

# Über die Bedeutung der Milchsäure-Azidose bei diabetischem Koma im Kindesalter

Von

L. BARTA

I. Kinderklinik der Semmelweis Medizinischen Universität Budapest

(Eingegangen am 7. Juli 1970)

Bei Kranken mit diabetischem Koma wurde die Gestaltung des Zucker-, Keton- und Milchsäurespiegels im Blut registriert. Es ließ sich feststellen, daß in nicht-ketoazidotischen Zuständen die Azidose mit der Erhöhung des Milchsäurespiegels zusammenhängt. Unter Insulinwirkung kann sich die Milchsäureazidose auch parallel mit der Blutzuckerverminderung entwickeln, welcher Umstand die Heilung zu verzögern vermag. Im Tierexperiment wurde beobachtet, daß die rasche Erhöhung des Blutzuckerspiegels zur Milchsäureazidose führen kann und daß die Milchsäureazidose unter Insulinwirkung unter Umständen auch bei hoher Blutzuckerkonzentration zustandekommt.

Das diabetische Koma wird durch einen mit Ketoazidose einhergehenden toxischen Zustand charakterisiert. Ketonurie und Blutketonspiegelerhöhung sind aber keine unbedingten Begleiterscheinungen des diabetischen Kommas. In Fällen, in denen das diabetische Koma ohne Ketose einhergeht, wurde die pathologische Erscheinung mit einer kardiovaskulären oder renalen Insuffizienz erklärt, woraus sich die Begriffe des typischen und atypischen Kommas ergaben [6, 15, 9]. Komatöse, ohne Blutketonspiegelerhöhung verlaufende Zustände kommen auch im Kindesalter vor; für das Fehlen der Ketose soll die während des Kommas bestehende Paradoxie verantwortlich sein [7].

Unsere sich auf das Koma beziehende Stellungnahme hat sich im Laufe des vergangenen Jahrzehnts geändert. Die durch Erhöhung des Se-Na-, -K-,

-Urea- und nicht zuletzt des Glukosespiegels verursachte Hyperosmolarität kann in diabetischen Zuständen zur Entwicklung eines Kommas führen [8]. Komatöse Zustände, in denen keine Ketonurie vorliegt, die Hyperosmolarität dagegen bewiesen werden kann, sind als »hyperosmolar non-ketoacidotic coma« bekannt. Die Analyse der veröffentlichten Fälle erlaubt die Feststellung, daß diese Bezeichnung vielerlei Krankheitsbilder in sich faßt [17, 12]. Auch die bei bejahrten Personen beobachteten sog. kardiovaskulären, renalen und mit Milchsäureazidose einhergehenden diabetischen Komafälle können in diese Gruppe eingereiht werden. Die sich bei der diabetischen Stoffwechsell störung meldende Milchsäureazidose ist in gewissen Fällen das Kennzeichen eines schweren komatösen Zustandes [16]. Eigentlich erhebt sich

in jedem nicht-ketoazidotischen komatösen Zustand, in dem keine sich auf die Säure-Basen-Verhältnisse beziehenden blutchemischen Untersuchungen vorgenommen worden waren, mit Recht der Verdacht einer Milchsäureazidose. Zwischen dem hyperosmolären Koma und den mit Milchsäureazidose einhergehenden hyperglykämischen Zuständen läßt sich im allgemeinen keine scharfe Grenze ziehen. KUMAR [13] erwog bei einem 11jährigen nicht-ketoazidotischen Patienten ( $\text{CO}_2$ : 8 mÄq/l) die Möglichkeit einer Milchsäureazidose. Im Zusammenhang mit dem nicht-ketoazidotischen Koma vermochten auch wir Milchsäureazidose zu beobachten [2]. Beim nicht-ketoazidotischen hyperosmolaren Koma sind im Falle von Milchsäureazidose niedrige pH- und Standardbikarbonatwerte zu verzeichnen. Der Umstand, daß dieser Symptomenkomplex selten diagnostiziert wird, dürfte annehmbar der mangelhaften Untersuchung zugeschrieben werden. Die angeführten Angaben veranlaßten uns, die bei komatösen Patienten vorgenommenen, sich auf den Blutzuckerspiegel und auf die Säure-Basen-Verhältnisse beziehenden Untersuchungen durch Keton- und Milchsäurebestimmungen zu ergänzen. Angesichts dessen, daß in der Initialphase der klinisch schweren, mit Milchsäureazidose einhergehenden Zuständen beträchtlich erhöhte Blutzuckerwerte vorliegen, richteten sich unsere tierexperimentellen Untersuchungen auf die Frage, welcher Zusammenhang bei anhaltend erhöhtem Blutzuckerspiegel zwischen den

Blutzucker- bzw. Säure-Basenverhältnissen und der Gestaltung des Keton- bzw. Milchsäurespiegels besteht.

