

Insulinoterapia w cukrzycy typu 2 – praktyka kliniczna

Insulinotherapy in type 2 diabetes –clinical practice

dr n. med. Magdalena Kujawska-Łuczak, prof. dr hab. med. Danuta Pupek-Musialik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

kierownik: prof. dr hab. med. Danuta Pupek-Musialik

Oddano do publikacji: 20.08.2014 [PDF](#) FULL-TEXT www.gabinetprywatny.com.pl

■ **Streszczenie:** Artykuł omawia aktualne standardy insulinoterapii w cukrzycy typu 2. Charakteryzuje skuteczność i bezpieczeństwo dostępnych rodzajów insuliny. Przedstawia także aktualne wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego. **Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 2, insulina, wytyczne.

■ **Abstract:** This paper discusses current standards of insulin treatment in type 2 diabetes. It characterizes efficacy and safety of available insulin formulations. It also presents recent guidelines of pharmacological treatment. **Key words:** type 2 diabetes, insulin, guidelines.

■ Wstęp

Cukrzyca występuje powszechnie we wszystkich krajach i jest chorobą społeczną. W Polsce na cukrzycę choruje ok. 3,08 mln osób, zaś na świecie ok. 371 mln. Prognozy *International Diabetes Federation* mówią, że w roku 2030 aż 552 mln osób będzie miało cukrzycę [1]. Zwiększającą się częstość występowania tej choroby obserwujemy we wszystkich grupach wiekowych, a szczególnie niepokojący jest wzrost zachorowań u osób w średnim wieku. Ok. 2/3 przypadków stanowi cukrzyca znana, część przypadków pozostaje niewykryta. Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, charakteryzująca się hiperglikemią, wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów,

szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Objawy wskazujące na brak wyrównania metabolicznego cukrzycy (objawy **hiperglikemii**) to wzmożone pragnienie, zmniejszenie masy ciała, wielomocz, osłabienie, pojawienie się zmian ropnych na skórze oraz stanów zapalnych narządów moczowo-płciowych.

■ Cele leczenia cukrzycy [2]

Wyrównanie gospodarki węglowodanowej:

kryterium ogólne: **HbA1c: ≤ 7%**

kryteria szczegółowe:

HbA1c: ≤ 6,5% (w odniesieniu do cukrzycy typu 1, krótkotrwałej cukrzycy typu 2, u dzieci i młodzieży niezależnie od typu cukrzycy)

HbA1c: < 8,0%: (w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), u których współistnieją istotne powikła-

nia o charakterze makroangiopatii (przebyte zawał serca i/lub udar mózgu)

HbA1c \leq 6,0% u kobiet planujących lub będących w ciąży.

Insulinoterapia. Wskazaniami do stałego leczenia insuliną, niezależnie od wyrównania cukrzycy, są: ciąża, cukrzyca typu LADA (*latent autoimmune diabetes of adults*), cukrzyca związana z mukowiscydozą, życzenie pacjenta. Czasowe wskazania obejmują przejściowe przyczyny (infekcja, uraz, kortykoterapia itp.), zabieg chirurgiczny, udar mózgu, zabieg przeszłokórnej wewnątrznaczyniowej angioplastyki, ostry zespół wieńcowy, inne ostre schorzenia wymagające hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej.

Kryteria rozpoczęcia leczenia insuliną w cukrzycy typu 2 obejmują:

- niedawno rozpoznaną cukrzycę (z możliwością powrotu do typowego algorytmu z zastosowaniem leków doustnych)
- glikemię \geq 300 mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii
- wtórną nieskuteczność leków doustnych (HbA1c $>$ 7% mimo intensyfikacji terapii niefarmakologicznej).

Bardzo często obserwuje się sytuację, gdy u pacjenta, pomimo ewidentnie złego wyrównania metabolicznego, zbyt długo nie wprowadza się insulinoterapii. Pacjent z hemoglobiną glikowaną przekraczającą 8,5% bezwzględnie wymaga leczenia insuliną, szczególnie w przypadku stosowania już dwóch leków doustnych (przeważnie metforminy i pochodnej sulfonilomocznika w pełnych dawkach). Nie należy w tym przypadku wprowadzać do leczenia trzeciego leku doustnego, bowiem nie spowoduje on znaczącej poprawy wyrównania metabolicznego.

