

11. Diabetes, type 2

Konklusion og træningstype

Der er høj grad af evidens for, at fysisk træning har positiv effekt på glukosestofskiftet og kan reducere langtidsblodsukker (HbA1c). Det vides ikke, om fysisk træning som intervention har langtidseffekt på mikrovaskulær og makrovaskulær sygdom, hjertekarsygdom eller død. Epidemiologiske studier viser, at regelmæssig fysisk aktivitet og god fitness øger overlevelsen for personer med type 2-diabetes.

Der er dokumentation for, at superviseret fysisk træning har størst effekt. Patienten skal stile mod at være fysisk aktiv mindst svarende til Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger for fysisk aktivitet, men der opnås større effekt ved træning af større mængde og med højere intensiteter. Progressiv konditionstræning kan med fordel kombineres med styrketræning.

Baggrund

Type 2-diabetes er en metabolisk sygdom karakteriseret ved hyperglykæmi og abnormiteter i glukose-, fedt- og proteinstofskiftet (1;2). Sygdommen skyldes insulinresistens i tværstribet muskulatur og en betacelledefekt, som forhindrer, at en forøget insulinsekretion kompenserer for insulinresistensen. Type 2-diabetes har næsten altid været til stede i flere år, inden diagnosen stilles, og mere end halvdelen af alle ny-diagnosticerede personer med type 2-diabetes viser tegn på sendiabetiske komplikationer. Disse omfatter særligt diabetiske storkarsygdomme i form af iskæmisk hjertesygdom, apopleksi og underekstremitets-iskæmi, men mikrovaskulære komplikationer som nefropati og retinopati, herunder særligt diabetisk makulopati, er også hyppigt forekommende. For personer med nyopdaget type 2-diabetes er prævalensen for perifer arteriosklerose 15 %, iskæmisk hjertesygdom 15 %, apopleksi 5 %, retinopati 5-15 % og mikroalbuminuri 30 %. Man finder endvidere høj forekomst af andre risikofaktorer, således er 80 % overvægtige, 60-80 % har hypertension og 40-50 % har dyslipidæmi (3-5). Personer med type 2-diabetes har en overdødelighed på 60 % (3-5). Multifaktoriel intensiv intervention forebygger sendiabetiske komplikationer (6).

Ifølge Det Danske Diabetesregister var der i 2012 omkring 320.000 personer med diabetes i Danmark. Det anslås, at der derudover er omkring 60.000 mennesker, som endnu ikke har opdaget, at de har diabetes. Derudover skønnes det, at omkring 300.000 personer i Danmark har forstadier til diabetes.

Regelmæssig fysisk aktivitet og fitness nedsætter risikoen for type 2-diabetes, og der eksisterer en dosis-respons sammenhæng. Den relative risikoreduktion er størst for moderate aktiviteter, men den samlede gevinst stiger ved store mængder fysisk aktivitet (7-10). Regelmæssig fysisk aktivitet (11) og fitness, men ikke vægttab (12) nedsætter risikoen for kardiovaskulær død hos personer med type 2-diabetes. En metaanalyse viser, at stillesiddende adfærd i form af TV-kigning øger risikoen for type 2-diabetes (13).

Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Effekt på metabolisk kontrol

Den positive effekt af at træne personer med type 2-diabetes er særdeles veldokumenteret, og der er international konsensus om, at fysisk træning sammen med diæt og medicin er de tre hjørnestene i behandlingen af diabetes (14-16).

Adskillige reviews (17;18) og metaanalyser (19-23) rapporterer, at fysisk træning signifikant forbedrer HbA1c.

Et dansk randomiseret studie (U-TURN) (24) viste, at intensiv livsstilsintervention med vægt på stor mængde fysisk træning af høj intensitet kan erstatte den blodsukker-reducerende medicinske behandling, hvad angår effekt på blodglukose. Efter 1 års intervention (intention- to-treat) kunne 73 % af personerne reducere den medicinske behandling, herunder havde 56 % ikke længere behov for blodsukker-nedsættende medicin. Denne effekt blev opnået samtidig med, at langtidsblodsukker (HbA1c) blev reduceret. Interventionen var fuldt superviseret i de første 4 måneder, hvorefter supervisionen gradvist blev reduceret til 1-2 gange om ugen. Deltagerne i livsstilsinterventionen gennemførte 82 % af alle planlagte træningspas.

