

5. NEFARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE

Aleš Skvarča

Življenjski slog z zdravim načinom prehranjevanja, zadostno telesno dejavnostjo in primerno telesno maso je temeljni ukrep v zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2. Pri osebah z mejno bazalno glikemijo in osebah z moteno toleranco za glukozo lahko zdrav življenjski slog prepreči oziroma odloži razvoj sladkorne bolezni tipa 2.

PRIPOROČILA

1. Z bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 se pogovorimo o pomenu zdravega življenjskega sloga. Poudarimo njegov ugoden vpliv na urejenost krvnega sladkorja in na številne dejavnike tveganja v sklopu bolezni (1-3). (E*, I)
2. Bolnikom omogočimo strukturirano in posamezniku prilagojeno izobraževanje o zdravi in uravnoteženi prehrani. Prvi posvet opravimo ob ugotovitvi bolezni, nato pa zagotovimo stalno svetovanje. Osnovna priporočila temeljijo na priporočilih za zdravo prehrano, ki veljajo tudi za osebe brez sladkorne bolezni. Pri svetovanju izhajamo iz bolnikovih obstoječih prehranjevalnih navad. Omogočimo individualno načrtovanje obrokov, pri tem upoštevamo bolnikove potrebe, želje, omejitve in kulturne posebnosti. Poskrbimo za dodatno izobraževanje o posebnih temah (razlaga oznak o sestavi živil na izdelkih v trgovinah, prehranjevanje v restavracijah, druge posebne priložnosti). Svetovanje naj po možnosti izvaja za to usposobljen strokovnjak (dietetik, diplomirana medicinska sestra oziroma zdravstvenik s specialnimi znanji) (1-3). (E*, I)
3. Uživanje t.i. posebnih izdelkov za bolnike s sladkorno boleznijo odsvetujemo, saj ti največkrat vsebujejo veliko količino maščob in drugih dodatkov (2). (E*, I)
4. Bolnikom z ustaljenim režimom insulinskega zdravljenja omogočimo izobraževanje glede primerne vnosa ogljikovih hidratov z obroki. Bolnikom s fleksibilnim režimom insulinskega zdravljenja omogočimo izobraževanje o vsebnosti ogljikovih hidratov, beljakovin in maščob v različnih vrstah živil (1, 3, 4). (E*, I)
5. Bolnikom, ki so čezmerno težki ali debeli, svetujemo zmanjšati telesno maso za vsaj 5-10% in jo nato vzdrževati. Priporočimo življenjski slog, ki vključuje uživanje zdrave hrane in zadostno telesno dejavnost. Napravimo osebni načrt nefarmakološkega zdravljenja (1, 2). (E*, I)

