

MOŽNOSTI PREVENČIE DIABETES MELLITUS 2. TYPU U JEDINCOV S PREDIABETICKÝMI DYSGLYKÉMIAMI

Ivan Tkáč

IV. interná klinika LF UPJŠ a FN L. Pasteura, Košice

Diabetes mellitus 2. typu je závažný rizikový faktor rozvoja kardiovaskulárnych ochorení. Už prediabetické dysglykémie (hraničná glykémia nalačno – HGN a porucha glukózovej tolerancie – PGT) sú spojené so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom a PGT aj s rizikom rozvoja diabetickej neuropatie. HGN a PGT často progredujú do diabetu 2. typu. V posledných 10 rokoch boli testované viaceré intervencie, ktoré viedli k prevencii diabetu hlavne znížením inzulínovej rezistencie. Najefektívnejšie boli režimové opatrenia vedúce k redukcii hmotnosti. Tiež redukcia hmotnosti bariatrickou chirurgiou alebo orlistatom boli účinné v prevencii diabetu. Z liekov, ktoré patria do skupiny inzulínových senzitizerov, sa osvedčili v prevencii diabetu metformín aj glitazóny. Z iných terapeutických prístupov to bolo podávanie antidiabetika akarbózy alebo liečba hypertenzie preparátmi zo skupiny inhibítorov systému renín-angiotenzín II. Na základe uvedených poznatkov za najracionálnejšie v súčasnosti v prevencii diabetu u pacientov s prediabetickými dysglykémiami, ktorí majú v prevažnej väčšine prípadov metabolický syndróm, je možné považovať dôsledné uplatňovanie režimových opatrení. V prípade nedostatočnej efektivity týchto opatrení je vhodná liečba metformínom na dosiahnutie cieľových hodnôt HbA_{1c} < 6 %.

Kľúčové slová: prediabetické dysglykémie, prevencia diabetes mellitus 2. typu, inzulínová rezistencia, deficit sekrécie inzulínu.

THE POSSIBILITIES OF PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN SUBJECTS WITH PREDIABETIC DYSGLYCEMIAS

Type 2 diabetes mellitus is an important risk factor for cardiovascular disease. Even prediabetic dysglycemias (impaired fasting glucose – IFG and impaired glucose tolerance – IGT) are associated with an increased cardiovascular risk, and IGT is associated also with the risk of development of diabetic neuropathy. In the past 10 years multiple interventions, which led to prevention of diabetes mainly by decreasing insulin resistance, were tested. Lifestyle measures leading to the reduction of body weight were the most effective. Further, both the reduction of body weight by bariatric surgery or orlistat were effective in diabetes prevention. Among insulin sensitizing drugs, both metformin and glitazones were shown to be efficient in diabetes prevention. Among other therapeutic approaches both antidiabetic drug acarbose and treatment of hypertension by renin-angiotensin system inhibitors were also proved to have effect in the diabetes prevention. In the present time based on the above-mentioned knowledge, intensive application of the lifestyle changes is the most effective approach in patients with prediabetic dysglycemias, the majority of whom is affected by the metabolic syndrome. In case of the insufficient effectiveness of lifestyle interventions, the therapy with metformin is appropriate to achieve the therapeutic goal for HbA_{1c}<6%.

Key words: prediabetic dysglycemia, prevention of type 2 diabetes, insulin resistance, defect of insulin secretion.

Via pract., 2007, roč. 4 (S4): 23–26

Úvod

Diabetes mellitus postihuje celosvetovo približne 200 miliónov ľudí a jeho prevalencia na celom svete rýchlo narastá, a to nielen v Európe a Severnej Amerike, ale aj v ekonomicky sa rýchlo rozvíjajúcich ázijských krajinách. Nedávno publikovaná epidemiologická štúdia zistila v SR celkovú prevalenciu diabetu 7 % vo vekovej skupine nad 18 rokov. Vysoká incidencia diabetu bezpochyby úzko súvisí s nárastom výskytu obezity a metabolického syndrómu (MS). V uvedenej štúdií bola prevalencia MS v SR podľa kritérií NCEP-ATP III 20 % (1). Epidemiologické štúdie ukázali, že pacienti s MS majú aspoň 5-násobne zvýšené riziko rozvoja diabetu. Toto riziko je najväčšie u jedincov s prediabetickými dysglykémiami, medzi ktoré sa radia hraničná glykémia nalačno (HGN) a porucha glukózovej tolerancie (PGT), ktorá je definovaná na základe hodnoty glykémie v druhej hodine orálneho glukózového tolerančného testu, ak je v rozmedzí 7,8 – 11,0 mmol/l. Prevalencia hraničnej glykémie nalačno (5,6 – 6,9 mmol/l) bola v uvedenej štúdií v SR 12,5 % (1).

