

# Cukrzyca w ciągu minionych 200 lat

Kenneth S. Polonsky, M.D.

N Engl J Med 2012; 367:1332-40

**C**ukrzyca została rozpoznana po raz pierwszy około 1500 lat p.n.e. przez starożytnych Egipcjan, którzy uważali ją za rzadko występujące schorzenie powodujące, że człowiek wydala nadmierną ilość moczu i traci na wadze. Termin „diabetes mellitus” odzwierciedlający fakt, że mocz chorych ma słodki smak, został po raz pierwszy użyty przez greckiego lekarza Aretaeusa, który żył od około 80 do 138 r. n.e. Dopiero jednak w 1776 roku Matthew Dobson naprawdę zmierzył stężenie glukozy w moczu takich chorych i wykazał, że jest ono zwiększone.<sup>1</sup>

Cukrzyca została uznana za jednostkę chorobową w 1812 roku, kiedy założono *New England Journal of Medicine and Surgery*. W tym czasie jej częstość występowania nie została jeszcze udokumentowana i zasadniczo nie wiadano nic o mechanizmach odpowiedzialnych za tę chorobę. Skuteczne sposoby leczenia nie były dostępne i cukrzyca zawsze kończyła się zgonem w ciągu tygodni lub miesięcy od rozpoznania z powodu niedoboru insuliny. W ciągu 200 lat, które upłynęły od tamtego czasu, poczyniono ogromne fundamentalne postępy w rozumieniu przyczyn cukrzycy oraz metodach jej zapobiegania i leczenia (patrz: os czasowa dostępna w pełnej wersji artykułu na stronie NEJM.org). Choć cukrzyca nadal wiąże się ze skróceniem przewidywanej długości życia, rokowanie dla chorych z tym rozpoznaniem poprawiło się radykalnie i prowadzą oni zazwyczaj aktywne i produktywnie życie przez wiele dekad po ustaleniu rozpoznania. Dostępnych jest wiele skutecznych metod leczenia hiperglikemii i jej powikłań. Badania nad cukrzycą i związanymi z nią zagadnieniami metabolizmu glukozy były tak płodnym obszarem badań naukowych, że od 1923 roku 10 uczonych otrzymało Nagrodę Nobla za badania związane z cukrzycą (tabela). Wynikiem wysiłków dokonanych w ciągu ostatnich 200 lat jest wiele dobrych informacji dotyczących cukrzycy.

Jak na ironię, mimo że postęp naukowy doprowadził do powstania skutecznych strategii zapobiegania cukrzycy, wyleczenie nadal pozostaje poza zasięgiem. W rzeczywistości, jeśli spojrzeć na cukrzycę z punktu widzenia opieki zdrowotnej lub ogólnospołecznej, w ciągu ostatnich 200 lat dokonano niewielkiego postępu w kierunku zwalczania choroby i prawdopodobnie jesteśmy w gorszej sytuacji niż

w 1812 roku. Dwa stulecia temu w obrazie klinicznym cukrzycy dominował ciężki niedobór insuliny. Choć możliwe, że w tamtym czasie niektórzy chorzy mieli łagodniejszą postać hiperglikemii, to w większości wymykali się klinicznemu rozpoznaniu. W 2012 roku często spotykany obraz cukrzycy jest zupełnie inny. Choć nadal zdarza się ostry niedobór insuliny, obecnie odpowiada on jedynie za 10% ogółu przypadków i może być łatwo leczony za pomocą insuliny. Zdecydowana większość chorych na cukrzycę jest otyła i występuje u nich połączenie insulinooporności z upośledzeniem jej wydzielania. Częstość występowania tej postaci cukrzycy gwałtownie wzrasta, co powoduje światową epidemię, która uczyniła cukrzycę jednym z najczęstszych i najpoważniejszych problemów medycznych, z którymi przyszło się zmierzyć ludzkości.

## Naukowe podstawy współczesnych metod leczenia

### BADANIA NAD METABOLIZMEM GLUKOZY

W ciągu ostatnich 200 lat dokonał się radykalny postęp w rozumieniu regulacji prawidłowego metabolizmu glukozy, poczynając od połowy XIX wieku, kiedy Claude Bernard wykazał, że stężenie glukozy we krwi jest regulowane nie tylko przez wchłanianie węglowodanów z diety, ale również przez wątrobę, która odgrywa główną rolę w wytwarzaniu glukozy z prekursorów nieglukozowych.<sup>2</sup> Inni badacze kontynuowali te odkrycia, identyfikując enzymy odpowiedzialne za syntezę i rozkład glikogenu,<sup>3</sup> poznając rolę hormonów przedniego płata przysadki w metabolizmie glukozy oraz zapoczątkowaniu cukrzycy,<sup>4</sup> rolę odwracalnej fosforylacji białek przez kinazy białkowe<sup>5</sup> oraz dokonując odkrycia cyklicznego AMP i jego roli w działaniu hormonów, szczególnie adrenaliny i glukagonu, które zwiększają stężenie glukozy we krwi i przyczyniają się do hiperglikemii w cukrzycy.<sup>6</sup>

