

Existuje vztah mezi léčbou diabetu a vznikem nádorů?

Š. Svačina

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Diabetes mellitus 2. typu je nepochybně provázen zvýšeným výskytem nádorů. Toto riziko souvisí se vzestupem HbA_{1c} a týká se prediabetiků i osob s HbA_{1c} v horním pásmu normy. V poslední době však vzniklo podezření, že nádorové riziko diabetika souvisí přímo s léčbou diabetu. V přehledu je ukázáno, že samotná korekce hyperglykemie nádorové riziko nemění. Z terapeutických asociací je nejvýznamnější pravděpodobné snížení rizika nádorů metforminem. Léčba inzulinem a deriváty sulfonyleurey pravděpodobně zvyšuje nádorové riziko, které lze redukovat kombinací s metforminem. Ostatní publikované výsledky včetně rizik podávání glarginu, pioglitazonu, sitagliptinu a exenatidu jsou t. č. nepřesvědčivé. Pokud existují, tak jsou vázány na velmi dlouhou aplikaci léků. Celá diskuze o potenciálním nádorovém působení antidiabetik, která probíhá v posledních 2 letech, ukazuje na význam regulačních agentur FDA a EMA a je nepochybné, že postupují velmi zodpovědně a ukončují podávání léků až po přesvědčivém průkazu negativní efektů.

Klíčová slova: kompenzace diabetu – riziko nádorů – prediabetes – metformin – sulfonyleureové deriváty – inzulin – glargin – detemir – pioglitazon – sitagliptin

Is there any relation between diabetes therapy and cancer risk?

Summary: Type 2 diabetes is associated with increased risk of cancer. This risk is related to HbA_{1c} increase and this influence is present also in prediabetics and in nondiabetics with HbA_{1c} in upper normal range. In last 2 years, it was concluded that the specific antidiabetic therapy could influence the cancer risk. In this review we show that reduction of HbA_{1c} does not change cancer risk. Most important is the risk reduction of cancer risk by metformin. Insulin therapy and the use of sulphonylurea related drugs, increases the risk of cancer. This risk can be eliminated in the combination with metformin. Other published results including the suspected effect related to the use of glargine, pioglitazone, sitagliptine and exenatide are inconsistent and analysis of long term effects of these drugs is necessary. The large discussion in many publications shows the important role of FDA and EMA. This agencies do not suspend drugs without consistent evaluation of results.

Key words: glycemic control – cancer risk – prediabetes – metformin – derivatives of sulphonylurea – insulin therapy – glargine – detemir – pioglitazone – sitagliptine

Úvod

Dnes je již dostatečně prokázáno, že diabetes mellitus 2. typu je rizikovým faktorem pro vznik celé řady nádorů. Tématu jsou věnovány i monografie a diskutováno je mnoho patogenetických mechanismů [1]. První popis vztahu nádorů k diabetu pochází již z roku 1932 [2]. I ve Vnitřním lékařství jsme tomuto tématu věnovali několik přehledů [3,4]. S diabetem souvisí řada nádorů trávicího traktu, např. kolorektální karcinom, karcinom pankreatu či karcinom jater, a dále nádory urologické, např. karcinom ledviny a močového měchýře. U diabetu 2. typu se také častěji vyskytuje např. karcinom endometria [5] a některé lymfomy [6]. Jsou však i nádory, které jsou u diabetiků méně časté, např. karcinom prostaty [7]. Závažnému fenoménu vztahu diabetu a nádorů se věnuje i společný dokument

diabetologických a onkologických společností v USA i Evropě [8,9].

Podle jednoho z úvodníků časopisu Diabetologia [10] se otázka vztahu diabetu a nádorů rozpadá na následující podotázky:

- existuje významná souvislost mezi incidencí diabetu a nádorů?
- existuje významná souvislost mezi diabetem a prognózou nádorového onemocnění?
- jaké jsou společné rizikové faktory diabetu a nádorů?
- jaké jsou biologické souvislosti maligní transformace buněk a selhání β buněk?
- ovlivňuje léčba diabetu riziko nádorového onemocnění a jeho prognózu?

