

AKUTNÍ KOMPLIKACE DIABETES MELLITUS

MUDr. Pavlína Piřhová

Interní klinika FN Motol, Praha

V dobách před objevem inzulínu byla dekompenzace diabetu (ketoacidóza nebo hyperosmolární syndrom) hlavní příčinou smrti diabetiků 1. typu a jednou z hlavních příčin smrti pacientů s diabetem 2. typu. Po objevu inzulínu a potentních sulfonylureových perorálních antidiabetik a po jejich uvedení do terapeutické praxe se objevila další poměrně frekventní komplikace – hypoglykemie. Nežádoucím účinkem léčby biguanidy může být rozvoj laktátové acidózy. Klinický význam akutních komplikací v poslední době ustoupil poněkud do pozadí, zejména díky správné edukaci nemocných a možnosti domácího selfmonitoringu glykemie. Nicméně, pokud k nim dojde, zůstávají významnou příčinou úmrtí pacientů s diabetes mellitus.

Klíčová slova: akutní komplikace DM, hypoglykemie, diabetická ketoacidóza, hyperosmolární nonketoacidotický syndrom, laktátová acidóza.

ACUTE COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS

In the time before a discovery of insulin diabetic decompensation (ketoacidosis or hyperosmolar syndrome) was the main cause of death of type 1 diabetics and one of the most frequent causes of death of type 2 diabetics. After discovery of insulin and potent sulfonylurea oral antidiabetics and their introduction into therapeutic practice, another quite frequent complication appeared – hypoglycaemia. A development of lactic acidosis may be a side effect of treatment with biguanides.

Recently, clinical importance of acute complications stepped behind thanks mainly to patient's education and blood sugar self-monitoring. Nevertheless should they occur they remain an important cause of death of patients with diabetes mellitus.

Key words: acute complications of DM, hypoglycaemia, diabetic ketoacidosis, hyperosmolar nonketoacidotic syndrome, lactic acidosis.

Interní Med. 2006; 12: 523–525

1. HYPOGLYKEMIE

Hypoglykemií označujeme stav, kdy plazmatická koncentrace glukózy klesá pod hodnotu 3,3 mmol/l. Asi 30 % diabetiků léčených inzulínem prodělá alespoň jednou v životě hypoglykemickou kómu. Na hypoglykémii umírá 2–4 % diabetiků 1. typu. Důležitější však je, že hypoglykemie je pro pacienta nepřijemná a obava z další příhody zhoršuje spolupráci nemocného. Pacient ze strachu z nízké glykemie má menší snahu dosáhnout normoglykemie. Hypoglykemie neohrožuje nemocného jen sama o sobě, ale také tím, že i krátkodobá porucha pozornosti nebo ztráta vědomí může přivodit zranění či smrt (autonehoda, práce ve výškách, u pohyblivých se strojů...).

Hypoglykemie se vyskytují častěji u diabetiků 1. typu. Nebezpečné jsou zejména noční hypoglykemie, které nemusejí vést k probuzení a bývají příčinou ranní kontraregulační hyperglykemie, a tím i zhoršení kompenzace.

Příčinou hypoglykemie u diabetiků je nerovnováha mezi příjmem sacharidů a hypoglykemizující medikací. Vzácně se hypoglykemie může vyskytnout jako důsledek zvýšené endogenní produkce inzulínu na podkladě inzulínu nebo hormonální aktivity některých nádorů. U léčených diabetiků může nastat několik možností:

1. snížený příjem sacharidů při zachování hypoglykemizující medikace – např. tehdy, když se pacient zapomene najíst, při nechutenství v rámci interkurentních onemocnění
2. stejný příjem sacharidů, vyšší dávka hypoglykemizující medikace – např. pokud pacient zapomene, že již léky či inzulín užil, a aplikuje je znovu

3. při zvýšení citlivosti na inzulín endogenní i exogenně podaný – např. v průběhu cvičení a po fyzické zátěži (ještě cca 2–3 hod. po skončení fyzické aktivity probíhá intenzivní glykogenosyntéza k náhradě glykogenu využitého v průběhu fyzické aktivity, a riziko vzniku hypoglykemie tedy trvá). Snížení spotřeby inzulínu se objeví také po redukci tělesné hmotnosti, po požití většího množství alkoholu (blokuje glukoneogenezu v játrech), dále při hypofunkci štítné žlázy, nadledvin a hypofýzy (méně kontraregulačních hormonů), při zhoršené funkci ledvin (zpomalení odbourávání inzulínu). Snížení spotřeby inzulínu se projeví rovněž u pacientů s diabetes mellitus 1. typu ve fázi „honeymoon period“, tedy v období, kdy se po zahájení inzulínoterapie zlepšují hodnoty glykemie i funkce vlastních β – buněk Langerhansových ostrůvků.