### ROLA TRZUSTKI I ODKRYCIE INSULINY

W 1889 roku Joseph von Mering i Oskar Minkowski wykazali, że u psów usunięcie trzustki powodowało śmierć z powodu cukrzycy, dostarczając pierwszej wskazówki, że trzustka odgrywa kluczową rolę w regulacji stężenia glukozy.<sup>7,8</sup> W 1910 roku Edward Albert Sharpey-Schafer wysunął hipotezę, że cukrzyca jest spowodowana niedoborem pojedynczej substancji wytwarzanej przez trzustkę. Nazwał tę substancję insuliną od łacińskiego słowa *insula* oznaczającego wyspę i odnoszącego się do komórek wysp trzustkowych

Department of Medicine, University of Chicago, Chicago  
Adres do korespondencji: Dr Polonsky, Department of Medicine,  
University of Chicago, 5841 S. Maryland Ave., Chicago, IL 60637, USA  
e-mail: polonsky@bsd.uchicago.edu

**TABELA. Nagrody Nobla za badania nad cukrzycą**

Rok	Kategoria	Nagrodzeni	Wkład
1923	Medycyna	F.G. Banting i J.J.R. Macleod	Odkrycie insuliny
1947	Medycyna	C.F. Cori i G.T. Cori	Odkrycie przebiegu katalitycznej przemiany glikogenu
1947	Medycyna	B.A. Houssay	Odkrycie roli hormonów wydzielanych przez przedni płat przysadki w metabolizmie cukrów
1958	Chemia	F. Sanger	Prace nad strukturą białek, szczególnie insuliny
1971	Medycyna	E.W. Sutherland	Odkrycia dotyczące mechanizmów działania hormonów
1977	Medycyna	R. Yalow	Opracowanie metod radioimmunologicznych dla hormonów peptydowych
1992	Medycyna	E.H. Fischer i E.G. Krebs	Odkrycia dotyczące odwracalnej fosforylacji białek jako biologicznego mechanizmu regulacyjnego

Langerhansa. W 1921 roku Frederick Banting i Charles Best naprawdę odkryli insulinę, kiedy udało im się wycieczić wywołaną u psów cukrzycę za pomocą wyciągu z wysp trzustkowych zdrowych psów.<sup>9,10</sup> Wspólnie z Jamesem Collipem i Johnem Macleodem wyekstrahowali hormon insulinę z trzustek bydłowych i byli pierwszymi, którzy zastosowali ją do leczenia chorych na cukrzycę. Produkcja insuliny i jej terapeutyczne zastosowanie szybko rozprzestrzeniły się na cały świat. Ta seria wydarzeń jest być może najbardziej spektakularnym przykładem szybkiego przełożenia odkryć w naukach podstawowych na korzyści dla chorych. Po tym, jak dostępne stały się wstrzyknięcia insuliny, młodzi ludzie z niedoborem insuliny, którzy wcześniej byli skazani na prawie pewną bolesną śmierć w ciągu tygodni lub miesięcy, mogli teraz przeżyć dłuższy okres. Na rycinie 1 pokazano pacjentkę przed i po skutecznym leczeniu insuliną w 1922 roku.<sup>11</sup>

#### WŁAŚCIWOŚCI CHEMICZNE, BIOLOGICZNE I FIZJOLOGICZNE INSULINY

Spektakularne odkrycie insuliny i szybkie wykazanie, że jest niezbędna dla zdrowia człowieka, wywołało żywe zainteresowanie jej właściwościami chemicznymi i biologicznymi. Spowodowało to liczne przełomowe odkrycia, z których część sięgała poza badania nad cukrzycą. Na przykład Frederick Sanger otrzymał Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii za opracowanie metod sekwencjonowania aminokwasów w białkach i wykorzystywał insulinę jako przykład.<sup>12</sup> Insulina była pierwszym hormonem, dla którego określono trójwymiarową strukturę krystaliczną (przez Dorothy Hodgkin, która wcześniej otrzymała Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii za odkrycie struktury witaminy B<sub>12</sub>). Wykazanie w 1967 roku przez Donalda Steinera, że składająca się z dwóch polipeptydów cząsteczka insuliny pochodzi od jednołańcuchowego prekursora proinsuliny,<sup>13</sup> było istotne nie tylko dla naszego zrozumienia biochemicznych właściwości insuliny, ale również dlatego, że odnosi się też do innych hormonów peptydowych ulegających transkrypcji jako prekursor o pojedynczym łańcuchu. Insulina była pierwszym hormonem poddanym klonowaniu,<sup>14</sup> a następnie produkowanym do zastosowań leczniczych za pomocą technologii rekombinacji DNA, która zapewnia nieograniczone zasoby tej ważnej cząsteczki i stała się fundamentem rozwoju przemysłu biotechnologicznego. Na rycinie 2 pokazano strukturę insuliny.

