

Inzulíny v liečbe diabetes mellitus

Doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.

SchronerMED, s. r. o., interná a diabetologická ambulancia, Košice

Liečba inzulínom je základným pilierom komplexnej starostlivosti o pacientov s DM 1. typu, keďže pacienti s týmto typom DM sú životne závislí od exogénneho podávania inzulínu. Čo sa týka inzulínovej liečby u diabetikov 2. typu, v dôsledku progresívnej dysfunkcie B-buniek pankreasu, ktorá charakterizuje DM 2. typu, je často potrebná liečba inzulínom aj u týchto pacientov. V súvislosti s liečbou inzulínom sú v súčasnosti diskutované viaceré otázky, a to najmä: najvhodnejší iniciálny inzulínový režim predovšetkým u diabetikov 2. typu, kombinácia inzulínu s inými antidiabetikami, onkologická a kardiovaskulárna bezpečnosť inzulínu. Výskum v oblasti predovšetkým nových inzulínových analógov, ktoré lepšie napodobňujú fyziologickú sekréciu inzulínu, stále pokračuje. Perspektívou inzulínovej liečby sú aj neinjektčné liekové formy inzulínu.

Kľúčové slová: inzulínová liečba, DM 1. typ, DM 2. typ, onkologická a kardiovaskulárna bezpečnosť, nové inzulínové analógy

Insulins in the treatment of diabetes mellitus

Insulin treatment is a basic pillar of complex care of patients with type 1 diabetes mellitus. Patients with type 1 diabetes mellitus are life-dependent from exogenous insulin administration. Due to progressive dysfunction of B-cells of pancreas, which is a key feature of type 2 diabetes, insulin therapy is often necessary in these patients. In relation to insulin therapy, at present there are discussed some questions mainly: the most suitable initial insulin regimen mainly in type 2 diabetics, insulin combination with other antidiabetics, oncologic and cardiovascular safety of insulin. Research, in area especially of new insulin analogues which more closely match normal physiologic insulin secretion, continues. Non-injectable forms of insulin are also perspectives of insulin treatment.

Key words: insulin treatment, type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, oncologic and cardiovascular safety, new insulin analogues

Via pract., 2019;16(5):191-194

Úvod

Zlomový okamih pre liečbu diabetes mellitus (DM) predstavuje rok 1921, keď bol objavený inzulín. Liečba inzulínom podstatne znížila výskyt a ovplyvnila priebeh akútnych hyperglykemických komplikácií, ktoré boli hlavnou príčinou mortality diabetikov v predinzulínovom období.

Indikácie inzulínovej liečby:

- DM 1. typu – podávanie inzulínu je nevyhnutné na prežitie postihnutej osoby.
- DM 2. typu:
 - ak zlyhala liečba orálnymi antidiabetikami (PAD), event. agonistami GLP-1 receptorov, keď ani kombináciou ich maximálnych dávok nevieme doceliť uspokojivú kompenzáciu DM,
 - závažné chronické komplikácie DM (napr. diabetická noha, symptomatická diabetická neuropatia, závažná nefropatia),
 - kontraindikácie, nežiaduce účinky, alergia na PAD,
 - niekedy na začiatku ochorenia pri výraznej hyperglykémii (HbA1c >

9 % DCCT) na znovunastolenie citlivosti na inzulín,

- v perioperačnom období a pri vážnych úrazoch,
- pri zlyhavaní vitálne dôležitých orgánov (napr. pečene, obličiek, srdca),
- pri akútnych sprievodných ochoreniach, najmä infekčných a zápalových,
- v gravidite a počas dojčenia.
- Gestačný typ DM – ak nie je kompenzovateľný len diétou.
- Za niektorých okolností pri iných špecifických typoch DM (napr. stavy po pankreatektómii) (1).

Tabuľka 1 obsahuje zoznam v bežnej klinickej praxi v Slovenskej republike (SR) dostupných inzulínových prípravkov rozdelených podľa kinetiky účinku.