En metaanalyse fra 2011 (22) konkluderer, at både superviseret struktureret aerob træning, styrketræning og kombineret træning har positiv effekt på HbA1c, hvori- mod der ikke er signifikant effekt af usuperviserede aktiviteter. Fysisk træning mere end 150 min. per uge er associeret med større effekt på HbA1c sammenlignet med mindre mængder af træning.

En metaanalyse fra 2016 konkluderer, at fysisk træning ved høj intensitet mere effektivt reducerer HbA1c end ved mere moderate intensiteter (23).

En metaanalyse fra 2014 (25) viser, at superviseret gangtræning har positiv effekt på HbA1c.

Systematiske reviews fra 2014 (26) og 2009 (27) finder, at aerob træning og styrketræning lige effektivt reducerer HbA1c.

Effekt på kondition og muskelstyrke

Dårlig kondition er en uafhængig prognostisk markør for død hos personer med type 2-diabetes (28-30). En metaanalyse (31) vurderer effekten af mindst 8 ugers fysisk træning på den maksimale iltoptagelse ($VO_2\max$). I alt 266 personer med type 2-diabetes indgik i metaanalysen. Den gennemsnitlige træningsmængde bestod af 3,4 sessioner pr. uge; varighed 49 min. pr. session; intensitet 50-75 % af maksimal puls og varede i gennemsnit 20 uger. Samlet var der en stigning i $VO_2\max$ på 11,8 % i træningsgruppen versus et fald på 1 % i kontrolgruppen.

Motivation

Personer med type 2-diabetes kan i nogle tilfælde motiveres til at ændre fysiske aktivitetsvaner efter konsultation med læge eller andet sundhedsfagligt personale (32). Fysisk inaktive personer ($n=70$ deltagere) med type 2-diabetes modtog standardinformation om, at "regelmæssig fysisk aktivitet fremmer sundheden". De blev derefter randomiseret til enten ingen konsultation eller 30 min. individuel konsultation med information/instruktion om fysisk aktivitet (33). Interventionsgruppen forøgede mængden af moderat fysisk aktivitet vurderet ved accelerometermålinger ($p<0,001$) og opnåede et signifikant fald i systolisk blodtryk ($p<0,05$) og HbA1c ($p<0,05$).

En metaanalyse fra 2016 fandt, at sms-beskeder om motion og kost havde positiv effekt på adfærd og HbA1c (34).

"Små skridt-programmet" (First Step Program (FSP)) er udviklet i samarbejde med en række diabetesorganisationer (35-38). Programmet sigter mod at øge personernes forståelse for betydningen af at gå i dagligdagen og på arbejdet. Der anvendes en skridttæller til at monitorere daglig aktivitet og som feedback og opmuntring til at øge antallet af skridt i dagligdagen. FSP blev anvendt som intervention i en gruppe personer med type 2-diabetes (39). Overvægtige personer med type 2-diabetes ($n=47$ deltagere) blev randomiseret til FSP eller kontrol. FSP-gruppen øgede antallet af skridt med 3000 skridt/dag ($p<0,0001$).

Andre effekter

Et randomiseret studie fandt, at intensiv medicinsk behandling med henblik på at sænke HbA1c var uden signifikant effekt på sygelighed, men overraskende medførte en signifikant øgning af dødeligheden (40). Ud fra førnævnte interventionsstudier, der viser positiv effekt på HbA1c, kan man derfor ikke konkludere, at dette i sig selv vil medføre en positiv effekt på sygdom og død.