Bariery insulinoterapii:

- brak właściwej edukacji od momentu rozpoznania cukrzycy (cukrzyca jest chorobą postępującą i wraz z jej trwaniem wymaga dołączania kolejnych leków, w tym insuliny)
- decyzja o rozpoczęciu leczenia insuliną musi być podjęta wspólnie z pacjentem; od taktu i wyszkolenia lekarza zależy tu powodzenie terapii
- brak czasu ze strony personelu medycznego – wizyta inicjująca insulinoterapię jest czasochłonna
- obawy pacjentów – chorzy często obawiają się:
 - wzrostu masy ciała
 - ryzyka hipoglikemii
 - konieczności „kłucia się”
 - pogorszenia jakości życia
 - obniżenia pozycji zawodowej, rodzinnej [3].

Wdrożenie insuliny w poradni wymaga często kilku wizyt. Niekiedy 1-2 wizyty zajmuje przekonanie pacjenta, że możliwości leczenia doustnego uległy wyczerpaniu. Może w tym pomóc wcześniejsze zalecenie częstszej samokontroli – pacjent otrzymuje dowód „czarno na białym”, że glikemie w ciągu doby daleko wykraczają ponad oczekiwane wartości. Warto poprosić pacjenta o przyprośnięcie członka rodziny oraz przyniesienie właściwych okularów do czytania. Często prosimy pacjenta o wybór odpowiedniego, najwygodniejszego wstrzykiwacza – o ile jest to możliwe; w ten sposób pozwalamy pacjentom współdecydować o terapii. Osoby z istotnymi objawami hiperglikemii, np. zmęczeniem, osłabieniem, możemy przekonać argumentem, że po włączeniu insuliny nastąpi przyptyw sił. Ostatecznie pacjent zawsze może uznać, że wprowadzenie insuliny jest

czasowe i przestrzeganie zaleceń zależy tylko od niego. Argument „zobaczmy, jak będzie, zawsze możemy przestać”, zdaniem autorek, trafia do wyobraźni chorych. Nie zdarzyło się nigdy, aby pacjent przerwał leczenie po takim postawieniu sprawy. W czasie wizyty inicjującej prosimy pacjenta/członka rodziny o samodzielne wstrzyknięcie 2 jednostek insuliny. Szkolimy też z techniki podawania i przechowywania insuliny.

Insuliny dzielą się na **ludzkie** oraz **analogi** (zmodyfikowane cząstki insuliny).

Inny podział obejmuje:

- **insuliny posiłkowe (insuliny krótkodziałające, analogi szybko działające)**, wstrzykiwane przed, w trakcie lub rzadziej po posiłku, służące do korekcji hiperglikemii poposiłkowej. Są one też stosowane w osobistych pompach insulinowych. Insuliny krótkodziałające to Humulin R, Actrapid, Gensulin R, Polhumin R, Insuman Rapid; analogi szybko działające to Humalog, Novorapid, Apidra);
- **insuliny imitujące wydzielanie podstawowe** = bazowe: średnio długodziałające NPH – Insulatard, Humulin N, Gensulin N, Polhumin N, Insuman Basal, podawane długodziałające analogi – Levemir, Lantus, stosowane przeważnie 1-2 razy dziennie rano i/lub na noc)
- **mieszanki insulinowe lub analogowe**, zawierające oba rodzaje preparatów (posiłkowy i bazowy).

Modele insulinoterapii

Najczęściej leczenie rozpoczyna się od zastosowania insuliny bazowej (NPH lub analogu długodziałającego) w jednym wstrzyknięciu: podaje się ją wieczorem (częściej) lub rano, w zależności od pory dnia, kiedy występuje hiperglikemia. Dawka początkowa insuliny

wynosi 0,2 j./kg masy ciała lub 10 j. Ten model może być „bazą” do późniejszego dołączenia insuliny okołoposiłkowych.

Taki model insulinoterapii jest szczególnie polecany u osób: z hiperglikemią na czczo, z docelowo planowanym modelem baza-bolus, bez znacznych hiperglikemii poposiłkowych, z krótkim wywiadem cukrzycowym, z hemoglobiną glikowaną poniżej 8,5%, lubiących proste rozwiązania, czy wreszcie obawiających się insulinoterapii, jako sposób „oswojenia” się z insuliną w ogóle. Stosunkowo łatwo przekonać do takiej metody pacjentów stosujących już pełne dawki dostępnych leków doustnych (najczęściej są to metformina, pochodna sulfonilomocznika wraz z gliptyną, ewentualnie akarbozą), zalecając utrzymanie dotychczasowych leków doustnych i dodanie do nich 1 wstrzyknięcia insuliny przed snem.