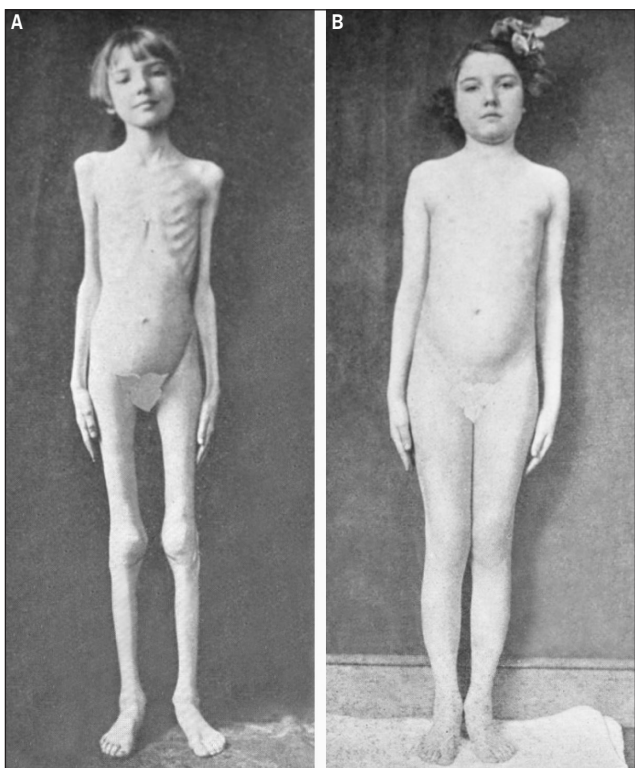
Opracowanie w 1959 roku metody radioimmunologicznej dla insuliny przez Rosalyn Yalow i Solomona Bersona pozwoliło na ilościowe oznaczanie czynności komórek trzustkowych  $\beta$  u ludzi i zwierząt oraz ustaliło pozycję oznaczenia radioimmunologicznego jako potężnego narzędzia do pomiaru białek, metabolitów i innych substancji chemicznych obecnych w bardzo małych stężeniach.<sup>15</sup> Duża część naszej obecnej wiedzy na temat cukrzycy wynika z możliwości pomiaru stężenia insuliny w surowicy.

## Patogeneza cukrzycy

### INSULINOOPORNOŚĆ I NIEDOBÓR INSULINY

Na przestrzeni ostatnich dwóch stuleci nauczyliśmy się, że cukrzyca jest złożonym, niejednorodnym schorzeniem. Cukrzyca typu 1 występuje głównie u młodych osób i jest spowodowana selektywną autoimmunologiczną destrukcją trzustkowych komórek  $\beta$ , co prowadzi do niedoboru insuliny. Cukrzyca typu 2 występuje dużo częściej, a zdecydowana większość chorych ma nadwagę. Przyrost masy ciała w populacji ogólnej, będący wynikiem bogatotłuszczowej i wysokokalorycznej diety oraz siedzącego trybu życia, są najważniejszymi czynnikami związanymi ze wzrastającą częstością występowania cukrzycy typu 2. Osoby starsze są najbardziej narażone na cukrzycę typu 2, chociaż wiek rozpoznania w ostatnim czasie się obniżył i obecnie cukrzycę typu 2 rozpoznaje się często u nastolatków i młodych dorosłych.

Harold Himsworth pierwszy postulował w 1936 roku, że u wielu chorych na cukrzycę występuje raczej insulinooporność niż jej niedobór.<sup>16</sup> Obecnie wiemy, że insulinooporność jest kluczowa w patogenezie cukrzycy typu 2 oraz że choroba wynika zarówno z insulinooporności, jak i upośledzonej czynności komórek  $\beta$ .<sup>17</sup> Fenotyp kliniczny, powszechnie nazywany zespołem metabolicznym, który obejmuje insulinooporność, otyłość w obrębie górnej części ciała, nadciśnienie, hipertriglicerydemię i małe stężenie cholesterolu w postaci lipoprotein o dużej gęstości,<sup>18</sup> wskazuje osoby z grupy dużego ryzyka nietolerancji glukozy i cukrzycy. Takie osoby są również zagrożone chorobami układu krążenia i powinny być objęte opieką w zakresie strategii prewencyjnych.



**RYCINA 1. Skutki leczenia insuliną.**

Powyższe fotografie z 1922 roku dotyczące przypadku opisanego przez Geyelina<sup>11</sup> pokazują młodą dziewczynkę chorą na cukrzycę wywołaną niedoborem insuliny przed leczeniem insuliną (panel A) i po leczeniu (panel B).