Look AHEAD-studiet (41) er til dags dato det eneste studie, der har vurderet effekten af livsstilsintervention til personer med type 2-diabetes på kardiovaskulær sygdom. Studiet inkluderede 16 centre i USA og 5.145 overvægtige/svært overvægtige personer med type 2-diabetes. Interventionen sigtede mod vægttab som resultat af diæt og motion. Studiet blev stoppet efter knap 10 år og fandt ingen effekt på sygdom eller død. Der var et større vægttab i interventionsgruppen. Imidlertid var der meget ringe effekt på fitness og fysisk aktivitetsniveau. Efter 4 år havde forsøgspersonerne i interventionsgruppen kun øget deres aktivitetsniveau af moderat til hård intensitet til 10 min. per uge, og mere end 80 % af deltagerne levede ikke op til målet om 150 min. fysisk aktivitet om ugen. Den fysiske træning var ikke superviseret og havde ringe effekt på fitness (41;42). Look AHEAD-studiet viser således, at vægttab alene og/eller en øgning af den fysiske træning med 10 min. per uge ikke har effekt på mikrovaskulær og makrovaskulær sygdom. Høje postprandiale glukoseniveauer er angiveligt tættere koblet til udvikling af mikrovaskulær og makrovaskulær sygdom, samt kardiovaskulær morbiditet end faste-glukose og HbA1c (43). Det er derfor interessant, at fysisk aktivitet effektivt reducerer postprandial hyperglykæmi (43;44).

Da en forøgelse af insulinfølsomheden som følge af fysisk træning (38;45-49) medfører, at en større mængde glukose kan optages i de insulinfølsomme væv med et mindre forbrug af insulin, er det ovennævnte fald i glykæmisk niveau forventeligt. Det er således også en klinisk erfaring, at en øget insulinfølsomhed som følge af vægttab og/eller fysisk træning må ledsages af en reduktion i evt. antidiabetisk tablet- eller insulinbehandling. En reduktion af hyperinsulinæmien, i fald en sådan er til stede, er ligeledes vist, både med (38;45;50;51) og uden (47;49;52;53) diætintervention. Flere studier har dog vist uændret, forhøjet insuliniveau efter træning (46;48;52;54-65), men aldrig en stigning.

Mulige mekanismer

Der findes en omfattende litteratur vedrørende de fysiologiske effekter af fysisk træning på type 2-diabetes, men mekanismerne skal kun kort berøres her. Fysisk træning øger insulinfølsomheden i den trænede muskel og den muskelkontraktionsinducerede glukoseoptagelse i musklen. Mekanismerne omfatter øget postreceptor-insulinsignalering (66), øget glukosetransportør (GLUT4) mRNA og GLUT4 protein (67), øget glykogensyntaseaktivitet (68) og heksokinase (69), nedsat frigivelse og øget clearance af frie fede syrer (70), samt øget tilførsel af glukose til musklerne pga. øget muskelkapillærnet og blodgennemstrømning (69;71;72). Styrketræning øger den insulinmedierede glukoseoptagelse, GLUT4-indhold og insulinsignalering i skeletmuskulaturen hos personer med type 2-diabetes (73). Fysisk aktivitet øger blodgennemstrømningen og dermed såkaldt sheer stress på

karvæggen, som antages at være et stimulus for endotelderiveret nitrogenoxid, som inducerer glatmuskelcelle-relaksering og vasodilation (74). Den antihypertensive effekt antages at være medieret via en mindre sympatikusinduceret vasokonstriktion i trænet tilstand (75).

Særlige forhold

De fleste personer med type 2-diabetes kan være fysisk aktive uden særlige forholdsregler. Det er dog vigtigt, at personer, der behandles med sulfonylurinstof, postprandiale regulatorer eller insulin, instrueres i forholdsregler, så hypoglykæmi undgås. Forholdsregler omfatter blodsukkermonitorering, diætjustering samt medicinjustering.

Nedenstående er praktiske råd, foreslået af Dansk Endokrinologisk Selskab i forbindelse med udarbejdelse af denne håndbog. Disse råd ligger i forlængelse af Diabetesforeningens retningslinjer (www.diabetes.dk).

For at undgå hypoglykæmi bør der indtages 10-15 g kulhydrat ½ time inden fysisk aktivitet. Under længerevarende fysisk aktivitet bør 10-20 g kulhydratsnack (frugt, juice eller sodavand) indtages for hver ½ times fysisk aktivitet.

Ved påbegyndelse af et specifikt træningsprogram bør patienten måle sit blodsukker hyppigt, før, under og efter træningen og derved lære sin individuelle respons på en given belastning af en given varighed. Ved blodsukker under 6,9 mmol/l bør der indtages minimum 20 gram kulhydrat inden igangsættelse af fysisk aktivitet og undervejs i træningen.

