

Förändrad livsstil kan förhindra typ 2-diabetes

Interventionsstudier visar goda resultat hos »prediabetiker«



STEFAN JANSSON, specialist i allmänmedicin, distriktsläkare, Laxå vårdcentral; doktorand, institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap, enheten för allmänmedicin och klinisk epidemiologi, Uppsala universitet
stefan.jansson@orebroll.se

PETER ENGFELDT, professor; båda institutionen för klinisk medicin, allmänmedicinskt forskningscentrum, Örebro universitet

Typ 2-diabetes är en sjukdom som i hög grad orsakar ohälsa och förtida död [1]. I takt med att fler drabbas av diabetes tenderar sjukdomen att bli ett stort folkhälsoproblem [2]. Den förväntade överlevnaden hos individer med typ 2-diabetes är förkortad med så mycket som 10–15 år för vissa individer [3, 4], och ungefär 65–75 procent dör av makrovaskulära komplikationer [4, 5].

I Sverige har vi på senare år inte sett samma prevalensökning som den globala, men ändå kan cirka 4–4,5 procent av befolkningen vara drabbade av typ 2-diabetes [3, 6], vilket innebär att även vi måste ha strategier för att optimalt behandla personer med sjukdomen men också för att hindra att den uppstår.

Primär prevention kan definieras som prevention av en sjukdom genom att förhindra eller kontrollera modifierbara riskfaktorer i en population [7].

Primär prevention

Vid primär prevention är det viktigt att identifiera personer med förstadiet till diabetes (prediabetes), dvs IFG (impaired fasting glucose) och IGT (impaired glucose tolerance) (Fakta), vilka har ökad risk att insjukna i diabetes [8]. Lyckligtvis har det under de senaste åren publicerats flera randomiserade kontrollerade studier, framför allt på IGT-gruppen, både med livsstilsintervention [9–13] och farmakologisk intervention [14–19], som visat att det är möjligt att minska insjuknandefrekvensen i diabetes, med undantag för en studie där preliminära data finns som abstrakt [19].

Livsstilsinterventionsstudier

Malmö-studien. Den svenska preventiva studien från Malmö [20] (icke-randomiserad) använde kost och ökad fysisk aktivitet som huvudsaklig intervention för att förhindra eller fördröja utveckling mot typ 2-diabetes hos män med IGT. Under de 6 år studien pågick hade männen i interventionsgruppen mer än halverat sin risk att utveckla diabetes jämfört med dem som valde att inte delta i kost- och motionsgruppen ($P < 0,003$).

Da Qing-studien. Den kinesiska Da Qing-studien [9] rekryterade personer med IGT och randomiserade dessa till fyra olika grupper: fysisk aktivitet, kost, kost och fysisk aktivitet och en kontrollgrupp. Efter 6 år hade 41 procent i gruppen fysisk aktivitet, 44 procent i kostgruppen, 46 procent i kost- och motionsgruppen och 68 procent i kontrollgruppen utvecklat typ 2-diabetes ($P < 0,05$).

Finska diabetespreventiva studien. I den finska diabetes-

FAKTA. Förstadiet till typ 2-diabetes

IFG (impaired fasting glucose)

Fasteplasmaglukos $\geq 6,1$ och $< 7,0$ mmol/l

IGT (impaired glucose tolerance)

Fasteplasmaglukos < 7 mmol/l (om det mäts) och ett två timmars venöst plasmaglukosvärde efter oralt glukostoleranstest (75 g) på $\geq 7,8$ och $< 11,1$ mmol/l (om man mäter kapillärt plasmaglukos gäller $\geq 8,9$ och $< 12,2$ mmol/l)

preventiva studien (DPS) [10] randomiserades personer med IGT till en intervention med målsättning att minska minst 5 procent i vikt, lägga om kosten och motionera minst 30 minuter dagligen. Efter 3,2 år hade interventionsgruppen 58 procent relativ riskreduktion jämfört med kontrollgruppen ($P < 0,001$) att insjukna i typ 2-diabetes.

