

ATTUALITA' IN TEMA DI COMA DIABETICI

UGO BUTTURINI (*)

La fisiopatologia clinica e sperimentale ha da tempo riconosciuto e caratterizzato il quadro del coma diabetico chetoacidotico da carenza di insulina, manifestantesi in corso di diabete mellito pancreatico, soprattutto giovanile e magro¹. Pur essendo noto e descritto il coma nel diabete grasso dell'adulto, l'insorgenza del medesimo è estremamente più rara e determinata da cause molteplici e proteiformi, primitive o secondarie, esogene o endogene, che riducono in breve tempo la quota di insulina, o in rari casi l'utilizzazione della medesima, a disposizione dei tessuti^{2,8}.

La carenza energetica a disposizione delle cellule, soprattutto nervose, condiziona una serie di eventi bio-umoralì che susseguendosi sono responsabili delle alterazioni biochimiche che portano al coma¹.

Nel tentativo di sopperire alla mancata utilizzazione del glucosio (carenza energetica), l'organismo reagisce con iperglicemia, aumentata liberazione di acidi grassi liberi, chetoacidosi, iperlipemia. La riserva alcalina diminuisce; l'azotemia, i fosfati inorganici, l'azoturia, l'ammonuria, la fosfaturia aumentano, eguale comportamento segue la perdita di sodio, di potassio e di acqua con le urine. L'essiccosi che si instaura, da diminuzione del liquido intracellulare ed extracellulare, comporta caduta della pressione arteriosa, insufficienza circolatoria inizialmente periferica indi anche centrale, aggrava il *deficit* renale, è responsabile dell'oliguria terminale²¹. L'episodio ultimo determinante il coma è rappresentato dall'anossia tessutale, soprattutto cerebrale^{1,2,6,8,18}.

Schematizzato il susseguirsi dei momenti patogenetici che il progressivo *deficit* insulinico determina e che sono responsabili del coma, è da dirsi che la clinica della chetoacidosi diabetica precomatosa e comatosa ha distinto vari modi di insorgenza del coma stesso, oltre alla classica, più comune e ben nota dalla trattatistica clinica^{8,20,23,24}:

- a) forma asmatica di Grüber, con respiro di Kussmaul;
- b) forma alcoolica di Dreschfeld, che simula il *delirium tremens*;
- c) forma vertiginosa di Jaccaud;
- d) forma muscolare di Lauceraux (violente mialgie ed astenia pseudo-miastenica);
- e) forma coleriforme di Jaccaud, con diarrea ed ipotermia;
- f) forma peritonitica di Taylor;
- g) forma appendicolare di Kussmaul;
- h) forma altamente ipertermica.

(*) Direttore dell'Istituto di Semeiotica Medica dell'Università di Parma.

Data di arrivo in Redazione 25-9-1966.

Acta Diab. Latina 3, 433, 1966.

A queste forme cliniche può aggiungersi per completezza il *coma diabetico anurico* (iperglicemico con acetonuria e glicosuria assenti) ed il *coma diabetico normoglicemico di BOULIN*⁴, chetonurico ed aglicosurico.

L'osservazione clinica aveva però già da tempo rilevato che non tutti i coma diabetici sono inquadrabili nei classici coma ora ricordati in quanto a volte manca la chetoacidosi, a volte è presente acidosi lattica senza chetoacidosi, la glicemia è abnormemente alta oltre i 10 g‰, la riserva alcalina ed il pH ematico sono normali, la disidratazione giunge agli estremi, la cloremia e l'azotemia sono fortemente aumentate. In particolare la temperatura corporea raggiungeva valori di 39°-41°^{3, 11, 13, 14, 15, 16, 22, 26}. Venivano cioè ad assumere maggior consistenza clinica le mal descritte forme di Grüber, la forma febbrile, la forma di Laceraux.

Spetta soprattutto a STÖTTER²³ il merito di aver individuato e precisato la patogenesi del coma senza chetoacidosi con riserva alcalina e pH normali, con disidratazione grave, iperazotemico, ipercloronatriemico, definendolo *coma diabetico iperosmolare*. Di questo coma furono successivamente distinte due forme: con natriemia normale o bassa ed altissima iperglicemia (12-22 g‰ di glucosio)¹⁸ e forma ipernatriemica meno iperglicemica (tra 5 e 10 g‰)^{11, 14, 29}.

