

24. Diabetes mellitus – typ 2-diabetes

Författare

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

Kåre Birkeland, professor, avdelningen för klinisk endokrinologi, Aker universitetssjukhus och Medicinska fakulteten, Universitetet i Oslo

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

Sammanfattning

Typ 2-diabetes utgör 80–90 procent av all diabetes och är en kronisk sjukdom som karakteriseras av hyperglykemi och andra metabola rubbningar. Grundläggande i behandlingen är åtgärder som minskar insulinresistensen, främst ökad fysisk aktivitet, viktminskning vid övervikt samt stopp av tobaksbruk. Om inte dessa livsstilsåtgärder är tillräckliga för god kontroll av sjukdomen, finns en rad olika läkemedel i tablettform samt insulin.

Allmänt kan konstateras att fysisk inaktivitet, genom att leda till en sänkt insulinkänslighet, är en betydande riskfaktor för typ 2-diabetes, och det har i flera undersökningar visats att utvecklingen av typ 2-diabetes kan hindras genom fysisk träning i kombination med kostråd. Regelbunden fysisk träning vid typ 2-diabetes påverkar positivt såväl insulinkänsligheten som andra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom, exempelvis blodfettprofil och blodtryck. Detta är av stor betydelse eftersom risken för att utveckla hjärt-kärlsjukdom är tre- till fyrfaldigt ökad vid diabetesjukdom. En förbättrad sockerkontroll finns också rapporterad från flera undersökningar. Medelintensiv fysisk aktivitet dagligen i minst 30 minuter, såsom raska promenader, cykling eller motsvarande, rekommenderas anpassat till patientens allmänna fysiska kondition och livsstil. Ytterligare hälsoeffekter kan uppnås om detta kombineras med något intensivare träning 2–3 gånger per vecka, exempelvis motionsgymnastik, tennis, simning, skidåkning eller liknande beroende på intresse.

Definition

Typ 2-diabetes är en kronisk sjukdom som karakteriseras av hyperglykemi (stegrad eller onormalt hög blodsockerhalt) och andra metabola rubbningar, bland annat avseende lipidomsättning och hemostas. Sjukdomen kallades tidigare för åldersdiabetes eller icke-insulinberoende diabetes, men dessa benämningar bör inte längre användas.

Förekomst

Typ 2-diabetes utgör 80–90 procent av all diabetes. Den totala prevalensen i nordiska länder är 4–5 procent av befolkningen över 20 år, men stiger kraftigt efter 50–60-årsåldern. Bland personer över 70 år är ungefär 20 procent drabbade. Under senare år har sjukdomen påvisats hos barn som är genetiskt predisponerade och samtidigt har andra riskfaktorer, till exempel övervikt och fysisk inaktivitet. Globalt ökar förekomsten av typ 2-diabetes starkt, främst i Indien, Mellersta Östern, Kina, USA och delar av Latinamerika. Den verkliga prevalensen är ofta okänd, då sjukdomen kan utvecklas relativt smygande och upptäcks först vid exempelvis en hälsokontroll. Det har beräknats att antalet ännu inte diagnostiserade patienter med typ 2-diabetes utgör minst hälften eller till och med lika många som antalet redan kända patienter. Hos en mindre del, cirka 5 procent, av patienter som tidigare räknades till typ 2-diabetes har den genetiska bakgrunden klarlagts. Dessa har olika former av mutationer i transkriptionsfaktorer eller glukokinas (MODY eller Maturity Onset Diabetes of the Young), vilka ärvs autosomalt dominant, och leder till diabetes i unga år (ska dock skiljas från typ 2-diabetes hos barn med riskfaktorer som nämnts ovan).

