

DIETA W CUKRZYCY TYPU 2, JAK RADZĄ SOBIE PACJENCI Z JEJ PRZESTRZEGANIEM I O CZYM NIE MÓWIĄ SWOJEMU LEKARZOWI?

Opracowanie:

dr n. med. Edyta Cichocka

Katedra Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii,

Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Dieta zgodnie z językiem starogreckim *δίαιτα* (diaita) oznacza styl życia, czyli oparty na zasadach dietetyki sposób żywienia człowieka, który dobrany jest pod względem jakości i ilości, dostosowanym do potrzeb organizmu [1]. Na przestrzeni ostatnich lat zmieniło się jednak postrzeganie pojęcia „dieta” i dziś głównie używane jest w stosunku do diet odchudzających i często budzi wiele negatywnych emocji związanych z ograniczeniami.

Zgodnie z zaleceniami Instytutu Żywności i Żywienia prawidłowe odżywianie powinno odbywać się w oparciu o przestrzeganie zasad zawartych w piramidzie zdrowego żywienia [2].

U podstawy piramidy znajdują się zalecenia dotyczące aktywności fizycznej (co najmniej godzinę dziennie), a z produktów żywnościowych warzywa i owoce, które należy spożywać do każdego posiłku i ich ilość powinna wynosić przynajmniej połowę wszystkich, spożywanych w ciągu dnia produktów. Na następnym piętrze znajdują się produkty zbożowe pełnoziarniste, a na kolejnym nabiał. W piramidzie znalazły się również zalecenia dotyczące konieczności ograniczenia spożycia cukrów prostych i soli oraz zastąpienia mięsa, zwłaszcza czerwonego i przetworzonego jajami, nasionami roślin strączkowych i rybami, a także ograniczenie spożycia tłuszczów zwierzęcych i zastąpienie ich orzechami i tłuszczami pochodzenia roślinnego.

Pomimo istniejących zaleceń i zasad zdrowego żywienia we współczesnym świecie nadwaga i otyłość przybierają formę pandemii i dotyczą zarówno osób dorosłych, ale także dzieci i młodzieży. Według danych Instytutu Żywności i Żywienia co piąte dziecko w wieku 10-16 lat ma nadwagę lub otyłość i problem ten dotyczy częściej chłopców [3].

Z międzynarodowych danych z 2018 r. wynika, że nadmierna masa ciała występuje u 29,7% chłopców i 14,3% dziewcząt w wieku 11-15 lat [4].

Główną przyczyną nadwagi i otyłości jest dodatni bilans energetyczny, będący efektem przewlekłego przyjmowania nadmiaru pożywienia i braku aktywności fizycznej.

Jedną z najpoważniejszych konsekwencji nadwagi i otyłości jest rozwój insulinoporności i na jej podłożu cukrzycy typu 2. Już BMI >25 kg/m², czyli nadwaga istotnie zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet [5]. Z kolei otyłość II^o – czyli BMI > 35 kg/m²

zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy aż 93-krotnie u kobiet i 42-krotnie u mężczyzn [6].

W 2019 r. na cukrzycę chorowało na świecie 463 miliony osób, a prognozy przewidują, że w 2030 r. będzie to liczba 578 milionów [7]. W Polsce również obserwuje się stale wzrastającą liczbę chorych na cukrzycę i w 2019 r. wynosiła ona blisko 3 miliony, co stanowiło ponad 9% populacji osób dorosłych [7].

W leczeniu cukrzycy typu 2 kluczową rolę odgrywa zmiana stylu życia, która obejmuje modyfikację dotychczasowej diety, regularną aktywność fizyczną, rzucenie palenia i dążenie do utrzymania należytej masy ciała. W momencie rozpoznania cukrzycy życie pacjenta ulega diametralnej zmianie, pojawia się szereg ograniczeń i nakazów, które pacjent musi przestrzegać do końca życia. I o ile z przyjmowaniem leków przeciwcukrzycowych pacjenci zwykle nie mają większych problemów, o tyle wdrożenie zachowań prozdrowotnych jest związane z licznymi niepowodzeniami, zwłaszcza w cukrzycy trwającej wiele lat [8].

