

Cukrzyca: skala problemu i mechanizmy

Michael J. Fowler, MD

Nota wydawcy

Artykuł stanowi pierwszą część z 8-częściowej serii będącej przeglądem podstaw opieki diabetologicznej dla kształcących się lekarzy. Ta seria jest uaktualnieniem 12-częściowej serii publikowanej na łamach *Clinical Diabetes* w latach 2006-2009. Artykuły z poprzedniej serii są dostępne pod adresem <http://clinical.diabetesjournals.org> oraz we wcześniejszych numerach *Diabetologii po Dyplomie*.

Podobnie jak inne aspekty praktyki medycznej, zakres opieki medycznej stale się zmienia, ponieważ choroby, metody leczenia oraz rokowanie nieustannie ulegają zmianom. Jednym z głównych źródeł zmian w opiece zdrowotnej jest leczenie cukrzycy, które pochłania coraz większą część ogólnokrajowych wydatków i starań w związku z opieką zdrowotną. Cukrzyca będzie pod wieloma względami kształtować znaczną część przyszłego obrazu medycyny w Stanach Zjednoczonych i wielu innych częściach świata. Szybki wzrost rozpowszechnienia tej choroby wywrze istotny wpływ na koszt wszelkich przyszłych rozwiązań legislacyjnych dotyczących publicznej opieki zdrowotnej.

Rosnąca częstość występowania cukrzycy powoduje, że umijętność jej skutecznego leczenia staje się coraz ważniejsza. Cukrzyca wpływa na niemal każdą specjalność i podspecjalność w praktyce medycznej; nawet lekarze, którzy nie mają do czynienia z podstawową opieką medyczną, muszą zdawać sobie sprawę z potencjalnych powikłań i chorób współistniejących wywołanych przez cukrzycę.

W ciągu następujących dwóch lat w każdym numerze czasopisma *Clinical Diabetes* i *Diabetologii po Dyplomie* pojawią się będą artykuły przeglądowe dotyczące podstaw leczenia cukrzycy, które będą przeznaczone dla szkolących się lekarzy. Naszym celem jest dostarczenie stażystom i rezydentom, a także innym lekarzom ważnych informacji na temat cukrzycy oraz leczenia chorych na nią osób. Zamierzamy

skoncentrować się na przekazywaniu istotnych praktycznych informacji, które będzie można szybko wykorzystać w praktyce klinicznej. Zaczynamy od przedstawienia skali problemu oraz podstawowych patofizjologicznych cech czterech częstych typów cukrzycy.

Cukrzyca stała się jedną z głównych przyczyn chorobowości i umieralności w Stanach Zjednoczonych, a jej rozpowszechnienie w innych częściach świata stale się zwiększa. Wydaje się, że w ciągu ostatnich kilku dziesięcioleci częstość występowania cukrzycy wykazywała wszędzie stałą tendencję wzrostową. Szacunkowe dane Centers for Disease Control and Prevention wskazują, że częstość występowania rozpoznanej cukrzycy u osób w wieku powyżej 18 lat zwiększyła się w Stanach Zjednoczonych z 5,1 w 1997 roku do 10,1% w 2009 roku.¹ W tych statystykach nie uwzględnia się osób z nierozpoznaną cukrzycą. Być może jeszcze bardziej alarmujące jest to, że w przybliżeniu jedna trzecia przypadków cukrzycy pozostaje obecnie nierozpoznana.²

Mimo że częstość występowania cukrzycy stale się zwiększa, jej rozkład w populacji nie jest równomierny. W toczącym się badaniu National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) stwierdzono, że częstość występowania cukrzycy w Stanach Zjednoczonych jest znacznie większa wśród osób rasy czarnej oraz Amerykanów pochodzenia meksykańskiego niż wśród osób rasy białej pochodzenia nietatynskiego. Ryzyko cukrzycy zależy również od wieku, ponieważ cukrzyca występuje u 15,8% osób

w wieku powyżej 65 lat, w porównaniu z 6,5% osób w całej populacji. Zwiększenie częstości występowania cukrzycy z wiekiem występuje we wszystkich grupach etnicznych.²