#### MATERIAL UND METHODIK

Unser Untersuchungsmaterial umfaßte 11 komatöse Patienten im Alter zwischen 6—18 Jahren (7 Mädchen und 4 Knaben). Blutzucker-, Blutketon-, pH- und Standardbikarbonatwerte wurden 2—3stündlich bestimmt, während die Milchsäureuntersuchungen in noch schwerem azidotischem Zustand, jedoch bereits nach Normalisierung des Kreislaufs, 6—8stündlich stattfanden.

Im Laufe der Tierexperimente wurde 3 kg wiegenden Kaninchenmännchen intravenös eine Gesamtmenge von 20—40 g Glukose (in vier nacheinander folgenden 15 bzw. 30minütigen Perioden je 10—20 ml 50%ige Glukoselösung) verabfolgt. Hier-nach erhöhte sich der Blutzuckerspiegel der Tiere bis auf 500—1000 mg% und im Verlauf von drei Stunden entwickelte sich im allgemeinen ein schwerer Schock. Blutzuckerspiegel, pH-, Standardbikarbonatwerte wurden halbstündlich bestimmt, Milchsäureuntersuchungen fanden im Laufe der Versuchsperiode 3—4mal statt. In 10 der 20 Experimente wurde die A. femoralis in Pentothalnarkose herauspräpariert und die Bestimmungen erfolgten aus arteriellem Blut. In den übrigen 10 Fällen kam zu den Bestimmungen venöses Blut zur Anwendung. 12 Tiere erhielten nach Beendigung der Glukosebehandlung je 64 E Insulin intravenös — in 5 dieser Fälle handelte es sich um einen hohen Blutzuckerspiegel — worauf sich der bedeutenden Verminderung der Blutzuckerkonzentration zufolge ein schwerer Schock entwickelte. Blutzuckerbestimmungen wurden nach HAGEDORN—JENSEN, pH, Standardbikarbonat und  $\text{pCO}_2$  mit dem ASTRUPschen Apparat, Milchsäure nach BARKER und SUMMERSON [17] und der Blutketonspiegel mit der Methode von WERK und Mitarb. [19] bestimmt.

## ERGEBNISSE

Bei 11 komatösen Patienten wurden nebst Gestaltung des Blutzuckerspiegels und der Säure-Basen-Verhältnisse auch die Änderungen der Blutketon- und Milchsäurekonzentration registriert (Tab. I). In den 4 Fällen, in denen der erhöhte Blutketonspiegel mit niedrigem Milchsäurespiegel einherging, zeigte die Milchsäurekonzentration im Laufe der Besserung der Ketose entweder eine fallende Tendenz oder nur geringe Änderungen. In jedem dieser Fälle vollzog sich eine rasche Besserung, der Standardbikarbonatwert erhöhte sich bereits einige Stunden nach der Behandlung, und der Zustand normalisierte sich im Verlaufe von 24 Stunden. In 5 Fällen gesellte sich zur Abnahme des Blutketonspiegels eine langsame Erhöhung der Milchsäurekonzentration, die Besserung war auch in diesen Fällen befriedigend, jedoch etwas langsamer als bei den Patienten, bei denen für die Azidose ausschließlich die erhöhte Ketonkonzentration verantwortlich war. Die nebst niedrigem Ketonspiegel registrierbaren niedrigen Standardbikarbonatwerte finden ihre Erklärung in der Erhöhung des Milchsäurespiegels. In 2 Fällen waren Blutketonspiegelabnahme und Milchsäurespiegelerhöhung beschleunigt, während der Blutketonwert im Laufe der schweren Azidose niedrig (zwischen 5–10 mg%) war. Der Heilungsprozeß war in beiden Fällen verzögert, sogar am dritten-vierten Behandlungstag ließen sich nebst erhöhtem Milchsäurespiegel Standard-

Bikarbonatwerte von 10–15 mÄq/l verzeichnen (Abb. 1, 2).