Jak zatem edukować pacjentów w zakresie stosowania odpowiedniej diety? Co powinien wiedzieć pacjent i o co pytać lekarz pacjenta podczas wizyty w gabinecie diabetologicznym?

U około 90% chorych na cukrzycę typu 2 stwierdza się nadwagę lub otyłość, zatem modyfikacja diety powinna polegać przede wszystkim na zaleceniu deficytu energetycznego, by następowała stopniowa redukcja masy ciała – nie większa niż o 1-2% (0,5-1 kg) w ciągu tygodnia, co odpowiada obniżeniu kaloryczności o 500-750 kcal/dobę [9]. Zbyt szybka redukcja masy ciała w krótkim czasie wiąże się z efektem „jo-jo”, czyli powrotem do masy ciała sprzed odchudzania, a czasem nawet wyższej. Efekt „jo-jo” to gwałtowny wzrost masy ciała, który występuje po zakończeniu głodówki, bądź diety redukcyjnej i jest związany z obniżeniem podstawowej przemiany materii i z powrotem do wcześniejszych nawyków żywieniowych. Im większa redukcja masy ciała w krótkim czasie, tym większe ryzyko efektu „jo-jo”. Warto podkreślić, że podstawowa przemiana materii zmniejsza się wraz z wiekiem, co wiąże się również ze zmniejszeniem zapotrzebowania kalorycznego [10]. Zmniejszenie masy ciała o co najmniej 5% poprawia kontrolę glikemii, jednak optymalna redukcja powinna wynosić co najmniej 7% [9], co najlepiej moż-

na osiągnąć stosując diety ze zmniejszoną kalorycznością i różną proporcją makroskładników (białka, tłuszcze, węglowodany).

Zgodnie z zaleceniami PTD w leczeniu dietetycznym cukrzycy typ 2 pacjent powinien otrzymać informacje na temat obliczonej kaloryczności diety i rozdziału kalorii na poszczególne posiłki w ciągu dnia z uwzględnieniem indywidualnych preferencji żywieniowych i kulturowych pacjenta oraz wieku, płci, aktywności fizycznej i statusu ekonomicznego. Zapotrzebowanie kaloryczne zwykle wynosi między 20-40 kcal/kg należnej masy ciała w zależności od trybu życia i rodzaju wykonywanej pracy [11]. Podczas edukacji dietetycznej pacjent powinien zrozumieć, że zmiana, którą wprowadza do swojego życia, jest zmianą na stałe, dlatego unika się określenia „dieta cukrzycowa”, a stosuje raczej przestrzeganie zasad prawidłowego żywienia, a ograniczenia dotyczą żywności przetworzonej i zawierającej węglowodany proste, których źródłem są przede wszystkim słodycze, miód, soki i napoje owocowe. U pacjentów w wieku podeszłym edukacja dietetyczna jest szczególnie trudna ze względu na utrwalone przez lata nawyki żywieniowe.

Jaki powinien być skład diety u pacjenta z cukrzycą?

Udział **węglowodanów** w diecie powinien wynosić ok. 45% całkowitej energii, najlepiej z produktów o niskim indeksie glikemicznym (IG) <55 i dużej zawartości błonnika (25 g/dobę lub 15 g/1000 kcal diety) przyjmowanej w postaci produktów pełnoziarnistych lub warzyw, ewentualnie w postaci suplementów błonnika, bądź w postaci zwiększenia skrobi opornej w diecie. Niższa niż 45% podaż kalorii pochodząca z węglowodanów (25-45%) może być czasowo stosowana u pacjentów o niewielkiej aktywności fizycznej.