Amerikanska diabetespreventiva programmet. Det amerikanska diabetespreventiva programmet (DPP) [11] kunde på motsvarande sätt efter 3 år, genom intervention med kost och motion, minska risken att insjukna i typ 2-diabetes med 58 procent hos personer med IGT ($P < 0,001$). Livsstilsinterventionen innebar mer omfattande insatser än i den finska diabetespreventiva studien: viktminskning på minst 7 procent, kostomläggning och motion minst 150 minuter per vecka.

Japanska studien. En japansk studie [12] av män med IGT visade över 4 år, genom intervention med kost och motion, en 67-procentig relativ riskreduktion jämfört med kontrollpersoner ($P < 0,001$) att insjukna i typ 2-diabetes.

Indiska diabetespreventiva programmet. Det indiska diabetespreventiva programmet (IDPP) [13] visade efter 2,5 år hos personer med IGT att 39 procent av dem som randomiserats till livsstilsåtgärder, jämfört med 55 procent hos dem som randomiserats till kontroller, hade utvecklat typ 2-diabetes ($P = 0,018$).

Sammanfattningsvis har livsstilsinterventioner hos personer med hög risk att insjukna i diabetes visat sig fungera mycket bra i alla dessa studier. Detta gäller oberoende av personer-

SAMMANFATTAT

Typ 2-diabetes är en allvarlig progressiv sjukdom där den förväntade överlevnaden är förkortad. Det är därför angeläget att förhindra eller fördröja insjuknandet i diabetes. **På senare år** har det kommit flera bra studier gjorda på personer med »prediabetes«, både livsstilsinterventionsstu-

dier och farmakologiska interventionsstudier, som tydligt visat att det är möjligt att minska insjuknandefrekvensen i diabetes.

I första hand rekommenderar vi livsstilsintervention, eftersom den är effektiv, säker och verkar hälsobefrämjande.

TABELL I. Livsstilsinterventionsstudier. (RRR = relativ riskreduktion; ARR = absolut riskreduktion; NNT = number needed to treat; DPS = finska diabetespreventiva studien; DPP = amerikanska diabetespreventiva programmet; IDPP = indiska diabetespreventiva programmet.)

Studie	Duration, år	Antal individer	Intervention	Medelålder, år /BMI, kg/m ²	RRR för diabetes jämfört med placebo, %	P-värde	ARR, %	NNT
Malmö [20]	6	181	Livsstil	48/26	63	<0,003	18	6
Da Qing [9]	6	577	Livsstil	45/25,6	42	<0,05	20,6	5,6
DPS [10]	3,2	522	Livsstil	55/31	58	<0,001	12 (4 år)	8 (4 år)
DPP [11]	2,8	3 234	Livsstil	51/34	58	<0,001	6,2	7 (3 år)
Japan [12]	4	458	Livsstil	46/23,9	67,4	<0,001	6,3	15,9
IDPP [13]	2,5	531	Livsstil	45,9/25,8	28,5	0,018	15,7	6,4 (3 år)

nas etniska tillhörighet och sociokulturella bakgrund världen över. Dock åstadkommer livsstilsintervention inte ett komplett skydd mot att insjukna i diabetes, men för många individer fördröjs utvecklingen av diabetes, vilket ändå är positivt. Väsentliga resultat från livsstilsinterventionsstudierna är sammanfattade i Tabell I.

Farmakologiska interventionsstudier

Troglitazon. Studien »Troglitazone in Prevention of Diabetes« (TRIPOD) [14] testade om troglitazon hos relativt unga premenopausala kvinnor med tidigare graviditetsdiabetes kunde bevara betacellsfunktionen och förhindra eller försena utveckling till diabetes (69 procent i troglitazon- och 72 procent i placebogrupperna hade även IGT).

Efter 2,5 års uppföljning var den relativa riskreduktionen i interventionsgruppen 55 procent jämfört med placebogruppen att insjukna i diabetes (P<0,01). En uppföljning som gjordes 8 månader efter det att studien avslutats visade att kvinnorna i interventionsgruppen fortfarande hade lägre risk att insjukna i diabetes.

I det amerikanska diabetespreventiva programmet fanns det även med två grupper som läkemedelsbehandlades. En grupp fick troglitazon en kort tid (0,9 år i medeltal) innan läkemedlet togs bort på grund av levertoxicitet [15]. Man fann där minskad insjuknandefrekvens i diabetes jämfört med övriga behandlingar, men den var inte bestående 3 år efter det att läkemedlet tagits bort.