Infine fu recentemente osservata (WEGIERKO²⁷) iperglicemia con iperlattacidemia senza chetosi con collasso periferico costante e diminuzione degli anioni (Cl + bicarbonati + proteine), definita *coma diabetico iperlattacidemico*¹².

La patogenesi di queste ultime due forme di coma è insita nella stessa definizione nosografica: l'iperosmolarità plasmatica nel primo, l'iperlattacidemia nel secondo. Attraverso l'essiccamento da poliuria osmotica si condizionano il *deficit energetico* cellulare e l'anossia tessutale, primitivo nella forma iperlattacidemica¹², secondario nella forma iperosmolare.

Dalla breve esposizione patogenetica delle varie forme di coma diabetico oggi note ne consegue che il comun denominatore delle medesime è rappresentato dai disturbi idroelettrolitici con disidratazione *intra-* ed *extra-*cellulare e *deficit* elettrolitico, che già da solo, e cioè indipendentemente dalla carenza insulinica totale responsabile dell'iperglicemia, realizza condizioni bioumorali e tessutali incompatibili con la vita, in quanto la cellula perde la capacità di conservare la propria integrità fisica e funzionale. E' ovvio che la poliuria osmotica da iperglicemia e da iperazotemia è accentuata dalla stessa carenza insulinica, che condiziona una diminuzione del riassorbimento tubulare idrico, e quindi concorre nel determinare gli squilibri idroelettrolitici come ha dimostrato il comportamento dei vari indici di funzionalità renale dopo insulina anche nei soggetti normali (BUTTURINI⁶, BUTTURINI e BONOMINI⁷).

La presenza del vomito, della diarrea, della dispnea, della vasodilatazione aumentano le perdite idriche e spostano ulteriormente la riserva alcalina ed il pH ematico; un'eventuale nefropatia, diabetica o meno, riduce il potere di concentrazione tubulare e quindi aumenta la poliuria al pari della deplezione potassica (nefropatia ipokaliemica di REUBI²¹), dell'iperaldosteronismo secondario, del *deficit* adiuretinico che si osservano in queste forme diabetiche.

Raccogliamo nello schema allegato i meccanismi patogenetici fondamentali delle varie forme delle acidosi e dei coma diabetici.

Dimostrato che tutti gli errori metabolici che stanno alla base del diabete mellito sono in parte riportabili ad una disidratazione *intra-* ed *extra-*cellulare con perdite di sali, ne consegue che la terapia dei coma diabetici ha come cardini fondamentali:

- 1) l'immediato impiego dell'insulina per via endovenosa, per eliminare etiopatogeneticamente gli errori metabolici del coma diabetico e per dare alle cellule la possibilità di coprire il proprio fabbisogno energetico⁵;
- 2) la messa in opera, altrettanto immediata, del trattamento reidratante, elettrolitico ed energetico⁵.

