

第2型糖尿病患配對血糖測試之臨床建議

陳柏勳 許惠恆

台中榮民總醫院 內科部新陳代謝內分泌科

摘要

第2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus) 患者之血糖控制指標過去多著重於空腹血糖與糖化血色素的監測。但是近年來多項對於餐後血糖之深入分析研究發現，血糖的控制不能忽略餐後血糖這個重要的指標，因為過高的餐後血糖與心血管疾病的風險上升有密切相關。自我血糖監測 (self-monitoring of blood glucose, 簡稱SMBG) 是糖尿病患者自我血糖控制中最重要的一步驟之一，可幫助病人本身或其醫療照護者調整生活方式甚至藥物的調整，而近年來提倡配對血糖測試 (paired testing) 的觀念，更有助於糖尿病患者清楚本身的飲食、生活型態或藥物對血糖變化所產生的影響。在2009年國際糖尿病聯盟(International Diabetes Federation) 公佈的治療指引中，針對未使用胰島素的第2型糖尿病患者要如何正確即時利用SMBG，提出建議。中華民國糖尿病學會也在2009年針對餐後血糖的重要提出治療的建議指引。本文即針對自我血糖監測之重要性及實用性與如何應用配對血糖測試，增進醫療照護者及病人瞭解餐前與餐後血糖之變化，進而改善整體心血管疾病的風險，進行文獻回顧與建議。所得結論為：對於第2型糖尿病患者而言，在有詳盡飲食記錄和良好的衛教諮詢系統的基礎上，當病人及其醫療照護者有共識和能力對於配對血糖測試的結果做出飲食及生活型態調整或是適當的藥物治療，可促進糖尿病患者的血糖控制、用藥安全性及其生活品質，以期能降低心血管疾病之風險。

關鍵詞：第2型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus)
自我血糖監測 (Self-monitoring of blood glucose, SMBG)
配對血糖測試 (Paired testing)
餐後血糖 (Post-prandial glucose, PPG)
餐前餐後血糖的差異大小 (Postprandial glucose excursion, 又稱Postprandial delta glycaemia)

前言

第2型糖尿病在全世界的發病率一直在逐年攀升中，預估2025年全世界將有3億8千萬的成年人罹患糖尿病¹。這些糖尿病患者皆暴露於心血管疾病的高風險中，要降低風險須加強其血糖的控制。自我血糖監測 (self-monitoring of

blood glucose, 簡稱SMBG) 利用採集少量指尖血液並利用血糖機之光譜原理可即時用機器測量出血糖值，提供糖尿病患者及其醫療照護者一項簡便即時的方式，測量並紀錄了解血糖的變化情形，甚至可藉此調整適當藥物及改變行為，用來改善血糖控制情況。自我血糖監測不

但使醫療照護者對於糖尿病患者的治療計畫趨向更個人化、專一化，病人和其家屬也能藉此對於治療更有參與感。自我血糖監測也有助於強化患者對於低血糖和高血糖的認知，並使患者更進一步了解生活型態和藥物對其血糖的影響²。

過去的多項研究已證實空腹血糖（fasting plasma glucose, FPG）以及糖化血色素（HbA1c）皆和心血管疾病的風險有關。但近年來愈來愈多研究³⁻⁷證實餐後血糖（post-prandial glucose, PPG或稱為postmeal glucose）以及餐前餐後血糖的差異（postprandial glucose excursions，又稱postprandial delta glycaemia）也會增加心血管疾病的風險（表一）。餐後血糖（PPG）影響心血管的方式可能包含過氧化物和自由基的增加，引發內皮細胞失能、血栓形成增加、動脈硬化等³。

針對自我血糖監測的使用，近年來更有糖尿病學者提出配對血糖測試（paired testing）的觀念，在一個事件（如飲食、運動）的前後量測血糖並比較其差異，可了解此單一事件對於病人血糖的影響，藉此幫助病人和醫療照護者來調整藥物或改變患者的生活型態。2009年國際糖尿病聯盟（International Diabetes Federation，簡稱IDF）公佈了一篇針對未使用胰島素的第2型糖尿病患者（non-insulin treated type 2 diabetes mellitus）要如何利用SMBG以達到更佳血糖控制的指引⁸，更強化了這樣的觀念。本文即針對自我血糖監測的實用性與重要性和目前如何應用配對血糖測試來改善糖尿病患者的餐後血糖控制進行探討。