Pacienti s MS bez diabetu majú približne dvojnásobne zvýšené riziko rozvoja kardiovaskulárnych

ochorení a po stanovení diagnózy diabetu toto riziko ďalej narastá, takže až tri štvrtiny diabetikov umierajú na kardiovaskulárne ochorenia (2). Z toho hľadiska sa prevencii rozvoja diabetu venuje čoraz viac pozornosti a v posledných rokoch boli vykonané viaceré randomizované štúdie zamerané na prevenciu diabetu. Tieto štúdie boli zamerané hlavne na ovplyvnenie dvoch základných patogenetických mechanizmov podieľajúcich sa na rozvoji diabetu, ktorými sú inzulínová rezistencia a defekt sekrécie inzulínu, pričom cieľovými skupinami boli najčastejšie jedinci s prediabetickými dysglykémiami. Z iných prístupov k prevencii diabetu sa využili inhibícia črevného enzýmu alfa-glukozidázy, ako aj inhibícia systému renín-angiotenzín.

Prevencia rozvoja diabetu 2. typu

Väčšina doteraz ukončených štúdií prevencie diabetu bola zameraná na zníženie inzulínovej rezistencie režimovými, farmakologickými alebo chirurgickými intervenciami, opatreniami vedúcimi k redukcii telesnej hmotnosti alebo podávaním inzulínových senzitizerov, prípadne kombináciou oboch týchto prístupov.

Intervencie zamerané na režimové opatrenia, ktoré viedli k redukcii telesnej hmotnosti, boli vykonané v štyroch veľkých štúdiách v rozličných populáciách pacientov s PGT, a to v Číne štúdia *Da Qing* (3), štúdia *Diabetes Prevention Study* (DPS) vo Fínsku (4), štúdia *Diabetes Prevention Program* (DPP) v USA (5), ako aj štúdia *Indian Diabetes Prevention Program* (IDDP) v Indii (6). V týchto štúdiách bolo pri režimových opatreniach pozorované zníženie incidence diabetu o 30 – 60 % pri trvaní štúdií približne 4 roky (tabuľka 1). Keďže je dobre známa nízka adherencia väčšiny pacientov k režimovým opatreniam, v klinických štúdiách boli skúšané aj farmakologické intervencie zamerané na zvýšenie inzulínovej senzitivity podávaním inzulínových senzitizerov, medzi ktoré sa radia metformín a glitazóny.

Podávanie metformínu viedlo v štúdií DPP k zníženiu incidence diabetu o 31 % (5) a v štúdií IDDP o 26 %, a to aj pri nedodržaní režimových opatrení (6).

Efekt glitazónov na prevenciu diabetu sa sledoval najskôr v štúdiách zahrňujúcich ženy s predchádzajúcim gestačným diabetom, pričom tieto štúdie dokázali

Tabuľka 1. Prehľad intervenčných štúdií zameraných na prevenciu diabetu 2. typu zvýšením inzulínovej senzitivity režimovými alebo farmakologickými intervenciami.

Názov štúdie	Typ intervencie	Zníženie rizika rozvoja diabetu
Da Qing (3)	diéta	35 %
	fyzické cvičenie	39 %
	diéta a cvičenie	32 %
DPS (4)	diéta a cvičenie	58 %
DPP (5)	diéta a cvičenie	58 %
	metformín	31 %
IDPP (6)	diéta a cvičenie	29 %
	metformín	26 %
	kombinovaná intervencia	28 %
DREAM (8)	Rosiglitazón	62 %
STOP-NIDDM (11)	Akarbóza	25 %
SOSS (10)	bariatrická chirurgia	75 %
XENDOS (9)	Orlistat	45 %
Metaanalýza štúdií (12)	ACEI/ARB	25 %

Vysvetlivky: ACEI – inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, ARB – blokátory receptora pre angiotenzín II.

významný efekt troglitazónu aj pioglitazónu v tejto skupine žien s vysokým rizikom rozvoja diabetu (7).

V štúdií *Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication* (DREAM) sa testoval efekt rosiglitazónu a/alebo ACE inhibítora ramiprilu u jedincov s PGT a/alebo HGN. V tejto štúdií podávanie rosiglitazónu signifikantne znížilo incidenciu diabetu 2. typu o 62 % počas 3 rokov (8).