Na všechny otázky se lze dívat neutrálně – tedy jako na něco, co na jedné

straně souvisí se způsobem života populace a je spíše otázkou preventivního lékařství, či na druhé straně je až předmětem bazálního biologického výzkumu. Poslední otázka je však jasně klinická.

Lékař by pacientovi neměl škodit a v posledních letech vznikly legitimní otázky, zda nemůže léčba diabetu výskyt nádorů negativně ovlivňovat, a tomuto problému je věnován tento článek.

Nevěnujeme se zde také diabetu 1. typu, u kterého lze stručně konstatovat, že práce o tom, že by přinášel onkologické riziko, jsou spíše ojedinělé.

Léčba diabetu a zhoubné nádory

I tato otázka se rozpadá na několik podotázek, z nichž je závažná především ta, zda jde o fenomén obecný, nebo vázaný na konkrétní léky či lékové

skupiny. Diabetes je provázen hyperglykemií a organismus diabetika žije s vyšší jak chronickou, tak postprandiální hyperglykemií. Je možné, že zaznamenaný vyšší výskyt nádorů u diabetu souvisí s konkrétní glykemií.

Kompenzace diabetu a zhoubné nádory

Patogeneticky souvisí vznik nádorů velmi pravděpodobně s hyperinzulinemií a s hyperglykemií [1]. To je nejen logické s ohledem na výše zmíněná epidemiologická fakta, ale přesvědčivě to dokazuje i nedávno publikovaná práce na rozsáhlém souboru téměř 50 000 pacientů z DECODE study (tab. 1) [11].

Z uvedeného mimo jiné vyplývá pro prediabetes, že u žen je vyšší riziko nádorů 1,11 a u mužů již signifikantní. V souvislosti s nedávno publikovanou prací, ve které se tvrdí, že kardiovaskulární riziko prediabetu je téměř stejně vysoké jako u diabetu, je chybou, že se prediabetu tak málo v Evropě věnujeme, zatímco Americká diabetologická asociace má léčbu metforminem ve svých guidelines již od roku 2007 [12].

Zcela recentně publikovaná studie [13] ukazuje, že u nediabetiků nízká koncentrace glykovaného hemoglobinu na jedné straně nezvyšuje z epidemiologického hlediska nádorové riziko a zároveň již v pásmu normálních hodnot HbA_{1c} riziko nádoru stoupá se zvyšováním HbA_{1c} (studie byla výrazně delší než výše uvedená studie s prediabetem, kde u žen nevyšlo signifikantní nádorové riziko).

Velké studie s intenzivní léčbou diabetu a výskyt nádorů

Na léčbu diabetu byly provedeny stovky studií. Po takové publicitě vztahu diabetes a nádory, jaká nastala v posledních letech, bylo jen otázkou času, kdy budou ty největší z nich vyhodnoceny z tohoto hlediska.

Nedávno byly publikovány metaanalýzy největších diabetologických studií [14,15] a bylo přesvědčivě prokázáno, že samotná zlepšená kompenzace dia-

betu riziko nádorů nezvyšuje ani nesnižuje (tab. 2).

Autoři zpochybňují nejen efekt zlepšení glykemie na snížení incidence nádorů, ale i kauzalitu zvýšení glykemie k vzniku nádorů. Nebyla zde také zjištěna souvislost s žádným lékem.

Obecně platí, že diabetes 2. typu léčíme obvykle snadno na počátku léčby a s progresí nemoci léčba selhává. První nádor, u kterého bylo přesvědčivě prokázáno, že vzniká častěji v období kolem vzniku diabetu, byl karcinom pankreatu. To by v tomto případě svědčilo proti riziku antidiabetické léčby.