Równie duży, jeżeli nie większy, jest problem populacji zagrożonej wystąpieniem cukrzycy. Wystąpienie cukrzycy poprzedza stan nieprawidłowej glikemii na czczo (impaired fasting glucose, IFG), zdefiniowanej jako stężenie glukozy w osoczu na czczo wynoszące 100-125 mg/dl.^{3,4} W badaniu NHANES stwierdzono, że IFG występuje u 26% populacji osób w wieku powyżej 20 lat. W populacji ogólnej stwierdza się wzrost częstości występowania IFG z wiekiem, a wśród Amerykanów pochodzenia meksykańskiego IFG występuje istotnie częściej niż wśród osób rasy białej lub czarnej pochodzenia nietatynskiego. Duża liczebność tej populacji powoduje, że również w dającej się przewidzieć przyszłości można oczekiwać znacznego rozpowszechnienia cukrzycy w populacji Stanów Zjednoczonych.

Problem cukrzycy nie ogranicza się rzecz jasna tylko do Stanów Zjednoczonych. Postępująca urbanizacja, starzenie się populacji, wzrost rozpowszechnienia otyłości oraz zmniejszanie aktywności fizycznej przyczyniają się do wzrostu częstości występowania cukrzycy. Ocenia się, że w 2000 roku na całym świecie żyło około 171 milionów chorych na cukrzycę. Krajami o największej liczbie chorych na cukrzycę na świecie są Indie, Chiny oraz Stany Zjednoczone.⁵ Oszacowano również, że w latach 1995–2025 liczba chorych na cukrzycę na całym świecie zwiększy się o 122%. Co więcej, przewiduje się, że częstość występowania cukrzycy w populacjach dorosłych w krajach rozwiniętych zwiększy się o 27%, a w krajach rozwijających się o 48%. Biorąc pod uwagę przewidywane zmiany liczebności populacji, można założyć, że w latach 1995–2025 liczba chorych na cukrzycę zwiększy się o 170%.⁶

Cukrzyca niesie ze sobą ogromne konsekwencje ekonomiczne. W 2007 roku American Diabetes Association (ADA) oszacowało bezpośrednie i pośrednie koszty cukrzycy. Oceniono, że bezpośrednie koszty ekonomiczne leczenia cukrzycy w Stanach Zjednoczonych wyniosły 116 miliardów dolarów. Jeżeli uwzględnić również pośrednie koszty cukrzycy, wynikające między innymi z utraty produktywności, inwalidztwa i przedwczesnej umieralności, to koszty są jeszcze większe i w 2007 roku wynosiły prawie 174 miliardy dolarów. Należy jednak pamiętać, że w tych obliczeniach nie uwzględnia się ekonomicznych kosztów nierozpoznanej cukrzycy ani też ogromnych niewymiernych kosztów wynikających z ludzkiego bólu i cierpienia związanych z tą chorobą.⁷

Opracowanie klasyfikacji cukrzycy jest trudnym przedsięwzięciem. Pojęcie cukrzycy obejmuje niejednorodną grupę chorób, które za pośrednictwem różnych mechanizmów wywołują hiperglikemię. ADA definiuje cukrzycę jako „grupę chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią spowodowaną zaburzeniami wydzielania insuliny lub jej działania, lub obydwoma tymi czynnikami”. Należy podkreślić, że ta niejednorodna grupa chorób określanych wspólnym mianem cukrzycy wynika z różnych mechanizmów patofizjologicznych i dlatego wymaga różnego podejścia do leczenia.³