### CZNNIKI GENETYCZNE

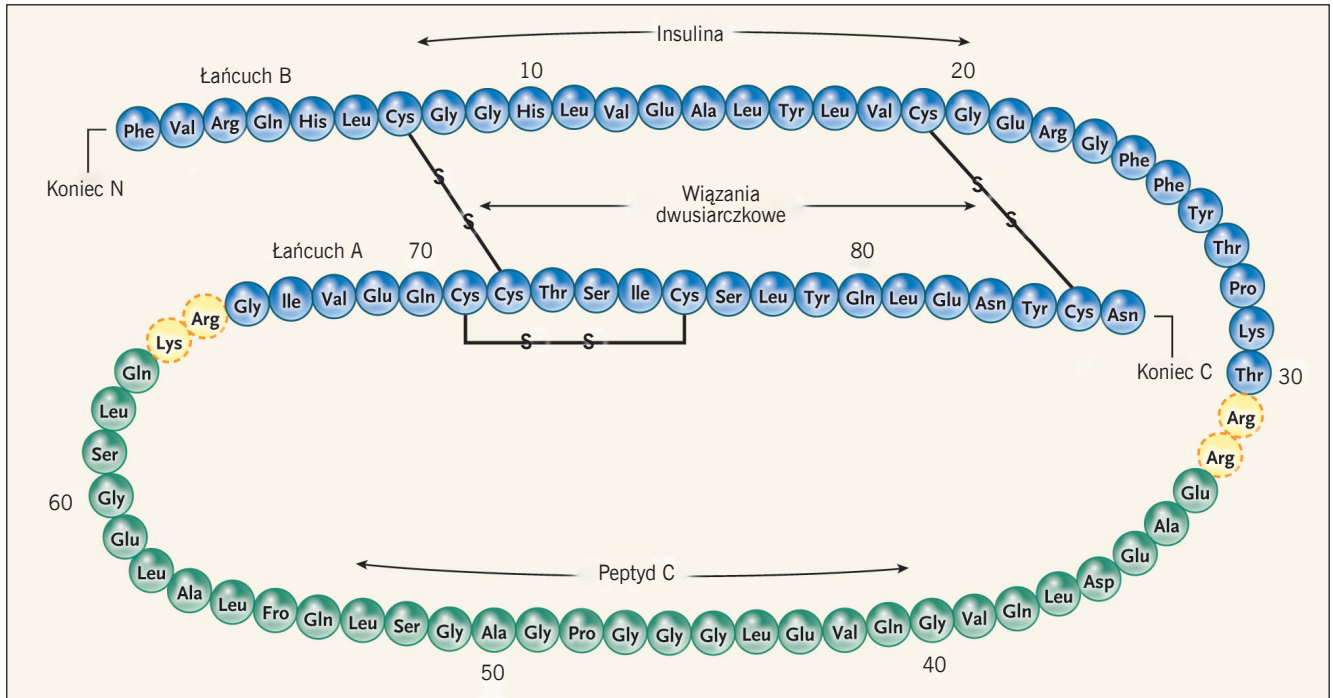
W rozwoju cukrzycy dużą rolę odgrywają czynniki genetyczne. Cukrzyca typu 1 i 2 są chorobami poligenowymi i do ich rozwoju przyczyniają się różne geny i czynniki środowiskowe. Kilka postaci cukrzycy (np. typu MODY czy noworodków) są chorobami jednogenowymi, które dotyczą komórek  $\beta$  trzustki,<sup>19,20</sup> jednak obejmują jedynie 1-2% przypadków. W cukrzycy typu 1 allele w locus dla ludzkiego antygeny leukocytów na krótkim ramieniu chromosomu 6 wydają się wyjaśniać do 50% przypadków występowania rodzinnego.<sup>21,22</sup> Z kolei w przypadku cukrzycy typu 2 dominujące locus decydujące o podatności genetycznej nie zostało znalezione. Badania genetyczne pozwoliły na identyfikację ponad 40 genetycznych wariantów, które zwiększają ryzyko cukrzycy typu 2, jednak w sumie odpowiadają one jedynie za około 10% dziedziczności schorzenia.<sup>23,24</sup> U danej osoby mającej taki wariant ryzyko cukrzycy jest zwiększone o 10-15% w porównaniu z osobami bez takich wariantów. Różnorodność genów, które wpływają na ryzyko cukrzycy typu 2, utrudnia dokładne określenie tego ryzyka oraz opracowanie selektywnych metod zapobiegania lub leczenia opartego na profilu genetycznym.