4. postprandiální hypoglykemie se může objevit při zrychleném vyprazdňování žaludku (např. u pacientů po resekci žaludku, gastrektomii, vagotomii).

Klinika: V první fázi poklesu krevního cukru se organizmus sám snaží vyrovnat hodnotu glykemie kontraregulačními mechanismy. Zvýšená aktivita sympatiky je odpovědná za úvodní symptomatologii hypoglykemie – neklid, třes, pocení, zčervenání, tachykardii, pocit hladu. Při pokračujícím poklesu glykemie se rozvíjí symptomy porušené funkce centrálního nervového systému (neuroglykopenie) – snížení intelektuálních a psychomotorických funkcí, při dalším poklesu glykemie dochází ke kvantitativním poruchám vědomí až komatu. Trvalé poškození

mozku je vzácné a je pravděpodobnější při hypoglykémii u alkoholiků a u osob, kdy hypoglykemické kóma bylo protražované. Mnohem závažnější však jsou opakované těžké hypoglykemie, které vedou k rozvoji posthypoglykemické encefalopatie, projevující se ulpívavým myšlením, emoční oploštělostí, poruchami paměti, pozornosti a zhoršenou výbavností.

Za zotavení z hypoglykemie odpovídají kontraregulační mechanismy, které jsou zprostředkovány kortizolem, adrenalinem, glukagonem a růstovým hormonem. Dojde-li k poruše produkce kontraregulačních hormonů (u dlouhotrvajícího diabetes mellitus 1. typu, kdy při destrukci Langerhansových ostrůvků je defektní i produkce glukagonu, u autonomní neuropatie, kde vážně „nastartování“ aktivace sympatiky), pacient nemá „varovné“ příznaky a hypoglykemie se projeví přímo až neuroglykopenií. Varující symptomy hypoglykemie může rovněž zastítn léčba neselektivními betablokátry. Varovné příznaky jsou rovněž výraznější při rychlém poklesu glykemie. U dobře kompenzovaných pacientů a při poklesu glykemie z hodnot blízkých normoglykémii varování často chybí a hypoglykemie je rozpoznána opožděně. Pacienti se zhoršenou schopností rozpoznávat varovné příznaky hypoglykemie nesmí řídit motorová vozidla, pacienti s diabetes mellitus 1. typu a opakovanými těžkými nepoznávanými hypoglykemiemi jsou z tohoto důvodu indikováni k transplantaci Langerhansových ostrůvků.

Hypoglykemie jako komplikace léčby sulfonylureovými preparáty je typická pro starší nemocné a mívá protražovaný průběh (někdy až do 48 hod.), proto bývá častým důvodem k hospitalizaci. U pacientů s di-

abetes mellitus 2. typu se hypoglykemie nevyskytují při monoterapii biguanidy a akarbozou.

Léčba: Běžnou hypoglykemií by měl pacient zvládnout sám požitím 10–20 g volných sacharidů a v klidu počkat, až projevy ustoupí, případně přivod sacharidů opakovat po 5–10 minutách. Překročení doporučené dávky vede posléze k hyperglykémii a rozkolísání diabetu. Vyskytují-li se hypoglykemie opakovaně v určitém denním období, je zpravidla potřeba redukovat předcházející dávku inzulínu nebo perorálních antidiabetik. Dávku inzulínu také redukuje před plánovanou větší fyzickou zátěží nebo v jejím průběhu zvyšujeme příjem sacharidů.

U nemocných s poruchou vědomí je podání per os kontraindikováno (pro nebezpečí aspirace), podáváme proto 50–100 ml 20 % glukózy intravenózně. Velmi často dojde k rychlému restaurování vědomí, nemocný se budí ještě „na jehle“. Při nedostatečném efektu můžeme podat glukózu po 5 minutách znovu, nedojde-li ke zlepšení klinického stavu, musíme pátrat i po jiné příčině poruchy vědomí. Při protrahované hypoglykémii (zejména po glibenclamidu!) je třeba pokračovat podáním 10 % glukózy intravenózně do dosažení euglykemie. Při recidivující protrahované hypoglykémii je možné podat kortikoidy (hydrokortizon 200 mg i. v.).