Aby zwrócić uwagę na te mechanizmy, ADA proponuje prosty system klasyfikacji różnych postaci cukrzycy. Wcześniejsze systemy klasyfikacji koncentrowały się raczej na leczeniu, a nie na przyczynie hiperglikemii, a dawniejsza terminologia obejmowała takie określenia, jak „cukrzyca insulinoniezależna”, „cukrzyca insulinozależna” oraz „cukrzyca o późnym początku”. W celu lepszego rozumienia i dzięki temu lepszemu leczeniu tej choroby ADA zaleca obecnie posługiwanie się czterema szerokimi kategoriami opartymi na etiologii cukrzycy. Do tych kategorii należą cukrzyca typu 1, cukrzyca typu 2, cukrzyca ciążowa oraz inne swoiste postaci cukrzycy.⁸ Zrozumienie, jakie procesy patologiczne mogą występować u danego chorego, jest ważne, ponieważ pozwala na określenie, jakie leczenie będzie potrzebne do kontroli choroby, a także umożliwia przewidywanie potencjalnych wyników leczenia.

Cukrzyca typu 1

Cukrzyca typu 1 charakteryzuje się bezwzględnym niedoborem insuliny z powodu autoimmunologicznego zniszczenia komórek β trzustki. W przeszłości stan ten

nazywano „cukrzycą insulinozależną” lub „cukrzycą młodzieńczą”. Uważa się, że cukrzyca typu 1 jest wywołwana przez kombinację czynników środowiskowych, takich jak zakażenie wirusowe, które nakładają się na pewną podatność genetyczną. Jest to przyczyna około 10% przypadków cukrzycy w Stanach Zjednoczonych, ale częstość występowania tego stanu może się zwiększać. Cukrzyce typu 1 można dalej dzielić na typy 1A i 1B. O typie 1A mówimy wtedy, gdy stwierdza się wskaźniki aktywacji autoimmunologicznej, zwykle w momencie rozpoznania cukrzycy.³ Cukrzyca typu 1B to bezwzględny niedobór insuliny bez wskaźników aktywacji autoimmunologicznej. Cukrzyca typu 1B może występować częściej u osób pochodzenia azjatyckiego.⁹

Jak wspomniano wyżej, uważa się, że cukrzyca typu 1 jest chorobą autoimmunologiczną o wieloczynnikowym podłożu, wynikającą ze złożonych interakcji między podatnością genetyczną a uszkodzającymi czynnikami środowiskowymi. Dana osoba rodzi się z układem immunologicznym, który uważa się za predysponujący do rozwoju cukrzycy typu 1. Stwierdza się silny związek cukrzycy typu 1 z pewnymi haplotypami układu HLA. Haplotypy HLA DR4-DQ8 i DR3-DQ2 występują u ponad 90% dzieci chorych na cukrzycę typu 1A, chociaż w populacji ogólnej występują tylko u około 40-50% osób rasy białej. Co więcej, 30-50% chorych na cukrzycę typu 1A jest heterozygotami HLA DR4-DQ8 i DR3-DQ2, podczas gdy ta kombinacja alleli występuje tylko u około 2,4% populacji ogólnej.¹⁰ Należy jednak podkreślić, że są to tylko asocjacje i u większości osób z tymi allelami układu HLA nie rozwija się cukrzyca typu 1, co dowodzi, że w rozwoju tej choroby odgrywają rolę również inne czynniki.

Wskazywano na wiele możliwych czynników wywołujących rozwój cukrzycy typu 1 u osób podatnych genetycznie. Postulowano, że winowajcami mogą być wirusy, takie jak enterowirusy, wirusy Coxsackie oraz wirus różyczki, ale nigdy definitywnie nie wykazano, aby indukowały one cukrzycę typu 1.¹¹ Jako możliwe przyczyny cukrzycy wymieniano także dodatki do żywności lub toksyny, takie jak nitroزامiny.¹² Niektórzy badacze wskazywali również na rolę mleka krowiego jako czynnika inicjującego rozwój zjawisk autoimmunologicznych w cukrzycy typu 1.¹³ Żadna z tych teorii nie doprowadziła jednak do jednoznacznego wykazania zależności przyczynowo-skutkowej inicjującej rozwój cukrzycy.