Niekiedy, gdy wyrównanie cukrzycy jest złe lub u osób w młodszym wieku, można rozpocząć insulinoterapię od 1-2 wstrzyknięć mieszanki insulinowej. Ten model jest szczególnie zalecany osobom: z dłuższym wywiadem cukrzycowym, z regularnym trybem życia, z odsetkiem hemoglobiny glikowanej powyżej 8,5%, z hiperglikemiami po posiłkach, jak poprzednio ceniącym proste rozwiązania, z docelowym sposobem leczenia mieszankami 2-3-krotnie w ciągu dnia, preferującym obiadokolacje. Wyrównanie glikemii powinno nastąpić po 4-5 dniach, ze stopniowym zwiększeniem dawki o 4-8 j. na podstawie wyników samokontroli, aż do osiągnięcia oczekiwanego wyrównania.

Gdy dawka dobowo mieszanki lub insuliny długodziałającej wynosi powyżej 40 j. na dobę, powinno się ją podzielić na 2 wstrzyknięcia (ryc.1). W takiej sytuacji można dodawać do insuliny o przedłużonym działaniu

insulinę doposiłkową, początkowo do tego/ tych posiłków, po których wyrównanie jest niewystarczające.

Należy podkreślić, że o ile nie wystąpiły przeciwwskazania, przy rozpoczynaniu insulinoterapii u przeważającej liczby pacjentów terapia lekami doustnymi powinna być kontynuowana. Utrzymujemy więc dotychczasowe leczenie metforminą, inhibitorami α -glukozydazy lub z lekiem inkretynowym, albo z inhibitorem SGLT-2 u osób z otyłością. Niekiedy, zwłaszcza jeśli początkowo stosujemy tylko 1 wstrzyknięcie insuliny w godzinach wieczornych, można kontynuować terapię pochodną sulfonilomocznika.

Kiedy jednak do insuliny długodziałającej dołączamy insulinę okołoposiłkową, należy odstawić leki doustne stymulujące wydzielanie insuliny (pochodne sulfonilomocznika)

W przypadku zapotrzebowania na insulinę > 80 j. na dobę trzeba rozważyć trzecie wstrzyknięcie insuliny krótkodziałającej/analogu szybko działającego w porze obiadu, można też rozważyć wdrożenie wielokrotnych wstrzyknięć (intensywnej insulinoterapii).

Intensywna insulinoterapia

W wybranych przypadkach w cukrzycy typu 2, kiedy wprowadzenie insuliny było zbyt długie odwlekane, w wyniku czego u pacjenta występuje nasilona hiperglikemia, a odsetek HbA1c znacznie przekracza cel terapeutyczny, można rozważyć wprowadzenie intensywnej insulinoterapii. Taki wybór powinien być wzięty pod uwagę szczególnie u pacjentów w relatywnie młodym wieku, o długim oczekiwany okresie przeżycia, aktywnych zawodowo i fizycznie. Stosuje się więc **intensywną czynnościową insulinoterapię**, która polega na podawaniu insuliny bazowej 1-2 razy na dobę w połączeniu z 3-4 lub więcej iniekcja-

mi insuliny posiłkowej w wyliczonych samodzielnie dawkach, zależnych od 3 elementów: aktualnej glikemii, planowanego posiłku i planowanego wysiłku fizycznego. Można też stosować uproszczone modele, gdzie dawka podanej insuliny posiłkowej zależy tylko od glikemii przed posiłkami. Taki sposób sprawdza się u osób z chwiejnym przebiegiem cukrzycy, uprawiających sport.