Zawartość **tłuszczu** w diecie pacjentów z cukrzycą powinien być podobny jak w diecie osób zdrowych i może wahać się od 25-40% wartości energetycznej. Tłuszcze nasycone nie powinny przekraczać 10%, jednonienasycone do 20%, a wielonienasycone 6-10% wartości energetycznej diety. Ważne by zawartość cholesterolu w diecie nie przekraczała 300 mg/dobę, a w szczególnych przypadkach 200 mg/dobę. By obniżyć frakcję cholesterolu LDL należy zmniejszyć udział tłuszczów nasyconych i wprowadzić żywność zawierającą sterole/stanole roślinne (2-3 g/dobę). Rekomendowane są tłuszcze roślinne z wyjątkiem palmowego i kokosowego.

Zawartość **białka** w diecie powinna być podobna jak w populacji ogólnej i wynosić 15-20% (1-1,5 g/kg masy ciała/dobę). U pacjentów z otyłością dieta redukcyjna może zawierać 20-30% białka. Przy ustalaniu ilości białka w diecie należy uwzględnić schorzenia współistniejące i odpowiednio zmodyfikować jego zawartość.

Suplementacja witamin powinna odbywać się tylko u pacjentów, u których stwierdza się ich niedobory. Spożycie alkoholu nie jest zalecane, zwłaszcza u osób z hipertriglicydemią, niealkoholowym stłuszczeniem wątroby, neuropatią i zapaleniem trzustki w wywiadzie. Poza tym alkohol dostarczając organizmowi sporej ilości kalorii (1 gram czystego alkoholu – 7 kcal) istotnie utrudnia proces redukcji masy ciała, pobudza apetyt i niekorzystnie wpływa na metabolizm. Dopuszczalna ilość alkoholu w przeliczeniu na czysty alkohol etylowy nie powinna być większa niż 20 g/dobę u kobiet i 30 g/dobę u mężczyzn.

Wprowadzanie nowych elementów dotyczących diety budzi u pacjentów z cukrzycą wiele emocji: od pełnego zaangażowania, szczególnie w pierwszych miesiącach czy latach trwania choroby do całkowitej negacji wszelkich zaleceń. Chorzy na cukrzycę typu 2 na różnych etapach choroby sięgają po wiele alternatywnych diet, czy modyfikacji sposobu żywienia, nie zawsze z dobrym skutkiem, czy uzyskaniem pożądanego efektu.

Diety alternatywne kuszą szybką redukcją masy ciała, poprawą samopoczucia i korzystnym wpływem na zdrowie. Niestety ich stosowanie niesie za sobą ryzyko wystąpienia efektu „jo-jo” – im bardziej radykalna dieta, tym krócej pacjent jest w stanie ją stosować, a powrót do wcześniejszych nawyków żywieniowych prowadzi do szybkiego przyrostu masy ciała. W wielu przypadkach są to diety niedoborowe, które mogą zagrażać zdrowiu i życiu człowieka.

Jakie diety alternatywne stosują pacjenci z cukrzycą typu 2?

Diety alternatywne to diety polegające na wykluczeniu lub ograniczeniu wybranych produktów żywnościowych lub grup produktów, rezygnacji z określonych sposobów przygotowywania żywności bądź wprowadzenie modyfikacji proporcji makroskładników [12].

Pacjenci stosują je często bez konsultacji lekarskiej i nie przyznają się do tego podczas wizyty. Poniżej przegląd najczęściej stosowanych diet alternatywnych i zagrożeń wynikających z ich stosowania.

Dieta niskowęglowodanowa (*low-carbohydrate diet*) [13]

W zależności od zmniejszenia ilości węglowodanów, można ją podzielić na:

1. Dietę z bardzo niską zawartością węglowodanów (<10% lub 20-50 g/dobę) – dieta ketogenna
2. Dietę z niską zawartością węglowodanów (<26% lub < 130 g/dobę)
3. Dietę z umiarkowaną zawartością węglowodanów (26-44%)