Niezależnie od tego, jaki jest mechanizm inicjujący, to autoimmunologiczne

zniszczenie komórek β prowadzi do stopniowego zmniejszenia zdolności organizmu do wydzielania insuliny. Ostatecznie objawia się to hiperglikemią po dużym obciążeniu węglowodanami, na przykład podczas posiłku lub próby obciążenia glukozą. Kiedy zostanie zniszczonych około 80% komórek β , u pacjentów pojawiają się pierwsze kliniczne objawy cukrzycy. Co ciekawe, szybkość ubywania komórek β może być różna w zależności od wieku, a u starszych chorych, u których rozwija się cukrzyca typu 1, typowo dochodzi do znacznie wolniejszego zmniejszania się masy komórek β .¹⁴

Cukrzyca typu 2

Cukrzyca typu 2 to niejednorodna grupa stanów klinicznych, które występują w około 90% przypadków cukrzycy w Stanach Zjednoczonych. Podobnie jak w przypadku cukrzycy typu 1, patogenezą cukrzycy typu 2 obejmuje zarówno podatność genetyczną, jak i czynniki środowiskowe, chociaż udział komponentu genetycznego może być większy niż w cukrzycy typu 1. Przyczyną tego typu cukrzycy jest kombinacja insulinooporności i względnego niedoboru insuliny w połączeniu ze zwiększonym wytwarzaniem glukozy w wątrobie. Należy zauważyć, że u niektórych osób występuje głównie insulinooporność, natomiast u innych dominuje niedobór insuliny. Uważa się, że insulinooporność występuje zwykle wcześniej niż niedobór insuliny.

Z insulinoopornością wiąże się otyłość, co może być przyczyną, dla której cukrzyca typu 2 częściej występuje u osób otyłych. Dokładny mechanizm, w jakim otyłość prowadzi do insulinooporności, nie został w pełni opisany, ale może on być związany z kilkoma czynnikami biochemicznymi, takimi jak wolne kwasy tłuszczowe, leptyna, czynnik martwicy nowotworów α oraz inne substancje. Pewną rolę w insulinooporności może również odgrywać wiele polimorfizmów genetycznych, być może za pośrednictwem mechanizmów transdukcji sygnału po aktywacji receptora insuliny.¹⁴

Jednoznacznie wykazano natomiast, że nadwaga i otyłość wiążą się silnie z rozwojem cukrzycy typu 2 i mogą być odpowiedzialne w największym stopniu za opisaną wyżej pandemię cukrzycy.¹⁵ Co więcej, w badaniach prospektywnych redukcja masy ciała wykazuje wyraźny związek ze zmniejszeniem progresji od IGT do cukrzycy typu 2.¹⁶ Z tej informacji wynika zdecydowane zalecenie dla lekarzy, aby zachęcali pacjentów do zmniejszenia masy

ciała w celu zapobiegania lub kontroli cukrzycy typu 2.

Sama insulinooporność nie wywołuje jednak cukrzycy. U większości osób otyłych mimo insulinooporności nie rozwija się cukrzyca typu 2,¹⁷ aby się pojawiła, musi również występować względny niedobór insuliny. Zanim rozwinię się cukrzyca typu 2, komórki β trzustki zwiększają wytwarzanie insuliny w celu skompensowania wzrostu insulinooporności. W przeprowadzonych badaniach wykazano dający się zmierzyć przerost komórek β u otyłych osób bez cukrzycy. Z niejasnych przyczyn u niektórych osób zdolność wydzielnicza komórek β stopniowo się zmniejsza, co prowadzi do rozwoju cukrzycy typu 2.

Cukrzyca typu 2 zaczyna się rozwijać wraz ze zmniejszeniem zdolności wydzielniczej komórek β . Początkowo hiperglikemię obserwuje się tylko po dużych posiłkach, jak w cukrzycy typu 1. W miarę dalszego pogarszania się czynności komórek β hiperglikemia staje się jednak coraz bardziej nasiloną. Z przeprowadzonych badań wynika, że u osób z nietolerancją glukozy ubytek masy komórek β może wynosić 40%, a kiedy rozwija się jawna klinicznie cukrzyca typu 2, może on sięgać około 60%.¹⁸ Insulinooporność w wątrobie oraz względny niedobór insuliny prowadzą również do zwiększenia neoglukogenezы wątrobowej, co powoduje dalsze nasilenie hiperglikemii. Ostatecznie dochodzi do takiego nasilenia tych zaburzeń, że bez odpowiedniego leczenia hiperglikemia występuje niemal przez cały czas.¹⁴