Wielokrotne wstrzyknięcia insuliny:

- A. 1. krok – ustalenie dawki całkowitej
 - a. szczupli, krótki wywiad, niewydolność nerek, podeszły wiek – ok. 0,5 j./kg/dobę
 - b. otyli, długi wywiad – maks. ok. 0,7 j./kg/dobę
 - c. stosowanie sterydów, zakażenie – 1,0 j./kg/dobę
- B. 2. krok – ustalenie dawki insuliny/analogu długodziałającego
 - a. gdy planujemy insulinę krótkodziałającą – ok. 40% powinna stanowić dawka insuliny długodziałającej
 - b. gdy planujemy analog szybko działający – ok. 50% powinna stanowić dawka insuliny długodziałającej
 - c. jeśli wyliczona dawka insuliny/analogu długodziałającego > 16-20 j. – podzielić na 2 porcje: rano 40-50%, wieczorem 50-60%
- C. 3. krok – ustalenie „pro wizoryczne” dawek insuliny okołoposiłkowej – w proporcjach 50-20-30%.

Stosunkowo często obserwujemy sytuację kliniczną, kiedy dobową dawkę insuliny przekracza 100 j. na dobę (czy ponad 1 j/kg m.c. u pacjenta). Należy podjąć wówczas próbę ustalenia i eliminacji przyczyn takiego zjawiska. Można podjąć również próbę zmniejszenia dobowej dawki insuliny poprzez podją-

czenie dożylnego wlewu insuliny. Oczywiście wymaga to kilkudniowej hospitalizacji.

Wytyczne EASD/ADA w komentarzu potwierdzają, że stosowanie większych dawek insuliny, agresywne zmiany w dawkowaniu, niższa wartość HbA1c związane są z większym prawdopodobieństwem wystąpienia objawów niepożądanych – przede wszystkim hipoglikemii [4]. W kwietniu 2014 r. pojawiły się nowe wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, które na przedstawiły nową definicję hipoglikemii. Zostały one oparte na wytycznych *American Diabetes Association and Endocrine Society* z 2013 r. [5,6].

- Hipoglikemia to: zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu **< 3,9 mmol/l** (70 mg/dl) bez względu na występowanie towarzyszących objawów klinicznych. U niektórych osób, zwłaszcza z długim czasem trwania cukrzycy, objawy kliniczne typowe dla hipoglikemii mogą pojawiać się przy niższych stężeniach glukozy w osoczu. Niekiedy, szczególnie u osób z przewlekłą hiperglikemią i/lub przy szybkim obniżaniu glikemii, można obserwować kliniczne objawy hipoglikemii przy stężeniach glukozy ponad 100 mg/dl.

Wybór insuliny

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r. formułują wniosek na podstawie dostępnego piśmiennictwa, iż „nie ma obecnie przekonujących dowodów na większą efektywność terapeutyczną lub bezpieczeństwo mieszanek ludzkich bądź analogowych. Ostateczny wybór preparatu powinien mieć charakter indywidualny, z uwzględnieniem preferencji pacjenta, dotyczących liczby posiłków”.

W praktyce klinicznej często stosujemy tradycyjne insuliny ludzkie. Decyzję o włączeniu/

