

*Aktuelne teme/
Current topics*

PREDIJABETES: DIJAGNOZA, LEČENJE I
AKTUELNE PREPORUKE

PREDIJABETES: DIAGNOSIS AND
TREATMENT BASED ON THE CURRENT
RECOMMENDATIONS

Correspondence to:

Milena S. Pandrc, MD.

Odeljenje za stacionarno lečenje,
Vojna akademija, ul. Generala Pavla
Jurišića Sturma 33. Beograd.
Email address:
pandrcmilena@yahoo.com

Milena Pandrc¹, Tamara Dragović².

¹ Odeljenje za stacionarno lečenje, Vojna akademija, Beograd.

² Klinika za endokrinologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd.

Ključne reči

predijabetes, dijagnoza, lečenje,
preporuke

Key words

prediabetes, diagnosis, treatment,
recommendations.

Sažetak

Predijabetes je klinički entitet koji obuhvata pacijente sa povećanim rizikom za obolevanje od šećerne bolesti tip 2, kao i obolevanje od pridruženih kardiovaskularnih bolesti. U ovu kategoriju spadaju osobe, čiji je nivo glukoze u krvi iznad fizioloških granica, ali još uvek nedovoljno povišen da zadovolji dijagnostičke kriterijume šećerne bolesti. Strategija prevencije, koja je u nekim zemljama implementirana od strane dijabetoloških organizacija, tiče se organizovanog Programa prevencije dijabetesa (PPD). PPD ima dva cilja: primarni i sekundarni. Primarni se tiče sprečavanja ili odlaganja konverzije predijabetesa u dijabetes, dok se sekundarni odnosi na smanjenje incidence kardiovaskularnih događaja i prevenciju ateroskleroze. Svake godine 5-10% osoba sa predijabetesom razvije manifestnu šećernu bolest, ali isto toliko uspe da se konvertuje u stanje normoglikemije blagovremenim procedurama. Lečenje predijabetesa podrazumeva pre svega promenu životnih navika, odnosno usklađen režim ishrane, redukciju telesne mase i umerenu fizičku aktivnost. Mada su se farmakološki agensi pokazali uspešnim u primarnoj prevenciji, ostaje nepoznato da li mogu prevenirati nastanak hroničnih komplikacija osnovnog obolenja i/ili smanjiti kardiovaskularni morbiditet.

UVOD

Procenjuje se da trenutno u svetu, 382 miliona ljudi boluje od šećerne bolesti, te da će do 2035. godine taj broj iznositi 592 miliona. Takođe se predviđa da će broj odraslih sa predijabetesom porasti sa 344 miliona koliko ih je bilo u 2010. godini na 471 milion do 2035. godine. Pretpostavlja se da je od ukupnog broja obolelih četvrtina osoba još uvek nedijagnostikovana ⁽¹⁾. Ekspertski komitet za dijagnozu i klasifikaciju dijabetesa je 1997. i 2003. godine definisao termin predijabetes koji se odnosi na osobe čije vrednosti glikemije izlaze van okvira referentnih vrednosti, ali nisu dovoljno visoke da zadovolje kriterijume za dijagnozu šećerne bolesti ^(2,3). Predijabetes podrazumeva dva entiteta: povišene vrednosti glikemije našte (impaired fasting glycemia –IFG) i intoleranciju glukoze (impaired glucose tolerance- IGT). Od 2010. godine Američka asocijacija za dijabetes (American Diabetes Association-ADA) i Američko udruženje kliničkih endokrinologa (American Association of Clinical Endocrinologists-AACE), u ovu kategoriju uvršćuje i osobe čiji je HbA1c između 5,7 i 6,4% ⁽⁴⁾.

Predijabetes ne bi trebalo posmatrati kao izolovan entitet, već kao stanje sa povećanim rizikom za oboljevanje

od šećerne bolesti tip 2 i pridruženih kardiovaskularnih bolesti. Po pravilu je udruženi sa abdominalnom gojaznošću, dislipidemijom, hipertenzijom i drugim parametrima koji su karakteristični za metabolički sindrom ⁽⁵⁾.