Przyczyna niewydolności komórek β w cukrzycy typu 2 jest nieznaną. Oprócz predyspozycji genetycznych w przeprowadzonych badaniach u chorych na cukrzycę typu 2 wykazano również większe nasilenie apoptozy i zmniejszenie masy komórek β .¹⁸ W badaniu United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) wykazano, że niedobór insuliny jest postępującym stanem, na który nie wpływało to, czy chorzy otrzymywali pochodną sulfonylomocznika, czy insulinę.¹⁹ W wyspach trzustkowych u chorych na cukrzycę typu 2 stwierdza się również zwiększoną liczbę złogów amyloidu.²⁰ Wielu autorów wyrażało przypuszczenie, że zwiększona insulinooporność jest cechą genetyczną, która może być nasilana przez otyłość, a komórki β kompensują ten wzrost insulinooporności. U niektórych osób utrzymanie tego efektu kompensacyjnego jest jednak niemożliwe z powodu niewydolności komórek β , która prowadzi do rozwoju cukrzycy typu 2.

Cukrzyca ciążowa

Zgodnie z definicją ADA cukrzyca ciążowa to „każdego stopnia nietolerancja glukozy, która występuje lub zostaje wykryta podczas ciąży”.¹⁸ ADA zaproponowało system klasyfikacji oparty na kryteriach O’Sullivan, które zdefiniowano w latach sześćdziesiątych XX wieku.²¹ Istnieją również inne akceptowane kryteria, ale te systemy klasyfikacji zostaną bardziej szczegółowo omówione w następnym numerze *Clinical Diabetes i Diabetologii po Dyplomie*.

Częstość występowania cukrzycy ciążowej różni się w zależności od badanej populacji. Wskła ona w przybliżeniu 4% ciąży w Stanach Zjednoczonych, co daje około 135 000 przypadków rocznie.³ Cukrzyca ciążowa wiąże się ze zwiększonym ryzykiem stanu przedrzucawkowego, cięcia cesarskiego i makrosomii płodu, a także zwiększonym ryzykiem nadciśnienia tętniczego i cukrzycy w okresie po przebytej ciąży.²² Należy również pamiętać o tym, że czasami w czasie ciąży może również ujawnić się cukrzyca o podłożu autoimmunologicznym (typu 1). Kobiety, u których obserwuje się szybką progresję cukrzycy lub też cukrzyca nie ustępuje po ciąży, należy przesiewowo badać w kierunku markerów procesu autoimmunologicznego będącego przyczyną cukrzycy.

Uważa się, że do rozwoju cukrzycy ciążowej przyczynia się kilka czynników, z których głównym jest zwiększona insulinooporność. Ciąża wiąże się ze znacznym wzrostem insulinooporności do wartości typowo obserwowanych w cukrzycy typu 2.²² Insulinooporność zwiększa się w połowie ciąży, a następnie przez cały trzeci trymestr. Uważa się, że ten wzrost jest wywołany przez zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej u matki, wpływ hormonów łożyskowych, a także zwiększony klinrens insuliny przez łożysko.²³ Należy również zauważyć, że u kobiet, u których wystąpiła cukrzyca ciążowa, po zakończeniu ciąży stwierdza się na ogół większą insulinooporność niż u kobiet bez przebytej cukrzycy ciążowej. Można zatem sądzić, że u kobiet, u których rozwija się cukrzyca ciążowa, insulinooporność jest zwiększona również bez ciąży, a więc są one bardziej zagrożone wystąpieniem cukrzycy typu 2 po ciąży.²⁴