Mit Ausnahme jener 2 Fälle, in denen sich die Milchsäureazidose nebst rascher Verminderung des Blutketonspiegels entwickelte, wurde das Koma durch Weglassen von Insulin, einen Diätfehler bzw. eine Infektion ausgelöst. In den erwähnten, auch hinsichtlich des Verlaufs atypischen beiden Fällen kam es rasch nach der Zufuhr großer Zuckerdosen zur Erhöhung des Blutzuckerspiegels und zur Entwicklung eines schweren Zustands; Insulinbehandlung bewirkte zwar einen bedeutenden Abfall des Blutzuckerspiegels, der Zustand besserte sich aber nicht. Nebst normalem Blutketonspiegel entwickelte sich bei inkompensierter, durch den Anstieg der Milchsäurekonzentration verursachter Azidose ein außerordentlich schweres klinisches Bild.

Im Fall Nr. 10 wurde das Kind in mittelschwerem Zustand in die Klinik gebracht. Auf Wirkung der Behandlung verminderte sich der Blutzuckerwert auf 154 mg%, das Allgemeinbefinden besserte sich, der Brechreiz verschwand. Zwecks Vorbeugung der Hypoglykämie wurde Insulinbehandlung und Tee mit 5 bzw. 10% Zucker verordnet. Die Nachtschwester gab aber dem Kind mehr als die zugelassene Menge zu trinken, so daß in verhältnismäßig kurzer Zeit etwa 200 g Zucker verabfolgt wurden. Hierauf verschlechterte sich der Zustand; der blutchemische Status ist in Abb. 1 dargestellt.

Fall Nr. 11 wurde durch den Rettungsdienst mit Hypoglykämiever-

TABELLE I  
Veränderungen während Komabehandlung

Alter (Jahre) Geschlecht	Stunden	Blutzucker mg%	pH-Wert	Standardbikar- bonat mÄq/l	Blutketon mg%	Milchsäure g%	Harn-Azeton	Harn-Azetessig- säure	Bemerkungen
18 ♀	0	300	6,9	7,1	95,8		+++		Verabfolgung von 106 E Insulin in den ersten 24 Stunden (gewöhn- liche Tagesdosis: 76 E)
	1/2	348	6,96	6,3	121	26,0	+++		
	4	434	7,08	8,0			+++		
	6	316	7,22	10,9				+	
	7	276	7,25	13,8					
	24	238	7,38	19,6	25,1	12,5	+++		
12 ♀	0	590					+++		Insulindosis : 96 E (ge- wöhnlich: 52 E), Aufhel- lung des Bewußtseins nach 8 Stunden
	3	680	7,03	9,0	69,2	28,0			
	12	184	7,38	19,1	38,4				
	18	192			16,2	20,0			
10 ♂	0	528	7,28	10,7	70,1	28,0	+++	+	Insulindosis : 30 E (25 E). Aufhellung des Bewußtseins nach 10— 12 Stunden
	5	380	7,25	12,7	64,0	23,0	+++	+	
	11	196					+++	+	
	24	336	7,3	19,2	23,0	28,0	+		
6 ♀	0	740	6,99	7,5	60,25	38,0	+++		Insulindosis : 50 E (40 E). Aufhellung des Bewußtseins nach 12 Stunden
	1 1/2	690	7,06	7,9	64,4			+	
	2 1/2	518	7,1	8,4	55,6				
	5	322	7,15	9,8	50,2				
	7	296	7,24	11,2	41,0	25,2	+++		
	24	148	7,32	19,0	18,8		+		
41 ♂	0	826	6,9	6,7	58,2	76,5	+++	+	Insulindosis : 64 E (36 E). Aufhellung des Bewußtseins nach 10— 12 Stunden
	4	786	7,04	7,6					
	22	94	7,22	16,0	8,0	62,0	in Spuren		
17 ♀	0	810	6,9	6,2			+++	+	Insulindosis : 120 E (36 E), Aufhellung des Bewußtseins nach 24 Stunden
	1	788	6,95	6,2					
	4	620	7,1	9,0	93,5	39,0	+++		
	6	378	7,25	12,1					
	7	230	7,3	14,1	47,7	49,0			
	24	240	7,29	14,3	35,2	61,0	++		
	27	162	7,37	19,0					
	72	122				18,4			
16 ♂	0	386	6,88	6,9	64,8		+++		Insulindosis : 118 E (98 E), Aufhellung des Bewußtseins nach 20— 24 Stunden
	4	856	6,97	7,2	64,7				
	5		7,88	8,4	84,0				
	6	360	7,45	10,3	79,2	16,0			
	7	302	7,21	10,3					
	8	180	7,21	11,6	77,0				
	9 1/2	242							
	24	208	7,32	15,8	22,8			+	
	30	260	7,33	16,2	12,5	39,0			

(TABELLE I, Forts.)