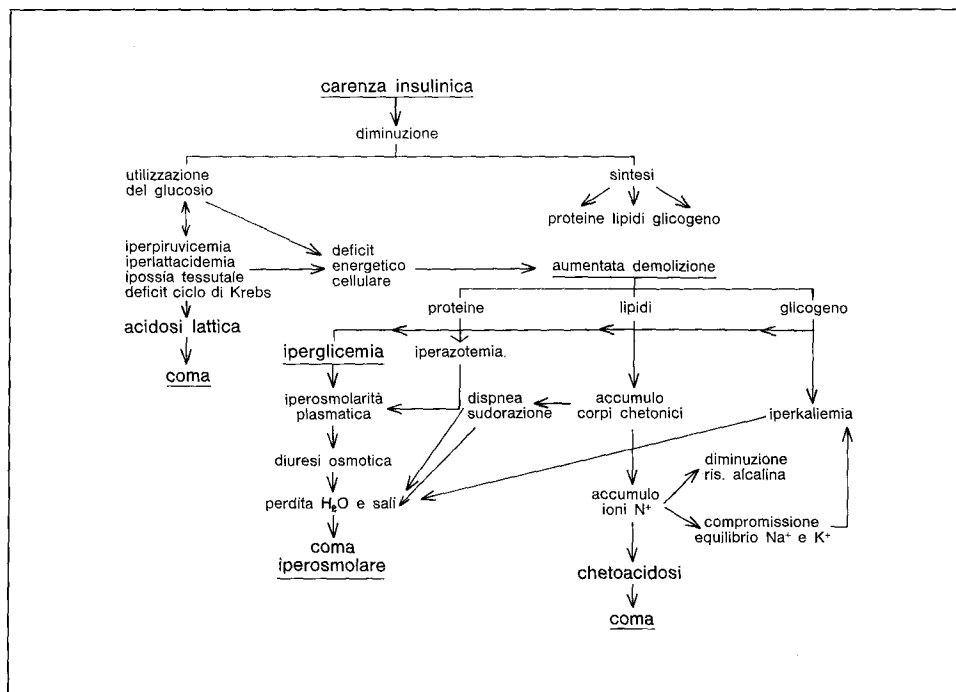


Fig. 1 - Meccanismi patogenetici delle acidosi e dei coma diabetici.

Il *deficit* energetico va inizialmente corretto con fruttosio, a più rapida utilizzazione del glucosio e con maggior azione antichetotica.

L'utilizzazione immediata del fruttosio lascia libera l'acqua che lo veicola per una rapida reidratazione, il che non avviene con il glucosio fin tanto che non si manifesta l'azione insulinica. Il ripristino del rifornimento energetico migliora inoltre il funzionamento del meccanismo molecolare deputato al trasporto attivo del sodio.

Il *deficit* idroelettrolitico deve essere corretto con la somministrazione di soluzioni reidratanti di base (NaCl 50 m Eq/l + 25 m Eq/lattato l) oppure soluzioni alcalinizzanti, eventualmente in associazione (Na lattato 150 m Eq/l o bicarbonato 50 m Eq/l). Tenuto presente che quando si manifesta il coma, l'organismo ha perso in media e per ogni 10 kg di peso corporeo 1 l di acqua, 50 m Eq di Na, 60 m Eq di K, 40 m Eq di Cl, 8 m Eq di Mg, 4 m Eq di fosfati, ne consegue che queste perdite vanno integrate il più rapidamente possibile per non perdere il paziente a seguito della disidratazione, altrettanto funesta della chetoacidosi^{5, 28}.

La somministrazione di potassio (impegnando una soluzione concentrata di 2 m Eq/ml da diluirsi in acqua) deve essere eseguita sotto rigoroso controllo della kaliemia, della sintomatologia clinica ipokaliemica (paralisi intestinale, tremori muscolari, adinamia etc.) e del tracciato ecgrafico: costituisce infatti maggior pericolo somministrare potassio senza alcun controllo che attendere 2-3 gg a somministrarlo¹⁷.

Dato che in un diabetico in coma la perdita idrica si aggira dai 6 ai 10 l e per il 50 % deriva dallo spazio idrico intracellulare, ne consegue che la perdita idrica è superiore a quella dei sali: non è quindi utile somministrare soluzione fisiologica *standard*, isotonica, utile soltanto negli stati di *shock* ipovolemico, perchè essendo isotonica non fornisce all'organismo «acqua libera», capace di correggere la disidratazione intracellulare.

Inoltre la soluzione isotonica salina è troppo ricca in cloro in paragone al plasma per cui aumenta la perdita di potassio cellulare.

Dopo l'iniziale infusione di almeno 3.000-4.000 ml di liquido nelle prime 6-10 h, il proseguimento della terapia reidratante verrà condotto in base ai segni clinici della essiccasi, alla determinazione dell'ematocrito, al peso specifico del sangue, alla protidemia, al livello emoglobinico, alla pressione arteriosa, alla frequenza del polso, del respiro, alla diuresi e deve essere protratta in dosi adeguate per almeno 2-3 gg dalla scomparsa del coma⁹.