6. Za izboljšanje urejenosti glikemije, vzdrževanje primerne telesne mase in zmanjšanje tveganja za razvoj kroničnih zapletov bolnikom svetujemo vsaj 150 minut zmerno intenzivne telesne dejavnosti (od 50 do 70% maksimalne srčne frekvence) tedensko (1, 3). Za dodatne ugodne učinke na zdravje svetujemo vsaj 300 minut zmerno intenzivne telesne dejavnosti tedensko (5). Telesna dejavnost naj bo enakomerno razporejena preko vsaj treh dni v tednu, med dvema vadbama pa naj ne mineta več kot dva dneva brez dejavnosti (1,3). (E*, I)
7. Bolnikom svetujemo izvajanje vaj za mišično moč vsaj dvakrat tedensko. Svetovanje naj po možnosti izvaja za to usposobljen strokovnjak (fizioterapevt, diplomirana medicinska sestra oziroma zdravstvenik s specialnimi znanji) (1, 3). (E*, I)
8. Spodbujamo postopno stopnjevanje telesne dejavnosti glede na posameznikove sposobnosti in želje. Priporočamo kombinacijo zmerno intenzivne telesne dejavnosti in vaj za mišično moč. Določimo individualne cilje. Preverimo morebitne kontraindikacije za telesno dejavnost (*Tabela 1*). Svetujemo uporabo primerne obutve in temeljito samopregledovanje nog pred in po telesni vadbi. Bolnikom omogočimo izobraževanje o telesni dejavnosti, ki je primerna njihovemu zdravstvenemu stanju in telesni pripravljenosti (1, 3). (E*, I)
9. Bolnikom svetujemo prekinjati dolgotrajnejše sedenje (več kot 90 minut) z aktivnimi odmori (1). (E*, I)
10. Bolnikom, ki se zdravijo z insulinom ali insulinskimi sekretagogi, svetujemo, naj preverijo raven glukoze v krvi pred telesno dejavnostjo, med njo, takoj po dejavnosti in nato še nekaj ur kasneje (do 24 ur, če je bila telesna dejavnost dolgotrajna in intenzivna). Opozorimo jih, da je odmerke zdravil pred dejavnostjo navadno potrebno primerno znižati oziroma zaužiti dodaten obrok ogljikovih hidratov, da tako preprečijo nastanek hipoglikemije (1-3). (E*, I)
11. Kadilcem svetujemo opustitev kajenja, pri tem jim omogočimo podporo. Nekadilcem odsvetujemo začetek kajenja (1-3). (E*, I)
12. Bolnikom odsvetujemo čezmerno uživanje alkoholnih pijač. Priporočila za bolnike s sladkorno boleznijo so enaka kot za splošno populacijo. Bolnike opozorimo, da uživanje alkohola lahko zveča tveganje za hipoglikemijo in lahko vpliva tudi na samo sposobnost prepoznavanja hipoglikemije (1-3). (E*, I)

Priporočila so pripravljena predvsem na podlagi Smernic ADA 2015, NICE 2009 (osvežene decembra 2014) in IDF 2012.

Tabela 1: Nekatero omejitve pri izvajanju telesne dejavnosti (1).

Telesna dejavnost je pri določenih stanjih kontraindicirana zaradi nevarnosti zapletov ali možnosti poškodbe, kot na primer pri srčno-žilnih boleznih, hudi periferni nevropatiji, hudi avtonomni nevropatiji, preproliferativni in proliferativni retinopatiji.

Srčno-žilne bolezni

Pri bolnikih z zvečanim tveganjem za prikrito bolezen srca, pri bolnikih z znano koronarno ali periferno arterijsko boleznijo in pri bolnikih z izrazito neurejeno arterijsko hipertenzijo sta zmerno ali visoko intenzivna telesna dejavnost lahko kontraindicirani. Pred načrtovano telesno dejavnostjo je pri nekaterih od teh bolnikov smiselno opraviti obremenitveno testiranje. Odločitev temelji na individualni klinični presoji.

Diabetična retinopatija

Pri bolnikih s preproliferativno in proliferativno diabetično retinopatijo so oblike telesne dejavnosti, ki zvečajo znotraj-očesni tlak ali krvni tlak (na primer vaje za mišično moč, borilne veščine, potapljanje), lahko kontraindicirane zaradi zvečanega tveganja za nastanek hematovitreusa in za odstop mrežnice. Pri bolnikih po laserskem zdravljenju in nekaterih oftalmoloških posegih je intenzivnejša telesna dejavnost lahko prehodno odsvetovana. Potreben je posvet z oftalmologom.

Periferna diabetična nevropatija

Pri bolnikih z zmanjšano zaščitno občutljivostjo spodnjih okončin so oblike telesne dejavnosti z večjo obremenitvijo stopal (na primer daljša hoja, tek, igre z žogo, dvigovanje bremen) zaradi zvečanega tveganja za nastanek razjed lahko kontraindicirane. Pri bolnikih z razjedo na nogi so te oblike telesne dejavnosti praviloma odsvetovane.