Metformin. I det amerikanska diabetespreventiva programmet [11] metforminbehandlades en grupp, och detta minskade risken att insjukna i diabetes över de 3 studieåren med 31 procent jämfört med placebo (P<0,001). Jämfört med livsstilsinterventionen var dock effekten cirka hälften.

Det indiska diabetespreventiva programmet [13] hade också två grupper som randomiserades till metformin respektive metformin plus livsstilsåtgärder, och incidensen av diabetes

var efter uppföljningstidens slut 41 procent (P=0,029) och 40 procent (P=0,022) jämfört med placebogruppens 55 procent.

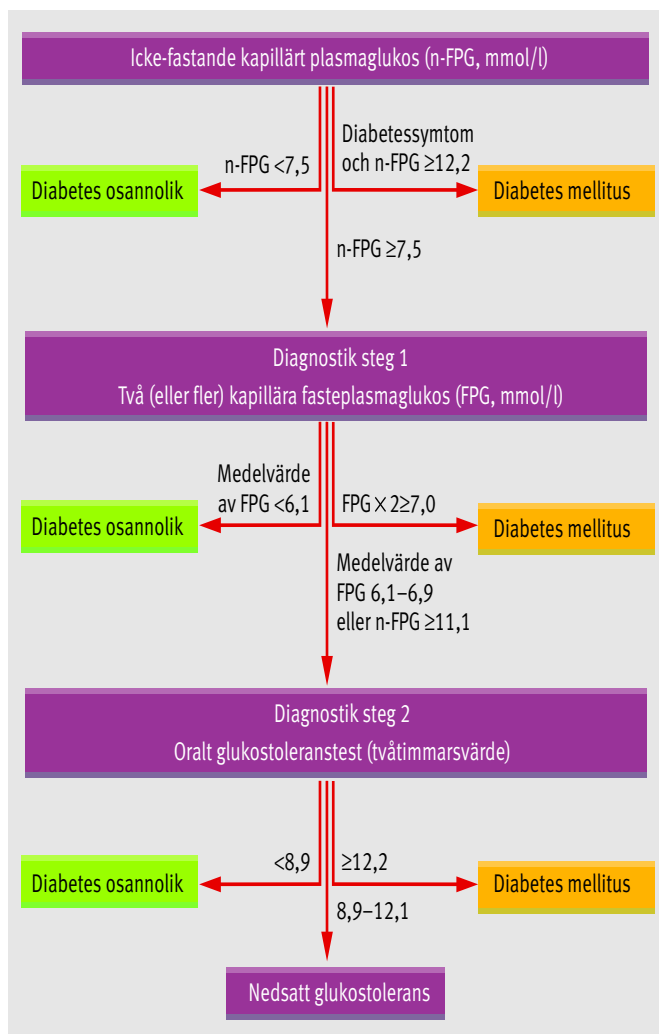
Akarbos. Studien »Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus« (STOP-NIDDM) [16] visade att akarbos jämfört med placebo gav en 25-procentig riskreduktion över 3,3 år att insjukna i diabetes (P=0,0015). Efter studiens slut fick alla deltagare placebo i 3 månader, och incidensen av diabetes ökade, framför allt i den tidigare akarbosgruppen, vilket talade för att den skyddande effekten fanns bara så länge som akarbos intogs. Man fann också en 49-procentig riskreduktion av kardiovaskulär sjuklighet i akarbosgruppen jämfört med placebogruppen (P=0,03) [21].

Orlistat. I den svenska studien »Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects« (XENDOS) [17] randomiserades patienter till livsstilsåtgärder plus antingen orlistat eller placebo, och efter 4 års uppföljning hade orlistatgruppen 37,3 procent lägre risk att insjukna i diabetes jämfört med placebo (P=0,0032). Differensen fanns bara i en IGT-subgrupp, vilken utgjorde 21 procent av hela studiepopulationen. Påpekas bör att studien var designad för att inkludera i första hand personer utan diabetes men att man även önskade att åtminstone 10 procent hade IGT vid inklusion.