V súvislosti s liečbou inzulínom sa v súčasnosti diskutujú viaceré otázky, a to najmä najvhodnejší iniciálny inzulínový režim predovšetkým u diabetikov 2. typu, kombinácia inzulínu s inými antidiabetikami, inzulín a kardiovaskulárna bezpečnosť, inzulín a onkologická bezpečnosť.

Najvhodnejší iniciálny inzulínový režim predovšetkým u diabetikov 2. typu

U diabetikov 1. typu je od začiatku ochorenia nevyhnutná kompletná substitúcia inzulínu (substitúcia bazálnej aj prandiálnej inzulínovej sekrécie). Optimálnym spôsobom substituenej inzulínovej liečby je intenzifikovaný inzulínový režim (IIR) – režim bazálnej dávky a bolusov, ktorý najlepšie napodobňuje fyziologickú sekréciu inzulínu. Jedinú výnimku môže predstavovať obdobie postiniciálnej remisie DM 1. typu (honeymoon period), keď za určitých okolností situácia dovoľuje iba parciálnu substitúciu inzulínu, a to buď iba náhradu bazálnej, alebo prandiálnej sekrécie inzulínu. U diabetikov 1. typu, u ktorých sa pomocou intenzifikovaného inzulínového režimu (IIR) nedari dosiahnuť uspokojivú kompenzáciu DM, je indikované podávanie inzulínu pomocou inzulínovej pumpy (1).

Ako iniciálny inzulínový režim sa v najnovšej konsenzuálnej správe EASD/ADA z roku 2018 odporúča použitie bazálneho inzulínu. Štúdie ORIGIN a DEVOTE preukázali kardiovaskulárnu

(KV) bezpečnosť bazálnych inzulínových analógov glargín a degludek. Ak má pacient v liečbe derivát sulfonylurey (SU), je vhodné ho vysadiť alebo znížiť jeho dávku o 50 %, keď sa iniciuje liečba bazálnym inzulínom. Ak sa začína liečba prandiálnym alebo premixovaným inzulínom, tiež je vhodné vysadiť liečbu SU derivátom. Kombinácia tiazidu (TZD) s inzulínom sa neodporúča, podobne nie je vhodná kombinácia agonistov GLP-1 receptorov s DPP-4 inhibítormi. Novinkou v tejto konsenzuálnej správe je to, že ako prvá injekčná liečba sa preferuje použitie GLP-1 agonistov pred inzulínom (2).

V niektorých prípadoch je možné použitie premixovaných inzulínov alebo premixovaných inzulínových analógov. Ako alternatívny iniciálny režim je vhodný hlavne pri vyšších hladinách HbA_{1c} ($HbA_{1c} > 8,5$ % DCCT). Inzulínový režim pomocou premixovaných inzulínových analógov, vzhľadom na to, že je menej flexibilný, je vhodný predovšetkým u pacientov s pravidelným režimom dňa, pravidelným príjmom rovnakého množstva sacharidov bez potreby úpravy dávok inzulínu (3).

Intenzifikovaný inzulínový režim – IIR (kompletná substitúcia inzulínu v režime bazálnej dávky a prandiálnych bolusov) – je ako iniciálny inzulínový režim nutný len u pacientov s DM 2. typu so zlou vstupnou glykemickou kompenzáciou ($HbA_{1c} > 10$ % DCCT) a súčasne prítomnými klinickými prejavmi (polyúria, polydipsia, chudnutie). U diabetikov 2. typu pristupujeme k jeho používaniu hlavne vtedy, keď už nie sú ostatné inzulínové režimy (často v kombinácii s inými neinzulínovými antidiabetikami) dostatočne efektívne.

Na obrázku 1 je schematicky znázornená liečba inzulínom v súlade s indikačnými obmedzeniami a súhrnom charakteristických vlastností lieku (SPC) podľa najnovšieho konsenzuálneho terapeutického odporúčania Slovenskej diabetologickej spoločnosti (4).

Stále však platí, že u pacientov s DM 2. typu by mal byť výber iniciálneho inzulínového režimu individuálny a mal by vychádzať z klinických a laboratórnych charakteristík pacienta. Pri výbere iniciálneho inzulínového režimu

Tabuľka 1. Rozdelenie inzulínových prípravkov podľa kinetiky účinku (voľne upravené podľa Martinka et al.)