Časově tedy koinciduje vznik diabetu 2. typu a karcinomu pankreatu. Vcelku oprávněná je tedy diskutovaná hypotéza, že dysfunkce β buněk provázející vznik diabetu 2. typu může být indukována karcinomem pankreatu. Tohoto fenoménu byly věnovány články a komentáře např. v české mutaci Lancet Oncology 2010. Dnes se však zdá, že fenomén je širší [16] a že celá řada nádorů se liší v profilu rizika během trvání diabetu. Např. již v prvních 3 mě-

sících po vzniku diabetu je v této rozsáhlé retrospektivní studii vyšší riziko karcinomu pankreatu a prostaty. Typické nádory, u kterých riziko zůstává dále výrazně zvýšené při delším trvání diabetu, jsou kolorektální karcinom a karcinom endometria. Karcinom pankreatu má dynamický vývoj rizika s poklesem rizik z 3,7 v prvních 3 měsících až k 1,6 při trvání diabetu do 10 let. Riziko karcinomu prostaty, jak bude ještě dále uvedeno, v této studii po prvních 3 měsících klesá na 0,82.

I v bariatrické chirurgii, která je významným postupem v léčbě diabetu a která je schopna navodit běžně i remisi diabetu, existují onkologická data. Podle SOS study [17] klesá výskyt nádorů během 10 let po operaci o 33 %. Je zajímavé, že u těch pacientů, kteří měli diabetes, onkologické riziko neklesá.

Léčba konkrétními antidiabetiky a nádorové riziko

Řada studií z poslední doby prokazuje, že podání jednotlivých antidiabetik

Tab. 1. Zvýšené nádorové riziko prediabetu a diabetu (signifikantní riziko tučně). Podle [11].

	Prediabetes	Nově diagnostikovaný diabetes mellitus	Diabetes mellitus
muži	1,13	1,27	1,71
ženy	1,11	1,31	1,43

Tab. 2. Nádorová rizika při terapii diabetu ve velkých studiích (všechna vypočtená rizika jsou nesignifikantní). Podle [14,15].

Studie	Sledovaný parametr	Riziko
UKPDS, ACCORD VADT	mortalita na nádor	1,0
ADVANCE, PROACTIVE, RECORD	incidence nádorů	0,91
ADVANCE	incidence nádorů	1,09
ADVANCE	mortalita na nádor	1,17

Tab. 3. Onkologická rizika léčby diabetu ve srovnání s léčbou meforminem [18].

Typ léčby	Relativní změna incidence nádorů
metformin + derivát sulfonylurey	1,08 (nesignifikantní vliv)
sulfonylurea monoterapie	1,36 (signifikantní vliv)
jakýkoli režim s inzulinem	1,42 (signifikantní vliv)

seliš v ovlivnění nádorového rizika. Nej-
přesvědčivější důkazy o tom, že snížení
nádorového rizika přináší léčba met-
forminem a léčba inzulinem a sulfonyl-
ureou může rizika zvětšovat (tab. 3),
přináší retrospektivní britská studie UK
u téměř 63 000 pacientů [18].

Tato studie také ukázala, že metfor-
min výrazně snižuje riziko vzniku ná-
dorů, a to dokonce na úroveň nižší
než v nediabetické populaci. Proto je
důležité deriváty sulfonylurey i inzulin
u diabetiků 2. typu podávat v kombi-
naci s metforminem.

Také holandská ZODIAC study [19]
prokázala snížený výskyt nádorů za
léčby metforminem. U pacientů lé-
čených metforminem se snížilo riziko
vzniku nádoru na 0,43. V jiné stu-
dii [20] byl u pacientů po nově nasa-
zeném metforminu výskyt nádorů zjiš-
těn v 7,3 % případů a u diabetiků bez
metforminu v 11,6 %. To znamená sní-
žení rizika metforminem na 0,63 při
adjustaci na pohlaví, věk, BMI, HbA_{1c},
kouření a ostatní podávané léky.