Alter (Jahre) Geschlecht	Stunden	Blutzucker mg%	pH-Wert	Standardbikar- bonat mÄq/l	Blutketon mg%	Milchsäure g%	Harn-Azeton	Harn-Azetessig- säure	Bemerkungen
15 ● +	0	736					+++	+	Insulindosis : 94 E (60 E). Aufhellung des Bewußtseins nach 18— 20 Stunden
	3	520	7,02	7,6	52,4	38,0			
	5	330	7,65	10,6	47,6		+++		
	7	406	7,18	11,4	38,0			+	
	13	150	7,28	15,3	30,0				
	30	156	7,34	17,8	8,8	60,0			
18 ○ ○	0	368	7,0	8,8	54,0	35,0	+++	+	Insulindosis : 140 E (86 E). Aufhellung des Bewußtseins nach 8— 12 Stunden
	12	270	7,3	15,3	36,0		+++	+	
	16	212	7,28	16,0	12,0	52,0	+		
13 ● +	0	980	6,81	5,0			+		Insulindosis : 80 E (22 E). Aufhellung des Bewußtseins nach 3 Tagen
	1 1/2	586	7,03	7,5					
	2	392	7,05	7,8					
	3 1/2	220	7,14	8,7	5,0	70,0			
	4 1/2	192	7,24	11,0					
	9 1/2		7,36	15,5	4,0				
	24	180	7,31	15,0	5,0	60,0			
	48	250	7,40	17,5	4,5	42,0			
	72	150	7,36	16,2	3,0	42,0			
	96		7,43	20,6	4,5	24,0			
16 ● +	0	700					+++		Insulindosis : 100 E (44 E). Aufhellung des Bewußtseins nach 24 Stunden, aber noch tagelang schlechtes Allgemeinbefinden, Schwindel, Brechreiz
	1/4	912							
	1	720	7,10	10,3					
	3	418	7,04	9,2					
	5	170	7,12	11,2					
	24	322	7,28	12,6	10,7	87,0			
	36	152	7,12	11,7					
	48	308	7,22	11,4	7,55	130			
	96	548	7,36	17,0	5,45	100			
	144					36,0			

dacht eingeliefert; da der Inspektions-  
arzt nach intravenöser Verabreichung  
von 20 ml 40%iger Dextroselösung  
eine Besserung verzeichnete, setzte  
er die Behandlung fort und injizierte  
in kurzer Zeit 80 ml 40%ige Glukose-  
lösung. Der die bedeutende Verschlech-  
terung charakterisierende blutche-  
mische Status ist in Abb. 2 dar-  
gestellt. Auch dieser Fall beweist, daß  
für komatöse Zustände, bei denen auf

die Verminderung des Blutketonspie-  
gels ein Anstieg des Milchsäurespie-  
gels folgt, eine initiale hohe Blut-  
zuckerkonzentration charakteristisch  
ist.

In einem Teil unserer Tierexperi-  
mente wurden die Bestimmungen in  
Pentothalnarkose vorgenommen. Auf  
Abb. 3 sind die auf Wirkung der  
Zuckerbelastung zustandegekome-  
nen Änderungen des Blutzucker-,

Standardbikarbonat-, Milchsäure- und Blutketonspiegels ersichtlich. Bei den nicht narkotisierten Versuchstieren

wurden dieselben Bestimmungen im venösen Blut durchgeführt. Die Ergebnisse sprechen dafür, daß für die Ent-