	Lehota účinku	Názov
Prandiálne inzulíny		
• humánne nemodifikované (regular) inzulíny	nástup: 30 – 60 min. vrchol: 2 – 4 hod. trvanie: 5 – 8 hod.	HM-Actrapid Humulin-R Insuman-Rapid
• prandiálne inzulínové analógy	nástup: 10 – 15 min. vrchol: 60 – 90 min. trvanie: 4 – 5 hod.	lispro aspart glulisin
Bazálne inzulíny		
• stredne dlho pôsobiace inzulíny	nástup: 1 – 3 hod. vrchol: 5 – 8 hod. trvanie: do 18 hod.	Humulin N HM Insulatard Insuman Basal
• dlho pôsobiace inzulíny	nástup: 3 – 4 hod. vrchol: 8 – 15 hod. trvanie: 22 – 26 hod.	Humulin U HM Ultratard
• bazálne inzulínové analógy 1. generácie		Detemir Glargin 100 j/ml
• bazálne inzulínové analógy 2. generácie		Glargin 300 j/ml Degludec
Kombinované (mixované) inzulíny		
• humánne (klasické)	závislé od fixného pomeru (% krátko účinkujúcej zložky – regular inzulín – k % stredne dlho pôsobiacej zložky – NPH inzulín)	Humulin M3 Insuman komb. 25
• kombinované (premixované) inzulínové analógy	závislé od fixného pomeru (% rýchlo pôsobiacej zložky – prandiálny analóg – k % stredne dlho pôsobiacej zložky – prandiálny analóg naviazaný na protamín)	Humalog Mix 25 Humalog Mix 50 Novomix 30

je nutné vždy zohľadniť aj vek, sociálne zázemie pacienta, prítomné komorbidity. Dôležité je tiež zväžiť aj možné riziko hypoglykémie pri jednotlivých inzulínových režimoch, ktoré môžu mať hlavne u starších polymorbídnych pacientov závažné následky.

V tabuľke 2 sú uvedené hlavné výhody včasnej liečby inzulínom u pacientov s DM 2. typu (5).

Kombinácia inzulínu s inými antidiabetikami

Vzhľadom na možné zníženie celkovej dávky inzulínu a redukciu prírastku na hmotnosti je u diabetikov 2. typu dlhoročne najčastejšie kombinovaná liečba inzulínu s metformínom. Podľa niektorých rozsahom menších štúdií je vhodná kombinácia inzulínu spolu s metformínom aj u diabetikov 1. typu, ktorí majú nadhmotnosť alebo sú obezni, majú vysokú dennú dávku inzulínu a neuspokojivú metabolickú kompenzáciu. V súčasnosti však na Slovensku nie je použitie metformínu v uvedenej indikácii (DM 1. typ) v klinickej praxi povolené.

