

23. Diabetes mellitus – type 2

Forfattere

Claes-Göran Östenson, professor, *Kliniken för endokrinologi, metabolism och diabetes, Karolinska Universitetssjukhuset i Solna, Stockholm*

Kåre Birkeland, professor, *Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo og avdelingsoverlege, Avdeling for klinisk endokrinologi, Aker universitetssykehus, Oslo*

Jan Henriksson, professor, *Institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska Institutet, Stockholm*

Sammendrag

Type 2-diabetes utgjør 80–90 prosent av all diabetes og er en kronisk tilstand som kjennetegnes ved hyperglykemi og andre metabolske forstyrrelser. Grunnleggende i behandlingen er tiltak som reduserer insulinresistensen, hovedsakelig økt fysisk aktivitet, vektreduksjon ved overvekt samt røykeavvenning. Dersom ikke disse tiltakene er tilstrekkelige for å få kontroll med tilstanden, finnes det en rekke forskjellige legemidler i tablettform, og også insulin. Generelt kan vi fastslå at fysisk inaktivitet er en betydelig risikofaktor for type 2-diabetes fordi det fører til redusert insulinfølsomhet, og det er i flere studier påvist at utviklingen av type 2-diabetes kan forebygges ved fysisk trening i kombinasjon med kostholdsveiledning. Regelmessig fysisk trening ved type 2-diabetes har positiv virkning både på insulinfølsomheten og på andre risikofaktorer for hjerte-karsykdom, for eksempel blodfettprofil og blodtrykk. Dette er av stor betydning ettersom risikoen for å utvikle hjerte-karsykdom er tre til fire ganger økt ved diabetes. I flere studier rapporteres det også om bedre sukkerkontroll. Det anbefales daglig middels intensiv fysisk aktivitet i minst 30 minutter, for eksempel en rask spasertur, sykling eller lignende, tilpasset personens allmenne fysiske form og levevaner. Ytterligere helseeffekt kan oppnås ved å kombinere dette med noe mer intensiv trening 2–3 ganger per uke, for eksempel mosjonsgymnastikk, tennis, svømming, skiløping eller lignende, avhengig av interesse.

Definisjon

Type 2-diabetes er en kronisk sykdom som kjennetegnes ved hyperglykemi (økt eller unormalt høyt blodsukkerinnhold) og andre metabolske forstyrrelser, blant annet når det gjelder lipidomsetning og hemostase. Sykdommen ble tidligere kalt aldersdiabetes eller ikke-insulinavhengig diabetes, men disse betegnelsene bør ikke brukes lenger.

Utbredelse

Type 2-diabetes utgjør 80-90 prosent av all diabetes. Den samlede prevalensen i de nordiske landene er 4–5 prosent av befolkningen over 20 år, men stiger kraftig etter 50–60-årsalderen. Blant personer over 70 år er omtrent 20 prosent rammet. De siste årene har diabetes blitt påvist hos barn som er genetisk disponert og samtidig har andre risikofaktorer, for eksempel overvekt og fysisk inaktivitet. På verdensbasis øker utbredelsen av type 2-diabetes kraftig, hovedsakelig i India, Midtøsten, USA og deler av Latin-Amerika. Den reelle prevalensen er ofte ukjent ettersom diabetes kan utvikle seg relativt langsomt og først blir oppdaget for eksempel ved en helsekontroll. Det er anslått at antallet personer med type 2-diabetes som ennå ikke er diagnostisert, utgjør minst halvparten av eller like mange som de som allerede har fått påvist sykdommen. Hos en liten andel (ca. 5 prosent) av pasientene som tidligere ble regnet som type 2 diabetes er den genetiske årsaken nå kjent. Disse har forskjellige former for mutasjoner i transkripsjonsfaktorer eller glukokinase (MODY eller Maturity Onset Diabetes of the Young), som arves autosomt dominant og fører oftest til diabetes i ung alder (må imidlertid ikke forveksles med type 2-diabetes hos barn med risikofaktorer som nevnt ovenfor).