Avtonomna diabetična nevropatija

Pri bolnikih z avtonomno nevropatijo so lahko kontraindicirane tiste oblike telesne dejavnosti, pri katerih prihaja do hitrih sprememb položaja telesa ali srčne frekvence, pregrevanja telesa ali zvečanega tveganja za nemo ishemijo miokarda. Pred pomembnim zvečanjem obsega telesne dejavnosti je potrebna kardiološka obravnava.

UTEMELJITEV

Številne smernice kot temeljni ukrep v zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 priporočajo življenjski slog z zdravim načinom prehranjevanja, zadostno telesno dejavnostjo in doseganjem oziroma vzdrževanjem primerne telesne mase (1-3). Učinkovitost zdravega življenjskega sloga v zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 je potrdilo več raziskav. Nefarmakološki ukrepi lahko ugodno vplivajo tako na urejenost krvnega sladkorja kot tudi na druge dejavnike tveganja v sklopu bolezni (6-10). Spremembo življenjskega sloga pa je bolnikom pogosto težko doseči in jo še težje obdržati (2).

Z vključitvijo bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 v program izobraževanja o zdravi in uravnoteženi prehrani so dosegli izboljšanje urejenosti glikemije. Delež HbA1c se je znižal za 0,5-2,0%, odvisno od trajanja sladkorne bolezni. Izobraževanje so izvajali dietetiki in je vključevalo primerno izbiro hrane, zmanjšanje energijskega vnosa oziroma zmanjšanje vnosa ogljikovih hidratov in maščob (6, 11, 12). Učinkovitost skupinskega izobraževanja bolnikov o sladkorni bolezni je bila primerljiva z učinkovitostjo individualne edukacije (13). Izkazalo se je, da je prvi posvet najbolje opraviti ob ugotovitvi bolezni, nato pa je potrebno zagotoviti stalno svetovanje (7, 14).

Glavni problem večine raziskav je njihova kratkotrajnost, zato še ni dokončno znan pomen spremembe življenjskega sloga na daljši rok. Prav tako se še ne ve zagotovo, kakšna je vloga spremembe življenjskega sloga potem, ko je bilo uvedeno zdravljenje z zdravili. Vendarle pa so rezultati raziskeve UKPDS in tudi drugih pokazali, da je bilo začetno svetovanje o primerni dietni prehrani zelo učinkovito pri zniževanju ravni krvnega sladkorja in da so nekateri bolniki lahko z zdravim načinom življenja glikemijo dobro urejali še več let (6).

V zadnjem obdobju je prišlo do sprememb pri načinu izobraževanja bolnikov o zdravi prehrani. Namesto zgolj podajanja splošnih informacij, se vse bolj uveljavljajo modeli opolnomočenja bolnikov in njihovih svojcev, da bodo ti sposobni samostojnih odločitev, ugodnih za njihovo zdravje (1, 4). Priporočila za izbiro primerne hrane niso enotna za vse bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri izbiri konkretne vrste živil se svetuje individualni pristop, ki upošteva bolnikove potrebe, želje, omejitve in kulturne posebnosti. Namesto osredotočenja na makro- in mikro-hranila naj bolnik prejme čim bolj konkretna navodila za načrtovanje obrokov; pri tem naj ima aktivno vlogo. Pomemben poudarek je tudi na opredelitvi primerne velikosti obrokov. Svetovanje naj po možnosti izvaja za to usposobljen strokovnjak (dietetik, diplomirana medicinska sestra oziroma zdravstvenik s specialnimi znanji) (1, 4, 15).