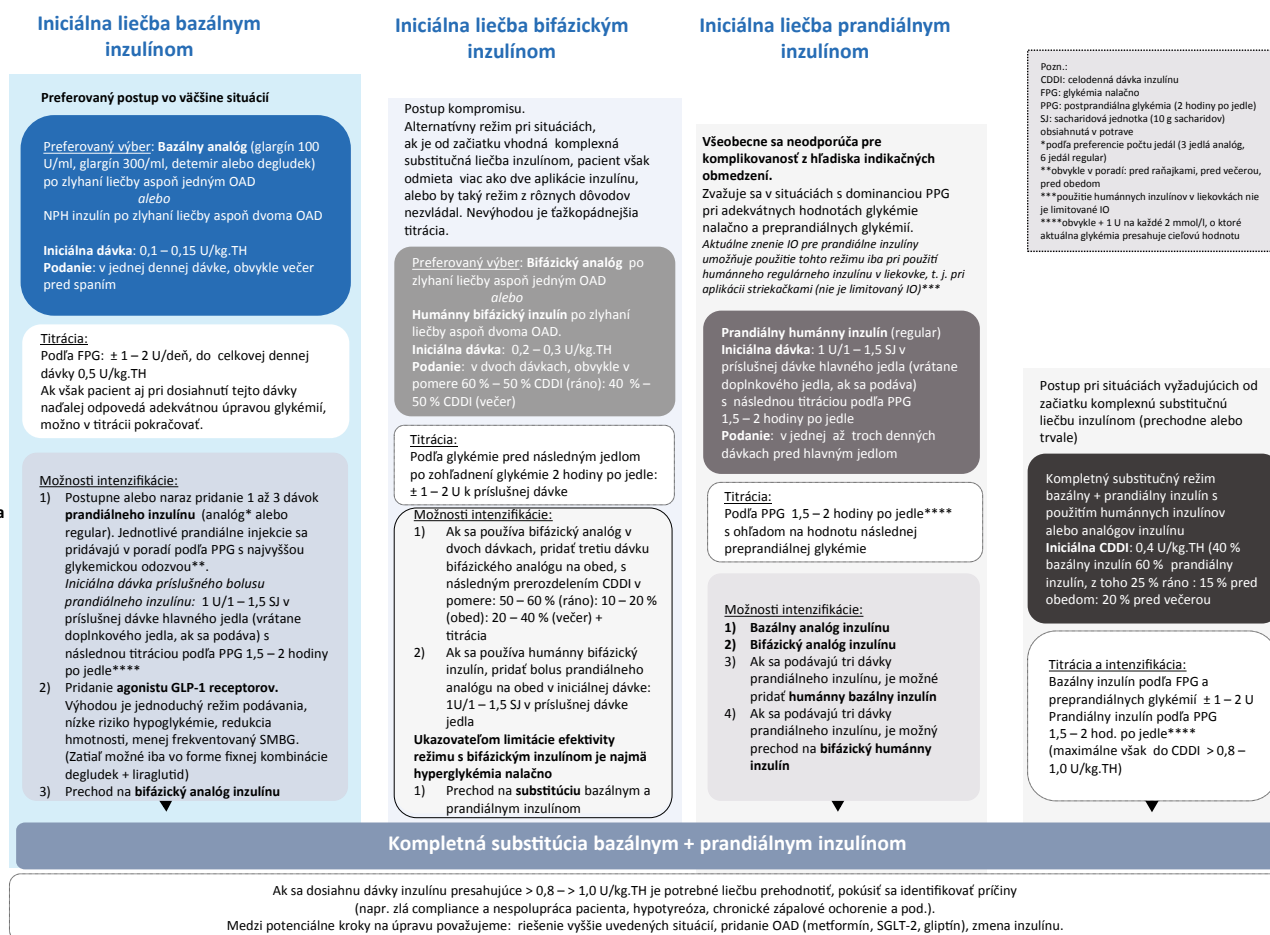
V súčasnom období sa dostáva do popredia kombinácia inzulínu s liekmi založenými na účinku inkretínov (DPP-4 inhibítory a agonisty GLP-1 receptorov). Od 1. júla 2013 je v SR možné použitie

kombinácie DPP4-inhibítora s inzulínom. Výhodou tejto kombinácie nie je len zlepšenie glykemickej kompenzácie, ale aj možné zníženie dávky inzulínu, nižší výskyt hypoglykémie bez prírastku na hmotnosti v porovnaní so stratégiou zvyšovania dávky inzulínu. Kombinácia GLP-1 agonistov s bazálnym inzulínom má aditívny účinok na zníženie glykemických parametrov (bazálny inzulín ovplyvňuje hlavne glykémie nalačno a GLP-1 agonista PPG) pri nižšej dávke inzulínu bez zvýšeného rizika hypoglykémie. Pri tejto kombinácii je minimalizovaný tiež vzostup hmotnosti. Už aj na Slovensku je možné použitie fixnej kombinácie inzulínu degludek s agonistom GLP-1 receptorov – liraglutidom, resp. inzulínu glargín s agonistom GLP-1 receptorov – lisenatidom. Výhodné a na Slovensku tiež možné je použitie kombinácie inzulínu s SGLT2 inhibítormi (4).