V přednemocniční péči můžeme nemocnému v bezvědomí pomoci aplikací glukagonu podkožně nebo intramuskulárně. Glukagon stimuluje jaterní glukoneogenezu a glykogenolýzu za několik minut po podání. Účinek je krátkodobý, pacient musí po nabytí vědomí přijmout sacharidy per os. Glukagon neúčinkuje u pacientů s nedostatkem glykogenu v játrech (jaterní onemocnění nebo velmi protrahovaná hypoglykemie).

Prevence: Základem prevence je edukace pacienta. Někteří nemocní nepocítují včas varovné příznaky a musí provádět intenzivnější monitorování glykemií, zvláště před spaním a mnohdy i v nočních hodinách. U diabetiků 1. typu by mohlo být přínosem i kontinuální monitorování glykemie.

Význam může mít též volba typu medikace. Při léčbě sulfonylureovými preparáty se vyskytuje hypoglykemie méně při použití krátkodobých stimulatorů β -buněk, jako je repaglinid, rovněž při volbě typu inzulínu se zejména postprandiální hypoglykemie vyskytují méně při použití krátkých inzulínových analog (aspart, lispro) než klasických humánních inzulínů.

Hypoglykemií může také vyvolat požití alkoholu či betablokátorů, které tlumí adrenergní projevy hypoglykemie. Fyzická námaha zlepšuje vstřebávání inzulínu a zvyšuje využití glukózy, proto je nutné upravit buď dávku inzulínu či zvýšit příjem sacharidů. Na možnost hypoglykemie v těchto případech je třeba upozornit i diabetiky léčené perorálními antidiabetiky.

2. HYPERGLYKEMIE

A. Diabetická ketoacidóza

Diabetická ketoacidóza je nejčastější příčinou úmrtí diabetiků mladších 20 let, má mortalitu kolem 5 %. Často se jí manifestuje diabetes mellitus 1. typu, především u mladších jedinců. U již léčených diabetiků ke ketoacidóze dochází při režimových chybách (opomenutí aplikace inzulínu, ucpání kanyly inzulínové pumpy či porucha přístroje) a při hyperglykémii v rámci akutních situací, zejména při těžších infekcích (bronchopneumonie, cholecystitida, urosepse) a kardiovaskulárních příhodách.

K hyperglykémii vede zvýšený výdej glukózy z jater při inhibici glykolýzy a stoupající glukoneogenezi účinkem glukagonu (při jeho nedostatečném antagonismu inzulínem). Hyperglykemie je příčinou vystupňované osmotické diurézy vedoucí až k hypovolemii a dehydrataci nemocného. Zvýšená produkce katecholaminů vede v těchto případech k stimulaci sekrece glukagonu, blokádě reziduální sekrece inzulínu a zhoršení inzulínové rezistence v periferních tkáních.

Ketoacidózu způsobuje absolutní nebo relativní nedostatek inzulínu a/nebo zvýšená produkce kontraregulačních hormonů. Podkladem pro vznik metabolické acidózy je vystupňovaná tvorba ketoláték v játrech. Nedostatek inzulínu nestačí blokovat lipolýzu, mastné kyseliny jsou zvýšenou měrou uvolňovány z tukové tkáně do krevního oběhu a transportovány do jater. Zde je upřednostněna jejich oxidace, odehrávající se uvnitř mitochondrií. Finální produkt oxidace mastných kyselin, acetylkoenzym A, není využíván v citrátovém cyklu, ale kondenzací jeho molekul vznikají silné organické kyseliny, acetoacetát a 3-hydroxybutyrát. Ke zvýšení koncentrace ketoláték přispívá i porucha jejich utilizace ve tkáních.