Optimalni deleži ogljikovih hidratov, beljakovin in maščob v prehrani niso povsem dorečeni. Priporočila so načeloma enaka kot za osebe brez sladkorne bolezni. Kot vir ogljikovih hidratov so bolj priporočena polnozrnata

žita, stročnice, zelenjava, sadje in mleko, odsvetovana pa so živila, ki vsebujejo veliko dodanih sladkorjev, maščob oziroma soli, vključno s pijačami z dodanimi sladkorji. Prav tako so primernejša živila z nižjim glikemičnim indeksom in večjim deležem prehranske vlaknine. Neprimerni so t.i. posebni izdelki za bolnike s sladkorno boleznijo, ki največkrat vsebujejo veliko količino maščob in drugih dodatkov. Pri maščobah ima pomembno vlogo vsebnost posameznih maščobnih kislin. Priporočene so zlasti mononenasičene maščobne kisline, ki se nahajajo na primer v oljčnem in repičnem olju, in nekatere dolgoveržne omega-3 maščobne kisline, ki se nahajajo na primer v ribah in oreščkih. Izogibati pa se je potrebno nasičenim in trans maščobnim kislinam (1-3).

Več različnih vrst diet (Mediteranska dieta, diete z majhno vsebnostjo maščob, diete z majhno vsebnostjo ogljikovih hidratov, itd.) je imelo ugodne učinke na urejenost sladkorne bolezni oziroma znižanje telesne mase, vendar pa prepričljivih dokazov o prednostih ene vrste diete pred drugimi nimamo. Prav tako je bilo trajanje teh raziskav relativno kratko (16-18).

Za zmanjšanje telesne mase in ugodne učinke na dejavnike tveganja za bolezen srca in ožilja je največkrat potreben intenzivnejši program izvajanja nefarmakoloških ukrepov, ki vključuje kombinacijo uživanja zdrave hrane, izvajanja zadostne telesne vadbe in spremembe vedenjskih vzorcev. Potrebno je tudi redno spremljanje bolnikov. Tako se je v raziskavi Look AHEAD telesna masa pri bolnikih v intervencijski skupini (intenziviranje nefarmakoloških ukrepov) po letu dni zmanjšala za 8,6% (v kontrolni skupini za 0,7%), kar je bilo povezano tudi z ugodnejšimi presnovnimi učinki (19). V nekaterih drugih raziskavah pa zmanjšanje telesne mase ni bilo povezano s pomembnejšim znižanjem HbA1c (20). Po priporočih naj bi čezmerno težki in debeli bolniki zmanjšali telesno maso za vsaj 5-10% in jo nato vzdrževali. Za vsakega bolnika je smiselno napraviti osebni načrt nefarmakološkega zdravljenja (1, 2).

Redna telesna dejavnost je povezana z boljšo urejenostjo glikemije in manjšim tveganjem za srčno-žilne bolezni. Pomen telesne dejavnosti se je izkazal celo za večjega, kot bi to pričakovali zgolj zaradi znižanja ravni glikemije ali zmanjšanja telesne mase. Učinki so bili ugodni tako pri tistih, ki so na teden izvajali okoli 150 minut zmerne telesne dejavnosti, kot pri tistih, ki so bili trikrat na teden intenzivneje telesno dejavni po 30 minut (skupno 90 minut) (9, 21-23). Večina ljudi je bila sicer lažje telesno dejavna manjkrat na teden, a takrat dlje časa (21). V eni izmed raziskav je sprememba življenjskega sloga, ki je vključevala telesno dejavnost in dieto z izgubo telesne mase za 5-7%, zmanjšala tveganje za napredovanje motene tolerance za glukozo v sladkorno bolezen tipa 2 za 58% (24).