Inzulín a kardiovaskulárna bezpečnosť

So zreteľom nato, že pacienti s DM majú zvýšenú kardiovaskulárnu (KV) morbiditu aj mortalitu, cieľom ich liečby by nemalo byť iba zlepšenie kompenzácie DM, ale predovšetkým zníženie ich celkového KV rizika. Z tohto dôvodu sa v súčasnosti veľká pozornosť

Obrázok 1. Liečba inzulínom



Pozn.:
CDDI: celodenná dávka inzulínu
FPG: glykémia nalačno
PPG: postprandiálna glykémia (2 hodiny po jedle)
S1: sacharidová jednotka (10 g sacharidov) obsahujúca v potrave
* podľa preferencie počtu jedál (3 jedlá analóg, 6 jedál regular)
** obvykle v poradí: pred raňajkami, pred večerou, pred obedom
*** použite humánnych inzulínov v liekovkách nie je limitované IO
**** obvykle ± 1 U na každé 2 mmol/l, o ktoré aktuálna glykémia presahuje cieľovú hodnotu

Postup pri situáciách vyžadujúcich od začiatku komplexnú substitučnú liečbu inzulínom (prechodné alebo trvale)

Kompletný substitučný režim bazálny + prandiálny inzulín s použitím humánnych inzulínov alebo analógov inzulínu
Iniciálna CDDI: 0,4 U/kg.TH (40 % bazálny inzulín 60 % prandiálny inzulín, z toho 25 % ráno : 15 % pred obedom: 20 % pred večerou

Titračia a intenzifikácia:
Bazálny inzulín podľa PPG a preprandiálnych glykémii ± 1 – 2 U
Prandiálny inzulín podľa PPG 1,5 – 2 hod. po jedle**** (maximálne však do CDDI > 0,8 – 1,0 U/kg.TH)

Tabuľka 2. Hlavné výhody včasnej liečby inzulínom u pacientov s DM 2. typu

- Rýchle zlepšenie glykemickej kompenzácie, zníženie glukotoxicity (zlepšenie funkcie B-buniek a inzulínovej senzitivity)
- Výraznejší účinok na glykémii v porovnaní s orálnymi antidiabetikami (inzulín je najúčinniejším liekom na zníženie hyperglykémie)
- Včasné začatie inzulínovej liečby môže pomôcť výrazne znížiť riziko rozvoja chronických komplikácií DM 2. typu
- Možnosť individualizovaného nastavenia inzulínového režimu a úpravy dávok inzulínu
- Minimum kontraindikácií

zameriava na KV bezpečnosť inzulínovej, ale aj celej antidiabetickej liečby. Potenciálny KV prínos inzulínu z výsledkov experimentálnych a preklinických prác spočíva v jeho protizápalovom, antioxidačnom, antitrombotickom účinku. Podávanie inzulínu vedie tiež k zlepšeniu endoteliálnej dysfunkcie, významné sú tiež priame účinky inzulínu v myokarde, v ktorom jeho vazodilatačný vplyv na koronárne artérie zvyšuje myokardiálnu perfúziu. Inzulín zvyšuje kontraktilitu myokardu a má tiež antiapoptotické účinky na kardiomyocyty, aj pozitívny vplyv na sérové koncentrácie lipidov.

Samozrejme, nezanedbateľnú úlohu v potenciálnom KV prínose má tiež jeho účinok na zníženie glykémie, či už lačnej, alebo postprandiálnej (PPG), a tiež glykemickej variability (6).

Extenzia štúdie DCCT (DCCT-EDIC) u diabetikov 1. typu dokázala signifikantné zníženie KV komplikácií v skupine inzulínom intenzívnejšie liečených pacientov (7).

U diabetikov 2. typu je z hľadiska zníženia KV komplikácií dôležité správne načasovanie inzulínovej liečby, optimálny inzulínový režim prinášajúci uspokojivú kompenzáciu s minimálnym rizikom hypoglykémie a zvýšenia telesnej hmotnosti. Štúdie dokazujú, že tento cieľ je možno lepšie dosiahnuť s použitím inzulínových analógov v porovnaní s humánymi inzulínmi. Z dostupných inzulínových analógov má z hľadiska medicíny založenej na dôkazoch (výsledky z prospektívnych randomizovaných štúdií) najpodrobnejšie doklady o KV bezpečnosti bazálny inzulínový analóg glargín (štúdia ORIGIN) a inzulín degludek (už ukončená štúdia DEVOTE).