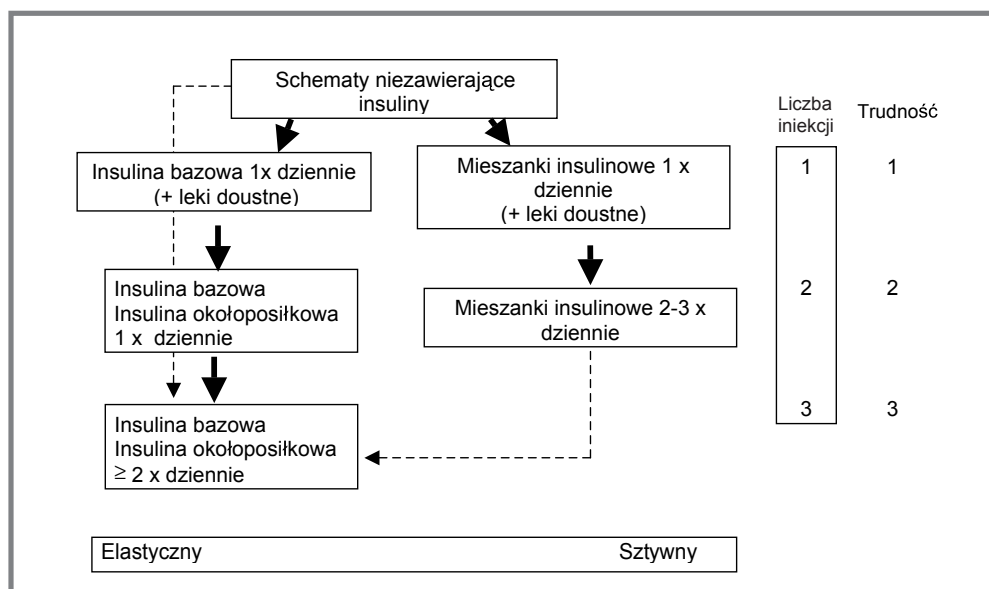
/utrzymaniu takich insulin podejmujemy niejednokrotnie na podstawie profiliów glikemii, bierzemy też pod uwagę przyzwyczajenie pacjentów, czy też wreszcie ich możliwości finansowe. Dane z literatury dostarczają wielu informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa tradycyjnych insulin. W 2007 r. opublikowano analizę Cochrane, w której wzięto pod uwagę 6 badań porównujących insulinę glarginę z insuliną NPH oraz 2 badania porównujące insulinę glarginę z NPH. Czas trwania badań wynosił 24-52 tygodnie. Kontrola metaboliczna, wyrażona przez stężenie hemoglobiny glikowanej oraz objawy niepożądane, nie różniła się istotnie w analizowanych grupach. Badane grupy nie różniły się też znacząco pod względem ciężkich hipoglikemii. Jednak ryzyko wystąpienia jawnej i nocnej hipoglikemii było istotnie niższe w grupach stosujących analogi długodziałające (glarginę i detemir). W analizie tej nie uzyskano danych na temat korzyści związanych ze śmiertelnością, chorobowością, jakością życia [7].

Podobną analizę opublikowano dla insulin krótkodziałających oraz analogów szybko działających. Niewielkie korzyści w trakcie stosowania analogów szybko działających, jako insulin okołoposiłkowych, w zakresie ryzyka hipoglikemii obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2. W pracy Grzeszczaka i wsp., porównującej efektywność leczenia chorych na cukrzycę typu 2 w grupach leczonych polską mieszanką insulinową 30/70, jak i mieszanką analogową 30/70, średnie, minimalne i maksymalne wartości glikemii mierzonej na czczo i po posiłkach nie różniły się. Udowodniono, że procent osób osiągających wartości hemoglobiny glikowanej < 7% i < 6,5% w obu badanych grupach był podobny. Wykazano też, że liczba pacjentów, u których wystąpił przynajmniej jeden

incydent hipoglikemii, jak i liczba pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden incydent „ciężkiej” i „łagodnej” hipoglikemii, była porównywalna w obu grupach (leczonych mieszanką tradycyjną i analogową). Oceniano też nieszychanie subiektywny parametr, jakim jest zadowolenie ze stosowania mieszanek i przekonano się, że w obu grupach, niezależnie od rodzaju preparatu (mieszanka insulinowa czy analogowa), jest ono zbliżone. Pacjenci przyjmujący mieszankę analogową 30/70 byli niezadowoleni ze zbyt wysokiej ceny leku. Nieszychanie ciekawym spostrzeżeniem była częstość późnych powikłań cukrzycowych, występujących u chorych stosujących mieszanki insulin ludzkich i analogowych, która okazała się porównywalna w grupach pacjentów. W komentarzu autorzy podają, że „zarówno w Polsce, jak i w innych krajach insulinoiterapia u chorych jest rozpoczynana zbyt późno, w momencie, kiedy występują już późne powikłania choroby. Dlatego poten-

cjalnie lepsza insulinoiterapia nie może już nic zmienić” [9].

W innej pracy oceniano czas wstrzyknięcia polskiej mieszanki insuliny ludzkiej 30/70 u chorych na cukrzycę typu 2. Lek podawano w różnych odstępach – 5, 15 i 30 minut przed posiłkiem (śniadaniem). Profil glikemii rejestrowany za pomocą ciągłego monitorowania (CGMS) nie różnił się istotnie w zależności od czasu od podania insuliny do posiłku. Jednak w ocenie subiektywnej pacjentów zbyt powolne działanie stosowania mieszanek insulin ludzkich było wadą tego preparatu [10]. W innym badaniu oceniano immunogenność insuliny Polhumin. W randomizowanym 6-miesięcznym badaniu, w grupie stosującej insuliny Polhumin w porównaniu do grupy leczonej insulinami Humulin stwierdzono podobne wyrównanie metaboliczne, częstość działań niepożądanych oraz, co ważniejsze, nie odnotowano istotnej różnicy w ilości powstałych przeciwciał przeciwinsulinowych [11].