Iným prístupom k zníženiu inzulínovej rezistencie je podávanie liekov, ktoré vedú k redukcii telesnej hmotnosti. Zatiaľ bol dokázaný priaznivý efekt inhibítora črevnej lipázy orlistatu na prevenciu diabetu. V štúdií *Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects* (XENDOS) viedla liečba orlistatom u obéznych jedincov k zníženiu incidencie diabetu o 37 %, pričom v podskupine pacientov s PGT došlo k zníženiu incidencie diabetu o 45 % (9).

Ešte efektívnejším v prevencii diabetu sa javí použitie bariatrickej chirurgie u pacientov s morbidnou obezitou v štúdií *Swedish Obese Subjects Study*, v ktorej po 10 rokoch od chirurgického zákroku bola znížená incidencia diabetu o 75 % (10).

Z iných preventívnych prístupov bolo v štúdií STOP-NIDDM testované podávanie akarbózy, ktorá účinkuje ako inhibítor črevného enzýmu alfa-glukozidázy a pôsobí hlavne na postprandiálny vzostup glykémie. V uvedenej štúdií znížilo podávanie akarbózy incidenciu diabetu 2. typu o 25 % (11).

Okrem výsledkov štúdií prevencie diabetu zameraných primárne na zníženie inzulínovej rezistencie boli na základe post-hoc analýz štúdií s inhibítormi ACE (ACEI) a blokátormi receptorov AT1 angiotenzínu II (ARB) získané poznatky, ktoré ukázali, že tieto lieky znižovali riziko rozvoja diabetu 2. typu, či už boli porovnávané s placebom, selektívnymi beta-blokátormi alebo tiazidovými diuretikami. Pri obidvoch skupinách liekov sa zníženie incidencie nových prípadov diabetu 2. typu pohybuje okolo 25 % (12).

Nie je celkom jasné, prečo inhibícia systému renín-angiotenzín zabraňuje rozvoju diabetu, ale v klinicko-fyziologických štúdiách znižovali viaceré ACEI aj ARB inzulínovú rezistenciu.

Z iných terapeutických prístupov v prevencii diabetu v súčasnosti prebiehajú štúdie s podávaním nesulfonylureového sekretagóga nateglinidu (NAVIGATOR), ako aj s inzulínovým analógom glarginom (ORIGIN).

Aký zmysel má prevencia diabetes mellitus 2. typu?

Nie je jasné, či v uvedených štúdiách išlo o skutočnú prevenciu diabetu, jeho oddialenie, prípadne „maskovanie“ účinkom antidiabetík. Táto otázka je však z praktického hľadiska pravdepodobne irelevantná, nakoľko glykovaný hemoglobín (HbA1c) je nezávislým rizikovým faktorom aterosklerózy a riziko spojené s týmto faktorom narastá už od hladiny HbA1c približne 5 %.

Dôkazy pre toto tvrdenie pochádzajú z epidemiologických štúdií. Za najdôležitejšie z tohto aspektu je možné považovať výsledky prospektívnej epidemiologickej štúdie *European Perspective Into Cancer in Norfolk* (EPIC), ktorá ukázala, že riziko rozvoja kardiovaskulárnych ochorení, ale aj celkovej mortality, stúpa už od hodnôt HbA1c > 5 %. Pre názornejšiu ilustráciu uvedieme, že muži s hladinou HbA1c 6,0 – 6,4 % mali až trojnásobne zvýšený výskyt koronárnych príhod oproti mužom s HbA1c < 5 % (13).

K podobným záverom prišli aj autori epidemiologických štúdií, ktoré sledovali výskyt aterosklerózy v iných lokalizáciách ako na koronárnych tepnách. V štúdií Tromso mali jedinci s hladinou HbA1c v rozmedzí 6,0 – 6,4 % o 58 % zvýšenú incidenciu karotických plakov v porovnaní s jedincami, ktorých HbA1c bol < 5 % (14). Analýza z prieskumu *National Health and Nutrition Epidemiological Survey* (NHANES) analogicky ukázala, že jedinci s hladinou HbA1c v rozmedzí 5,7 – 6,0 % mali o 57 % vyššie riziko ochorenia perifér-

Tabuľka 2. Indikácie liečby metformínom v prevencii diabetu u pacientov s HGN alebo PGT.