Klinika

- hyperglykemie vede ke glykosurii, osmotické diuréze a těžké dehydrataci organismu, příznakem je polyurie, polydypsie, slabost, pokles tělesné hmotnosti (na vrub ztráty tekutin), hypotenze
- dehydratace vede k hyperosmolaritě, která může vést až k poruše vědomí a kómatu.
- ketonémie vede k metabolické acidóze, provázené často hyperventilací, zvracením a bolestí břicha až pseudoperitonitidou. Může být přítomno i tzv. Kussmaulovo „velké acidotické“ dýchání – kompenzační mechanismus plicemi vyloučit kyselou valence. Pach dechu nemocných je způsoben vydechováním acetonu, který vzniká spontánní dekarboxylací acetoacetátu.

Vyšetření: akutně u lůžka nemocného vyšetřujeme glykémii glukometrem a ketonurii reagenčními proužky (některými glukometry je možné pomocí testovacích proužků zjistit i koncentraci kyseliny be-

tahydroxymáselné v séru); laboratorními metodami stanovujeme přesnější hodnoty glykemie, urey, kreatininu, minerálů, krevních plynů, krevní obraz a moč chemicky + sediment. Je nutné zjistit příčinu vzniku ketoacidózy, především vyloučit akutní infekci (vyšetřujeme moč chemicky + sediment, rentgen hrudníku), infarkt myokardu (vyšetřujeme ekg, kardiopécifické enzymy), při poruše vědomí cévní mozkovou příhodu či intoxikaci. Stanovujeme rovněž hladinu laktátu v plazmě. Laboratorně zjišťujeme glykémii ≥ 15 mmol/l, pokles plazmatických bikarbonátů pod 15 mmol/l a pokles arteriálního pH pod 7,2.

Léčba: spočívá v náhradě chybějících tekutin, náhradě inzulínu, v úpravě vnitřního prostředí, v agresiivní léčbě vyvolávající příčiny (např. antibiotika v případě infekce, koronární intervence v případě akutního infarktu myokardu) a v prevenci komplikací. Nemocní s rozvinutou diabetickou ketoacidózou by měli být hospitalizováni na jednotce intenzivní (ideálně metabolické) péče a měly by být monitorovány základní životní funkce, bilance tekutin, centrální žilní tlak, frekventně vyšetřovány iontogram, krevní plyny a glykemie.

Rehydratace: úhrada deficitu tekutin a minerálů je velmi významnou součástí terapie (rehydrataci je žádoucí zahajovat co nejdříve, ideálně ještě v přednemocniční péči). Za nevhodnější náhradní roztok je dnes považován izotonický (0,9 %) roztok chloridu sodného. V prvních hodinách podáváme až 1 000 ml a dále každou hodinu 500 ml po dobu 6–8 hodin, za bedlivé kontroly stavu hydratace, diurézy a intravaskulárního objemu. Deficit tekutin můžeme odhadnout z poklesu hmotnosti nemocného, nebo pokud máme možnost, měřením centrálního žilního tlaku. Po poklesu hodnot glykemie zhruba k 15 mmol/l je vhodné přejít k podávání 5 % roztoku glukózy jako prostředku k úhradě „čisté vody“ a současně jako energetickému substrátu umožňujícímu odklon metabolismu od ketogeneze k utilizaci ketoláték.

Substituce inzulínu: vždy podáváme krátce působící inzulín, aplikujeme intravenózně v opakovaných nízkých dávkách či kontinuální infuzí – většinou zahajujeme dávkou 0,1 j/kg/hod, další dávkování je individuální a řídí se podle rychlosti poklesu glykemie (ideálně méně než o 10 % výchozí hodnoty za 1 hodinu, tj. např. při výchozí hodnotě glykemie 25 mmol/l by neměla hladina glykemie klesnout o více než 2,5 mmol/l za hodinu), je potřeba si uvědomit, že již jen rehydratace vede „naředěním“ k poklesu glykemie. Cílová hodnota glykemie je kolem 10 mmol/l, nesnažíme se hned o dosažení normoglykemie. Inzulín rovněž blokuje další lipolýzu, zlepšuje oxidaci mastných kyselin a upravuje vnitřní prostředí. Po normalizaci vnitřního prostředí převádíme zpět na subkutánní aplikaci inzulínu a zatěžujeme běžnou stravou.

Korekce acidózy: alkalizace hydrogenuhlíčitanem sodným nebývá většinou nutná. Indikací může

být extrémní acidóza pod pH 7,0 a projevy oběhové nestability. Úvodní dávkou NaHCO_3 jsou obvykle 1–2 mmol na kg tělesné hmotnosti, další postup se řídí klinickým stavem nemocného a kontrolami stavu acidobazické rovnováhy. Rychlá a velká alkalizace může mít nežádoucí důsledky v podobě metabolické alkalózy a nepříznivého vlivu na uvolňování kyslíku z hemoglobinu v periferních tkáních. Ke korekci acidózy obvykle dochází spontánně při substituci inzulínu.