Orsak

Hyperglykemin vid typ 2-diabetes utvecklas oftast på basen av otillräcklig insulinsekretion och nedsatt insulinkänslighet (insulinresistens). Insulinresistens föreligger, åtminstone vid uttalad sjukdom, både i levern och i extrahepatiska (utanför levern) vävnader, främst i skelettmuskulaturen (1, 2). Detta leder till såväl patologiskt ökad glukosproduktion från levern som minskat glukosupptag i musklerna. Insulinresistens kan dock inte ensamt leda till hyperglykemi/diabetes, utan en samtidig defekt sekretion av insulin från betacellerna i Langerhans cellöar krävs också. Typ 2-diabetes utvecklas hos genetiskt predisponerade individer via ett stadium av nedsatt glukostolerans. Ärftligheten anses vara polygen, men vilka gener som ansvarar för defekter i insulinsekretion och/eller insulinkänslighet är ännu ofullständigt klarlagt. Av de kända kandidatgener som är associerade till ökad risk för typ 2-diabetes tycks de flesta ha större betydelse för insulinsekretionen än för insulinresistensen (3–7).

Risikfaktorer

De flesta livsstilsfaktorer som är kända för att öka risken för typ 2-diabetes minskar insulin känsligheten (8–14). Hit hör övervikt, fysisk inaktivitet och tobaksbruk. Det finns även belägg för att fettrik och fiberfattig kost, liksom psykosocial stress, oberoende av kroppsvikt, leder till ökad risk för att utveckla typ 2-diabetes (10).

Patofysiologiska mekanismer

De molekylära mekanismerna bakom defekt insulinsekretion och insulinresistens är ännu oklara. Insulinfrisättningen är nedsatt främst vid stimulering med glukos, men även vid stimulering med andra agens, exempelvis vissa aminosyror. Betacellsdefekten är sannolikt primär, men vissa studier har visat på möjligheten att defekten uppstår till följd av ”utmattning” (höga sekretionskrav vid samtidig insulinresistens). Även toxisk effekt av hyperglykemi (glukotoxicitet) och dyslipidemi (lipotoxicitet) kan försämra betacellsfunktionen liksom insulin känsligheten; dessa toxiska effekter kan dock till stor del reverseras av god metabol kontroll.

Symtom och prognos

Hos de flesta patienter med typ 2-diabetes utvecklas sjukdomen smygande och symtomfattigt. Diagnosen kan ställas vid hälsokontroll eller då sjukdomen blir mer symtomrik på grund av högre blodglukosnivåer vid exempelvis svår infektion eller annan samtidig sjukdom. Man kan då se ökade urinnängder och ökad törst men sällan väsentlig viktnedgång. Andra symtom som bör leda tanken till typ 2-diabetes är hud- och urinvägsinfektioner, polyneuropati (sjukdom i perifera nerver), impotens och hjärt-kärlsjukdom. Vid typ 2-diabetes finns, som vid annan diabetes, risk för utveckling av senkomplikationer i bland annat ögon, nerver, njurar samt kardiovaskulärt. Risken för hjärtinfarkt eller stroke är ökad 3–4 gånger, och inte sällan upptäcks typ 2-diabetes hos patienter med akut kardiovaskulär sjukdom.

Diagnostik

Diabetes definieras av fasteplasmaglukos 7,0 mmol per liter eller högre, eller symtom på diabetes och slumpmässigt taget plasmaglukos över 11,0 mmol per liter, eller plasmaglukos över 11,0 mmol per liter två timmar efter intag av 75 g glukos (oralt glukostoleranstest).

Behandling

Grundläggande i behandlingen är åtgärder som minskar insulinresistensen, främst ökad fysisk aktivitet (8, 9, 12–20) samt en fiberrik kost som innehåller högst 30 procent fett (främst enkel- och fleromättat) och 50–60 procent komplexa kolhydrater. Eventuellt tobaksbruk bör stoppas. Om inte dessa livsstilsåtgärder är tillräckliga för god kontroll av sjukdomen, finns en rad olika typer av orala läkemedel och insulin (21).