Årsak

Hyperglykemi ved type 2-diabetes utvikles som regel på grunn av utilstrekkelig insulinutskillelse og nedsatt insulinfølsomhet (insulinresistens). Insulinresistens forekommer, i hvert fall ved uttalt diabetes, både i leveren og i ekstrahepatisk (utenfor leveren) vev, hovedsakelig i skjelettmuskulaturen (1, 2). Dette fører til både patologisk økt glukoseproduksjon fra leveren og til redusert glukoseopptak i musklene. Insulinresistens alene kan imidlertid ikke føre til hyperglykemi/diabetes, med mindre det også forekommer en unormal utskillelse av insulin fra betacellene i de langerhanske øyer. Type 2-diabetes utvikles hos genetisk disponerte individer via en fase med nedsatt glukosetoleranse. Arveligheten anses å være polygen, men hvilke gener som gir unormal insulinutskillelse og/eller insulinfølsomhet er ennå ikke fullstendig utredet. Blant de kjente kandidatgener som medfører økt risiko for type 2-diabetes, virker det som de fleste har større betydning for insulinutskillelsen enn for insulinresistensen (3–7).

Risikofaktorer

De fleste levevaner som er kjent for å øke risikoen for type 2-diabetes, reduserer insulinfølsomheten (8–14). Blant disse finner vi overvekt, fysisk inaktivitet og røyking. Det er også dokumentert at et fettriikt og fiberfattig kosthold samt psykososialt stress, uavhengig av kroppsvekt, fører til økt risiko for å utvikle type 2-diabetes (10).

Patofysiologiske mekanismer

De molekylære mekanismene som ligger til grunn for unormal insulinutskillelse og insulinresistens, er ennå ikke fullstendig klarlagt. Utskillelsen av insulin er redusert, hovedsakelig gjelder dette den glukosestimulerte insulinfrigjøring, men også til en viss grad insulinutskillelsen etter stimulering med andre agens, for eksempel visse aminosyrer. Betacellesvikten er sannsynligvis primær, men enkelte studier har antydnet muligheten for at svikten oppstår som følge av «utmattelse» (høye utskillelseskrav ved samtidig insulinresistens). Også toksisk effekt av hyperglykemi (glukotoksisitet) og dyslipidemi (lipotoksisitet) kan forverre betacellefunksjonen og insulinfølsomheten; disse toksiske effektene kan imidlertid i stor grad motvirkes av god metabolsk kontroll.

Symptomer og prognose

Type 2-diabetes utvikler seg langsomt og med få symptomer hos de fleste personer. Diagnosen kan stilles ved helsekontroll eller ved symptomer på grunn av høye glukosenivåer ved for eksempel alvorlige infeksjoner eller andre samtidige sykdommer. Vanlige virkninger er økt urinutskillelse og økt tørste, men sjelden vesentlig vektreduksjon. Andre symptomer som bør lede tankene hen på type 2-diabetes, er hud- og urinveisinfeksjoner, polyneuropati (sykdom i perifere nerver), impotens og hjerte-karsykdom. Ved type 2-diabetes er det, som ved andre former for diabetes, risiko for å utvikle senkomplikasjoner i blant annet øyne, nerver, nyrer samt i hjerte- og karsystemet. Risikoen for hjerteinfarkt eller hjerneslag er økt 3–4 ganger, og ofte oppdages type 2-diabetes hos personer med akutt kardiovaskulær sykdom.

Diagnostikk

Diabetes defineres ved fastende plasmaglukose større enn eller lik 7,0 mmol per liter, eller symptomer på diabetes og stikkprøve av plasmaglukose over 11,0 mmol per liter, eller plasmaglukose over 11,0 mmol per liter to timer etter inntak av 75 g glukose (oral glukosetoleransetest).

Behandling

Grunnleggende i behandlingen er tiltak som reduserer insulinresistensen, hovedsakelig økt fysisk aktivitet (8,9 12–20) samt et fiberrikt kosthold som inneholder høyst 30–35% prosent fett (hovedsakelig en- og flerumettet) og 50–60 prosent komplekse karbohydrater. Eventuell røyking bør opphøre. Dersom ikke disse tiltakene er tilstrekkelige for å få kontroll med sykdommen, finnes det en rekke forskjellige orale legemidler og insulin (21).