Rosiglitazon. Studien »Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication« (DREAM) har nyligen publicerats [18]. I denna studie var syftet att testa om rosiglitazon (eller ramipril) mot placebo kunde minska insjuknandet i diabetes eller död (primärt effektmått) hos individer med IFG eller IGT. Utöver denna behandling fick alla patienter diet- och livsstilsråd. Medianuppföljningstiden var 3 år (2,5–4,7 år). Vid studiens slut hade personerna i rosiglitazongruppen 60 procent lägre risk att insjukna i diabetes jämfört med dem som fått placebo (P<0,0001) (ramipril var ineffektivt för primärt ef-

TABELL II. Farmakologiska interventionsstudier. (RRR = relativ riskreduktion; ARR = absolut riskreduktion; NNT = number needed to treat; TRIPOD = Troglitazone in Prevention of Diabetes; DPP = amerikanska diabetespreventiva programmet; IDPP = indiska diabetespreventiva programmet; STOP-NIDDM = Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus; XENDOS = Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects; DREAM = Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication.)

Studie	Duration, år	Antal individer	Intervention	Medelålder, år /BMI, kg/m ²	RRR för diabetes jämfört med placebo, %	P-värde	ARR, %	NNT
TRIPOD [14]	2,5	266	Troglitazon	34,6/30,4	55	<0,01	6,7	15
DPP [15]	0,9	3 234	Troglitazon	51/34	75	<0,001	9	11
DPP [11]	2,8	3 234	Metformin	51/34	31	<0,001	7,2	13,9 (3 år)
IDPP [13]	2,5	531	Metformin	45,9/25,6	26,4	0,029	14,5	6,9 (3 år)
STOP-NIDDM [16]	3,3	1 429	Akarbos	55/31	25	0,0015	10	11 (3,3 år)
XENDOS [17]	4	3 305	Orlistat	43,3/37,3	37,4	0,0032	2,8	36
DREAM [18]	3	5 269	Rosiglitazon	54,7/30,9	60	<0,0001	14,4	7



Figur 1. Algoritm för att identifiera högriskpatienter.

effekt. Studien gav inte svar på om rosiglitazon bromsar den underliggande sjukdomsprocessen (betacellsbevarande funktion) eller bara tillfälligt stoppat denna. Därför genomförde man efter studiens slut en »washout study« där personer som inte hade utvecklat diabetes ingick. Efter en mediantid om 71 dagar genomfördes ett enda 75 g oralt glukostoleranstest (OGTT) som inte visade någon statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna när det gällde incidensen av diabetes. Således fanns det ingen fördel kvar i termer av diabetesprevention [opublicerade data muntligt presenterade under Internationella diabetesfederationens (IDF) världskongress i Sydafrika i december 2006].

Glimepirid. Helt nyligen avslutades »Nepi Antidiabetes Study« (NANSY), en randomiserad dubbelblindad och placebo-kontrollerad studie som genomfördes i svensk primärvård. Syftet var att testa om sulfonylurea i kombination med livsstilsförändringar jämfört med placebo och livsstilsförändringar hos 40–70-åriga personer med IFG kunde förhindra uppkomsten av typ 2-diabetes (primärt effektmått) och retinopati (sekundärt effektmått). Under 5 års uppföljning var insjuknandefrekvensen i diabetes icke-signifikant lägre i interventionsgruppen än i placebogruppen ($P < 0,07$) [data muntligt presenterade på kongressen »Prediabetes and the Metabolic Syndrome« i Barcelona i april 2007, finns endast som abstrakt [19]].

Sammanfattningsvis kan läkemedel ensamt eller i kombination med livsstilsåtgärder minska risken att insjukna i diabetes hos denna högriskgrupp, med undantag för resultaten i den sistnämnda studien. Emellertid tycks effekten gradvis försvinna när läkemedlet sätts ut. I Tabell II sammanfattas de väsentligaste resultaten från läkemedelsinterventionsstudierna.

Syfte – förhindra uppkomst av typ 2-diabetes

Syftet med dessa livsstilsinriktade och farmakologiska studier har varit att förhindra eller skjuta upp insjuknandet i typ 2-diabetes och därmed förhoppningsvis kunna minska potentiella diabeteskomplikationer. För personer med diabetes är kardiovaskulär sjuklighet det största hotet om förtida död, och kostnaderna för sjukdomen är relativt höga, vilket kunde visas i studien »Cost of Diabetes Type II in Europe« (CODE-2) [22].