Metformin är förstahandsmedel och har huvudsakligen sin effekt genom att minska leverns glukosproduktion, medan sulfonylurea eller glinitider används för att stimulera insulinsekretionen. Glitazoner (thiazolidinedioner) kan användas i kombination med antingen metformin eller insulinstimulerande medel för att öka insulinkänsligheten i främst muskel. Nyare läkemedel är analoger till tarmhormonet GLP-1 (glukagonlik peptid-1), till exempel exenatide, eller enzymhämmare som ökar den endogena nivån av GLP-1, till exempel sitagliptin. Dessa medel förbättrar plasmaglukosnivån bland annat genom att öka den endogena insulinsekretionen och hämma glukagonsekretionen. Akarbos hämmar nedbrytningen av disackarider i tarmen. Typ 2-diabetes är emellertid en progredierande sjukdom och efter 5–10 års behandling sviktar en stor majoritet av patienterna på dessa perorala medel. Insulinbehandling kan då krävas för att erhålla acceptabel kontroll, särskilt om viktminskning förekommer. Insulinbehandlingen ges i dag oftast i kombination med exempelvis metformin. Primär insulinbehandling kan vara nödvändig om patienten med typ 2-diabetes debuterar med höga blodglukosnivåer. Senare övergång till peroral terapi kan dock ske i många fall.

Effekter av fysisk aktivitet

Effekt av akut arbete

Hos friska individer leder fysiskt arbete normalt inte till att blodsockerkoncentrationen förändras, även om maximalt arbete kan leda till ökade blodsockernivåer. Detta gäller också generellt för typ 2-diabetiker med enbart dietbehandling, och det är ovanligt att fysiskt arbete leder till hypoglykemi hos denna patientgrupp. Dessa individer behöver därför normalt inte tänka på att äta extra i samband med ett arbetspass, förutsatt att det fysiska arbetet inte är mycket hårt eller långvarigt (exempelvis maratonlopp) (22). Hos personer med typ 2-diabetes som behandlas med insulin, sulfonylureapreparat eller glinider, leder dock ofta ett medelhårt till hårt arbete till att blodsockerhalten sjunker under själva arbetet, en förändring som kan kvarstå upp till ett halvt dygn efter arbetets slut. I efterförloppet efter ett mycket hårt arbete kan å andra sidan hyperglykemi uppkomma på grund av ökade plasmanivåer av hormoner som stimulerar leverns glukosproduktion i samspel med att skelettmuskulaturens sockerupptag avtar efter arbetets slut (23, 24).

Effekt av regelbunden träning

Regelbunden fysisk träning hos typ 2-diabetiker leder till att vävnadernas känslighet för insulin även i vila ökar. En ökad insulinkänslighet med träning ses även hos icke-diabetiker, men är av speciellt stor betydelse hos typ 2-diabetiker och andra patientgrupper som normalt har en sänkt insulinkänslighet redan i vila (12, 13, 15–20, 25). Allmänt kan sägas att fysisk inaktivitet, genom att leda till sänkt insulinkänslighet, är en riskfaktor för typ 2-diabetes och det har i flera undersökningar visats att man kan hindra utvecklingen av typ 2-diabetes genom fysisk träning.

Ett intressant fynd är att det föreligger ett omvänt förhållande mellan mängden fysisk träning och risken att utveckla typ 2-diabetes (10). Eftersom typ 2-diabetes är kopplad till en 3–4 gånger ökad risk för hjärtinfarkt och stroke är det också av vikt att fysisk träning i denna patientgrupp påverkar riskfaktorer för hjärtsjukdom, förutom genom den ökade insulinkänsligheten bland annat genom att leda till en förbättrad blodfetsprofil och ett sänkt blodtryck (16–19, 22, 26). En intressant fråga är också om blodsockerkontrollen påverkas av fysisk träning hos typ 2-diabetiker, eftersom god blodsockerkontroll minskar de allvarliga senkomplikationerna vid diabetes. På detta område var forskningsdata länge negativa, men senare studier har visat att en förbättrad blodsockerkontroll kan uppnås med fysisk träning, speciellt för yngre åldersgrupper (27). I en nyligen publicerad undersökning där icke insulinbehandlade typ 2-diabetiker (39–70 år) randomiserades till uthållighetsträning, styrketräning, kombinerad träning eller till en kontrollgrupp utan träning under 6 månader, visades en förbättrad blodsockerkontroll, mätt som glukosylerat hemoglobin (HbA1C), i alla träningsgrupper. Signifikant bäst resultat visades i den försöksgrupp där konditions- och styrketräning kombinerats (28). I en randomiserad studie kunde man visa att livsstilsbehandling (fysisk aktivitet 2–3 gånger per vecka och kostråd) var lika effektivt för att reducera HbA1C hos en grupp tablettbehandlade typ 2-diabetiker med dålig blodsockerkontroll, som att påbörja insulinbehandling (29).