V štúdiu ORIGIN (Outcomes Reduction with an Initial Glargine Intervention) sa porovnávala liečba založená na podávaní inzulínu glargín verus štandardná terapia (bez inzulínu glargín), resp. podávanie omega-3 mastných kyselín verus placebo na zníženie KV morbidít a mortality u KV vysoko rizikových pacientov so zvýšenou glykemiou nalačno, s porušenou glukózovou toleranciou alebo včasným štádiom DM 2. typu. Do štúdie bolo zaradených 12 537 pacientov s mediánom sledovania 6,2 roka. Primárnym kombinovaným KV výsledkom štúdie bol výskyt nefatálneho infarktu myokardu (IM), nefatálnych cievnych mozgových príhod (CMP) alebo KV mortality a kombinácia týchto ochorení s revascularizáciou alebo hospitalizáciou pre srdcové zlyhávanie. Štúdia ORIGIN preukázala neutrálny vplyv včasnej liečby inzulínom glargín (aj podávanie omega-3 mastných kyselín) na incidenciu KV komplikácií (8).

Štúdia DEVOTE (randomizovaných bolo 7 637 pacientov) preukázala non-inferioritu inzulínu degludek verus inzulín glargín U100 na primárny

kombinovaný KV výsledok (KV mortalita, nefatálny IM, nefatálna CMP; HR 0,91, štatisticky nesignifikantný rozdiel) (9).

Všeobecne možno predpokladať, že aj liečba ostatnými inzulínovými analógmi bude pravdepodobne KV bezpečnejšia než liečba humánnymi inzulínmi v dôsledku nižšieho výskytu hypoglykémii a menšej intraindividuálnej variability ich pôsobenia.

Inzulín a onkologická bezpečnosť

Diabetici 2. typu majú v porovnaní s nediabetikmi rovnakého veku zvýšenú morbiditu a mortalitu aj na niektoré onkologické ochorenia. U pacientov s DM 2. typu sa častejšie vyskytuje hneď niekoľko typov nádorov. Riziko vzniku karcinómu pankreasu je v prvých rokoch po vzniku DM 2. typu prakticky dvojnásobné, potom mierne klesá na približne 1,4. Diabetici 2. typu majú v porovnaní s nediabetikmi rovnakého veku 1,5 – 3-krát vyššie relatívne riziko vzniku primárneho hepatálneho karcinómu a renálneho karcinómu. Diabetes 2. typu v súčasnosti považujeme tiež za rizikový faktor kolorektálneho karcinómu (10).

Inzulín je rastový faktor pre nádory obsahujúce receptor pre inzulín typu A, a preto existuje teoretický predpoklad zvýšeného výskytu nádorov pri liečbe inzulínom. Inzulín však nie je karcinogén a nezapríčiňuje vznik nádorov, ale ako rastový faktor môže potenciálne podporovať ich rast (11). Inzulín a sulfonylureové (SU) deriváty zvyšujú oproti metformínu celkový výskyt karcinómov. Pridanie metformínu do kombinácie s inzulínom alebo derivátmi SU v porovnaní s ich monoterapiou významne znižuje onkologickú mortalitu, celkový výskyt karcinómov, ako aj výskyt karcinómov pankreasu, kolorekta a prsníka (12).

Medzi najdiskutovanejšie problémy súčasnej diabetológie patrí otázka možného zvýšeného onkologického rizika pri niektorých, hlavne bazálnych

inzulínových analógoch s dlhodobým účinkom. Pri týchto preparátoch existuje teoretický predpoklad zvýšeného onkologického rizika v dôsledku modifikácie molekuly inzulínu v oblasti reziduí B26 – B30 a B10, ktorá môže potenciovat jeho rastový účinok predĺžením väzby na inzulínový receptor a zvýšením väzby na receptor IGF-1. Diskusiu vyvolali predovšetkým v roku 2009 publikované výsledky nemeckého registra, ktoré ukázali vyšší výskyt nádorov u pacientov liečených inzulínom glargín. Klinické údaje z iných randomizovaných štúdií, analýz švédskeho, britského, francúzskeho registra tento nálež však nepotvrdili. Štúdia ORIGIN, ktorá sledovala viac ako 12 000 pacientov po obdobie 7 rokov, dokázala onkologickú bezpečnosť inzulínu glargín (8). Čiže v súčasnosti platí, že neexistuje relevantný dôkaz o zvýšenom riziku karcinómov pri inzulínových analógoch v porovnaní s humánnymi inzulínmi vrátane inzulínu glargín (13).