### Zapobieganie i leczenie cukrzycy

Metody zapobiegania i leczenia cukrzycy zmieniły się od czasów odkrycia insuliny, co doprowadziło do szybkiego

rozwoju szeroko dostępnych i ratujących życie terapii oraz zapoczątkowało serię osiągnięć, które zasadniczo poprawiły codzienne życie chorych na cukrzycę i radykalnie wydłużyły ich oczekiwaną długość życia. Wiele osiągnięć wynikało z ważnych badań klinicznych, które były prezentowane w *New England Journal of Medicine* (NEJM) i innych czasopismach.<sup>25-29</sup> Niektóre wyróżniające się z tych badań obejmują stosowanie biosyntetycznej ludzkiej insuliny, które prawie wyeliminowało miejscowe odczyny po wstrzyknięciu; wprowadzenie małych i wygodnych w użyciu strzykawek i igieł insulinowych zmniejszających ból przy wstrzyknięciu; wprowadzenie domowego monitorowania glukozy,<sup>25</sup> które wraz z oznaczaniem hemoglobiny glikowanej<sup>26</sup> pozwala na dostosowanie leczenia na podstawie dokładnej oceny glikemii; wprowadzenie pomp insulinowych<sup>27</sup> kierowanych algorytmami komputerowymi,<sup>28</sup> które dostosowują dawkę insuliny na podstawie ciągłego pomiaru stężenia glukozy tak, aby uzyskać stężenie glukozy w zakresie wartości fizjologicznych (ryc. 3). Strategie zapobiegania powikłaniom cukrzycy i ich leczenia przeszły imponujące udoskonalenia. Wykazano korzystny wpływ blokady receptorów dla angiotensyny, hamowania enzymu konwertującego angiotensynę i ograniczenia podaży białka w zapobieganiu nefropatii cukrzycowej.<sup>29-34</sup> Postępy w przeszczepianiu nerek przedłużyły życie chorych z zaawansowaną cukrzycową chorobą nerek, a fotokoagulacja laserowa pozwoliła na zachowanie wzroku u milionów chorych z retinopatią cukrzycową.<sup>35</sup> Postępy w przeszczepianiu komórek wysp i trzustki są również imponujące.<sup>36,37</sup> Niedawne dane pochodzące z dwóch randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych opublikowanych ostatniej wiosny w NEJM sugerują, że chirurgia bariatryczna wykonana w celu redukcji masy ciała u chorych na cukrzycę typu 2 jest skuteczniejsza niż sama standardowa czy intensywna terapia farmakologiczna w zmniejszeniu stężenia glukozy, a nawet w osiągnięciu remisji choroby.<sup>38,39</sup> Postępy technologiczne znacznie poprawiły naszą zdolność do monitorowania cukrzycy (od badania moczu za pomocą glukometrów domowych do ciągłego monitorowania stężenia glukozy) oraz leczenia choroby i jej powikłań (laseroterapia retinopatii cukrzycowej, przeszczepienie nerki w cukrzycowej chorobie nerek oraz chirurgia bariatryczna w celu uzyskania remisji choroby).

Opieka diabetologiczna przodowała w działaniach prowadzących do stworzenia zespołowych metod leczenia chorych, angażujących lekarzy, pielęgniarki, dietetyków, pracowników społecznych, podiatrów i innych, oraz opracowania modelu opieki w chorobach przewlekłych. Stosując takie podejście Diabetes Prevention Program wykazał, że aktywność fizyczna i zmniejszenie masy ciała mogą zmniejszyć ryzyko cukrzycy u osób predysponowanych o 58%.<sup>40</sup> Istotne rezultaty przynosi również leczenie metforminą<sup>40</sup> lub pioglitazonem.<sup>41</sup> Badanie Diabetes Control and Complications Trial wykazało, że poprawa kontroli glikemii zmniejsza częstość mikronaczyniowych powikłań w cukrzycy typu 1,<sup>42</sup> a badanie United Kingdom Prospective Diabetes Study wykazało to samo dla cukrzycy typu 2.<sup>43</sup> Intensywne leczenie insuliną w celu zapobiegania hiperglikemii poprawia rokowanie u chorych w stanie ciężkim.<sup>44,45</sup>



**RYCINA 2. Struktura ludzkiej proinsuliny.**

Proinsulina jest przekształcana do insuliny przez konwertujące enzymy proteolityczne, które usuwają peptyd łączący (peptyd C) oraz sekwencje dwuzasadowych aminokwasów lizyna-arginina (Lys-Arg) oraz arginina-arginina (Arg-Arg), pozostawiając dojrzałą cząsteczkę insuliny, która składa się z łańcuchów A i B połączonych wiązaniami dwusiarczkowymi.

Zagadnieniem kluczowym jest wpływ leczenia cukrzycy na powikłania sercowo-naczyniowe oraz śmiertelność. Badanie Steno-2 wykazało, że wieloczynnikowa interwencja ukierunkowana na poprawę kontroli stężenia glukozy, lipidów i ciśnienia tętniczego prowadzi do 50% zmniejszenia śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród chorych na cukrzycę typu 2.<sup>46,47</sup> Wśród chorych na cukrzycę typu 1 poprawa kontroli glikemii prowadzi do zmniejszenia częstości chorób dużych naczyń, przy czym wpływ ten staje się widoczny dopiero po wielu latach po osiągnięciu poprawy.<sup>48</sup> Niedawne badanie Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) wykazało, że ścisła kontrola glikemii w cukrzycy typu 2 zmniejsza ryzyko zawału serca niezakończonego zgonem, jednak zwiększa śmiertelność ogólną.<sup>49</sup> Przyczyny tych różnic między badaniami nie są jasne, w cukrzycy typu 2 wiele czynników zwiększa jednak predyspozycję do chorób układu krążenia. I rzeczywiście, leczenie hiperlipidemii i nadciśnienia tętniczego wydaje się skuteczniejsze w zmniejszaniu częstości powikłań sercowo-naczyniowych niż leczenie mające na celu zmniejszenie stężenia glukozy. W wyniku tego i innych odkryć metody leczenia dostępne dla chorych na cukrzycę istotnie się poprawiły, szczególnie w ciągu ostatnich 30-40 lat.