Ograniczenie zawartości węglowodanów w diecie prowadzi do zmniejszenia stężenia insuliny, hormonu o działaniu anabolicznym, który wpływa na zawartość tkanki tłuszczowej. Warunkuje to skuteczność diet niskowęglowodanowych w redukcji masy ciała, zwłaszcza w pierwszych 6-12 miesiącach. Podczas zmniejszenia zawartości węglowodanów w diecie, ilość pozostałych makroskładników pokarmowych (białka i tłuszczu) wzrasta, a ich spożycie wzmacnia uczucie sytości i zmniejsza ryzyko hipoglikemii. Zmiana proporcji makroskładników wpływa również na opróżnianie żołądka, a tym samym na wydzielanie insuliny. Ostatnie badania wykazały, że dieta niskowęglowodanowa wpływa korzystnie na metabolizm i powoduje spalanie 200-300 kcal więcej w porównaniu z dietą wysokowęglowodanową [14]. Ograniczenie podaży węglowodanów do 20-50 g/dobę indukuje ketogenezę i wzmacnia produkcję ciał ketonowych. Ketoza głodowa charakteryzuje się zwiększeniem stężenia ciał ketonowych w surowicy krwi, ale nie powoduje kwasicy ketonowej. Ciała ketonowe wykorzystywane są przez mózg jako źródło energii, co dodatkowo wzmacnia uczucie sytości. Dieta ketogenna jest dietą niezbilansowaną, ubogą w witaminy (zwłaszcza z grupy B), w składniki mineralne (wapń, magnez, potas) i błonnik. Zwiększone spożycie białka, zwłaszcza w postaci wędlin i mięsa powoduje nadmierną podaż sodu, fosforanów i prowadzi do zwiększenia stężenia cholesterolu LDL i kwasu moczowego w surowicy krwi. Może również sprzyjać rozwojowi nadciśnienia tętniczego.

Odmianą diety niskowęglowodanowej jest dieta paleo, dieta Atkinsa, South Beach czy dieta Kwaśniewskiego.

Dieta bogatobiałkowa (proteinowa)

Dieta bogatobiałkowa zakłada zwiększenie spożycia białka do 30-40% przy jednoczesnym zmniejszeniu spożycia węglowodanów. Jej stosowanie związana jest z występowaniem ketozy w wyniku spalania endogennej tkanki tłuszczowej. Pacjenci uzyskują szybką redukcję masy ciała i z tym związaną poprawę insulinowrażliwości i zmniejszenie stężenia glukozy. Zwiększone spożycie białka poprzez wpływ na układ inkretynowy oraz stymulację uwalniania cholecystokininy (CCK) w jelitach hamuje również opróżnianie żołądka i motorykę przewodu pokarmowego wzmagając uczucie sytości [15-16]. Nadmierna dostępność aminokwasów, które powstają w procesie trawienia białek zwiększa poposiłkową termogenezę, hamuje ośrodek głodu i pobudza ośrodek sytości w podwzgórzu [17]. Zwiększa się również stężenie greliny na czczo – hormonu o działaniu anorektycznym. Nasilenie termogenezы przyspiesza podstawową i całkowitą przemianę materii. Dieta wysokobiałkowa i niskowęglowodanowa promuje również glukoneogenezę wątrobową w celu utrzymania stężenia glukozy w osoczu. Nasiloną glukoneogenezę po spożyciu dużej ilości białka wiąże się z hamowaniem apetytu, po-

dobny wpływ wywierają ciała ketonowe (zwłaszcza beta-hydroksymaślan) działając jako substrat hamujący apetyt [18]. Dieta bogatobiałkowa powoduje również szereg niekorzystnych działań, do których należą: hiperfiltracja kłębuszkowa i zwiększone ryzyko pogorszenia funkcji nerek, a także rozwój nadciśnienia tętniczego, wzrost stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi i progresja zmian miażdżycowych. Zwiększa również ryzyko osteoporozy. Dieta bogatobiałkowa jest dietą niedoborową, a niedobory dotyczą głównie błonnika, witamin z grupy B i A, D, E. W początkowym okresie stosowania diety wysokobiałkowej pacjenci zgłaszają osłabienie, bóle głowy i przewlekłe zmęczenie jako efekt niedoborów energetycznych, gdyż białko nie jest w stanie zapewnić odpowiedniej ilości energii.

Odmianą diety wysokobiałkowej jest dieta Dukana i South Beach.