Metformin er førstehåndsmiddel og virker hovedsakelig ved å redusere leverens glukoseproduksjon, mens sulfonyleurea eller glinider stimulerer insulinutskillelsen. Glitazoner (tiazolidindioner) kan brukes i kombinasjon med metformin eller insulinstimulerende midler for å øke insulinfølsomheten, hovedsakelig i musklene. Nyere legemidler er analoger til tarmhormonet GLP-1 (glukagonlignende peptid-1), for eksempel exenatid, eller enzymhemmere som øker det endogene nivået av GLP-1, for eksempel sitagliptin. Disse midlene reduserer plasmaglukosenivået, blant annet ved å øke den endogene insulinutskillelsen og hemme glukagonutskillelsen. Akarbose hemmer nedbrytingen av disakkarider i tarmen. Type 2-diabetes er imidlertid en progredierende sykdom, og etter 5–10 års behandling fungerer ikke lenger disse perorale midlene for en stor del av personene. Det kan da være nødvendig med insulinbehandling for å opprettholde blodsukkerkontrollen. Insulinbehandlingen gis i dag som regel i kombinasjon med for eksempel metformin. Primær insulinbehandling kan være påkrevd dersom personen med type 2-diabetes debuterer med høye blodglukosenivåer. Personen kan i mange tilfeller likevel gå over til peroral terapi på et senere tidspunkt.

Effekter av fysisk aktivitet

Effekter av hardt arbeid

Hos friske personer fører fysisk arbeid normalt ikke til at blodsukkerkonsentrasjonen forandres, selv om maksimalt arbeid kan gi økte blodsukkernivåer. Dette gjelder også generelt for personer med type 2-diabetes med bare diettbehandling, og det er uvanlig at fysisk arbeid fører til hypoglykemi hos denne gruppen. Disse personene trenger derfor vanligvis ikke å tenke på å spise ekstra i forbindelse med en arbeidsøkt, forutsatt at det fysiske arbeidet ikke er svært hardt eller langvarig (for eksempel et maratonløp) (22). Hos personer med type 2-diabetes som behandles med insulin, sulfonyleureapreparater eller glinider, fører imidlertid ofte middels hardt til hardt arbeid til at blodsukkerinnholdet synker mens arbeidet pågår, en forandring som kan vedvare i inntil et halvt døgn etter at arbeidet er avsluttet. På den andre siden kan det som en konsekvens av svært hardt arbeid oppstå hyperglykemi på grunn av økte plasmanivåer av hormoner som stimulerer leverens glukoseproduksjon samtidig som skjelettmuskulaturens sukkeropptak avtar når arbeidet avsluttes (23, 24).

Effekter av regelmessig trening

Regelmessig fysisk trening hos personer med type 2-diabetes fører til at vevets følsomhet for insulin øker, også i hvile. Økt insulinfølsomhet ved trening forekommer også hos mennesker som ikke har diabetes, men har spesielt stor betydning for personer med type 2-diabetes og andre grupper med redusert insulinfølsomhet (12, 13, 15–20, 25). Generelt kan vi si at fysisk inaktivitet er en risikofaktor for type 2-diabetes, fordi det fører til redusert insulinfølsomhet, og det er i flere studier påvist at utvikling av type 2-diabetes kan forebygges ved fysisk trening.

Et interessant funn er at det er et omvendt forhold mellom daglig energiforbruk og risikoen for å utvikle type 2-diabetes (10). Ettersom type 2-diabetes gir 3–4 ganger høyere risiko for hjerteinfarkt og slag, er det også av betydning at fysisk trening i denne gruppen påvirker risikofaktorene for hjertesykdom, både gjennom den økte insulinfølsomheten og ved å føre til bedre blodfettprofil og redusert blodtrykk (16–19, 22, 26). Et interessant spørsmål er også om blodsukkerkontrollen påvirkes av fysisk trening hos personer med type 2-diabetes, ettersom god blodsukkerkontroll reduserer de alvorlige seinkomplikasjonene ved diabetes. På dette området var forskningsdataene lenge negative, men nyere studier har vist at bedre blodsukkerkontroll kan oppnås gjennom fysisk trening, særlig i yngre aldersgrupper (27). Nylig ble det offentliggjort en undersøkelse der personer med type 2-diabetes (39–70 år) som ikke fikk insulinbehandling, ble tilfeldig plukket ut til utholdenhetstrening, styrketrening, kombinert trening eller til en kontrollgruppe uten trening i 6 måneder. Denne undersøkelsen viste bedre blodsukkerkontroll, målt som glykosylert hemoglobin (HbA_{1C}), i alle treningsgrupper. Forsøksgruppen der kondisjons- og styrketrening ble kombinert ga det signifikant beste resultatet (28). I en randomisert studie ble det påvist at behandling ved hjelp av endring i fysisk aktivitet og kosthold, gav like stor reduksjon i HbA_{1C} hos en gruppe tablettbehandlede personer med type 2-diabetes med dårlig blodsukkerkontroll, som insulinbehandling (29).