Cukrzyca ciążowa jest silnym wskaźnikiem predykcynym cukrzycy typu 2 w późniejszym okresie życia. W niektórych badaniach wykazano, że cukrzyca typu 2 rozwija się w ciągu 10 lat po porodzie nawet u 70% kobiet, u których wystąpiła cukrzyca ciążowa. Należy jednak zauważyć, że ryzyko cukrzycy różniło się znacznie między poszczególnymi badaniami, a także między pacjentkami o różnymi po-

chodzeniu etnicznym.²⁵ Na podstawie tych danych sformułowano zalecenie, aby u kobiet, u których stwierdzono cukrzycę ciążową, po ciąży systematycznie wykonywać badania przesiewowe w kierunku cukrzycy oraz stosować agresywne interwencje dotyczące stylu życia, które mogą zapobiegać rozwojowi cukrzycy typu 2.

Inne swoiste postacie cukrzycy

ADA wyróżnia ponad 56 innych swoistych typów cukrzycy. Mimo że omówienie wszystkich tych postaci wykracza poza zakres tematyki niniejszego artykułu, kilka z nich jest szczególnie ważnych w ogólnej praktyce medycznej.

Jedną z najczęstszych innych postaci cukrzycy spotykanych w ogólnej praktyce medycznej jest cukrzyca wtórna do chorób trzustki zaburzających również zewnątrzwydzielniczą czynność tego narządu. Do tej grupy chorób należą takie stany, jak mukowiscydoza, zapalenie, urazy i resekcja trzustki, hemochromatoza oraz inne przyczyny. Choroby te są przyczyną niedoboru insuliny w następstwie zniszczenia lub ubytku komórek β trzustki. Nasilenie cukrzycy jest zwykle proporcjonalne do wielkości uszkodzenia trzustki, ale należy zauważyć, że u niektórych osób już przed uszkodzeniem trzustki może występować ograniczona rezerwa komórek β (na przykład we wczesnym stadium cukrzycy typu 2) i z tego powodu cukrzyca może rozwinąć się w następstwie pozornie małej utraty tkanki trzustki. Innym ważnym aspektem klinicznym w leczeniu tych chorych jest to, że mogą oni być bardziej podatni na hipoglikemię, jeżeli doszło do utraty nie tylko komórek β , ale również komórek α , w wyniku czego wydzielanie glukagonu jest nieprawidłowe.

Kilka hormonów działa przeciwstawnie do insuliny i w związku z tym ich nadmierne wydzielanie jest diabetogenne. Do takich hormonów należą: kortyzol, hormon wzrostu, glukagon oraz adrenalina. Wiele z tych hormonów prowadzi do hiperglikemii przez zwiększanie wytwarzania glukozy w wątrobie lub zmniejszanie insulinooporności. Stany, w których dochodzi do nadmiernego wydzielania tych substancji, mogą być przyczyną wystąpienia jawnej cukrzycy. Leczenie, oprócz zwykłego postępowania jak w cukrzycy, powinno być ukierunkowane na opanowanie podstawowego zaburzenia polegającego na nadmiarze danego hormonu, na przykład przez usunięcie wytwarzającego go guza.

Opisano kilka jednogenowych zaburzeń czynności komórek β , które zbiorczo określa się mianem cukrzycy typu MODY (maturity-onset diabetes of the young). Dziedziczą się one autosomalnie dominująco, typowo ujawniają w okresie niemowlęcym lub dzieciństwie i są przyczyną upośledzenia wydzielania insuliny przy zachowaniu jej względnie prawidłowego działania. Istnieje również kilka chorób uwarunkowanych genetycznie, które prowadzą do nieprawidłowego działania insuliny. Do przykładów należą leprechaizm (zespół Donohue), insulinooporność typu A oraz zespół Rabsona-Mendenhalla.⁸