Dieta bogatotłuszczowa

to dieta ketogenna opisana powyżej.

Z pozostałych diet stosowanych przez pacjentów z cukrzycą typu 2 warto wspomnieć również o diecie IF (*intermittent fasting*) i diecie sirtuinowej (*sirfood diet*).

Dieta IF (*intermittent fasting*)

Dieta IF, czyli przerywana głodówka, to dieta oparta o okresowe stosowanie postu. W zależności od tego, w jaki sposób i jak długie są przerwy w przyjmowaniu pożywienia występują różne warianty tej diety. Dni postne, w które dopuszcza się spożycie 25% dziennego zapotrzebowania na kalorie wprowadza się co drugi dzień, a w pozostałe dni przyjmuje się nielimitowaną liczbę kalorii. Inny wariant dopuszcza dwa dni postu, a w pięć dni spożywa się normalne posiłki. Jeszcze innym sposobem prowadzenia diety IF jest codzienne wydłużanie czasu głodówki, a czas w którym spożywa się posiłki zwykle trwa około 6 godzin.

Dane naukowe dotyczące wpływu diety IF są w dużej mierze ograniczone i pochodzą głównie z badań obserwacyjnych dotyczących postu religijnego (np. podczas Ramadanu) [21]. W badaniach tych wykazano zmniejszenie masy ciała od 3,2% do 8,0% w ciągu 8-12 tygodni [19-20], poprawę w zakresie gospodarki węglowodanowej: zmniejszenie stężenia glukozy i insuliny na czczo, białka C-reaktywnego (CRP), TNF- α , adiponektyny i leptyny. Jedno z badań wykazało, że stosowanie postu podczas Ramadanu u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez 15-21 dni prowadzi do istotnego zmniejszenia HbA_{1c} o około 0,5 punktu [21]. Dowody sugerują, że schematy przerywanego postu nie są szkodliwe, powodują niewielką redukcję masy ciała, nie ma jednak wystarczających danych, aby określić optymalny schemat postu, w tym długość czasu pozostawiania na czczo, liczbę dni na czczo na tydzień, stopień ogranicze-

nia energii konieczny w dni postu oraz zalecenia dotyczące zachowania dietetycznego w dni bez postu.

Dieta sirtuinowa (*sirfood diet*)

Sirtuiny, czyli inaczej białka Sir (*Silent information regulator*) to enzymy, które są odpowiedzialne za reakcje odszczepiania grup acetylowych od różnych klas białek. Są wskaźnikiem stanu energetycznego komórki, ale także chronią komórkę przed stresem metabolicznym. Sirtuiny regulują proces starzenia i same są regulowane przez dietę i stres środowiskowy. Jak wykazano na modelu zwierzęcym sirtuiny promują redukcję tkanki tłuszczowej, przez co powodują obniżenie stężenia glukozy i poprawę insulinowrażliwości [22]. Polifenole zawarte w niektórych produktach żywnościowych regulują aktywność białek Sir, należą do nich: warzywa, owoce i przyprawy. Najsilniejsze aktywatory sirtuin to m.in. papryczka chili, kapary, kakao, kawa, oliwa z oliwek, zielona herbata, jarmuż, lubczyk, daktyl, czerwona cebula, czerwone wino, rukola, soja, truskawki, kurkuma czy orzechy włoskie. W chwili obecnej brak jest jednak danych naukowych, które potwier-

dzałyby długotrwałe efekty diety sirtuinowej.

Podsumowanie

Należy wyraźnie podkreślić, że jedyną polecaną dietą dla chorych z cukrzycą typu 2 jest dieta zbilansowana zdrowego stylu życia, z ograniczeniem węglowodanów prostych. Nie istnieją optymalne diety, które w krótkim czasie spowodowałyby TRWAŁĄ redukcję masy ciała. Zmiana stylu życia winna być długoterminowa, a proporcje makroskładników w diecie powinny być dobrane indywidualnie do potrzeb, preferencji i schorzeń współistniejących każdego pacjenta. Rozmowa na temat diety powinna być elementem każdej wizyty diabetologicznej, warto również dopytywać o stosowanie jakichś szczególnych rodzajów diety i przedstawiać pacjentom rzetelne informacje na temat zagrożeń wynikających z samowolnego sięgania po diety alternatywne.