Indikationer

Primärprevention

Flera randomiserade, prospektiva studier jämte epidemiologiska observationsstudier talar för en god primärpreventiv effekt av fysisk aktivitet hos individer med nedsatt glukostolerans (11–14, 30–33). I vissa av dessa studier har regelbunden motion kombinerats med viktminskning (cirka 5 %) (30, 31), medan andra stora prospektiva undersökningar har visat diabetespreventiv effekt av fysisk aktivitet som enda intervention (32–34). Som exempel på det senare kan nämnas den kinesiska studien i staden Daqing (32), där 577 individer med nedsatt glukostolerans fördelades i fyra grupper, däribland en grupp med enbart fysisk träning som behandling. Efter 6 år hade typ 2-diabetes utvecklats hos 68 procent av individerna i den obehandlade kontrollgruppen, jämfört med endast 41 procent i motionsgruppen.

Sekundärprevention

Regelbunden fysisk aktivitet är en viktig del av behandlingen av typ 2-diabetes (12, 13, 16–20, 34). Genom att bidra till god metabol kontroll (se ovan) är det sannolikt att även utvecklingen av diabetiska senkomplikationer kan minskas.

Ordination

Medelintensiv fysisk aktivitet, minst 30 minuters daglig snabb promenad, cykling eller motsvarande, anpassat till individens allmänna fysiska kondition och livsstil. Det är viktigt att inkludera uppvärmning och nedvarvning med en lägre intensitetsnivå. Ytterligare hälsoeffekter kan uppnås om detta kombineras med något intensivare träning 2–3 gånger per vecka, exempelvis motionsgymnastik, tennis, simning eller skidåkning.

Fysisk aktivitet som syftar till viktnedgång ska kombineras med minskat kaloriintag. Hypoglykemi förekommer sällan i samband med motion och därför är extra intag av kolhydrater inte nödvändigt. Patienter med insulinbehandling eller som tar insulinstimulerande perorala medel kan dock få hypoglykemi, särskilt om de inte har uttalad insulinresistens (hypoglykemi i samband med fysiskt arbete diskuteras även under rubriken ”Effekt av akut arbete” i detta kapitel samt i kapitlet om typ 1-diabetes).

Verkningsmekanismer

Även om det är ovanligt att fysiskt arbete leder till hypoglykemi hos personer med typ 2-diabetes, förändras blodsockerkoncentrationen oftare i samband med arbete hos typ 2-diabetiker än hos icke-diabetiker. Detta hänger samman med att sockerupptaget till skelettmuskulaturen ökar kraftigt under arbete på grund av en icke-insulinberoende ökad genomsläpplighet för socker till muskelcellen. Hos friska icke-diabetiska individer kompenseras skelettmuskulaturens ökade sockerupptag under arbete med en ökad glukosfrisättning från levern beroende på att hormonet glukagon ökar till följd av arbetet, medan insulinhalten sjunker. Hos personer med typ 2-diabetes är denna kompensation ibland otillräcklig och leder till sänkt blodsockervärde, möjligen beroende på att insulinhalten i blodet ofta är förhöjd hos dessa personer, vilket kan medföra otillräcklig glukosfrisättning från levern (23, 24). Den ökade blodsockerkoncentration som kan ses hos typ 2-diabetiker i efterförloppet av ett hårt arbetspass anses ha samband med kvarstående höga halter av så kallade motreglerande hormoner efter arbetet (24).

Den ökade insulinkänsligheten med regelbunden träning kan förklaras av förändringar på olika nivåer, exempelvis en ändrad kroppssammansättning med mindre fett och mera muskler och cellulära förändringar i skelettmuskulaturen, som ökade halter av glukotransportproteiner och glykogensyntas (13, 25).

Tabell 1. Generella rekommendationer för fysisk aktivitet vid typ 2-diabetes mellitus (35).