Suplementace draslíku: vznik hypokalémie lze očekávat s ústupem acidózy a přesunem draslíku z extracelulárního do nitrobuňového prostoru. Substituci draslíku proto zahajujeme již při normálních hladinách kalia v séru. Kalium přidáváme do náhradních roztoků ve formě chloridu draselného přibližně v množství 20 mmol za hodinu při současném monitorování jeho hladiny v séru (každých 4–6 hodin).

Cílená úhrada značných deficitů dalších iontů není v akutní fázi obvykle nutná.

Prevence komplikací: tromboembolickým komplikacím předcházíme podáním nízkomolekulárních heparinů (podáváme vždy, jedná se o hyperkoagulační stav), edému mozku předcházíme pozvolnou korekcí glykemie a vnitřního prostředí, syndrom akutní respirační tísně je nutno řešit umělou plicní ventilací.

B. Hyperosmolární (neketoacidotický) syndrom

Hyperosmolární neketoacidotický syndrom je akutní komplikací především diabetes mellitus 2. typu s velmi vážnou prognózou (mortalita cca 15%). Charakterizuje ho extrémní hyperglykemie (často > 35–50 mmol/l) s těžkou dehydratací a zvýšenou osmolaritou plazmy (> 330 mosmol/l), rizikem vzniku prerenální renální insuficience různého stupně a poruchami vědomí. Ketoacidóza není přítomná.

Diabetická ketoacidóza a hyperosmolární syndrom mohou být považovány za extrémní výchyly jediného klinického stavu. Zatímco u první dominuje acidóza z vystupňované ketogeneze při obvykle významnějším inzulinovém deficitu, je u druhé v popředí především výrazná hyperglykemie a hyperosmolarita.

Příčiny vzniku: nejčastějšími příčinami vzniku jsou stavy znemožňující nemocnému dostatečný příjem vody při osmotické diuréze z narůstající hyperglykemie. Patří sem především kardiovaskulární příhody, rozsáhlejší infekce, může jít i o nepřiměřenou terapii diuretiky, kortikosteroidy, betablokatory nebo při ovlivnění osmolarity krve dialýzou, enterální nebo parenterální výživou. Rovněž se může jednat o čerstvou manifestaci diabetes mellitus.

Patogeneze: uplatňuje se relativní deficit inzulínu a zvýšená produkce kontraregulačních hormonů. „Jen“ relativní deficit inzulínu zřejmě dostačuje k zablokování vzniku ketogeneze.

Klinický obraz: plně rozvinutému stavu předchází různě dlouhé období žízně a polyurie s postupnou dehydratací a poruchami vědomí. Pacient je často v komatu, někdy somnolentní, mohou se objevit křeče a ložiskové neurologické příznaky. Nemocný má snížený turgor kůže, suché sliznice v důsledku sníženého množství extracelulární tekutiny, dochází k progresi tachykardie a arteriální hypotenze, není vzácné ani cirkulační selhání. Hypotenze je často příčinou akutního renálního selhání.

V laboratorním nálezu dominuje extrémní hyperglykemie, která je spolu s dehydratací hlavní příčinou hyperosmolarity. Ta je obvykle nad 330 mosmol/l a je provázena poruchami vědomí.

Diferenciální diagnóza: je velké riziko záměny hyperosmolárního neketoacidotického syndromu s cerebrovaskulární příhodou. Proto patří k základním vyšetřením hladina glykemie.

Terapie: vždy je nutná hospitalizace na jednotce intenzivní péče. Nejdůležitějším opatřením je úprava hypovolemie intravenózním podáváním tekutin. Náhradním roztokem je zprvu izotonický roztok chloridu sodného (F 1/1). Obvykle dle schématu: v prvních čtyřech hodinách 2000 ml, dalších 2000 ml v následujících osmi hodinách a dále 1000 ml vždy po osmi hodinách. Při stoupajících koncentracích natria lze přejít buď k roztoku o poloviční koncentraci (0,45% roztok NaCl), nebo při klesající glykemii kombinovat fyziologický roztok s 5% roztokem glukózy. Celkový deficit vody dosahuje u těchto nemocných až 10 litrů, vzhledem k možnosti současného kardiovaskulárního postižení však může být rychlejší úhrada nebezpečná a průběžné sledování centrálního žilního tlaku je nezbytné.