Perspektívy inzulínovej liečby

Výskum v oblasti predovšetkým nových inzulínových analógov, ktoré lepšie napodobňujú fyziologickú sekréciu inzulínu, stále pokračuje. Očakávaný je príchod nového ultrakrátko pôsobiaceho inzulínu aspart na slovenský trh. Tento inzulín má rýchlejší nástup účinku ako inzulín aspart, čiže má potenciál lepšie korigovať včasné PPG.

Keďže v súčasnosti len jediná možná injekčná aplikácia inzulínu je pacientmi často vnímaná ako zťažujúca, vedci neustále hľadajú alternatívne (neinjekčné) spôsoby jeho aplikácie. Všetky doteraz uskutočnené štúdie s neinjekčne (inhalačne, bukálné, orálne, transdermálne) podávaným inzulínom sa zhodujú v tom, že pacienti v psychologických dotazníkoch dávajú prednosť tejto liečbe. Najbližšie k uvedeniu do praxe bol projekt inhalačného inzulínu, avšak pre rôzne komplikácie, finančnú náročnosť, nutnosť podávania vysokej dávky

a nevýrazný klinický prínos v porovnaní s prandiálnymi inzulínovými analógmi bola väčšina výskumu s týmto typom inzulínu zastavená (14, 15).

Literatúra

- Schroner Z, Uličiansky V. Súčasná perspektíva inzulínovej liečby. Interná med. 2014;14(4):159-163.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2018. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.
- Schroner Z, Uličiansky V. Dôvody iniciácie inzulínovej liečby pomocou premixovaných inzulínových analógov u pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Diabetes a obezita. Suppl. 2013;7-11.
- Martinka M, Uličiansky V, Mokáň M, et al. Konsenzuálne terapeutické odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diabetes mellitus 2. typu (2018). A consensual therapeutic recommendation for type 2 diabetes mellitus by the Slovak Diabetes Society (2018). Forum Diab. 2018;7(1):47-68.
- Uličiansky V, Schroner Z, Mokáň M, Galajda P. Súčasný trend v liečbe inzulínom pri diabetes mellitus 2. typu. Diabetes a obezita 2013;13(25): 53-68.
- Haluzík M. Inzulín a kardiovaskulárne riziko. In: Schroner Z, et al. Antidiabetiká a kardiovaskulárne riziko. Košice: 2017:152s.
- Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Diabetes Care. 1999;22:99-111.
- The ORIGIN trial investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N. Engl. J. Med. 2012;367(4):319-328.
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017; published on June 12 2017, et NEJM org.
- Schroner Z. Diabetes mellitus 2. typu, metformín a onkologické ochorenia. Interná Med. 2008;8(3):161-165.
- Schiell R, Mullar UA, Braun A, et al. Risk of malignancies in patients with insulin-treated diabetes mellitus. Eur. J. Med. Res. 2005;10:339-344.
- Galajda P. Diabetes mellitus a nádory. In: Uličiansky V, Schroner Z, Galajda P, Mokáň M. Diabetes mellitus v zrelom veku. Martin: 2013:171s.
- Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia 2009;52:1732-1744.
- Zinman B. Newer insulin analogs: advances in basal insulin replacement. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2013;15(suppl. 1):6-10.
- Kvapil M. Perorálny inzulín: nádeje umírá posledný. Kvapil M, et al. Diabetologie 2013. Triton; 2013:325s.

Doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.

SchronerMED, s. r. o., interná a diabetologická ambulancia
Pod horou 53, 040 16 Košice
zbynek.schroner@gmail.com



SV19TSM00023