Bibliografia:

1. <https://pl.wikipedia.org/wiki/Dieta>
2. Piramida Zdrowego Żywienia i Aktywności Fizycznej dla osób dorosłych [online]. Narodowe Centrum Edukacji Żywnościowej
3. <https://ncez.pl/abc-zywienia-/zasady-zdrowego-zywienia/nadwaga-i-otylosc-wsrod-dzieci-i-mlodziezy->
4. Mazur J: Polskie badania populacyjne u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych: HBSC – Health Behaviour in School-age Children – 11,13,15-latki. Konferencja „Czy to już epidemia otyłości w Polsce? Dynamika nadwagi i otyłości w cyklu życia – wyniki polskich badań populacyjnych u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych”, Instytut Matki i Dziecka i Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego, Warszawa; 2018
5. Feldman AL, Griffin SJ, Ahern AL et al. Impact of weight maintenance and loss on diabetes risk and burden: a population-based study in 33,184 participants. *BMC Public Health* 17, 170 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4081-6>
6. Marrero DG: The prevention of type 2 diabetes: an overview. *J Diabetes Sci Technol*. 2009; 3(4):756-60
7. Whiting DR et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diab Res Clin Pract* (2011), doi:10.1016/j.diabres.2011.10.029
8. García-Pérez LE, Alvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2013; 4(2):175-194. doi:10.1007/s13300-013-0034-y
9. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabet* 2019; 8, 1. DOI: 10.5603/DK.2019.0001.
10. National Academy of Sciences, Institute of Medicine, Dietary Reference Intakes Macronutrient Report, 2006
11. Cukrzyca pod redakcją Jacka Sieradzkiego, wydanie 3, 2019
12. Reguła J: Charakterystyka i ocena wybranych diet alternatywnych. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2013; 3, 115-121
13. Oh R, Uppaluri KR. Low Carbohydrate Diet. [Updated 2020 Jan 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537084/>
14. Ebbeling CB, Feldman HA, Klein GL, Wong JMW, Bielak L, Steltz SK, Luoto PK, Wolfe RR, Wong WW, Ludwig DS. Effects of a low carbohydrate diet on energy expenditure during weight loss maintenance: randomized trial. *BMJ*. 2018 Nov 14; 363:k4583
15. Bi S, Moran TH: Actions of CCK in the controls of food intake and body weight: lessons from the CCK-A receptor deficient OLETF rat. *Neuropeptides* 2002, 36:171-181
16. Edholm T, Degerblad M, Gryback P, Hilsted L, Holst JJ, Jacobsson H, Efendic S, Schmidt PT, Hellstrom PM: Differential incretin effects of GIP and GLP-1 on gastric emptying, appetite, and insulin-glucose homeostasis. *Neurogastroenterol Motil* 2010, 22:1191-1200. e1315
17. Bendtsen LQ, Lorenzen JK, Bendtsen NT, Rasmussen C, Astrup A. Effect of dairy proteins on appetite, energy expenditure, body weight, and composition: a Review of the evidence from controlled clinical trials. *Adv. Nutr.* 2013; 4:418-438
18. Veldhorst MA, Westerterp KR, Westerterp-Plantenga MS: Gluconeogenesis and protein-induced satiety. *Br J Nutr* 2012, 107:595-600
19. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA. 2013. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. *Obesity* 21:1370-79
20. Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun DH, et al. 2007. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic. Biol. Med.* 42:665-74
21. Patterson RE & Sears DD (2017). Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annual Review of Nutrition*, 37(1), 371-393. doi:10.1146/annurev-nutr-071816-064634
22. Dai H, Sinclair DA, Ellis JL, Steegborn C: Sirtuin activators and inhibitors: Promises, achievements, and challenges. *Pharmacol Ther*. 2018 Aug; 188:140-154. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.03.004