La terapia reidratante ed elettrolitica verrà completata con la somministrazione di fosfati e con emotrasfusioni in caso di ipoproteinemia di alto grado.

Il *coma iperosmolare*, iper- o normo-natriemico, con normale riserva alcalina, pone il problema terapeutico della reidratazione e della ricostruzione energetica ed elettrolitica in modo diverso dal precedente; le soluzioni saline anche ipotoniche sono controindicate e la reidratazione verrà condotta impiegando soluzioni isotoniche di fruttosio nella fase iniziale e di glucosio successivamente^{5,10,11}.

Nel coma da acidosi lattica le infusioni alcalinizzanti non hanno alcun significato e l'ipossia tissutale va corretta aumentando la massa sanguigna con trasfusioni e soluzioni di fruttosio¹². Anche in caso di caduta pressoria sono controindicati i farmaci vasopressori che aggravano l'ipossia. Molto più utile la somministrazione di medicinali ad azione ossidante quali l'alfatocoferolo (300-600 mg/die per via parenterale) ed il bleu di metilene (da 1 a 5 mg/kg di peso corporeo in soluzione fisiologica per fleboclisi lenta: TRANQUADA²⁵).

Il trattamento di base ora accennato va completato con l'abituale terapia antibiotica, vitaminica, cardiocinetica e cardiotonica a seconda delle varie situazioni cliniche⁹.

RIASSUNTO

L'A., dopo una revisione critica della classificazione classica dei coma diabetici, tratta la etiopatogenesi del coma iperosmolare e di quello iperlattacidemico.

Viene poi discussa la terapia clinica dei vari tipi di coma diabetico con particolare riguardo per le forme iperosmolare ed iperlattacidemica.

RESUME

L'A., après une revision critique de la classification classique des comas diabétiques, traite de la étiopathogénèse du coma hyperosmolaire et du coma hyperlactacidémique.

On discute après sur le traitement des différents types de coma diabétique surtout pour les formes hyperosmolaire et hyperlactacidémique.

RESUMEN

El A., después de una revisión crítica de la clasificación clásica de los comas diabéticos, trata la etiopatogénesis del coma hiperosmolar e hiperlactacidémico.

Luego, se discute el tratamiento clínico de los diferentes tipos de coma diabético con especial referencia a las formas hiperosmolar e hiperlactacidémica.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer kritischen Ueberpruefung der klassischen Klassifizierung der diabetischen Kommas, behandelt der A. die Aetiopathogenese des hyperosmolaren und hyperlaktazidaemischen Kommas.

Danach wird die klinische Therapie der verschiedenen Typen des diabetischen Kommas unter besonderer Beruecksichtigung der hyperosmolaren und hyperlaktazidaemischen Formen diskutiert.

SUMMARY

After having made a critical review of the classic classification of diabetic coma, the A. deals with the etiology and the pathogenesis of hyperosmolar and hyperlactic coma.

The clinical therapy of various kinds of diabetic coma is discussed with particular regard to the hyperosmolar and hyperlactic forms.