Vek	< 60 rokov
BMI	≥ 35 kg/m ²
Rodinná anamnéza diabetu u príbuzných 1. stupňa	pozitívna
Zvýšené triacylglyceroly	> 1,7 mmol/l
Znížený HDL cholesterol	< 1,0 mmol/l
Hypertenzia	≥ 140/90 mmHg
HbA1c	> 6 %

Na indikáciu stačí prítomnosť ľubovoľného z nasledovných kritérií (21).

nych tepien ako jedinci s hladinou HbA1c < 5,3 % (15). Vyššie uvedené údaje možno považovať za postačujúci dôkaz pre tvrdenie, že hladina HbA1c je kontinuálnym a nezávislým rizikovým faktorom pre rozvoj aterosklerózy. Z toho by napríklad vyplývalo, že diabetik s hladinou HbA1c 5,2 % bude mať nižšie kardiovaskulárne riziko ako nediabetik s hladinou HbA1c 6,2 % (16).

Okrem zníženia hladiny HbA1c dochádza pri režimových a farmakologických intervenciách vedúcich k prevencii diabetu často aj k ovplyvneniu ďalších dôležitých rizikových faktorov, a to hlavne obezity, hypertriacylglycerolémie, zníženej hladiny HDL cholesterolu a hypertenzie.

I keď prevencia aterosklerózy je hlavným dôvodom, prečo sa snažiť o prevenciu diabetu, ďalším menej zjavným, ale nezanedbateľným dôvodom by mohla byť prevencia diabetickej neuropatie. I keď prevalencia neuropatie evidentne stúpa s trvaním diabetu, už aj porucha glukózovej tolerancie (PGT) je podľa niektorých autorov spojená so zvýšeným výskytom bolestivej formy senzorickej neuropatie. Hypotézu, že diabetická polyneuropatia môže začínať už v štádiu pred diagnózou diabetu (PGT) podporujú výsledky štúdie, v ktorej autori zistili u 56 % pacientov so senzoricou neuropatiou abnormálny oGTT, pričom 20 % pacientov malo manifestný diabetes a až v 36 % bola prítomná „iba“ PGT. Prítomnosť senzorickej neuropatie bola potvrdená aj distálnymi kožnými biopsiami, ktoré dokázali zníženú hustotu epidermálnych nervových vlákien (17). Uvedené fakty by mohli mať dôsledky pre klinickú prax a prevenciu diabetickej neuropatie, keď so začatím skriningu, prevencie a liečby tejto diabetickej komplikácie by bolo možno potrebné začať už v období PGT.

Implikácie pre klinickú prax

Nedávno publikované odporúčania diabetologických spoločností ADA/EASD navrhujú dosiahnuť cieľové hodnoty HbA1c < 6 % (zodpovedajúce nediabetickému rozmedziu) v prípade, ak je to možné bez rizika hypoglykémie ale iných závažných vedľajších účinkov liečby (18). Táto hladina je nižšia ako doteraz udávaná hladina HbA1c < 6,5 %, ako je stanovené v odporúčaniach IDF. Z pohľadu cieľových hladín HbA1c teda prevencia diabetu značí ich udržiavanie

v nediabetickom rozmedzí, keďže ako ukázala aj štúdia DPP, pacienti s PGT môžu mať hladiny HbA1c v rozmedzí 6 – 6,5%. Keďže toto rozmedzie je spojené so zvýšeným rizikom ako rozvoja kardiovaskulárnych ochorení, tak aj niektorých mikrovaskulárnych komplikácií diabetu ako je diabetická neuropatia, zníženie HbA1c je na podklade epidemiologických štúdií dobre odôvodnené. Situácia je podobná, ako pri cieľových hladinách LDL cholesterolu, ktoré boli v priebehu rokov posúvané na stále nižšie hodnoty na podklade výsledkov klinických štúdií. V súčasnosti sa pre indikáciu liečby statínmi nepovažuje za podstatné, aké sú bazálne hladiny LDL cholesterolu, ale aké je kardiovaskulárne riziko chorého. Analogicky, pri liečbe prediabetu a diabetu v blízkej budúcnosti sa zrejme nebude považovať za podstatné, či má pacient naozaj diagnostikovaný diabetes, ale aké cieľové hladiny HbA1c budú stanovené vzhľadom na riziko, eventuálne aj prítomnosť makrovaskulárnych a mikrovaskulárnych komplikácií.

Vyššie uvedené štúdie poskytli viaceré dôkazy pre prínosné terapeutické intervencie. Režimové intervencie spočívajúce v redukcii energetickeho príjmu hlavne znížením príjmu tukov a oligosacharidov v potrave, ako aj zvýšením energetickeho výdaja aeróbnym cvičením. Takéto opatrenia sú efektívne, ak sa podarí dosiahnuť redukcii telesnej hmotnosti aspoň v rozmedzí 3 – 6 kg. U pacientov s morbidnou obezitou sú vysoko efektívne bariatrické chirurgické zákroky.