### Częstość występowania cukrzycy – światowa epidemia

Niestety, poprawa wyników leczenia pojedynczego chorego na cukrzycę nie spowodowała podobnej poprawy z perspektywy zdrowia publicznego. Częstość występowania cukrzycy

na świecie nadal dramatycznie wzrasta. Problemy z zastosowaniem zasad opieki diabetologicznej u poszczególnych chorych w całej populacji odzwierciedlają unikalne wyzwania w zakresie wdrożenia odkryć naukowych i wywołania zmian behawioralnych. Na rycinie 4 pokazano liczbę i odsetek osób w populacji Stanów Zjednoczonych z cukrzycą rozpoznaną między 1980 a 2010 rokiem ([http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/prevalence\\_national.htm](http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/prevalence_national.htm)). W tym czasie liczba rozpoznanych przypadków cukrzycy zwiększyła się z 5,6 miliona do 20,9 miliona, co reprezentuje odpowiednio 2,5 i 6,9% populacji. Na cukrzycę choruje blisko 27% osób w wieku powyżej 65 lat. Jeśli obecny trend się utrzyma, do 2050 roku 1 na 3 dorosłych obywateli Stanów Zjednoczonych może chorować na cukrzycę. American Diabetes Association szacuje, że koszt leczenia rozpoznanych przypadków cukrzycy w Stanach Zjednoczonych wyniósł 174 miliardy dolarów w 2007 roku,<sup>50</sup> a wysiłki zmierzające do zapobiegania i leczenia cukrzycy przeciążają systemy zdrowotne na całym świecie.

### Przyszłe wyzwania

Zakładając, że nastąpi nagły wzrost częstości występowania cukrzycy, kluczowe staje się wczesne zapobieganie chorobie na poziomie populacji. Mnożą się propozycje wdrożenia publicznych strategii zapobiegania. Konieczna będzie rygorystyczna metodologia naukowa w celu oceny skuteczności inicjatyw politycznych i legislacyjnych zmierzających do wyeliminowania z diety tłuszczów trans, wprowadzenia wymogu podawania w restauracjach zawartości kalorycznej dla



### Wcześniejsze metody

### Obecne metody

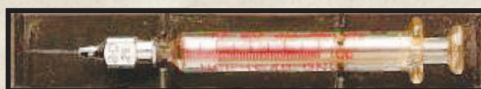
#### Urządzenia pomiarowe

Wykrywanie cukrzycy zmieniło się od użycia sacharometru w pierwszym stuleciu XIX wieku przez mierzenie gęstości moczu (przybliżenie zawartości glukozy w moczu) do urządzeń, które monitorują stężenie glukozy w warunkach domowych.



#### Strzykawki insulinowe

Strzykawki insulinowe były początkowo szklane i stosowano je wielokrotnie, z igłami również wielokrotnego użytku. Peny insulinowe, które stały się dostępne w latach 90. XX wieku, pozwoliły pacjentom zmieniać wstrzykiwaną dawkę i dyskretnie podawać insulinę.



#### Preparaty insuliny

Pierwsza wysoko oczyszczona forma insuliny była ekstrahowana z trzustek wieprzowych lub bydłych. Obecnie szeroko dostępna jest ludzka insulina rekombinowana.