Optræder hypoglykæmi alligevel, må insulindosis eller perorale antidiabetika nedjusteres. Injektion af insulin bør ske i en region, som ikke er aktiv under træningen (76), og udførelse af fysisk aktivitet umiddelbart efter anvendelsen af regulær insulin eller en hurtigtvirkende analog kan ikke anbefales (77).

Mange personer med type 2-diabetes har kroniske komplikationer i bevægeapparatet (fx smertende artroser) og iskæmisk hjertekarsygdom. Neuropati indebærer, at der skal rettes særlig opmærksomhed mod den motionerende diabetespatients fødder, herunder fodtøj.

Anbefalingerne må derfor i vid udstrækning individualiseres, men både konditions- og styrketræning kan anbefales, enten i kombination eller hver for sig.

Overordnet er faren ved at undlade fysisk aktivitet større end faren ved at udføre fysisk aktivitet, men der gælder specielle forsigtighedsregler.

Fysisk aktivitet udskydes ved blodsukker >17 mmol/l, indtil det er korrigeret. Det samme gælder ved lavt blodsukker < 7 mmol/l.

Ved hypertension og aktiv proliferativ retinopati anbefales det at undgå hård intensitetstræning eller træning involverende Valsalva-lignende manøvrer. Indtil blodtrykket er normaliseret, anbefales det, at styrketræning udføres med lette vægte og i korte serier.

Ved perifer neuropati og risiko for udvikling af fodsår afstås fra kropsbærende aktiviteter. Gentagne belastninger af neuropatiske fødder kan medføre ulcerationer og frakturer.

Løbe-/gå-bånd, lange gå-/joggingture og stepøvelser frarådes, mens ikke-vægtbærende fysisk aktivitet anbefales fx cykling, svømning, roning og stolemotion.

Man skal være opmærksom på personer med autonom neuropati, der kan have svær iskæmi uden iskæmisymptomer ("stum iskæmi"). Disse personer har typisk hvile-takykardi, ortostatisme og dårlig termoregulation. Der er risiko for pludselig hjertedød. Henvielse til kardiolog, arbejds-ekg eller myokardiescintigrafi skal overvejes. Personer med autonom neuropati skal instrueres i at undgå fysisk aktivitet under kolde/varme temperaturer samt sørge for sufficient hydrering ved fysisk aktivitet.

Referenceliste

- 1 Beck-Nielsen H, Henriksen JE, Hermansen K, Madsen LD, Olivarius NF, Mandrup-Poulsen TR, et al. [Type 2 diabetes and the metabolic syndrome – diagnosis and treatment]. Copenhagen: Lægeforeningens forlag; 2000. Report No.: 6.
- 2 Campbell RK. Type 2 diabetes: where we are today: an overview of disease burden, current treatments, and treatment strategies. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2009 Sep;49 Suppl 1:S3-S9.
- 3 Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979 May 11;241(19):2035-8.
- 4 Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993 Feb;16(2):434-44.
- 5 Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Factors predictive of long-term coronary heart disease mortality among 10,059 male Israeli civil servants and municipal employees. A 23-year mortality follow-up in the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Cardiology* 1993;82(2-3):100-21.
- 6 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 Jan 30;348(5):383-93.
- 7 Smith AD, Crippa A, Woodcock J, Brage S. Physical activity and incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia* 2016 Dec;59(12):2527-45.
- 8 Pai LW, Li TC, Hwu YJ, Chang SC, Chen LL, Chang PY. The effectiveness of regular leisure-time physical activities on long-term glycemic control in people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2016 Mar;113:77-85.
- 9 Huai P, Han H, Reilly KH, Guo X, Zhang J, Xu A. Leisure-time physical activity and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Endocrine* 2016 May;52(2):226-30.
- 10 Zaccardi F, O'Donovan G, Webb DR, Yates T, Kurl S, Khunti K, et al. Cardiorespiratory fitness and risk of type 2 diabetes mellitus: A 23-year cohort study and a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* 2015 Nov;243(1):131-7.
- 11 Reddigan JI, Ardern CI, Riddell MC, Kuk JL. Relation of physical activity to cardiovascular disease mortality and the influence of cardiometabolic risk factors. *Am J Cardiol* 2011 Nov 15;108(10):1426-31.
- 12 Church TS, Lamonte MJ, Barlow CE, Blair SN. Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes. *Arch Intern Med* 2005 Oct 10;165(18):2114-20.