自我血糖監測(self-monitoring of blood glucose, SMBG)的實用性與重要性

近年來已有多項研究針對自我血糖監測是否有助於改善糖尿病患者的血糖控制進行研究⁹⁻¹⁷，一般而言，自我血糖監測對於第1型糖尿病患者、或使用胰島素控制血糖的第2型糖尿病患者及妊娠糖尿病患者的血糖控制有助益，但對於未使用胰島素控制血糖的第2型糖尿病人族群

則較無確切的定論。在德國進行的ROSSO研究⁹，針對1912位有使用口服降血糖藥物的初診斷第2型糖尿病患者進行世代追蹤研究，研究時間平均6.5年，作者發現到有做SMBG的族群除了有較高比率使用metformin和較常調整改變口服降血糖藥之外，此族群出現心肌梗塞、中風、失明，洗腎、足部截肢和死亡的機會較低。在Fremantle研究中¹⁰，研究人員分析了1280位第2型糖尿病患者，發現有用胰島素的患者當併用SMBG，可降低心血管死亡率達48%，至於在沒使用胰島素的族群，心血管疾病風險卻反而增加。ASIA研究（the Auto-Surveillance Intervention Active Study）¹¹針對被診斷糖尿病一年以上、年紀介於40至75歲且其糖化血色素介於7.5%至11%的病人，將其分為有利用SMBG和傳統上未利用SMBG的兩組，經過24週後發現到有利用SMBG的組別有較好的糖化血色素控制（ $P=0.012$ ）。但其實也有不少的研究指出臨床上運用SMBG的效果有限，在King-Drew Medical Center研究中¹²，SMBG並無法有助於降低糖化血色素，尤其時常調整口服降血糖藥物的使用可能會使SMBG的效果不易顯現。此外，開始使用降血糖藥或積極使用降血糖藥可能侷限了SMBG對疾病控制的貢獻^{13,14}。German-Austrian研究¹⁵則證實了密集的諮詢衛教可達到較佳的血糖控制，但仍不能抹滅SMBG的貢獻。DiGEM試驗計劃¹⁶，經過了12個月的追蹤並無法看出SMBG對於糖化血色素可以有更好的控制，或許在糖化血色素已控制良好的病人身上（其平均糖化血色素為7.5%）要進一步有更好的控制並不容易，這也呼應了一個地板效應（floor effect）的觀念⁸，它指出了在糖化血色素8%以上的糖尿病患者身上，SMBG助於降低糖化血色素的效果會比較顯著。2005年的一項綜整報告中看出¹⁷，應用SMBG在未使用胰島素的第2型糖尿病患者身上並無法改善其血糖的控制，主要的問題是在於被觀測的病人並沒有辦法針對SMBG的結果做出對於生活型態或藥物方面有效的調整，另一方面SMBG的觀測多集中於空腹血糖或餐前血糖並沒有監測其餐後血糖，這樣子反應出的結