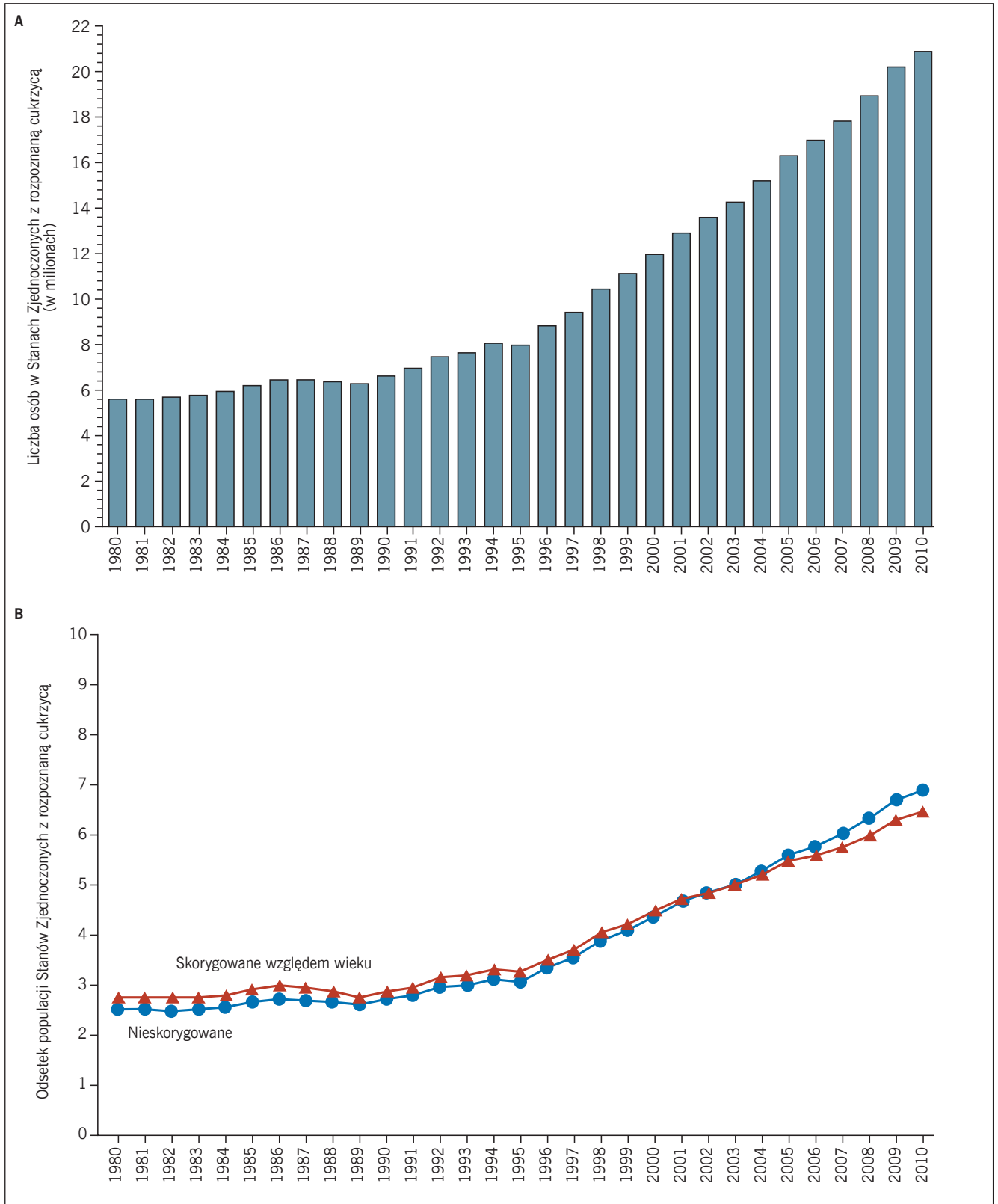
#### Pompy insulinowe

Pierwsze pompy insulinowe, takie jak pompa infuzyjna Mill Hill, zostały wynalezione w 1976 roku i ważyły ponad 0,5 kg. Obecne pompy są znacznie mniejsze i łatwiejsze do przenoszenia. Obecnie badane są pompy, które jednocześnie podają insulinę i monitorują stężenie glukozy, pozwalając na ciągłe sprzężenie zwrotne.



### RYCINA 3. Kroki milowe w rozpoznawaniu i leczeniu cukrzycy.

Fotografie sacharometru i wczesnych preparatów insuliny pochodzą z kolekcji Science Museum w Science & Society Picture Library.



**RYCINA 4. Liczba osób i odsetek populacji z rozpoznaną cukrzycą w Stanach Zjednoczonych w latach 1980-2010.**

Część A pokazuje liczbę przypadków rozpoznanej cukrzycy w latach 1980-2010 wśród dorosłych od 18 do 79 roku życia w Stanach Zjednoczonych. W tym czasie liczba ta wzrosła z 5,6 miliona do 20,9 miliona. Część B pokazuje nieskorygowane i skorygowane względem wieku dane dotyczące odsetka populacji Stanów Zjednoczonych z rozpoznaną cukrzycą w tym samym czasie. Dane pochodzą z Centers for Disease Control and Prevention ([http://cdc.gov/diabetes/statistics/prevalence\\_national.htm](http://cdc.gov/diabetes/statistics/prevalence_national.htm)).