I samma studie kunde man även visa att livskvaliteten är av betydelse och att den försämras med sjukdomsdurationen [23].

Hos personer med förstadiet till diabetes föreligger inte samma stora risk för kardiovaskulära händelser, men den utgör ändå en viktig aspekt för intervention.

Livsstilstudierna har utan tvekan visat på stor effekt att minska risken att utveckla diabetes; därtill har de också haft en positiv effekt på kardiovaskulära riskfaktorer, t ex övervikt, fysisk inaktivitet, högt blodtryck, dyslipidemi etc. Interventionerna är också säkra, mestadels utan allvarliga bieffekter och verkar även hälsobefrämjande.

I det amerikanska diabetespreventiva programmet var livsstilspreventionen kostnadseffektiv i alla åldersgrupper jämfört med metformin och placebo [24].

I en nyligen presenterad observationell uppföljning av den finska diabetespreventiva studien kunde man visa att personer i den tidigare interventionsgruppen efter en medianuppföljningstid på 3 år hade en 43-procentig relativ riskreduktion i diabetesinsjuknande jämfört med placebogruppen ($P = 0,0001$) [25]. Detta kan möjliggöra förbättra den långsiktiga kostnadseffektiviteten.

De farmakologiska studiernas effekt på riskfaktorer har inte varit lika klara, och effekten beror på vilket läkemedel som varit föremål för intervention. När det gäller »hårda« effektmått har endast en av studierna, STOP-NIDDM, kunnat visa en fördelaktig effekt i interventionsgruppen när det gällde kardiovaskulärt insjuknande.

Algoritm hjälpmedel identifiera högriskpatienter

Sedan 1983 har vi på Laxå vårdcentral screenat efter diabetes [26], och på så vis har vi även funnit personer med IFG och/eller IGT. Dan Andersson skapade för detta en enkel algoritm (Figur 1) som vi efter hand har modifierat, och denna är nu väl implementerad bland läkare och sköterskor på vårdcentralen. I första hand testar vi riskgrupper, dvs personer med arvet för diabetes, individer med tidigare känd IFG respektive IGT, kvinnor som haft graviditetsdiabetes och personer med potentiell diabeteskomorbiditet, såsom hypertoni, hjärt-kärl-sjuklighet, övervikt/fetma och dyslipidemi.

Rekommendationer i ett primärvårdsperspektiv

Först av allt bör vi på samhällsnivå försöka minska förekomsten av övervikt och fetma, eftersom dessa tillstånd utgör den viktigaste riskfaktorn för att insjukna i diabetes. Livsmedelsverket och Statens folkhälsoinstitut kom 2005 ut med ett 79-punktsprogram som utgjorde en handlingsplan för goda matvanor och ökad fysisk aktivitet i befolkningen. Detta var ett startskott som skapat ökad medvetenhet om problemets omfattning och som fått många aktörer att verka och befrämja en hälsosammare livsstil.

Från detta populationsbaserade initiativ för att indirekt be-

kämpa ökad diabetesförekomst är det alldeles uppenbart att vi också måste ha ett individbaserat program för detta ändamål. För oss i primärvården i Örebro län innebar det att vi 2004 startade en interventionsstudie på åtta vårdcentraler där vi erbjöd patienter ett strukturerat omhändertagande för hjälp med vikt-nedgång i syfte att se på den långsiktiga (5 år) effekten. Alla som går med i studien får hjälp med olika metoder att gå ned i vikt. På varje vårdcentral samarbetar läkare, sjuksköterskor och sjukgymnaster kring olika livsstilsåtgärder, såsom information om mat och råd kring olika motionsformer anpassade till varje individ, vilka kan genomföras enskilt eller i grupp. Uppföljning sker fortlöpande av vikt, laboratorieparametrar och subjektiv hälsa.