Rycina 1. Schemat insulinoiterapii wg zaleceń EASD/ADA 2013

Nowoczesne podejście do leczenia cukrzycy obejmuje jej wczesne rozpoznanie, szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia, w tym skuteczną i bezpieczną insulinoterapię. Wobec narastającej epidemii cukrzycy typu 2 konieczne jest ciągłe doskonalenie wiedzy i poznanie aktualnych standardów.

Bibliografia

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna 2014, supl 1
3. Krzemiński J. Kiedy i jak rozpocząć insulinoterapię u osób z cukrzycą typu 2? Jak kontynuować leczenie? Materiały dydaktyczne dla lekarzy.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB i wsp. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012, 35 (6), 1364-1379.
5. American Diabetes Association. Position Statement. Diabetes Care 2014, 34, supl. 1.
6. Seaquist ER, Anderson J, Childs B i wsp. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American

Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes Care. 2013 May;36(5):1384-95.

7. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzler TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2): CD005613.
8. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD003287. Review.
9. Grzeszczak W, Bitoś P, Borkowski M, Manikowski A. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa życia chorych na cukrzycę typu 2 leczonych mieszaną insuliną ludzką 30/70 (GenSulin M30) lub mieszaną insuliną analogową aspart 30/70 (NovoMix 30). Diabet Dośw Klin 2010; 10, 1: 53-59.
10. Strojek K., Psurek A., Górka J., Szymorska-Kajaneck A., Wróbel M., Grzeszczak W. The timing of injection of premixed insulin 30/70 and glucose profile in patients with type 2 diabetes mellitus. Diab Dośw Klin 2009; 9: 12-16.
11. Mrozikiewicz P, Strojek K, Opiela J, Kamiński J. Immunogenność insuliny Polhumin® – wyniki sześciomiesięcznego wieloośrodkowego, porównawczego, kontrolowanego, randomizowanego badania klinicznego prowadzonego w warunkach podwójnie ślepej próby. DiabetologiaKliniczna 2014, 3,100-107.

dr n. med. Magdalena Kujawska-Luczak

magluczak@wp.pl



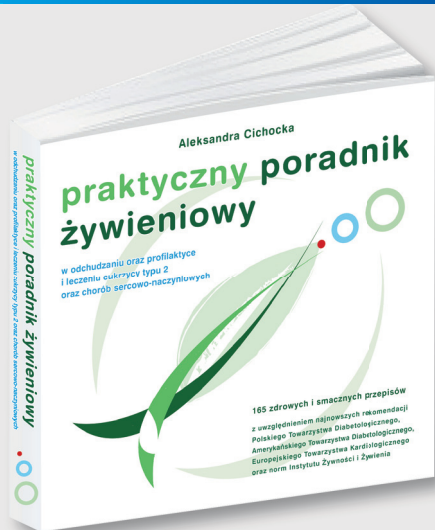
KSIĘGARNIA INTERNETOWA
SKLEP.MEDYK.COM.PL

Praktyczny Poradnik Żywniowy w odchudzaniu oraz profilaktyce i leczeniu cukrzycy typu 2 oraz chorób sercowo-naczyniowych

Poradnik zawiera najnowsze wytyczne naukowych towarzystw lekarskich. Skierowany jest do diabetologów, dietetyków i osób z nadwagą, otyłością, nadciśnieniem tętniczym, zwiększonym stężeniem cholesterolu we krwi oraz zagrożonych lub chorych na cukrzycę typu 2 i choroby układu sercowo-naczyniowego.

Może być pomocny w pracy lekarzy, pielęgniarek, dietetyków – jako materiał edukacyjny. Pokazuje pacjentowi, jak w praktyce ma realizować dietę niskokaloryczną, o niskim indeksie glikemicznym, z ograniczeniem węglowodanów, nasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu.

Uwzględni najnowsze rekomendacje Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Miążdżycowego, Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą. Poza częścią merytoryczną zawiera 165 przepisów kulinarnych.



zamówienia można składać: telefonicznie 801 55 45 42
oraz na stronie internetowej www.medyk.com.pl