Träningsform	Exempel på aktivitet	Frekvens	Intensitet	Duration
Basaktivitet	Promenad, gå i trappor, trädgårdsarbete. Det är dessutom önskvärt att öka stående-/gåendetid på arbetet och i hemmet	Varje dag	Pratvänlig 30–50 % av max. syreupptag; 12–13 enl. Borgskalan	> 30 min
Konditions-träning	Stavgång, jogging, cykling, simning, skidor, skridskor, motionsgymnastik/aerobics/dans, bollsporter, rodd	3–5 dagar/ vecka	Andfådd Börja lätt, trappa gradvis upp till 40–70 % av max. syreupptag; 13–16 enl. Borgskalan *	20–60 min
Styrketräning	Rörelser med kroppen som motstånd, gummiband, vikter, vikt-/motståndsmaskin	2–3 dagar/ vecka	Till eller nära muskulär utmattning för varje övning **	8–10 övningar, med 8–12 repetitioner i varje övning

* Belastningen kan behöva sänkas vid näthinne-, njur- och hjärt-kärlkomplikationer samt autonom dysfunktion

** Bytes till lättare övningar vid näthinne-, njur- eller hjärt-kärlkomplikationer

Rekommendationerna måste anpassas till individens allmänna fysiska kondition, livsstil och eventuell förekomst av diabeteskomplikationer eller andra sjukdomar. Rörande försiktighetsåtgärder, se avsnitten om ordination av fysisk aktivitet, funktionstester och kontraindikationer. Sammanfattningsvis bör konditionsträningen innefatta minst 150 minuter per vecka måttligt intensiv aerobisk aktivitet (60–70 % av maximal hjärtfrekvens, det vill säga lätt till något ansträngande) och/eller minst 90 minuter per vecka kraftigt intensiv aerobisk fysisk aktivitet (mer än 70 % av maximal hjärtfrekvens, det vill säga något ansträngande till ansträngande). Allt detta fördelat över minst 3 dagar per vecka och med högst två påföljande dagar utan fysisk aktivitet. Styrketräningen, 2–3 gånger per vecka, bör vara lättare än vad tabellen visar om hjärt-kärlsymtom föreligger, exempelvis 12–15 repetitioner av varje övning i stället för tabellens 8–12. Vid ögonsymtom bör ännu lättare vikter användas, exempelvis 15–20 repetitioner av varje övning. För att undvika blodtrycksstegring ska lyft göras under utandning, medan man slappnar av under inandning. Vid konditions- och styrketräning bör varje pass inledas och avslutas med uppvärmnings- och nedvarvningsperioder om cirka 5–10 minuter vardera innefattande försiktig töjning av strama muskler och mjukdelar.

Funktionstester/behov av hälsokontroll

I vissa fall, särskilt hos äldre patienter eller vid lång diabetesduration, är det lämpligt att utföra arbetsprov eller annan undersökning för att bedöma kardiell status. Dessutom bör man bedöma förekomst av perifer neuropati, dålig känsel, bristande ledfunktion, ögonkomplikationer (proliferativ retinopati), liksom njursjukdom. De senare på grund av att stegrat blodtryck under aktivitet eventuellt kan förvärra ögonbesvär och njursjukdomens utveckling. Slutligen bör man undersöka fötterna avseende känsel, snedbelastningar, tryckmärken och förhårdnader, samt eventuell förekomst av sår.

Interaktioner med läkemedelsbehandling

Fysisk aktivitet ökar såväl insulinkänsligheten som insulinberoende glukosupptag i muskel och förstärker därmed insulineffekten. Detta kan vara av praktisk betydelse hos vissa patienter som behandlas med insulin eller insulinstimulerande perorala medel.

Kontraindikationer

Relativa

Försiktighet vid samtidig hjärtsjukdom. Vid perifer neuropati finns risk för skador på fötter och leder. Vid ögonkomplikationer (proliferativ retinopati) finns risk för försämrat ögonstatus (sällsynt). Vid autonom neuropati kan alltför intensiv fysisk aktivitet vara förknippad med risker (hypotension och avsaknad av tidiga varningssignaler vid hjärtischemi). Vid njursjukdom kan höga blodtryck (180–200 mm Hg systoliskt) förvärra sjukdomens utveckling.

Referenser

1. Boden G. Pathogenesis of type 2 diabetes. Insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am* 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, Burt 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 genome-wide 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 genomewide 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: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, Boulé 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, Birkeland 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. Reduction 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.