V tzv. UK-General Practice Research
Database bylo sledováno 22 621 dia-
betiček starších 40 let [21]. Bylo zjiš-
těno snížení rizika vzniku karcinomu
prsů za léčby metforminem na 0,44.

Metformin [22] inhibuje pravděpo-
dobně jednak aromatázu, ale záro-
veň také nukleární translokace RTC2
a CREB zvyšujících expresi aromatázy.

Podle americké studie [23] snižuje
metformin riziko karcinomu prostaty
o 44 %. Je zajímavé, že efekt nebyl pro-
kázán v podskupině Afroameričanů.
To, že karcinom prostaty je méně častý
u diabetiků, bylo známo již dříve [3] a je
možné, že jde také o efekt metforminu.

V poslední době se dokonce zdá, že
metformin má efekt nejen v prevenci
vzniku nádorů, ale i v protinádorové
léčbě [24]. Je testován jako adjuvantní
látka v chemoterapii nádorů, zejména
prsů. Efekt metforminu na komplex
mTOR je blízký dalším lékům uplatňu-
jícím se v onkologii [25].

Inzulin byl v 30. a 40. letech minu-
lého století dokonce využíván v onko-
logické léčbě a předpokládalo se, že

působením inzulinu budou nádorové
buňky citlivější k cytostatikům. Dnes je
naopak, jak bylo výše uvedeno, celkem
přesvědčivě epidemiologicky prokázán
vyšší výskyt nádorů za léčby inzulinem.

Je nicméně pravda, že jednotlivé in-
zulinové přípravky se liší in vitro vaz-
bou na inzulinový receptor a receptor
IGF-1, tedy svým hypoglykemizujícím
a mitogenním účinkem [26]. Mito-
genní efekt je vyšší u glarginu a menší
u humánního inzulinu a detemiru. Si-
tuaci navíc komplikuje fakt, že glargin
se metabolizuje in vivo na 2 metabo-
lity, které mají mitogenní efekt menší
či minimální [27]. Podle jedné práce je
však mitogenní aktivita in vitro vázána
i na sérum léčených pacientů [28].

V červnu roku 2009 bylo publiko-
váno několik analýz o možném zvýše-
ném výskytu nádorů při léčbě glargi-
nem. Později však bylo upozorněno na
metodické chyby a další analýzy tyto
závěry nepotvrdily [29–31]. Metaana-
lýzy studií s detemirem neprokázaly
zvýšený výskyt nádorů, ten byl srovná-
telný s glarginem a 2krát nižší než za
léčby NPH inzulinem [32].

Další práce sledovala výskyt karci-
nomu mammy za léčby glarginem [33].
Nezjistila vyšší riziko po 5 let léčby ani
při delší léčbě riziko u těch pacientek,
které byly léčeny inzulinem, již před za-
hájením léčby.

Léčba inzulinem obecně výrazně sni-
žuje riziko karcinomu prostaty až na
0,49 [7].

V roce 2011 byly publikovány práce
poukazující na možný zvýšený výskyt
karcinomu močového měchýře při
léčbě pioglitazonem [34], pravděpo-
dobně zejména při velmi dlouhém uží-
vání léku. Vztah k jiným malignitám
nebyl prokázán [35].

Další práce [36] vycházející z data-
báze FDA ukázala na možný častější vý-
skyt karcinomu pankreatu při léčbě si-
tagliptinem a exenatidem.