Indikasjoner

Primærforebygging

I flere randomiserte, prospektive studier og epidemiologiske observasjonsstudier er det dokumentert god primærforebyggende effekt av fysisk aktivitet for personer med nedsatt glukosetoleranse (11–14, 30–33). I enkelte av disse studiene er regelmessig mosjon kombinert med vektreduksjon (ca. 5 %) (30, 31), mens det i andre store prospektive studier er påvist diabetesforebyggende effekt av fysisk aktivitet som eneste virkemiddel (32–34). Som eksempel på det sistnevnte kan vi nevne den kinesiske undersøkelsen i byen Da Qing (32), der 577 personer med nedsatt glukosetoleranse ble inndelt i fire grupper, deriblant en gruppe med fysisk trening som den eneste formen for behandling. Etter 6 år hadde 68 prosent av personene

i den ubehandlede kontrollgruppen utviklet type 2-diabetes, sammenlignet med bare 41 prosent i mosjonsgruppen.

Sekundærforebygging

Regelmessig fysisk aktivitet er en viktig del av behandlingen av type 2-diabetes (12, 13, 16–20, 34). Ved å bidra til god metabolsk kontroll (se ovenfor) er det sannsynlig at også utviklingen av seinkomplikasjoner ved diabetes kan reduseres.

Anbefaling

Det anbefales middels intensiv fysisk aktivitet, minst 30 minutters daglig rask gange, sykling eller lignende, tilpasset personens allmenne fysiske form og levevaner. Det er viktig å inkludere oppvarming og nedvarming med lavere intensitetsnivå. Ytterligere helseeffekt kan oppnås ved å kombinere dette med noe mer intensiv trening 2-3 ganger per uke, for eksempel mosjingsgymnastikk, tennis, svømming eller skiløping.

Fysisk aktivitet som er ment å gi vektreduksjon, må kombineres med redusert kaloriinntak. Hypoglykemi forekommer sjelden i forbindelse med mosjon, og derfor er ekstra inntak av karbohydrater sjelden nødvendig. Personer som får insulinbehandling eller tar insulinstimulerende perorale midler, kan imidlertid få hypoglykemi, særlig dersom de ikke har uttalt insulinresistens (hypoglykemi i forbindelse med fysisk arbeid er behandlet under overskriften «Effekter av hardt arbeid» i dette kapitlet samt i kapitlet om type 1-diabetes).

Virkningsmekanismer

Selv om det er uvanlig at fysisk arbeid fører til hypoglykemi hos personer med type 2-diabetes, forandres blodsukkerkonsentrasjonen oftere i forbindelse med arbeid hos personer med type 2-diabetes enn hos personer som ikke har diabetes. Dette henger sammen med at sukkeropptaket til skjelettmuskulaturen øker kraftig ved arbeid på grunn av en ikke-insulinavhengig økning i mengden sukker som slipper gjennom til muskelcellen. Hos friske personer uten diabetes kompenseres skjelettmuskulaturens økte sukkeropptak ved arbeid med økt glukoseutskillelse fra leveren på grunn av at hormonet glukagon øker som følge av arbeidet, mens insulininnholdet synker. Hos personer med type 2-diabetes hender det at denne kompensasjonen er utilstrekkelig og fører til nedsatt blodsukkerverdi, muligens på grunn av at insulininnholdet i blodet ofte er høyere hos disse personene. Dette kan gi utilstrekkelig glukoseutskillelse fra leveren (23, 24). Den økte blodsukkerkonsentrasjonen som kan ses hos personer med type 2-diabetes etter en hard arbeidsøkt, antas å skyldes et vedvarende høyt plasmanivå av såkalte motregulerende hormoner etter arbeidet (24).

Den økte insulinfølsomheten ved regelmessig trening kommer av forandringer

på forskjellige nivåer, blant annet endret kroppssammensetning med mindre fett og mer muskler og celleforandringer i skjelettmuskulaturen, som økt innhold av glukosetransportproteiner og glykogensyntase (13,25).