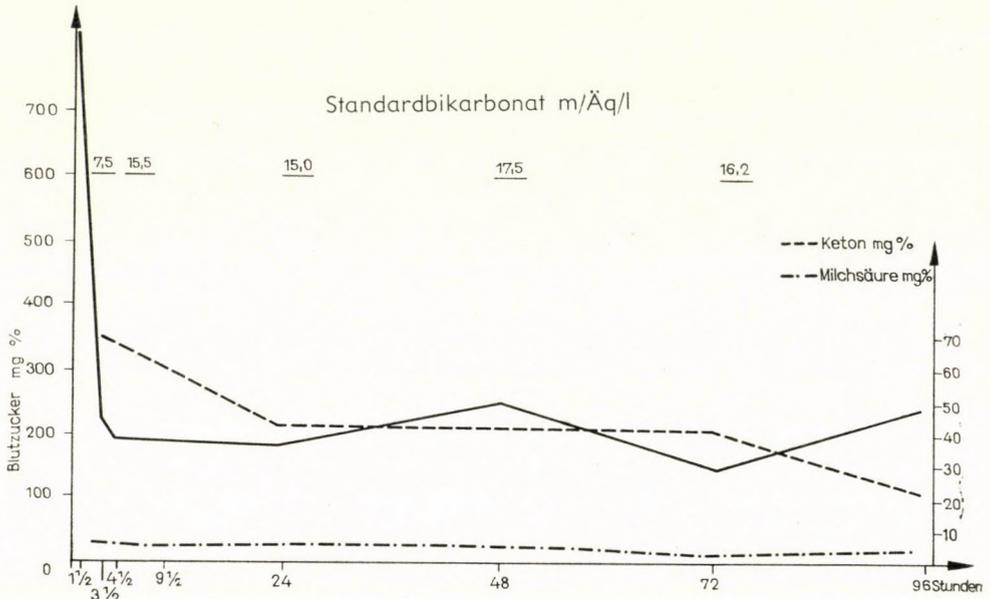


ABB. 1. Blutketon- und Milchsäurespiegelveränderungen im Koma

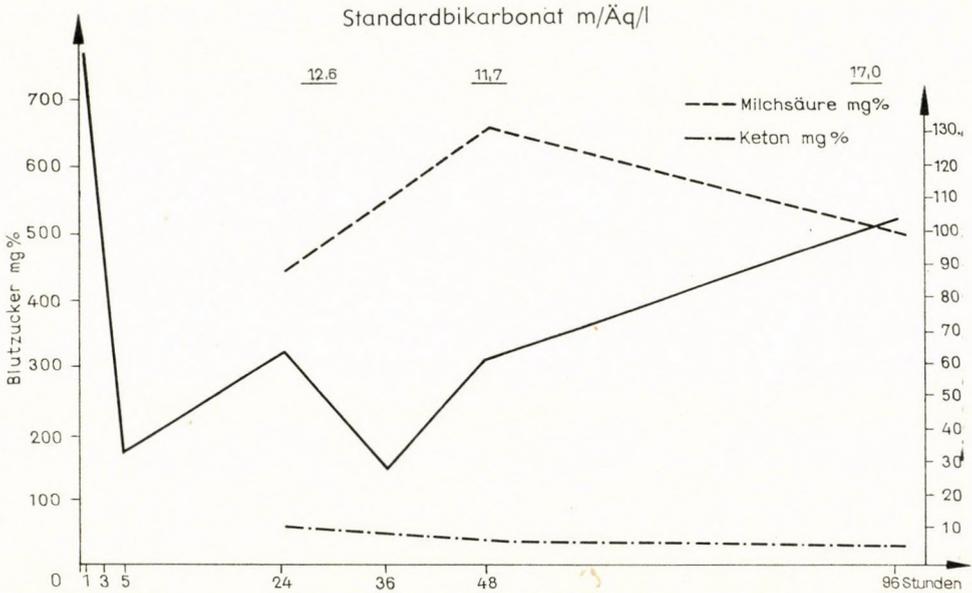


ABB. 2. Blutketon- und Milchsäurespiegelveränderungen im Koma

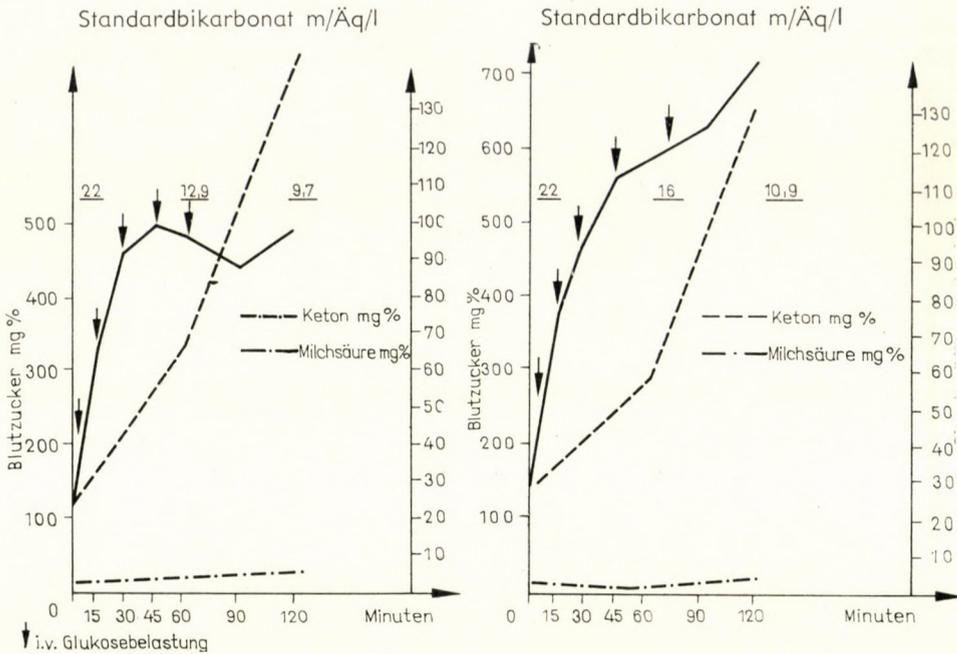


ABB. 3. A. Veränderungen nach i. v. Glukosebelastung (in Narkose). B. Veränderungen nach i. v. Glukosebelastung