När det gäller diabetesprevention åtgärder hos personer med IFG och/eller IGT har vi god evidens för att i första hand rekommendera livsstilsåtgärder som syftar till viktminskning på 5–10 procent och ökad grad av fysisk aktivitet, dvs 30 minuters daglig motion i någon form. Detta bör kunna erbjudas alla patienter som är i kontakt med svensk primärvård 2007.

Vilken roll respektive åtgärd spelar har nyligen varit föremål för en översiktsartikel där man konstaterar att effekterna av fysisk aktivitet, oberoende av kost- eller viktförändring, för prevention av typ 2-diabetes är ovissa [27].

I andra hand, om livsstilsåtgärder misslyckas eller om de inte går att genomföra, bör läkemedelsbehandling komma i fråga, dock endast hos personer med mycket hög risk. Vi ska dock komma ihåg att inget läkemedel i Sverige har indikationen att behandla personer med IFG eller IGT.

Om läkemedel övervägs bör metformin vara ett förstahandsval. Det finns en lång erfarenhet av metformin, det är billigt och uppvisar inga långsiktiga allvarliga bieffekter. Detta har nyligen diskuterats i en översiktsartikel [28]. Övriga läkemedel har högre kostnad, och relativt många patienter drabbas av bieffekter. Akarbos har dock i en studie visat en gynnsam effekt på kardiovaskulär sjuklighet; detta kan möjligen ha haft betydelse då preparatet är godkänt i Finland på indikationen IGT.

När det gäller glitazonerna har ju dessa varit föremål för en intensiv debatt den senaste tiden, dels vad gäller den ökade risken för frakturer hos kvinnor [29, 30], dels ett eventuellt samband med ökad risk för hjärtinfarkt [31]. Av säkerhetsskäl publicerades nyligen en interimanalys av den pågående studien »Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes«, RECORD, där man inte såg någon ökad mortalitet [32]. Studien väntas bli klar nästa år och fram till dess bör man vara restriktiv med förskrivningen.

Vid eventuell läkemedelsbehandling kan det vara ett pedagogiskt dilemma att »stämpla« personer med förstadiet till diabetes, dessa förstadiet har ingen »diagnos« enligt den internationella sjukdomsklassifikationen ICD-10, och samtidigt säga till patienten att han/hon måste ta en medicin, förmodligen livet ut, för att minska risken att utveckla diabetes.

God evidens för livsstilsintervention

Flera bra interventionsstudier visar på att livsstilsförändringar nästan genomgående är något effektivare än farmakologiska interventioner för att minska risken för diabetesinsjuknande hos personer med »prediabetes«. Vi kan idag med god evidens rekommendera livsstilsintervention som ett förstahandsalternativ till våra högriskpatienter i primärvården.

I denna »paketlösning« med bl a fysisk aktivitetsökning och kost-viktförändring kan vi för dagen inte urskilja hur mycket respektive del bidrar med, utan här får vi invänta mer forskning på området för att vi ska kunna ge mera detaljerade råd.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Stefan Jansson har erhållit föreläsningssarvode från AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novo Nordisk och Sanofi Aventis. Peter Engfeldt: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

- World Health Organization. The prevention of diabetes and its complications. Geneva: WHO; 2006 [cited 2007 June 7]. <http://www.who.int/diabetes/preventionflyer/en>
- Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334(7588):299.
- Berger B. Epidemiology of diabetes in a well defined population in Sweden: the Skaraborg diabetes registry [dissertation]. Malmö: Lunds universitet; 2006.
- Andersson DK, Svärdsudd K. Long-term glycaemic control relates to mortality in type II diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18(12):1534-43.
- Jansson SP, Andersson DK, Svärdsudd K. Prevalence and incidence rate of diabetes mellitus in a Swedish community during 30 years of follow-up. *Diabetologia*. 2007;50(4):703-10.
- 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(4):537-44.
- 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(18):1343-50.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
- Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;67(2):152-62.
- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006;49(2):289-97.
- Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes*. 2002;51(9):2796-803.
- Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, Barrett-Connor E, Ehrmann DA, Walker EA, et al. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes*. 2005;54(4):1150-6.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2072-7.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöstöm L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004;27(1):155-61.
- Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9541):1096-105.
- Eriksson KF, Lindgärde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia*. 1991;34(12):891-8.
- Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368(9548):1673-9.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-89.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2427-43.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457-71. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007;357(1):100.