínica. En cuanto a la hidratación, el primer objetivo es la restauración rápida del volumen intravascular y de la tensión arterial para lo cual debe emplearse solución salina fisiológica, plasma o

albúmina. Una vez se haya estabilizado la tensión arterial se aconseja iniciar la corrección del déficit de agua con solución salina hipotónica $1/2$ ó $1/3$ normal de acuerdo a las circunstancias. Acerca de la terapia insulínica, esta debe ser cautelosa. En la mayoría de los casos reportados la cantidad de insulina requerida para el tratamiento ha sido relativamente pequeña y esto refleja probablemente la ausencia de la resistencia a la acción insulínica que frecuentemente se observa en los periodos iniciales del tratamiento del coma ácido-cetósico. Además, la disminución rápida de la glicemia produce una caída brusca de la osmolaridad sanguínea que puede dar origen a complicaciones tales como edema cerebral. Existe evidencia de que durante la hiperglicemia se produce un acumulo de polioles, especialmente D-sorbitol en la célula cerebral. El sorbitol es una sustancia de alto poder osmótico que atraviesa con dificultades la membrana celular y que es transformada por acción enzimática a D-fructosa que difunde más fácilmente a través de la membrana celular. Al producir una caída brusca de la osmolaridad plasmática por disminución rápida de la glicemia, el acumulo de sorbitol en la célula cerebral hace que la célula sea hipertónica con relación al plasma y por este mecanismo el flujo osmótico puede invertirse hasta producir edema cerebral. (22). En dos de nuestros casos (Caso N° 2 y Caso N° 4) es probable que la causa de muerte haya sido edema cerebral.

RESUMEN.

Se presentan cinco casos de coma hiperglicémico no cetósico observados durante el último año en la Uni-

dad de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios se discuten los hallazgos clínicos y de laboratorio y se mencionan las hipótesis sobre sus mecanismos fisiopatológicos.

R E F E R E N C I A S

- 1) Umber-Berlin, F.: Stoffwechselkrankheiten. II Der Diabetes Mellitus. München, Med. Wschr 71:1324, 1924.
- 2) Sament, S. and Schwartz, M.B.: Severe diabetic stupor without ketosis. S. African. Med. J. 31:893, 1957
- 3) Jackson, W.P.U. and Forman, R.: Hyperosmolar nonketotic diabetic coma. Diabetes. 15:714, 1966.
- 4) Tyler, F.H.: Hyperosmolar coma. American J. Med. 45:485, 1968.
- 5) Halmos, P. B.: Hyperosmolar non-ketoacidotic diabetic coma, in a patient with necrotizing pancreatitis. Brit. Med. J. 2:686, 1966.
- 6) Potter, D.J.: Death as a result of hyperglycemia without ketosis a complication of hemodialysis. Ann. Intern. Med. 64: 399, 1966.
- 7) Bailey, B.N.: Hyperglycemia in Burns. Brit. Med. J. 2:1783, 1960
- 8) Rosemberg, S.A. et al.: The syndrome of dehydration, coma and severe hyperglycemia without ketosis in patients convalescing from burns.
- 9) McCurdy, D.K.: Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic Coma. Med. Clin. of North America. 54:683, 1970.
- 10) Kumur, R.S.: Hyperosmolar non-ketotic coma. Lancet 1:48, 1968.
- 11) Boyer M.H.: Hyperosmolar anacidotic coma in association with glucocorticoid therapy. JAMA. 2202:1,007, 1967.
- 12) Pyrola, K. et al: Steroid therapy hyperosmolar non-ketotic coma. Lancet 1:596, 1958.
- 13) Spenny, J.G. et al: Hyperglycemic hyperosmolar nonketoacidotic diabetes. A complication of Steroid and Immunosuppressive therapy. Diabetes 18:107, 1969.
- 14) Goldberg, E.M. et al: Hyperglycemic nonketotic coma following administration of Dilantin (Diphenylhydantoin) Diabetes. 18:101, 1969.
- 15) Maccario, M.: Neurological disfunction associated with non-ketotic hyperglycemia. Arch. of Neurology 19:525, 1968.
- 16) Maccario, M. et al: Focal seizures as a manifestation of Non-ketotik hyperglycemia. Neurology 15:195, 1965.
- 17) Seltzer, H.S. and Harris, V.L.: Exhaustion of insulinogenic reserve in maturity onset diabetic patients during prolonged and continuous hyperglycemic stress. Diabetes 13:6, 1964.
- 18) Henry, D.P. and Bressler, R.: Serum insulin levels in non-ketotic hyperosmotic diabetes mellitus. Amer. J. Med. Sciences. 256:150, 1968.
- 19) Johnson, R.D. et al.: Mechanism and management of hyperosmolar coma without ketoacidosis in diabetics. Diabetes. 18:111, 1969.
- 20) Oakes et al.: Hyperglycemic non-ketotic coma in the patient with burns. Factors in pathogenesis. Metabolism. 18:103, 1969.
- 21) Zierler, K.L. and Rabinowitz, D.: Effect of very small concentration of insulin on forearm metabolism. Persistence of its action on potassium and free fatty acids without its effects on glucose. J. Clin. Investigation. 43:950, 1964.
- 22) Clements, R.S. et al.: Acute cerebral edema during treatment of hyperglycemia. Lancet. 2:384, 1968.