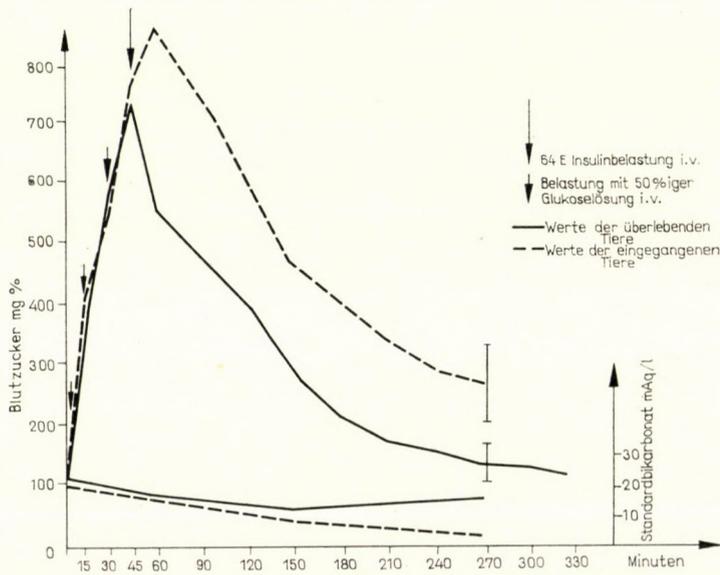


ABB. 4. Veränderungen der Blutzucker- und Standardbikarbonatwerte nach Glukose+Insulinbelastung

wicklung der Azidose die Milchsäurevermehrung verantwortlich ist.

In unserer letzten Versuchsserie wurde den Tieren nach der Zuckerbehandlung 64 E Insulin intravenös verabreicht. 5 der 12 Kaninchen verendeten mit schwerer Azidose, während bei den 7 überlebenden Tieren keine wesentliche Azidose auftrat. Ohne die bedeutende Änderung des Ketonspiegels war für die Azidose auch in diesen Fällen die Erhöhung des Blut-Milchsäurespiegels verantwortlich. Die Gestaltung des Blutzuckerspiegels bei den überlebenden und verendeten Tieren veranschaulicht Abb. 4. Wie ersichtlich, läßt sich zwischen den beiden Gruppen in dieser Hinsicht ein wesentlicher Unterschied erkennen. Bei den eingegangenen Tieren folgte auf die Insulingabe zuerst ein Anstieg, sodann eine Abnahme der Blutzuckerkurve. Auf Grund des Kurvenverlaufs konnte in jedem dieser Fälle eine relative Insulinresistenz festgestellt werden. Bei den verendeten Versuchstieren traten somit — trotz der Blutzuckerabnahme von 600 mg% — die Zeichen einer Insulinresistenz in Erscheinung.

#### BESPRECHUNG

Die Ursache der Milchsäureazidose ist in der Mehrzahl der Fälle eine Hypoxämie. Bei Hypoxämie ist in der Gegenwart von NADH und Laktosedehydrogenase die Milchsäure- und NAD-Bildung aus Pyruvat gesteigert. Obwohl bei jedem schweren Koma mit Hypoxie zu rechnen ist