Americký diabetologický kongres ADA 2011

Téma vztahu nádorů k léčbě diabetu
je stále živé. Bez nároku na jednotlivé

citace uvádím ještě přehled některých
prací z letošního kongresu Americké
diabetologické asociace, které byly té-
matu věnovány [37]. Simon prezento-
val práci o bazální inzulinemii jako pre-
diktoru vzniku nádorů zaměstnanců
Telecomu v Paříži bez diabetu. Hiroshi
ukázal novou metaanalýzu o metfor-
minu a zjistil pokles rizika mortality na
nádory na 0,67. Sun v rozsáhlé data-
bázi 33 000 osob potvrdil 1,3krát vyšší
nádorové riziko po derivátech sulfonyl-
lurey než po metforminu. Další ana-
lýza studie ACCORD překvapivě uká-
zala, že žádný bazální inzulin nezvyšuje
nádorové riziko, a to lze naopak vztáh-
nout k prandiálnímu inzulinu – riziko
2,3krát vyšší. Bozle prezentoval novou
metaanalýzu glarginových studií a ne-
zjistil žádný pronádorový efekt. Hama-
moto ve své studii potvrdil, že léčba in-
zulinem obecně zvyšuje výskyt nádorů.

Závěr

Dnes již nelze pochybovat o vyšším vý-
skytu řady nádorů u diabetiků a měla
by být věnována větší pozornost i pre-
diabetikům, a dokonce i nediabetikům
s HbA_{1c} v horním pásmu normy.

Ke komplikované otázce, zda léčba
diabetu mění nádorové riziko, lze dnes
učinít tyto závěry:

1. Samotná léčba diabetu obecně ne-
snižuje ani nezvyšuje nádorové riziko.
2. Z terapeutických asociací je nejvý-
znamnější asociace pravděpodob-
ného snížení rizika nádorů metfor-
minem. Metformin, pokud nemá
kontraindikace a je tolerován, by
měl být užíván ve všech léčebných
kombinacích u diabetu 2. typu
včetně kombinace s inzulinem.
3. Léčba inzulinem a deriváty sulfonyl-
lurey pravděpodobně zvyšuje nádo-
rové riziko, které lze redukovat kom-
binací s metforminem.
4. Ostatní výsledky včetně rizik podá-
vání glarginu, pioglitazonu, sitaglip-
tinu a exenatidu jsou t. č. nepřesvěd-
čivé. Pokud existují, tak jsou vázány
na velmi dlouhou aplikaci léků.
5. Celá diskuze k potenciálnímu nádo-
rovému působení antidiabetik, která

probíhá v posledních 2 letech, ukazuje na význam regulačních agentur FDA a EMA a je nepochybné, že postupují velmi zodpovědně a neukončují podávání léků po nekonzistentních výsledcích jedné či několika publikací.

6. Velmi pravděpodobně lze uzavřít, že podávání dostupných antidiabetik je, zejména při podání do několika let, bez onkologického rizika a je třeba sledovat především výsledky delších studií.
7. Historie však zároveň ukazuje, že nestačí závěry klinických studií i třeba 5letých a že je třeba dlouhodobě monitorovat veškeré užívání antidiabetik. To je dáno především tím, že jejich mechanismy působení se, jak v případě inzulínu, tak v případě inzulínových senzitizerů a inkretinovým mechanismem působících léků, dotýkají skutečně základních mechanismů biologie každé buňky.