poszczególnych pozycji w ich menu, ograniczenia dostępności wysokokalorycznych i bogatotłuszczowych produktów spożywczych w sklepikach szkolnych oraz wprowadzenia podatku na napoje słodzone cukrem. Modyfikacja stylu życia niewątpliwie odegra kluczową rolę w ostatecznym rozwiązaniu problemu cukrzycy, jednak konieczne zmiany nie są łatwe do wprowadzenia, a definitywne rozwiązania będą zależały od możliwości znalezienia dzięki wykorzystaniu nauk podstawowych nowych kierunków w zapobieganiu i leczeniu cukrzycy. Postęp w immunologii podstawowej – zwłaszcza transformacja prymitywnej komórki macierzystej w trzustkowe komórki  $\beta$  – daje nadzieję na zapobieganie i leczenie autoimmunizacji u chorych na cukrzycę typu 1. Postęp w identyfikacji genów podatności na insulinę powinien wyjaśnić względną rolę insulinooporności i dysfunkcji komórek  $\beta$ , a także określić molekularne drogi przemian oraz nowe cele dla leków, prowadząc do skuteczniejszych metod prewencji i leczenia cukrzycy typu 2. Chociaż wyzwania są wciąż poważne, jeśli będziemy opierać się na wcześniejszych osiągnięciach, istnieje wiele powodów do wiary, że w niedalekiej przyszłości pojawi się inny przełom, równie spektakularny jak odkrycie insuliny, pozwalający uzyskać podobnie znaczący rezultat.

Oświadczenia dotyczące konfliktu interesów dostarczone przez autorów dostępne jest wraz z pełną wersją artykułu na stronie NEJM.org

From the New England Journal of Medicine 2012;367:1132-40. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2012, 2013 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

## Piśmiennictwo

- Dobson M. Nature of the urine in diabetes. *Medical Observations and Enquiries* 1776;5:218-30.
- Robin ED. Claude Bernard: pioneer of regulatory biology. *JAMA* 1979;242:1283-4.
- Cori CF, Cori GT. Carbohydrate metabolism. *Annu Rev Biochem* 1946;15:193-218.
- Houssay BA, Smyth FS, Foglia VG, Houssay AB. Comparative diabetogenic action of the hypophysis from various animals. *J Exp Med* 1942;75:93-106.
- Fischer EH. Phosphorylase and the origin of reversible protein phosphorylation. *Biol Chem* 2010;391:131-7.
- Sutherland EW. Studies on the mechanism of hormone action. *Science* 1972;177:401-8.
- von Mering J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1890;26:371-87.
- Brogard JM, Vetter T, Bickle JF. Discovery of pancreatic diabetes in Strasbourg. *Diabete Metab* 1992;18:104-14. (In French.)
- Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Encore: pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report, 1922. *CMAJ* 1991;145:1281-6.
- Bliss M. The discovery of insulin. Chicago: University of Chicago Press, 2007.
- Geyelin HR, Harrop G, Murray MF, Corwin E. The use of insulin in juvenile diabetes. *J Metabolic Res* 1922;2:767-92.
- Sanger F. The free amino groups of insulin. *Biochem J* 1945;39:507-15.
- Steiner DF, Oyer PC. The biosynthesis of insulin and a probable precursor of insulin by a human islet cell adenoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1967;57:473-80.
- Ullrich A, Shine J, Pictet R, Tischer E, Rutter WJ, Goodman HM. Rat insulin genes: construction of plasmids containing coding sequences. *Science* 1977;196:1313-9.
- Yalow RS, Berson SA. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature* 1959;184:Suppl 21:1648-9.
- Himsworth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1936;1:127-30.
- Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *J Clin Invest* 2000;106:329-33.
- Reaven GM. Why Syndrome X? From Harold Himsworth to the insulin resistance syndrome. *Cell Metab* 2005;1:9-14.
- Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001;345:971-80.
- Støy J, Steiner DF, Park SY, Ye H, Philipson LH, Bell GI. Clinical and molecular genetics of neonatal diabetes due to mutations in the insulin gene. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11:205-15. [Erratum, *Rev Endocr Metab Disord* 2012;13:79-81..]
- Nerup J, Platz P, Andersen OO, et al. HL-A antigens and diabetes mellitus. *Lancet* 1974;2:864-6.
- Ounissi-Benkhalha H, Polychronakos C. The molecular genetics of type 1 diabetes: new genes and emerging mechanisms. *Trends Mol Med* 2008;14:268-75.
- Stolerman ES, Florez JC. Genomics of type 2 diabetes mellitus: implications for the clinician. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:429-36.
- Ahlqvist E, Ahluwalia TS, Groop L. Genetics of type 2 diabetes. *Clin Chem* 2011;57:241-54.
- The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1464-76.
- Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984;310:341-6.
- Tamborlane WV, Sherman RS, Genel M, Felig P. Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump. *N Engl J Med* 1979;300:573-8.
- Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:311-20. [Erratum, *N Engl J Med* 2010;363:1092..]
- Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61. [Erratum, *N Engl J Med* 2005;352:1731..]
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62. [Erratum, *N Engl J Med* 1993;330:152..]
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
- Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994;330:877-84.
- Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004;350:48-58.
- Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1318-30.
- Fiorotto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:69-75.
- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1577-85.
- Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567-76.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenk DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1104-15. [Erratum, *N Engl J Med* 2011;365:189, 869..]
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
- Gaede P, Lund-Anderson H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
- The ACCORD Study Group. Longterm effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-28.
- American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2007. *Diabetes Care* 2008;31:596-615.