Obecnie szkolący się lekarze mogą oczekiwać, że w czasie swojej kariery będą leczyć wielu chorych na cukrzycę. Należy podkreślić, jak opisano wyżej, że w dającej się przewidzieć przyszłości liczba chorych na cukrzycę znacznie się zwiększy wraz ze starzeniem się populacji, zwiększaniem się jej różnorodności etnicznej, a także, jeżeli obecne trendy nie zostaną odwrócone, dalszym wzrostem częstości występowania i nasilenia otyłości. Co więcej, w miarę zwiększania się liczby chorych na cukrzycę będzie się zwiększał również arsenał środków farmakologicznych wykorzystywanych do kontroli tej choroby. Te dwa czynniki powodują, że w czasie szkolenia zawodowego należy poświęcić wiele czasu i wysiłków na zrozumienie tego problemu, tak ważnego zarówno w życiu wielu pacjentów, jak i dla całego społeczeństwa. W ciągu następnych dwóch lat czasopisma *Clinical Diabetes* i *Diabetologia po Dyplomie* będą pomagać szkolącym się lekarzom w opanowaniu wiedzy na temat głównych cech tej choroby.

Clinical Diabetes, Vol. 28, No. 1, 2010, p. 42.
Diabetes: Magnitude and Mechanisms.

Piśmiennictwo

- 1 National Diabetes Surveillance System, Centers for Disease Control and Prevention: Data and trends [article online]. Available from http://www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/200909_14.pdf
- 2 Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM, Saydah SH, Williams DE, Geiss LS, Gregg EW: Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. *Diabetes Care* 29:1263–1268, 2006
- 3 Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20:1183–1197, 1997
- 4 Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26:3160–3167, 2003
- 5 Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care* 27:1047–1053, 2004
- 6 King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes, 1995–2025. *Diabetes Care* 21:1414–1431, 1998
- 7 American Diabetes Association: Economic costs of diabetes in the U. S. in 2007. *Diabetes Care* 31:596–615, 2008
- 8 American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus [Position Statement]. *Diabetes Care* 28:S43–S48, 2006
- 9 Abiru N, Kawasaki E, Eguchi K: Current knowledge of Japanese type 1 diabetic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev* 18:357–366, 2002
- 10 Devendra D, Eisenbarth GS: Immunologic endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol* 111: S624–S636, 2003
- 11 Lammi N, Karvonen M, Tuomilehto J: Do microbes have a causal role in type 1 diabetes? *Med Sci Monit* 11:RA63–RA69, 2005
- 12 Helgason T, Jonasson MR: Evidence for a food additive as a cause of ketosis-prone diabetes. *Lancet* 318:716–720, 1981
- 13 Oute V, Knip M, Paronen J, Hamalainen A, Muona P, Vaatainen M, Ilonen J, Simell O, Akerblom HK: Cow's milk formula feeding induces primary immunization to insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. *Diabetes* 48:1389–1394, 1999
- 14 Powers AC: Harrison's Textbook of Internal Medicine. 15th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, p. 2109–2137

- 15 Wannamethee SG, Shaper AG: Weight change and duration of overweight and obesity in the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22:1266–1272, 1999
- 16 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, the DPP Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393–403, 2002
- 17 Polansky KS: Dynamics of insulin secretion in obesity and diabetes. *Int J Obes Rel Metab Dis* 24: S29–S31, 2000
- 18 Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC: Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 52:102–110, 2003
- 19 U. K. Prospective Diabetes Study Group: Overview of 6 years' therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 44:1249–1258, 1995
- 20 Khan SE, Andrikopoulos S, Verchere CB: Islet amyloid: a long recognized but under appreciated pathological feature of type 2 diabetes. *Diabetes* 48:241–253, 1999
- 21 O'Sullivan JB, Mahan CM: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 13: 278–285, 1964
- 22 Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan S: Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 180:903–916, 1999
- 23 Buchanan TA, Xiang AH: Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 115:485–491, 2005
- 24 Damm P, Vestergaard H, Kuhl C, Pedersen O: Impaired insulin-stimulated nonoxidative glucose metabolism in glucose-tolerant women with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 174: 722–729, 1996
- 25 Kim C, Newton KM, Knopp RH: Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25:1862–1868, 2002

Michael J. Fowler, MD, jest profesorem nadzwyczajnym medycyny w Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Vanderbilt Eskinid Diabetes Center w Vanderbilt University Medical Center w Nashville, Tennessee, a także jednym z redaktorów Clinical Diabetes.