Literatura

1. Masur K, Thévenod F, Zanker KS (eds). Diabetes and cancer. Frontiers in diabetes. Vol. 19. Basel: Karger 2008.
2. Wilson EB, Maher HC. Cancer and tuberculosis with some comments on cancer and other diseases. Am J Cancer 1932; 16: 227–250.
3. Svačina Š. Nádory ledvin, močového měchýře a prostaty u obezity a diabetu. Vnitř Lék 2008; 54: 464–467.
4. Svačina Š, Matoulek M, Svobodová Š et al. Nádory trávicího traktu a diabetes. Vnitř Lék 2004; 50: 386–391.
5. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS et al. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. Diabetologia 2007; 50: 1365–1374.
6. Mitri J, Castillo J, Pittas AG. Diabetes and risk of Non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of observational studies. Diabetes Care 2008; 31: 2391–2397.
7. Velicer CM, Dublin S, White E. Diabetes and the risk of prostate cancer: the role of diabetes treatment and complications. Prostate Cancer Prostatic Dis 2007; 10: 46–51.
8. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC et al. Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes Care 2010; 33: 1674–1685.
9. Renehan A, Smith U, Kirkman MS. Linking diabetes and cancer: a consensus on complexity. Lancet 2010; 375: 2201–2202.
10. Smith U, Gale EA. Cancer and diabetes: Are we ready for prime time? Diabetologia 2010; 53: 1541–1544.
11. Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B et al. DECODE Study Group. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. Diabetologia 2010; 53: 1867–1876.
12. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA et al. American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. Diabetes Care 2007; 30: 753–759.
13. Pfister R, Sharp SJ, Luben R et al. No evidence of an increased mortality risk associated with low levels of glycated haemoglobin in a non-diabetic UK population. Diabetologia 2011; 54: 2025–2032.
14. Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. Diabetologia 2011; 54: 25–31.
15. Stefansson G, Zoungas S, Chalmers J et al. Intensive glucose control and risk of cancer in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2011; 54: 1608–1614.
16. Johnson JA, Bowker SL, Richardson K et al. Time-varying incidence of cancer after the onset of type 2 diabetes: evidence of potential detection bias. Diabetologia 2011; Jul 12. [Epub].
17. Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD et al. Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. Lancet Oncol 2009; 10: 653–662.
18. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia 2009; 52: 1766–1777.
19. Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. Diabetes Care 2010; 33: 322–326.
20. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 1620–1625.
21. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S et al. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. Diabetes Care 2010; 33: 1304–1308.
22. Brown KA, Hunger NI, Docanto M et al. Metformin inhibits aromatase expression in human breast adipose stromal cells via stimulation of AMP-activated protein kinase. Breast Cancer Res Treat 2010; 123: 591–596.
23. Wright JL, Stanford JL. Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: results from a population-based case-control study. Cancer Causes Control 2009; 20: 1617–1622.
24. Ben Sahra I, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF et al. Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? Mol Cancer Ther 2010; 9: 1092–1099.
25. Kalender A, Selvaraj A, Kim SY et al. Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner. Cell Metab 2010; 11: 390–401.
26. Svačina Š. Význam struktury inzulínových přípravků pro klinickou praxi. Vnitř Lék 2009; 55: 409–411.
27. Ciaraldi TP, Sasaoka T. Review on the in vitro interaction of insulin glargine with the insulin/insulin-like growth factor system: potential implications for metabolic and mitogenic activities. Horm Metab Res 2011; 43: 1–10.
28. Mayer D, Chantelau E. Treatment with insulin glargine (Lantus) increases the proliferative potency of the serum of patients with type-1 diabetes: a pilot study on MCF-7 breast cancer cells. Arch Physiol Biochem 2010; 16: 173–178.
29. Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. Lancet 2009; 374: 511–513.
30. Edwards KL, Riche DM, Stroup JS et al. Insulin glargine and cancer risk: an opinion statement of the Endocrine and Metabolism Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. Pharmacotherapy 2010; 30: 955–965.
31. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB et al. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. Diabetologia 2009; 52: 1971–1973.
32. Dejgaard A, Lynggaard H, Råstam J et al. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. Diabetologia 2009; 52: 2507–2512.
33. Suissa S, Azoulay L, Dell'aniello S et al. Long-term effects of insulin glargine on the risk of breast cancer. Diabetologia 2011 [Epub ahead of print].
34. Lewis JD, Ferrara A, Peng T et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. Diabetes Care 2011; 34: 916–922.
35. Ferrara A, Lewis JD, Quesenberry CP Jr et al. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. Diabetes Care 2011; 34: 923–929.
36. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like Peptide-1-based therapies. Gastroenterology 2011; 141: 150–156.
37. Abstract book 71th Scientific Sessions ADA. Diabetes 2011; 60: Suppl 1.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
<http://int3.lf1.cuni.cz>
 e-mail: svacinas@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 17. 7. 2011