- 13 Grontved A, Hu FB. Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2011 Jun 15;305(23):2448-55.
- 14 Joslin EP, Root EF, White P. The treatment of diabetes mellitus. Philadelphia: Lea & Febiger; 1959.
- 15 American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2002;Jan(25):S1-S147.
- 16 Albright A, Franz M, Hornsby G, Kriska A, Marrero D, Ullrich I, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2000 Jul;32(7):1345-60.
- 17 Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 Oct;27(10):2518-39.
- 18 Zanuso S, Jimenez A, Pugliese G, Corigliano G, Balducci S. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. *Acta Diabetol* 2010 Mar;47(1):15-22.
- 19 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 Sep 12;286(10):1218-27.
- 20 Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul;19(3):CD002968.
- 21 Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006 Nov;29(11):2518-27.
- 22 Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011 May 4;305(17):1790-9.
- 23 Liubaerjijin Y, Terada T, Fletcher K, Boule NG. Effect of aerobic exercise intensity on glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of head-to-head randomized trials. *Acta Diabetol* 2016 Oct;53(5):769-81.
- 24 Johansen MY, MacDonald CS, Hansen KB, Karstoft K, Christensen R, Pedersen M, et al. Effect of an Intensive Lifestyle Intervention on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 Aug 15;318(7):637-46.
- 25 Qiu S, Cai X, Schumann U, Velders M, Sun Z, Steinacker JM. Impact of walking on glycemic control and other cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2014 Oct 17;9(10):e109767.
- 26 Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2014 Apr;44(4):487-99.
- 27 Irvine C, Taylor NF. Progressive resistance exercise improves glycaemic control in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Aust J Physiother* 2009;55(4):237-46.

- 28 Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000 Apr 18;132(8):605-11.
- 29 Kohl HW, Gordon NF, Villegas JA, Blair SN. Cardiorespiratory fitness, glycemic status, and mortality risk in men. *Diabetes Care* 1992 Feb;15(2):184-92.
- 30 Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002 Mar 14;346(11):793-801.
- 31 Boule NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003 Aug;46(8):1071-81.
- 32 Kirk A, Mutrie N, MacIntyre P, Fisher M. Increasing physical activity in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003 Apr;26(4):1186-92.
- 33 Marcus BH, Simkin LR. The transtheoretical model: applications to exercise behavior. *Med Sci Sports Exerc* 1994 Nov;26(11):1400-4.
- 34 Arambepola C, Ricci-Cabello I, Manikavasagam P, Roberts N, French DP, Farmer A. The Impact of Automated Brief Messages Promoting Lifestyle Changes Delivered Via Mobile Devices to People with Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *J Med Internet Res* 2016 Apr;18(4):e86.
- 35 Tudor-Locke CE, Myers AM, Rodger NW. Development of a theory-based daily activity intervention for individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2001 Jan;27(1):85-93.
- 36 Tudor-Locke C, Myers AM, Rodger NW. Formative evaluation of The First Step Program: a practical intervention to increase daily pphysical activity. *Can J Diabetes Care* 2000;24:34-8.
- 37 Tudor-Locke C, Myers AM, Bell RC, Harris S, Rodger NW. Preliminary outcome evaluation of The First Step Program: a daily physical activity intervention for individuals with type 2 diabetes. *Patient Educ Couns* 2002;47:23-8.
- 38 Yamanouchi K, Shinozaki T, Chikada K, Nishikawa T, Ito K, Shimizu S, et al. Daily walking combined with diet therapy is a useful means for obese NIDDM patients not only to reduce body weight but also to improve insulin sensitivity. *Diabetes Care* 1995 Jun;18(6):775-8.
- 39 Tudor-Locke C, Bell RC, Myers AM, Harris SB, Ecclestone NA, Lauzon N, et al. Controlled outcome evaluation of the First Step Program: a daily physical activity intervention for individuals with type II diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004 Jan;28(1):113-9.
- 40 Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Jun 12;358(24):2545-59.
- 41 Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013 Jul 11;369(2):145-54.