Tabell 23.1. *Generelle anbefalinger for fysisk aktivitet ved diabetes mellitus type 2 (35).*

Treningsform	Eksempel på aktiviteter	Frekvens	Intensitet	Variighet
Basisaktivitet	Gange, gå i trapper, hagearbeid. Det er dessuten ønskelig å øke stående/gående tid på arbeid og i hjemmet	Hver dag	Snakketempo, 30-50% av maksimalt oksygenopptak, 12-13 på Borgskalaen	> 30 min
Kondisjonstrening	Stavgang, jogging, sykling, langrenn, skøyte løp, mosjons-gymnastikk/aerobics/dans, ballidrett, roing	3-5 dager/uke	Andpusten. Starte lett, øke tempoet gradvis til 40-70% av maksimalt oksygenopptak, 13-16 på Borgskalaen*	20-60 min
Styrketrening	Trening med kroppen som motstand, strikk, vekter, vektmaskin	2-3 dager/uke	Til eller nær muskulær utmatelse for hver øvelse**	8-10 øvelser med 12-13 repetisjoner i hver øvelse

*Det kan være nødvendig å senke belastningen ved uttalte netthinne-, nyre- og hjerte-karkomplikasjoner samt autonom dysfunksjon

**Byttes till lettere øvelser ved uttalte netthinne-, nyre- og hjerte-karkomplikasjoner

Anbefalingene må tilpasses den enkeltes allmenne fysiske form, levevaner og eventuelle forekomst av diabeteskomplikasjoner eller andre sykdommer. Når det gjelder forholdsregler, se avsnittene om funksjonstester og kontraindikasjoner. Kort oppsummert bør kondisjonstreningen bestå av minst 150 minutter middels intensiv aerob aktivitet (60-70 % av maksimal hjertefrekvens, det vil si lett til litt anstrengende) per uke og/eller minst 90 minutter kraftig intensiv aerob fysisk aktivitet (mer enn 70 % av maksimal hjertefrekvens, det vil si litt anstrengende til anstrengende) per uke. Dette bør fordeles på minst 3 dager per uke og med høyst to påfølgende dager uten fysisk aktivitet. Om man velger å drive styrketrening anbefales 2-3 økter per uke, øktene bør være lettere enn oppgitt i tabellen dersom personen har hjerte-karsymptomer hjerte-karsymptomer og for eksempel 12-15 repetisjoner i hver øvelse i stedet for tabellens 8-12. Ved øyesymptomer bør det brukes enda lettere vekter og for eksempel 15-20 repetisjoner av hver øvelse. For å unngå blodtrykksøkning skal løftene foretas under utånding, og personen skal slappe av under innånding. Ved kondisjons- og styrketrening bør hver økt innledes og avsluttes med oppvarmings- og nedvarmingsperioder på ca. 5-10 minutter hver, inkludert forsiktig tøying av stramme muskler og bløtdeler.

Funksjonstester/behov for helsekontroll

I enkelte tilfeller, særlige hos eldre eller ved langvarig diabetes, er det hensiktsmessig å foreta arbeidstester eller andre undersøkelser for å kunne vurdere kardial status. Dessuten bør det vurderes om personen har perifer nevropati, redusert følelsessans, sviktende leddfunksjon, alvorlige øyekomplikasjoner (proliferativ retinopati) samt nyresykdom. Sistnevnte skal undersøkes fordi økt blodtrykk ved aktivitet eventuelt kan forverre øyeproblemer og nyresykdommens utvikling. Til slutt bør føttene undersøkes med hensyn til følelse, skjevbelastning, trykkmerker og harde partier samt eventuell forekomst av sår.

Interaksjoner med legemiddelbehandling

Fysisk aktivitet øker både insulinfølsomheten og det insulinuavhengige glukoseopptaket i musklene og forsterker dermed insulineffekten. Dette kan ha praktisk betydning for personer som behandles med insulin eller insulinstimulerende perorale midler.

Kontraindikasjoner

Relative

Vis forsiktighet ved samtidig hjertesykdom. Ved perifer nevropati er det risiko for skader på føtter og ledd. Ved øyekomplikasjoner (proliferativ retinopati) er det risiko for forverret øyestatus (sjelden). Ved autonom nevropati kan altfor intensiv fysisk aktivitet være forbundet med risiko (hypotensjon og mangel på tidlige varselsignaler ved hjerteiskemi). Ved nyresykdom kan høyt blodtrykk (>180-200 mm Hg systolisk) forverre utviklingen av nyreskaden.