— da ja Gehirnsymptome und Bewußtseinverlust größtenteils der Hypoxie zufolge entstehen — läßt sich in komatösen Zuständen nebst einem hohen Blutketonspiegel in der Regel keine erhöhte Milchsäurekonzentration beobachten. Bei Diabetikern fördern gewisse Faktoren, wie z. B. Biguanidpräparate, sowie Alkoholgenuß die Entwicklung der Milchsäureazidose. Während die Biguanidpräparate die anärobe Oxydation steigern, bilden sich beim Alkoholabbau Azetaldehyd und Azetat, das NAD verwandelt sich in NADH, welcher Umstand die Milchsäureproduktion fördert. Laut Literaturangaben kommt in der Anamnese des hyperosmolären Komas reichlicher Zuckergenuß vor. In Fällen, in denen die anärobe Glykolyse dominiert, z. B. bei mit leukozytärer Infiltration einhergehenden Prozessen kann sich ebenfalls Milchsäureazidose entwickeln. Wohlbekannte Ursachen der Milchsäureazidose sind auch verschiedene Enzymdefekte, wie z. B. Glykogen-Speicherkrankheit (Mangel an Glucose-6-phosphatase) sowie eine durch gramnegative Krankheitserreger verursachte Sepsis. Welcher der beiden Prozesse — der enzymatische Block oder die Hyperventilation — in diesen Fällen die auslösende Ursache darstellt, ist ungeklärt. Soviel steht jedoch fest, daß eine 10 mM übertreffende Milchsäureazidose auch bei mit Hyperventilation verbundener Alkalose beobachtet wurde [12].

Anhand des Vergleiches der Änderungen des Milchsäure- und Blutzuckerspiegels können 3 Typen unter-

schieden werden. In 4 Fällen ließ sich parallel mit der Abnahme des Blutketonspiegels keine Milchsäurespiegelerhöhung verzeichnen, in 5 Fällen kam es dagegen im Laufe der Besserung des Zustands zur Verminderung des Blutketonspiegels und zu gleichzeitigem Anstieg der Milchsäurekonzentration. Der Erhöhung des Milchsäurespiegels im Blut zufolge war bei einem Blutketonspiegel unter 12 mg% und einem azetonfreien Harn der Standardbikarbonatwert noch niedrig. Schließlich vermochten wir in 2 Fällen mit schwerer inkomensierter Azidose gleichzeitig mit dem hohen Milchsäurespiegel eine niedrige Blutketonkonzentration zu beobachten. Bei der Klinikaufnahme lag in beiden Fällen Ketonurie vor, nach reichlicher Zuckerezufuhr entwickelte sich jedoch ein außerordentlich schwerer Zustand. Das diabetische Koma zeigte im Verhältnis zu den übrigen Fällen einen verlangsamten Heilungsverlauf. 3 Tage nach dem Beginn des Komats war der Standardbikarbonat mit einem Wert von 10–15 mÄq/l noch immer niedrig. Nach, durch die vermutete Hypoglykämie indizierter Verabfolgung bedeutender Zuckermengen (per os bzw. i. v.) kam es plötzlich zur Verschlechterung des Krankheitsbildes; die Ketonurie hörte auf, der Blutmilchsäurespiegel war erhöht. Laut Literaturangaben geht der Entwicklung des nicht-ketoazidotischen Komats häufig ein reichlicher Zuckergenuß voran [14, 20, 3].

Nach unseren tierexperimentellen Ergebnissen kann sich auf Wirkung von Glukosezufuhr Milchsäureazidose

entwickeln, während der Blutketonspiegel nur unbedeutende Änderungen zeigt. Insulingabe hat mitunter die Steigerung der Milchsäureazidose zur Folge. Aus diesen Angaben folgt, daß sich parallel mit der Erhöhung des Blutzuckerspiegels auch die Milchsäurekonzentration zu erhöhen vermag, dieser letzterwähnte Parameter aber auch im Laufe der Insulinbehandlung ansteigen kann. Im Zusammenhang damit erhebt sich die Frage, was die Ursache des Milchsäurespiegelanstiegs ist. Die mit Hyperglykämie verbundene Hypersomolarität, die Insulinbehandlung begleitende Gegenwirkung, kann mit der Erhöhung des Adrenalinpiegels einhergehen. Es liegt auf der Hand, daß dieser Umstand die Steigerung der Milchsäureproduktion zur Folge haben kann.

Bei diabetischem Koma kommen nach bedeutendem Blutzuckerabfall Zustandsverschlechterungen vor, welche — da die Ketose allmählich nachläßt oder sogar aufhört — unbegründet erscheinen. Nach unseren Beobachtungen kann sich unter intensiver Insulinwirkung, nach bedeutender Blutzuckerabnahme, aber noch bei einem verhältnismäßig hohen Blutzuckerspiegel, Milchsäureazidose entwickeln (Abb. 1, 2, 5).

In Fällen, in denen sich die Milchsäurekonzentration langsam erhöht, dürfte in komatösen Zuständen mit der Verschlechterung der Leberfunktion oder mit der Schädigung des die oxydativen Zellprozesse aufrechterhaltenden Fermentsystems gerechnet werden. In diesem Prozeß spielt wahrscheinlich die Azetessigsäure als Zell-

gift eine Rolle. Wie darauf unsere Beobachtungen hinweisen, ging der Milchsäureazidose ausnahmslos eine — und wenn auch noch so kurzanhaltende — Ketose voraus, war für die Azidose dagegen der Anstieg des Milchsäurespiegels verantwortlich, ließ sich parallel mit der Erhöhung der Milchsäurekonzentration die Verminderung des Blutketonspiegels beobachten.