- 42 Unick JL, Gaussoin SA, Hill JO, Jakicic JM, Bond DS, Hellgren M, et al. Four-Year Physical Activity Levels among Intervention Participants with Type 2 Diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2016 Dec;48(12):2437-45.
- 43 Kearney ML, Thyfault JP. Exercise and Postprandial Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2015 Jun 15.
- 44 MacLeod SF, Terada T, Chahal BS, Boule NG. Exercise lowers postprandial glucose but not fasting glucose in type 2 diabetes: a meta-analysis of studies using continuous glucose monitoring. *Diabetes Metab Res Rev* 2013 Nov;29(8):593-603.
- 45 Bogardus C, Ravussin E, Robbins DC, Wolfe RR, Horton ES, Sims EA. Effects of physical training and diet therapy on carbohydrate metabolism in patients with glucose intolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1984 Apr;33(4):311-8.
- 46 Krotkiewski M, Lonroth P, Mandroukas K, Wroblewski Z, Rebuffe-Scrive M, Holm G, et al. The effects of physical training on insulin secretion and effectiveness and on glucose metabolism in obesity and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985 Dec;28(12):881-90.
- 47 Dela F, Larsen JJ, Mikines KJ, Ploug T, Petersen LN, Galbo H. Insulin-stimulated muscle glucose clearance in patients with NIDDM. Effects of one-legged physical training. *Diabetes* 1995 Sep;44(9):1010-20.
- 48 Mourier A, Gautier JF, De Kerviler E, Bigard AX, Villette JM, Garnier JP, et al. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino acid supplements. *Diabetes Care* 1997 Mar;20(3):385-91.
- 49 Trovati M, Carta Q, Cavalot F, Vitali S, Banaudi C, Lucchina PG, et al. Influence of physical training on blood glucose control, glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 1984 Sep;7(5):416-20.
- 50 Barnard RJ, Ugianskis EJ, Martin DA, Inkeles SB. Role of diet and exercise in the management of hyperinsulinemia and associated atherosclerotic risk factors. *Am J Cardiol* 1992 Feb 15;69(5):440-4.
- 51 Halle M, Berg A, Garwers U, Baumstark MW, Knisel W, Grathwohl D, et al. Influence of 4 weeks' intervention by exercise and diet on low-density lipoprotein subfractions in obese men with type 2 diabetes. *Metabolism* 1999 May;48(5):641-4.
- 52 Vanninen E, Uusitupa M, Siitonen O, Laitinen J, Lansimies E. Habitual physical activity, aerobic capacity and metabolic control in patients with newly-diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: effect of 1-year diet and exercise intervention. *Diabetologia* 1992 Apr;35(4):340-6.
- 53 Di GX, Teng WP, Zhang J, Fu PY. Exercise therapy of non-insulin dependent diabetes mellitus a report of 10 year studies. The efficacy of exercise therapy. *Chin Med J (Engl)* 1993 Oct;106(10):757-9.
- 54 Ronnema T, Mattila K, Lehtonen A, Kallio V. A controlled randomized study on the effect of long-term physical exercise on the metabolic control in type 2 diabetic patients. *Acta Med Scand* 1986;220(3):219-24.