Podávání inzulínu se řídí obdobnými pravidly jako u diabetické ketoacidózy. Je ale nutné se vyvarovat rychlých poklesů glykemie, které by mohly vést k rychlému odsunu vody z extracelulárního prostoru, s následným oběhovým selháním nebo edémem mozku.

Komplikace: mortalita je i při adekvátní terapii vysoká a může dosahovat až 30%. Většinou se jedná o starší nemocné se sníženou kardiální rezervou, rozvrat vnitřního prostředí je hlubší a korekce trvá delší dobu. Špatným prognostickým znakem je zejména akutní selhání ledvin, závažnější srdeční arytmie a prohlubující se poruchy vědomí. Dehydratace zvyšuje viskozitu krve, a tím riziko vzniku trombotických příhod. Hyperosmolární kóma je často provázeno infekčními komplikacemi.

3. LAKTÁTOVÁ ACIDÓZA

Laktátová acidóza je metabolická acidóza se zvýšenou hladinou laktátu v plazmě. Jedná se o život ohrožující stav s mortalitou až 30%. Rozlišujeme 2 typy laktátové acidózy – typ A, vznikající při nedostatečné dodávce kyslíku tkáním, především při

tkáňové hypoperfuzi, a typ B, bez zřejmé poruchy zásobení tkání kyslíkem. Laktátová acidóza je charakterizována hladinou laktátu vyšší než 6 mmol/l a poklesem pH pod 7,35. Jedná se o acidózu se zvýšenou hodnotou aniontové mezery. Anion gap vyšší než 20 mmol/l může být i jediným vodítkem k odhalení, že se jedná o laktátovou acidózu.

Laktátová acidóza je vzácnou komplikací u nemocných léčených biguanidy (metforminem). Metformin má však několikanásobně nižší riziko vzniku laktátové acidózy, než měly dříve používané biguanidové preparáty – fenformin a buformin. Laktátová acidóza tak nejčastěji vznikne u nemocných, u nichž nebyly respektovány kontraindikace léčby biguanidy (renální insuficience, srdeční selhání s rozvojem hypoxémie, těžká porucha jaterních funkcí, abúzus alkoholu).

Laktátová acidóza začíná často nespecifickými příznaky, celkovou nevolností, zvracením, časně se přidruží dezorientace, oběhová nestabilita a hyperventilace. Pokud není laktátová acidóza včas rozpoznána, rozvíjí se těžká alterace celkového stavu, těžká metabolická acidóza se vzestupem laktátu. Nemocný musí být léčen na jednotce intenzivní metabolické péče s použitím hemopurifikačních metod. Přes komplexní péči je mortalita stále kolem 50%. Nebezpečí tkví v nespecifických příznacích v úvodu, což často vede k podcenění situace, nerozpoznání závažnosti stavu a opoždění intenzivní terapie.

Závěr

Akutní komplikace diabetes mellitus představují závažné situace v životě pacienta.

Hypoglykemie neohrožuje nemocného jen sama o sobě, ale také tím, že i krátkodobá porucha pozornosti nebo ztráta vědomí může přivodit zranění či smrt. Opakované hypoglykemie zhoršují compliance pacienta k léčbě a recidivující protražované hypoglykemie mohou vést ke vzniku hypoglykemické encefalopatie.

Hyperglykemie může vést ke vzniku dvou velmi závažných stavů – diabetické ketoacidózy a hyperosmolárního neketoacidotického syndromu, komplikací s vysokou mortalitou. Léčba by měla probíhat na jednotce intenzivní péče s monitorací základních životních funkcí. V prevenci vzniku hyperglykemie hraje u pacientů s diabetes mellitus 1. i 2. typu významnou úlohu edukace a selfmonitoring.

Prevencí vzniku laktátové acidózy je důsledné dodržení kontraindikací léčby metforminem.

Literatura u autora

MUDr. Pavlína Piřhová
Interní klinika, FN Motol,
V úvalu 84, 150 05 Praha 5
e-mail: pavlapihova@medicclub.cz