Was somit die Gestaltung von Blutketon- und Milchsäurespiegel anbelangt, handelt es sich um Änderungen von entgegengesetzter Richtung. Den Umstand, daß sich die Milchsäurekonzentration während des Heilprozesses unter Insulinwirkung erhöhen kann, haben auch WATKINS und Mitarb. [18] beobachtet. Laut der von mehreren Verfassern [4] bekräftigten Untersuchungsergebnisse von ISSEKUTZ jr. und Mitarb. [10, 11], verfügt die Milchsäure über eine antilipolytische Wirkung, welche auf die Ketonbildung einen antagonistischen Effekt ausübt. Die angeführten experimentellen Angaben liefern somit einen Beweis dafür, daß im Laufe der Erhöhung des Milchsäurespiegels eine antiketogene Wirkung zur Geltung kommt.

#### LITERATUR

1. BARKER, S. B., SUMMERSON, W. H.: The colorimetric determination of lactic acid in biological material. *J. biol. Chem.* **133**, 535 (1941).
2. BARTA, L.: Milchsäure-Acidose bei diabetischem Koma. *Mschr. Kinderheilk.* **116**, 608 (1968).
3. BERGOZ, R., HAUSER, E. D.: Diabetic coma without acidoketosis. *Lancet* **1**, 116 (1964).
4. DIETERLE, P., DIETERLE, C., BOTTERMANN, P., SCHWARZ, K., HENNER, J.: In vitro Versuche zur antilipolytischen Wirkung von Milchsäure. *Diabetologia* **5**, 238 (1969).
5. DISSMANN, W., THIMME, W.: Die Milchsäureacidose. *Internist* **10**, 468 (1969).
6. FRERICHS, TH. VON: Über den Diabetes. Hirschwald, Berlin 1884.
7. GEGESI KISS, P., BARTA, L.: Diabetes mellitus im Säuglings- und Kindesalter. Akademischer Verlag Budapest 1966.
8. HALMOS, P. B., NELSON, J. K., LOWRY, R. C.: Hyperosmolar non-ketoacidotic coma in diabetes. *Lancet* **1**, 675 (1966).
9. HETÉNYI, G.: Az anyagcsere-betegségek kór- és gyógytana. Magy. Orvosi Könyvkiadó, Budapest 1933.
10. ISSEKUTZ, B., BORTZ, W. M., MILLER, H. I., WROLDSEN, A.: Plasma free fatty acid response to exercise in obese humans. *Metabolism* **16**, 492 (1967).
11. ISSEKUTZ, B., MILLER, H.: Plasma free fatty acids during exercise and the effect of lactic acid. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **110**, 237 (1962).
12. JACKSON, W. P. U.: Diabetic coma without ketoacidosis. *Lancet* **1**, 394 (1963).
13. KUMAR, R. S.: Hyperosmolar non-ketotic coma. *Lancet* **1**, 48 (1968).
14. LUCAS, C. P., GRANT, N., DAILY, W. J., REAVEN, G. M.: Diabetic coma without ketoacidosis. *Lancet*, **1**, 75 (1963).
15. NAUNYN, B.: Der Diabetes mellitus, Wien 1906.
16. STROHMEYER, G. VON, DÖLLE, W., SAUER, H.: Milchsäureacidose mit Exzesslactat bei Diabetes mellitus. *Dtsch. med. Wschr.* **90**, 2238 (1965).
17. WARD, F. G.: Diabetic coma without ketoacidosis. *Lancet* **1**, 450 (1963).
18. WATKINS, P. J., SMITH, J. S., FITZGERALD, M. G., MALIUS, J. M.: Lactic acidosis in diabetes. *Brit. med. J.* **1**, 744 (1969).
19. WERK, E. E. JR., MCPHERSON, H., HARMICK, L. W. JR., MYERS, J. D., ENGEL, F. L.: Studies on ketone metabolism in man. I. A method for the quantitative estimation of splanchnic ketone production. *J. clin. Invest.* **34**, 1256 (1955).
20. WHITE, J. C.: Diabetic coma without ketoacidosis. *Lancet* **1**, 1051 (1963).

Dr. L. BARTA

Bókay J. u. 53.

Budapest VIII, Ungarn