- 55 Wing RR, Epstein LH, Paternostro-Bayles M, Kriska A, Nowalk MP, Gooding W. Exercise in a behavioural weight control programme for obese patients with Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1988 Dec;31(12):902-9.
- 56 Lehmann R, Vokac A, Niedermann K, Agosti K, Spinass GA. Loss of abdominal fat and improvement of the cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995 Nov;38(11):1313-9.
- 57 Dunstan DW, Mori TA, Puddey IB, Beilin LJ, Burke V, Morton AR, et al. The independent and combined effects of aerobic exercise and dietary fish intake on serum lipids and glycaemic control in NIDDM. A randomized controlled study. *Diabetes Care* 1997 Jun;20(6):913-21.
- 58 Eriksson J, Tuominen J, Valle T, Sundberg S, Sovijarvi A, Lindholm H, et al. Aerobic endurance exercise or circuit-type resistance training for individuals with impaired glucose tolerance? *Horm Metab Res* 1998 Jan;30(1):37-41.
- 59 Lehmann R, Engler H, Honegger R, Riesen W, Spinass GA. Alterations of lipolytic enzymes and high-density lipoprotein subfractions induced by physical activity in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 2001 Jan;31(1):37-44.
- 60 Ruderman NB, Ganda OP, Johansen K. The effect of physical training on glucose tolerance and plasma lipids in maturity-onset diabetes. *Diabetes* 1979 Jan;28 Suppl 1:89-92.
- 61 Schneider SH, Amorosa LF, Khachadurian AK, Ruderman NB. Studies on the mechanism of improved glucose control during regular exercise in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984 May;26(5):355-60.
- 62 Reitman JS, Vasquez B, Klimes I, Nagulesparan M. Improvement of glucose homeostasis after exercise training in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1984 Sep;7(5):434-41.
- 63 Allenberg K, Johansen K, Saltin B. Skeletal muscle adaptations to physical training in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1988;223(4):365-73.
- 64 Hornsby WG, Boggess KA, Lyons TJ, Barnwell WH, Lazarchick J, Colwell JA. Hemostatic alterations with exercise conditioning in NIDDM. *Diabetes Care* 1990 Feb;13(2):87-92.
- 65 Walker KZ, Piers LS, Putt RS, Jones JA, O'Dea K. Effects of regular walking on cardiovascular risk factors and body composition in normoglycaemic women and women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999 Apr;22(4):555-61.
- 66 Dela F, Handberg A, Mikines KJ, Vinten J, Galbo H. GLUT 4 and insulin receptor binding and kinase activity in trained human muscle. *J Physiol* 1993 Sep;469:615- 24.
- 67 Dela F, Ploug T, Handberg A, Petersen LN, Larsen JJ, Mikines KJ, et al. Physical training increases muscle GLUT4 protein and mRNA in patients with NIDDM. *Diabetes* 1994 Jul;43(7):862-5.
- 68 Ebeling P, Bourey R, Koranyi L, Tuominen JA, Groop LC, Henriksson J, et al. Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes. Increased blood flow, muscle glucose transport protein (GLUT-4) concentration, and glycogen synthase activity. *J Clin Invest* 1993 Oct;92(4):1623-31.

- 69 Coggan AR, Spina RJ, Kohrt WM, Holloszy JO. Effect of prolonged exercise on muscle citrate concentration before and after endurance training in men. *Am J Physiol* 1993 Feb;264(2 Pt 1):E215-E220.
- 70 Ivy JL, Zderic TW, Fogt DL. Prevention and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Exerc Sport Sci Rev* 1999;27:1-35.
- 71 Mandroukas K, Krotkiewski M, Hedberg M, Wroblewski Z, Bjorntorp P, Grimby G. Physical training in obese women. Effects of muscle morphology, biochemistry and function. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1984;52(4):355-61.
- 72 Saltin B, Henriksson J, Nygaard E, Andersen P, Jansson E. Fiber types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary man and endurance runners. *Ann N Y Acad Sci* 1977;301:3-29.
- 73 Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JF, Dela F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004 Feb;53(2):294-305.
- 74 McAllister RM, Hirai T, Musch TI. Contribution of endothelium-derived nitric oxide (EDNO) to the skeletal muscle blood flow response to exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1995 Aug;27(8):1145-51.
- 75 Alam S, Stolinski M, Pentecost C, Boroujerdi MA, Jones RH, Sonksen PH, et al. The effect of a six-month exercise program on very low-density lipoprotein apolipoprotein B secretion in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Feb;89(2):688-94.
- 76 Koivisto VA, Felig P. Effects of leg exercise on insulin absorption in diabetic patients. *N Engl J Med* 1978 Jan 12;298(2):79-83.
- 77 Tuominen JA, Karonen SL, Melamies L, Bolli G, Koivisto VA. Exercise-induced hypoglycaemia in IDDM patients treated with a short-acting insulin analogue. *Diabetologia* 1995 Jan;38(1):106-11.