V súčasnosti sa diskutuje o možnosti farmakologickej liečby u pacientov s prediabetickými dysglykémiami. Na túto indikáciu sa zdá byť v súčasnosti najvhodnejší metformín, ktorý sa osvedčil v štúdiách DPP a IDDP v prevencii diabetu. Štúdia UKPDS ukázala prínos metformínu v prevencii infarktu myokardu a celkovej mortality v skupine obeznejších diabetikov 2. typu (19). Výsledky nedávno publikovanej retrospektívnej štúdie ukázali, že čím nižšia hodnota HbA1c bola dosiahnutá počas prvého roku titrácie liečby metformínom, tým dlhšie trvá, kým dôjde k zlyhaniu monoterapie. Viac ako 80 % diabetikov zostalo počas 60 mesiacov na monoterapii metformínom z tých, ktorí dosiahli v priebehu prvého roka liečby metformínom hladinu HbA1c < 6 %

(20). Ďalšou výhodou tohto preparátu je, že vedie aj k miernej redukcii hmotnosti a LDL cholesterolu.

Nedávno publikovaný konsenzus expertov navrhuje liečbu metformínom u pacientov s HGN alebo PGT, ktorí spĺňajú aspoň jedno z nasledujúcich kritérií uvedených v tabuľke 2, pričom najdôležitejším je podľa názoru autora hladina HbA1c > 6 % (21).

Pacientom s PGT/HGN, ktorí majú hypertenziu, je vhodné podávať preparát zo skupiny inhibítorov systému renín-angiotenzín.

Perspektívnymi preparátmi v liečbe diabetu by mohli byť lieky zo skupín analógov GLP-1 a inhibí-

torov DPP-4, ktoré v experimentoch na zvieratách dokázali zlepšiť funkciu a zvýšiť počet B-buniek ostrovčekov, pričom ich inzulínotropný efekt je glukózodependentný, čiže nevyvolávajú hypoglykémii. Tieto preparáty by teoreticky mohli byť tiež efektívne aj v prevencii diabetu, keďže funkcia B-buniek je pomerne významne znížená už aj u novodiagnostikovaných diabetikov 2. typu (22).

prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.
IV. interná klinika LF UPJŠ a FN L. Pasteura
Rastislavova 43, 041 90 Košice
e-mail: ivantkac@lf.upjs.sk

Literatúra

1. Mokáň M, Galajda P, Prídavková D et al. Prevalencia diabetes mellitus a metabolického syndrómu na Slovensku. *Diabetes Obez* 2006; 6: 10–17.
2. Hu FB, Stamper MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1129–1134.
3. Pan XR, Li GW, Hu YH et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537–544.
4. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson J et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by change in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–1350.
5. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
6. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S et al. Indian Diabetes Prevention Programme. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDDP-1). *Diabetologia* 2006; 49: 289–297.
7. Buchanan TA. (How) can we prevent type 2 diabetes? *Diabetes* 2007; 56: 1502–1507.
8. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1098–1105.
9. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjörström L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155–161.
10. Sjörström L, Lindroos AK, Peltonen M et al. For the Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683–2693.
11. Chiasson JL, Josse RG, Gomis L et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–2077.
12. Abuissa H, Jones PG, Marso SM, O'Keefe JH, Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 821–826.
13. Khaw KT, Wareham N, Bingham S et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141: 413–420.
14. Jorgensen J, Jenssen T, Joakimsen O et al. Glycated hemoglobin is strongly related to the prevalence of carotid artery plaques with high echogenicity in nondiabetic individuals. The Tromso Study. *Circulation* 2004; 110: 466–470.
15. Muntner P, DeSalvo KB, Wildman RP et al. Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care* 2005; 28: 1981–1987.
16. Gerstein HC. Glycosylated hemoglobin: Finally ready for prime time as a cardiovascular risk factor. *Ann Intern Med* 2004; 141: 475–476.
17. Polydefkis M, Griffin JW, McArthur J. New insights into diabetic polyneuropathy. *J Am Med Assoc* 2003; 290: 1371–1376.
18. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711–1721.
19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
20. Nichols GA, Alexander CM, Girman CJ et al. Treatment escalation and rise in HbA1c following successful initial metformin therapy. *Diabetes Care* 2006; 29: 504–509.
21. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. Implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30: 753–759.
22. Tkáč I. Zosilnenie inkretínového účinku ako nový terapeutický prístup v liečbe diabetes mellitus 2. typu. *Interná Med* 2006; 6: 668–671.

V autodidaktickom teste 10/07 v časopise Via Practica 10 nájdete otázky k obidvom článkom od prof. MUDr. Ivana Tkáča, PhD.

otázky č. 13 až 20