表一：餐前餐後血糖差異與心血管疾病風險及死亡率的相關性之各項研究

Study	Subjects (n)	Follow Up (Years)	Findings
Coutinho et al. (meta-analysis)	95783	12	Progressive relationship between FPG & 2h glucose & CVD- no threshold.
DECODE	25364	10	High 2h post-load glucose is associated with increased risk of death, independent of FPG.
Helsinki Policeman Study	631	20	1h and 2h OGTT glucose predicted incidence CHD better than FPG.
Honolulu Heart Program	8006	20	Increased risk gradient between 1h glucose CHD.
Chicago Heart Study	12220	22	1h post load hyperglycaemia- increased mortality in both whites and blacks.
Balkau et al. (meta-analysis)	17000	20	2h post-challenge hyperglycaemia associated with increased all-cause and CVD mortality.
Islington Diabetes Survey	223	obs*	2h glucose- better predictor of CHD than HbA1c
Hoorn Study	2363	8	2h glucose- better predicts mortality than HbA1c & increases CVD mortality by 62%
Rancho Bernardo Study	1858	7	2h post-challenge glucose > doubles the risk fatal CVD and heart disease in older adults.
Shaw et al.	9179	5-12	Isolated post-challenge hyperglycaemia risk of mortality.
Diabetes Intervention Study	984	11	Postprandial but not fasting glucose is associated with CVD & all cause mortality.
Framingham Offspring study	3370	4	2h glucose predicts CVD events better than HbA1c.
Funagata Diabetes Study	2651	7	IGT- a risk factor for CVD but not IFG.
Cardiovascular Health Study	4515	8	Subjects with IGT- 22% increased risk of CVD compared with NGT subjects.
NHANES 11 Mortality Study	3174	12-16	RR for death from CVD- 20% more in IGT & ~70% in previously undiagnosed T2 DM.
RIAD study	785	obs*	2h post-challenge hyperglycaemia but not FPG- significant determinant of carotid IMT.

*observation studies. (觀察性研究)

參考文獻³。

果並無法驅使病人去改善他們的飲食習慣或生活型態。

目前在台灣，第2型糖尿病患者之SMBG並無健保給付，病人使用SMBG都是自掏腰包，所以使用SMBG來幫助血糖控制的病人族群，在血糖偵測的花費自然較高，目前也有多項研究分析了這樣的花費是否是有意義或值得的。Simon等人針對參與DiGEM試驗計劃的病人所做的分析報告中指出SMBG所增加的花費可能是無意義的¹⁸，Veterans Affairs指引雖建議使用口服降血糖藥物或只有飲食調整的穩定的第2型糖尿病患者應一週做SMBG兩次，但其研究團隊也指出減少SMBG的次數並不會使得血糖控制變得更差，

反而能節省照護費用¹⁹。Weber等人則針對參與ROSSO研究的病人，分析其8年之間整體花費於糖尿病照護及併發症處理之費用，發現有利用SMBG的病人所需的整體花費較低，甚至在併用口服降血糖藥物及胰島素的病人這樣的效果更顯著²⁰。雖然SMBG的花費是否有意義仍未有定論，但是在Bowker等人的研究²¹中也發現到擁有保險給付使用SMBG的病人比起沒有的病人有更低的糖化血色素（7.1% vs 7.4%, P=0.03）。

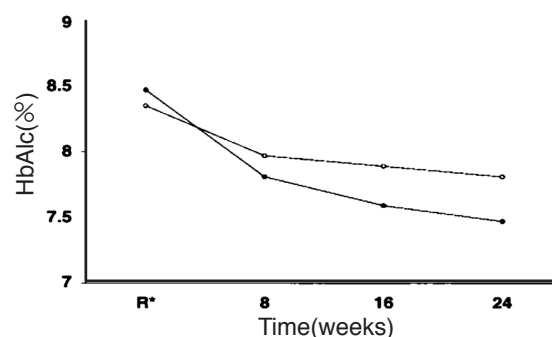
2009年國際糖尿病聯盟（IDF）公佈針對未使用胰島素的第2型糖尿病患者（non insulin treated type 2 diabetes mellitus）要如何利用SMBG的指引⁸，其主要的目的是希望具備足夠

知識和有意願去作好血糖控制的患者及其醫療照護者可利用SMBG作為調整生活型態及治療藥物的重要參考，並藉此達到理想的血糖控制目標；此指引也建議SMBG可作為衛教糖尿病患者的一項工具，這可使糖尿病患者更了解飲食、生活型態及運動對其個人血糖的影響。此外，美國糖尿病學會（American Diabetes Association，簡稱ADA）於2010年也對此提出建議²²，SMBG可應用於未使用胰島素之糖尿病患者，且能有助於改善其餐後血糖，而這些病患也應長期追蹤以便了解其執行SMBG的技巧和是否能應用SMBG的結果去調整藥物以達較佳的血糖控制。