Kadar bolnik nima kontraindikacij, svetujemo izvajanje vaj za mišično moč vsaj dvakrat tedensko (1, 3, 25). Večja intenzivnost telesne dejavnosti je bila povezana z izrazitejšim znižanjem HbA1c in z zvečanjem kardiorespiratorne zmogljivosti. Ti rezultati lahko služijo kot spodbuda tistim bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so že zmerno telesno dejavni, da bi še zvečali intenzivnost vadbe (22, 26). Zaželeno je izvajanje kombinacije aerobne vadbe in vaj za mišično moč (27). Učinek enkratne vadbe na insulinsko občutljivost navadno traja od 24 do 72 ur, odvisno od trajanja in intenzivnosti vadbe. Ker trajanje zvečane občutljivosti na insulin načeloma ne presega 72 ur, je priporočeno, da naj čas brez telesne dejavnosti ne bo daljši od dveh dni (28). Za dodatne ugodne učinke na zdravje pa Svetovna zdravstvena organizacija odraslim osebam priporoča vsaj 300 minut zmerno intenzivne telesne dejavnosti tedensko oziroma vsaj 150 minut vadbe za mišično moč tedensko oziroma kombinacijo obeh (5). Poleg tega priporočajo prekinjati dolgotrajnejše sedenje (več kot 90 minut) z aktivnimi odmori (1, 29).

Pred svetovanjem programa telesne dejavnosti je priporočljivo oceniti telesne zmožnosti posameznega bolnika in upoštevati njegovo starost ter zdravstveno stanje. Svetovano je postopno stopnjevanje telesne dejavnosti glede na bolnikove sposobnosti in pridružena stanja. Telesna dejavnost je pri določenih stanjih lahko kontraindicirana zaradi nevarnosti zapletov ali možnosti poškodbe, na primer pri srčno-žilnih boleznih, hudi periferni nevropatiji, hudi avtonomni nevropatiji, preproliferativni in proliferativni retinopatiji (*Tabela 1*) (1). Bolniki, ki se zdravijo z insulinom ali sekretagogi in načrtujejo telesno dejavnost, morajo raven glukoze v krvi preveriti pred telesno dejavnostjo, med njo, takoj po dejavnosti in nato še nekaj ur kasneje. Odmerke zdravil je pred dejavnostjo navadno potrebno ustrezno znižati oziroma zaužiti dodaten obrok ogljikovih hidratov, da tako preprečijo nastanek hipoglikemije (1).

Priporočila glede kajenja in uživanja alkoholnih pijač so za bolnike s sladkorno boleznijo enaka kot za splošno populacijo (1-3). Ugotovili so od odmerka odvisno povezavo med kajenjem in srčno-žilnimi zapleti pri splošni populaciji (30, 31). Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je kajenje neodvisni dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni (32). Čeprav nekateri bolniki kmalu po prenehanju kajenja pridobijo na telesni masi, pa ugodni učinki prenehanja kajenja na srčno-žilno tveganje to odtehtajo (33). Zmerno uživanje alkoholnih pijač ima lahko ugoden učinek na srčno-žilni sistem. Čezmerno uživanje alkoholnih pijač zveča tveganje za bolezni jeter, arterijsko hipertenzijo in nekatere oblike raka (34-36). Uživanje alkoholnih pijač lahko zveča tudi tveganje za hipoglikemijo in vpliva na sposobnost prepoznavanja hipoglikemije (37).

Ugodni vidik nefarmakološkega zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 je nenazadnje tudi finančni. Stroški svetovanja o spremembi življenjskega sloga

so majhni, saj je le-to občasno in relativno poceni, za razliko od farmakološkega zdravljenja, ki je stalno in vse dražje. Hkrati so zdrava prehrana in programi telesne vadbe največkrat neposredni strošek bolnika. Spoznanje, kako pomembna je sprememba življenjskega sloga v zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2, bi moralo pospešiti zagotavljanje sredstev, potrebnih za izvajanje programov, vključno z izobraževanjem in usposabljanjem zdravstvenih timov (1, 3).