Referanser

1. Boden G. Pathogenesis of type 2 diabetes. Insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin NorthAm* 2001;30:801-15.
2. Gerich JE. Is insulin resistance the principal cause of type 2 diabetes? *Diabetes Obes Metab* 1999;1:257-63.
3. Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, Burtt NP, de Bakker PI, Chen H, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007;316:1331-6.
4. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y, Duren WL, et al. A genomewide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007;316:1341-5.
5. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007;445:881-5.
6. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* 2007;316:1336-41.
7. Steinthorsdottir V, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Jonsdottir T, Walters GB, et al. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2007;39:770-5.
8. Sheard NF. Moderate changes in weight and physical activity can prevent or delay the development of type 2 diabetes mellitus in susceptible individuals. *Nutr Rev* 2003;61:76-9.
9. Ryan AS. Insulin resistance with aging. Effects of diet and exercise. *Sports Med* 2000;30:327-46.
10. Perry IJ. Healthy diet and lifestyle clustering and glucose intolerance. *Proc Nutr Soc* 2002;61:543-51.
11. Kriska AM, Blair SN, Pereira MA. The potential role of physical activity in the prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus. The epidemiological evidence. *Exerc Sport Sci Rev* 1994;22:121-43.
12. Ivy JL, Zderic TW, Fogt DL. Prevention and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Exerc Sport Sci Rev* 1999;27:1-35.
13. Ivy JL. Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med* 1997;24:321-36.
14. Helmrich SP, Ragland DR, Paffenbarger Jr RS. Prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus with physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:824-30.
15. Young JC. Exercise prescription for individuals with metabolic disorders. Practical considerations. *Sports Med* 1995;19:43-54.

16. Wallberg-Henriksson H, Rincon J, Zierath JR. Exercise in the management of noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med* 1998;25:25-35.
17. Tudor-Locke CE, Bell RC, Meyers AM. Revisiting the role of physical activity and exercise in the treatment of type 2 diabetes. *Can J Appl Physiol* 2000;25:466-92.
18. Hamdy O, Goodyear LJ, Horton ES. Diet and exercise in type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:883-907.
19. Eriksson JG. Exercise and the treatment of type 2 diabetes mellitus. An update. *Sports Med* 1999;27:381-91.
20. Creviston T, Quinn L. Exercise and physical activity in the treatment of type 2 diabetes. *Nurs Clin North Am* 2001;36:243-71.
21. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1963-72.
22. Peirce NS. Diabetes and exercise. *Br J Sports Med* 1999;33:161-72, quiz 172-3, 222.
23. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26: 1902-12.
24. Kelley DE, Goodpaster BH. Effects of exercise on glucose homeostasis in Type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(6 Suppl):S495-501, discussion S528-9.
25. Borghouts LB, Keizer HA. Exercise and insulin sensitivity. A review. *Int J Sports Med* 2000;21:1-12.
26. Rigla M, Sanchez-Quesada JL, Ordonez-Llanos J, Prat T, Caixas A, Jorba O, et al. Effect of physical exercise on lipoprotein(a) and low-density lipoprotein modifications in type 1 and type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2000;49:640-7.
27. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286:1218-27.
28. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:357-69.
29. Aas AM, Bergstad I, Thorsby PM, Johannesen O, Solberg M, Birke-land KI. An intensified lifestyle intervention programme may be superior to insulin treatment in poorly controlled type 2 diabetic patients on oral hypoglycaemic agents. Results of a feasibility study. *Diabet Med* 2005;22:316-22.
30. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduc-

- tion in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New Engl J Med* 2002;346:393-403.
31. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–50.
 32. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
 33. Eriksson K-F, Lindgärde F. Prevention of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. *Diabetologia* 1991;34:891-8.
 34. Östenson C-G, Båvenholm P, Efendic S. Motion effektivt vapen i kampen mot typ 2- diabetes. *Läkartidningen* 2004;101:4011-5.
 35. Standards of medical care in diabetes 2007. *Diabetes Care* 2007;30(suppl 1):S4-41