SMBG的執行情況應個人化且應調整個別病人的治療模式，SMBG在疾病初診斷的當下就應考量何時開始使用，更能有益於對病人的衛教和取得最佳的治療方式。此外，使用SMBG的目的和意願應在患者及醫療照護者之間達成共識，而非一項強加諸於患者的治療或純粹只是要滿足醫療照護者達到觀察的目的。總而言之，SMBG提供了糖尿病患者一個簡單的方式去規律監測其個人的血糖狀況，也可藉此讓患者能更進一步達到理想的血糖控制。

如何利用配對血糖測試達到良好血糖控制

配對血糖測試（paired testing）對於餐前餐後血糖則提供了即時的監測依據，以利病人本人針對其所使用的藥物、飲食習慣或生活作息做出調整。但是要運用配對血糖測試需要患者自身對糖尿病有足夠的認識才能對血糖的控制更重視，且驅使其建立足夠的知識和技巧去做出行為調整甚至是在和醫療照護者討論後做出藥物的調整。配對血糖測試讓糖尿病患者能有機會適時地針對其所吃下的食物種類、份量或運動的質和量作出調整甚至觀察出各種不同的情況下，對於自身血糖的影響程度如何。Schwedcs等¹⁵進行了一項有223位未使用胰島素的糖尿病患者參加的研究，評估有無運用配對血糖測試對於血糖控制的影響。研究結果為，在約6個月後的追蹤發現有運用配對血糖測試的病人有較低的糖化血色素（圖一），當然其



圖一：糖化血色素在24週的追蹤期間的變化。
●依用餐情形使用SMBG的病人族群；
○控制組的病人族群；
參考文獻¹⁵。

	Pre-Breakfast	Post-Breakfast	Pre-Lunch	Post-Lunch	Pre-Supper	Post-Supper	Bedtime
Monday	×	×					
Tuesday			×	×			
Wednesday					×	×	
Thursday	×	×					
Friday			×	×			
Saturday					×	×	
Sunday	×	×					

圖二：每天選擇一餐做交錯的SMBG模式。
參考文獻⁸。

成果也需建立在有詳盡飲食記錄和良好的衛教諮詢系統的基礎上。

在Monnier等²³進行的一項有290位未使用胰島素的第2型糖尿病患者參加的研究，指出在糖化血色素大於10.2%的患者身上，餐前血糖對其整體血糖（以HbA1c為代表）的影響較大，而在糖化血色素介於7.3%至8.4%間的患者餐前與餐後血糖各佔一半，當糖化血色素小於7.3%時，患者餐後血糖影響大於餐前血糖。既然餐前與餐後血糖對整體血糖控制皆有影響，基於積極衛教的想法，配對血糖測試對於加強了解餐後血糖變化與餐前餐後血糖差異皆提供臨床上重要的資料。

至於配對血糖測試一天應做幾次、在何時做，目前並無定論，但2009年國際糖尿病聯盟公佈的指引⁸則提供了一些重要建議，大多數的配對血糖測試是針對三餐所規劃，至於一天或

	Pre-Breakfast	Post-Breakfast	Pre-Lunch	Post-Lunch	Pre-Supper	Post-Supper	Bedtime
Monday	×	×					
Tuesday							
Wednesday			×	×			
Thursday							
Friday							
Saturday					×	×	
Sunday							

圖三：每週選擇三天，每天選擇一餐做交錯的SMBG模式。參考文獻⁸。

一週應做幾次的配對血糖測試尚無定論，生活型態及飲食較規律的患者可針對各餐交錯於不同天操作，如圖二所示，在每天選定一餐做配對血糖測試。若生活形態、用藥等都已經較穩定，則可以省略部分血糖測試，在一週中選擇三天，每天選擇一餐進行配對血糖測試，如圖三所示。但是，也要注意的是配對血糖測試所取得的餐後血糖數據並不能只看其絕對值，尚需搭配餐前血糖一起觀察。若餐前血糖已高，則可預期餐後血糖更不易控制，就需針對兩者一起做調整。在掌握了配對血糖測試的數據後，要針對日常飲食做適當調整，最有效率的即是將餐點中的碳水化合物成分降低，其所提供的效果也已被多篇研究驗證²⁴⁻²⁸。