LITERATURA

1. Standards of Medical Care in Diabetes-2015: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2015; 38 (Suppl 1): s4.
2. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes | Guidance and guidelines | NICE. Dosegljivo 02.12.2016 s spletne strani: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg87>.
3. Global Guideline for Type 2 Diabetes | International Diabetes Federation. Dosegljivo 12.04.2016 s spletne strani: <http://www.idf.org/guideline-type-2-diabetes>.
4. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37 (Suppl 1): s120-s43.
5. World Health Organization. Global Recommendations on Physical Activity for Health. WHO; 2010.
6. UK Prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients, UKPDS Group. *Metabolism*. 1990; 39: 905-12.
7. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care*. 2002; 25: 608-13.
8. Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2006; 152: 27-38.
9. Balducci S, Zanuso S, Cardelli P, Salvi L, Mazzitelli G, Bazuro A, et al. Changes in physical fitness predict improvements in modifiable cardiovascular risk factors independently of body weight loss in subjects with type 2 diabetes participating in the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Diabetes Care*. 2012; 35: 1347-54.
10. Ratner R, Goldberg R, Haffner S, Marcovina S, Orchard T, Fowler S, et al. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care*. 2005; 28: 888-94.
11. Franz MJ, Monk A, Barry B, McClain K, Weaver T, Cooper N, et al. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial. *J Am Diet Assoc*. 1995; 95: 1009-17.
12. Coppell KJ, Kataoka M, Williams SM, Chisholm AW, Vorgers SM, Mann JI. Nutritional intervention in patients with type 2 diabetes who are hyperglycaemic despite optimised drug treatment-Lifestyle Over and Above Drugs in Diabetes (LOADD) study: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010; 341: 3337.
13. Rickheim PL, Weaver TW, Flader JL, Kendall DM. Assessment of group versus individual diabetes education: a randomized study. *Diabetes Care*. 2002; 25: 269-74.
14. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson J-L, Garg A, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*. 2002; 25: 148-98.

15. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012; 35: 1364-79.
16. Elhayany A, Lustman A, Abel R, Attal-Singer J, Vinker S. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12: 204-9.
17. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care*. 2012; 35: 434-45.
18. Krebs JD, Elley CR, Parry-Strong A, Lunt H, Drury PL, Bell DA, et al. The Diabetes Excess Weight Loss (DEWL) Trial: a randomised controlled trial of high-protein versus high-carbohydrate diets over 2 years in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012; 55: 905-14.
19. Look AHEAD Research Group, Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1374-83.
20. Wolf AM, Conaway MR, Crowther JQ, Hazen KY, L Nadler J, Oneida B, et al. Translating lifestyle intervention to practice in obese patients with type 2 diabetes: Improving Control with Activity and Nutrition (ICAN) study. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1570-6.
21. Boulé 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.
22. Boulé 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; 46: 1071-81.
23. Wasserman DH, Zinman B. Exercise in individuals with IDDM. *Diabetes Care*. 1994; 17: 924-37.
24. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen 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.
25. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2692-6.
26. Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti ATN, 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; 305: 1790-9.
27. Church TS, Blair SN, Cocroham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304: 2253-62.
28. Wallberg-Henriksson H, Rincon J, Zierath JR. Exercise in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med Auckl NZ*. 1998; 25: 25-35.
29. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41: 998-1005.
30. Law MR, Wald NJ. Environmental tobacco smoke and ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003; 46: 31-8.
31. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004; 328: 1519.
32. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998; 316: 823-8.

33. Clair C, Rigotti NA, Porneala B, Fox CS, D'Agostino RB, Pencina MJ, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA*. 2013; 309: 1014-21.
34. Pitsavos C, Makrilakis K, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Ioannidis I, Dimosthenopoulos C, et al. The J-shape effect of alcohol intake on the risk of developing acute coronary syndromes in diabetic subjects: the CARDIO2000 II Study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2005; 22: 243–8.
35. Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 211-9.
36. Koppes LLJ, Dekker JM, Hendriks HFJ, Bouter LM, Heine RJ. Meta-analysis of the relationship between alcohol consumption and coronary heart disease and mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2006; 49: 648-52.
37. Rasmussen BM, Christiansen C, Rasmussen OW, Hansen C, Hermansen K. Alcohol and postexercise metabolic responses in type 2 diabetes. *Metabolism*. 1999; 48: 597-602.