BIBLIOGRAFIA

- 1) ANTOGNETTI L., COPPO M., MONASTERIO C.: *Le malattie del ricambio* - Casa Ed. Ambrosiana, Milano 1965.
- 2) BASERGA A., SERRAVALLI S.: *Sintomatologia e terapia del coma diabetico* - Il diabete, pag. 943, Ed. Abruzzini Roma, 1957.
- 3) BOULET R., BARJON P., VALLAT G., FABRE S., JOVER A.: *Hyperglycémie sans acidochétose chez les diabétiques* - *Diabète (Le Raincy)* 11, 325, 1963.
- 4) BOULIN R.: *Etude de la cétonémie dans le coma diabétique* - *Sem. Hôp. Paris* 28, 1421, 1952.
- 5) BUTTURINI U.: *Terapia dei disturbi idroelettrolitici nei coma diabetici* - *Union Therapeutic Internationale* 1966.
- 6) BUTTURINI U.: *Wirkung des Glucagons auf den Stoffwechsel der Zucker. Glucagon und Nierenfunktion* - *Mod. Probl. Pädiat.* 4, 249, 1959.
- 7) BUTTURINI U., BONOMINI V.: *Insulina e funzionalità renale* - *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 94, 7, 1958.
- 8) CAMPANACCI D.: *Manuale di Patologia Medica* - Minerva med. 1959.
- 9) CAMPANACCI D., BUTTURINI U.: *Sul trattamento del coma diabetico. Attualità terapeutiche*, pag. 223 - Ed. Vallardi, Milano, 1962.
- 10) DEROT M., TCHOBRUTSKY G.: *Traitement de l'acidochétose grave et du coma diabetique* - *Rev. Prat. (Paris)* 12, 47, 1962.
- 11) DEROT M., ASSAN R., ROSSELIN G., TCHOBRUTSKY G.: *Comas par hyperosmolarité chez les diabètes* - Ed. Flammarion, Paris, 1964.
- 12) DEROT M., ASSAN R., ROSSELIN G., REYNIER J., TCHOBRUTSKY G.: *L'acidose lactique* - *Presse méd.* 73, 1269, 1965.
- 13) DURR F.: *Beitrag zum hyperosmolaren, nichtazidotischen Koma bei Diabetes mellitus* - *Dtsch. med. Wschr.* 89, 76, 1962.
- 14) GATTI E., TORELLI D.: *Contributo allo studio delle alterazioni dell'osmolarità plasmatica nel coma e precoma diabetico* - *Acta Diab. Latina* 2, 323, 1965.
- 15) HALMOS P. B., NELSON J. K., LOWRY R. C.: *Hyperosmolar non-ketoacidotic Coma in Diabetes* - *Lancet* 1, 675, 1966.
- 16) LEMENAGER J., CHUITON J. C., TESTARD J.: *Coma hyperosmolaire chez le diabétique* - *Sem. Hôp. (Paris)* 41, 3006, 1965.
- 17) MAGNANI B., ZUCHELLI P.: *Il potassio. Fisiopatologia e clinica* - Minerva med. Torino, 1965.
- 18) MAYER P. C., SALT H. B.: *Unusually High Blood Sugar in a Body* - *Brit. med. J.* 1, 171, 1951.
- 19) MAXWELL M. H., KLEEMAN C. R.: *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism* - Mc Graw-hill Boock Co. Inc. New York, 1962.
- 20) MONTENERO P.: *Coma diabetico* - Ed. Med. Scient. Roma, 1962.
- 21) REUBI F.: *Les fonctions renales au cours du coma diabétique* - *Helv. med. Acta* 18, 481, 1951.
- 22) ROSSIER P. H., REUTTER F., FRICK P.: *Das hyperosmolare nicht azidotische Koma bei Diabetes Mellitus* - *Dtsch. med. Wschr.* 86, 2145, 1961.
- 23) STÖTTER G.: *Formes cliniques et métaboliques du coma diabétique* - IV° Congr. Fed. Intern. Diabète, Genève, pag. 563, 1964.
- 24) THANNHAUSER S. J.: *Trattato del metabolismo e delle malattie metaboliche* - Vallardi Ed. Milano, 1964.
- 25) TRANQUADA R. E., BERNSTEIN S., GRANT W. J.: *Intravenous Methylene Blue in Therapy of Lactic Acidosis* - *Arch. intern. Med.* 114, 13, 1964.
- 26) VANZETTI G., GATTI E.: *Le alterazioni del ricambio idrico ed elettrolitico nel diabete mellito* - *Annali Medici* 9, 821, 1965.
- 27) WEGIERKO J.: *Diabetes Mellitus* - Pag. 701 Thieme Verlag, Stuttgart 1959.
- 28) WELT L. G.: *Clinical Disorders of Hydration and Acid-Base Equilibrium* - Little Brown a.Co. Ed. Boston, 1955.
- 29) WAREMBOURG H., DELOMEZ M., BERTRAND M., CHARLES J.: *Le coma hyperosmolaire des diabétiques. Forme typique. Etats frontières.* *Lille Médicale* 11, 593, 1966.

UGO BUTTURINI
Via Mazzini, 52 - Parma