中華民國糖尿病學會在2009年針對餐後高血糖對糖尿病控制之重要性，召集國內專家，完成餐後高血糖治療指引²⁹，在此指引中，建議餐後血糖測定之標準方式，應以第一口用餐後開始起算時間，餐後兩小時為建議測定血糖之時間點，至於餐後治療目標則訂為低於140 mg/dL以下，若要針對餐後血糖過高，或餐前餐後血糖差異大的糖尿病人使用藥物，可考慮選擇專門針對餐後高血糖的 α -glucosidase inhibitors、glinide類藥物及快速作用的胰島素（如insulin aspart、insulin lispro）。至於餐前餐後血糖理想之差距（postprandial glucose excursions，又稱postprandial delta glycaemia），以2006年Slama等³⁰發表的一篇回顧性文章則提出餐前餐後血糖的差異大小的目標值宜在30 mg/dL至50 mg/dL之間。

結論

配對血糖測試幫助糖尿病患者及其醫療照護者對於過去較常忽略的餐後血糖和餐前餐後血糖的差異得到更多監測的結果，也針對飲食或生活型態調整及藥物治療的效果提供了評估的方法。唯這些皆應建立於病人本身對糖尿病要有足夠的認知，且有詳盡飲食記錄和良好的衛教諮詢系統作為基礎。醫護人員也應鼓勵糖尿病患者，多進行配對血糖測試，並與病人及家屬一起討論，提供建議，以共同達到理想血糖控制的目的。

參考文獻

1. International Diabetes Federation. Diabetes Facts and Figures. 2008 (<http://www.worlddiabetesday.org/en/media/press-materials/diabetes-data>, accessed date: 2010.April.2).
2. Benjamin EM. Self-monitoring of blood glucose: basics. Clin Diabetes 2002; 20: 45-7.
3. Peter R, Okoseime OE, Rees A, Owens DR. Postprandial glucose - a potential therapeutic target to reduce cardiovascular mortality. Current Vascular Pharmacology 2009; 7: 68-74.
4. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. Arch Intern Med 2004; 164: 2090-5.
5. Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, Fuecker K, Henkel E, Kurktschiev TT. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. Atherosclerosis 1999; 144: 229-35.
6. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 813-9.
7. LefeÁbvre PJ, Scheen AJ. The postprandial state and risk of cardiovascular disease. Diabet Med 1998; 15: S63-8.
8. Guideline: Self-monitoring of Blood Glucose in Non-Insulin Treated Type 2 Diabetes. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, International SMBG Working Group; 2009.
9. Kolb H, Schneider B, Heinemann L, Lodwig V, Scherbaum WA, Martin S. Altered disease course after initiation of self-monitoring of blood glucose in noninsulin-treated type 2 diabetes (ROSSO 3). J Diab Sci Ther 2007; 1: 487-95.
10. Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study. Diabetologia 2007; 50: 510-5.
11. Guerci B, Drouin P, Grange V, et al. Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance

- Intervention Active (ASIA) study. *Diabetes Metab* 2003; 29: 587-94.
12. Davidson MB, Castellanos M, Kain D, Duran P. The effect of self monitoring of blood glucose concentrations on glycosylated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial. *Am J Med* 2005; 118: 422-5.
 13. O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 1174-7.
 14. Barnett AH, Krentz AJ, Strojek K, et al. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with type 2 diabetes treated with a gliclazide modified release-based regimen. A multicentre, randomized, parallel-group, 6-month evaluation (DINAMIC 1 study). *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 1239-47.
 15. Schwedes U, Siebolds M, Mertes G. Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 1928-32.
 16. Farmer A, Wade A, Goyder E, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007; 335: 132-9.
 17. Davidson MB. Counterpoint: self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetic patients not receiving Insulin. *Diabetes Care* 2005; 28: 1531-3.
 18. Simon J, Gray A, Clarke P, et al. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ* 2008; 336: 1177-80.
 19. Meier JL, Swislocki AL, Lopez JR, Noth RH, Bartlebaugh P, Siegel D. Reduction in self-monitoring of blood glucose in persons with type 2 diabetes results in cost savings and no change in glycemic control. *Am J Manag Care* 2002; 8: 557-65.
 20. Weber C, Schneider B, Holm MV, Neeser K. Cost impact of blood glucose self-monitoring on complications of type 2 diabetes: a Swiss perspective (ROSSO study No.11). *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 545-50.
 21. Bowker SL, Mitchell CG, Majumdar SR, Toth EL, Johnson JA. Lack of insurance coverage for testing supplies is associated with poorer glycemic control in patients with type 2 diabetes. *CMAJ* 2004; 171: 39-43.
 22. Standards of medical care in diabetes-2010, American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2010; 33: S11-61.
 23. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003; 26: 881-5.
 24. Bornet FRJ, Haardt MJ, Costagliola D, Blayo A, Slama G. Sucrose or honey at breakfast have no additional acute hyperglycaemic effect over an isoglucidic amount of bread in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1985; 28: 213-7.
 25. Bouché C, Rizkalla SW, Luo J, et al. Five-week low glycaemic index diet decreases total fat mass and improves plasma lipid profile in moderately overweight nondiabetic men. *Diabetes Care* 2002; 25: 822-8.
 26. Kabir M, Oppert JM, Vidal H, et al. Four-week low-glycaemic index breakfast with a modest amount of soluble fibers in type 2 diabetic men. *Metabolism* 2002; 51: 819-26.
 27. Rizkalla SW, Taghririd L, Laromiguière M, et al. Improved plasma glucose control, whole-body glucose utilization and lipid profile on a low-glycaemic index diet in Type 2 diabetic men. *Diabetes Care* 2004; 27: 1866-72.
 28. Parkin CG, Hinnen D, Campbell RK. Effective use of paired testing in type 2 diabetes. *Diabetes Educator* 2009; 35: 915-27.
 29. 餐後高血糖治療指引。中華民國糖尿病學會。2009 (http://www.endo-dm.org.tw/dia/dia_bookidx.asp, accessed date : 2010.April.22).
 30. Slama G, Elgrably F, Sola A, Mbemba J, Larger E. Postprandial glycaemia: a plea for the frequent use of delta postprandial glycaemia in the treatment of diabetic patients. *Diabetes Metab* 2006; 32: 187-92.

Clinical Suggestions of Paired Testing of Blood Glucose for the Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Po-Hsun Chen, and Wayne H-H Sheu

*Division of Endocrinology & Metabolism, Department of Internal Medicine,
Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan*

Previous clinical practice used to focus on fasting/preprandial glucose and glycated hemoglobin (HbA1c) as monitoring indicator in patients with type 2 diabetes mellitus. However, a number of studies have, through several analysis information, demonstrated that postprandial blood glucose provide a strong linkage to cardiovascular complication, both in diabetes and subjects with impaired glucose tolerance. Paired testing of blood glucose, derived from self-monitoring of blood glucose (SMBG), is a practical tool to help patients and their medical caregivers monitoring the blood glucose following meals or one events (exercise, for example). Patients with type 2 DM can take advantage of the paired testing to realize how their diet, lifestyle, or medicines can greatly influence the blood glucose variation. In this article, we had thoroughly reviewed the importance and utility of self monitoring of blood glucose and the practical application of the paired testing of blood glucose in how to improve postprandial glucose control to ameliorate the overall risk of cardiovascular disease. The conclusions are as follows: if a detailed diet /activity records and health care system are well established, better glucose control and medication safety could be achieved by optimal paired testing followed by therapeutic modification of diet, lifestyle, or medicine used. (J Intern Med Taiwan 2010; 21: 330-336)