Sam termin predijabetes, kako ga je originalno definisao Ekspertski komitet za klasifikaciju dijabetesa, je bio predmet brojnih kritika jer je poznato da neće svi pacijenti obavezno progredirati ka manifestnoj šećernoj bolesti tip 2. Zapravo se procenjuje, da svake godine, između 5 i 10 % obolelih od predijabetesa razvije šećernu bolest ⁽⁶⁾. Prema ADA ekspertskom panelu, oko 70% nelečenih osoba sa predijabetesom će dobiti šećernu bolest ⁽⁷⁾. Iz tog razloga Svetska zdravstvena organizacija (World Health Organisation-WHO), ovaj entitet radije naziva intermedijerna hiperglikemija, dok ga ADA /AACE nazivaju stanjem sa povećanim rizikom za obolevanje od dijabetesa ⁽⁸⁾.

Epidemiologija

Prema poslednjim rezultatima koje je objavila Međunarodna federacija za dijabetes (International Diabetes Federation-IDF), trenutno od predijabetesa boluje oko 316 miliona osoba, a smatra se da će 2035. godine ovaj broj

dostići cifru od 471 milion osoba ⁽¹⁾. Do 2011. godine, 50.6% stanovnika Engleske, sa prekomernom telesnom masom, starijih od 40 godina je imalo predijabetes ⁽⁹⁾. Prema podacima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti, predijabetes ima visoku prevalencu u Sjedinjenim Američkim državama: u 35% odraslih osoba, starijih od 20 godina i 50 % starijih od 65 godina dijagnostikovano je predijabetes u periodu između 2005. i 2008. godine ⁽¹⁰⁾. U Kini je 2010. godine prevalenca predijabetesa iznosila čak 50,1% ⁽¹¹⁾.

Prevalenca intolerancije glukoze (IGT) u Indoneziji je 10.0% ⁽¹²⁾. IGT je učestaliji u žena, sa prevalencom koja varira u zavisnosti od starostne dobi. U DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) studiji, prevalenca izolovanog IGT-a raste od 2.9% u grupi muškaraca od 30-39 godina, do 15.1% u grupi muškaraca od 70-79 godina. Sa druge strane u grupi žena od 30-39 godina prevalenca iznosi 4.5%, a 16.9% u grupi žena 70-79 godina ⁽¹³⁾.

Prema podacima WHO, prevalenca IFG-a je oko 5%, sa većom učestalošću u žena, i raste sa starošću ⁽¹⁴⁾. Prema DECODE studiji, prevalenca u muškaraca raste od 5.2% u starosnoj grupi između 30-39 godine života do 10.1% u grupi od 50-59 godine života; kod žena postoji rast od 2.6% u starosnoj grupi 30-39 godina, do 5,9% u grupi 70-79 godina ⁽¹³⁾.

Patogeneza

Kao i kod šećerne bolesti tip 2, u osnovi IFG i IGT jeste insulinske rezistencije koja se definiše kao smanjena sposobnost insulina da ispolji svoj efekat na perifernim ciljnim tkivima. Dok se IFG karakteriše predominantno insulinskom rezistencijom na nivou jetre, sa povećanom glukoneogenezom i očuvanom insulinskom senzitivnošću mišića, IGT pokazuje normalnu do lako oštećenu insulinsku senzitivnost jetre, i izraženu mišićnu insulinsku rezistenciju, što rezultira postprandijalnom hiperglikemijom ⁽¹⁵⁾.

Prema aktuelnoj teoriji, šećerna bolest tip 2 nastaje kao posledica progresivnog propadanja sekretornog kapaciteta beta ćelija endokrinog pankreasa, nastalim kao odgovor na primarni patofiziološki poremećaj- genetski determinisanu rezistenciju perifernih tkiva na insulin. Stepenn progresije poremećaja glukozne tolerancije od očuvane glikoregulacije do dijabetesa melitusa je uslovljen stepenom i brzinom opadanja sekretornog kapaciteta beta ćelije. Trenutna epidemija dijabetesa je ipak posledica povećane učestalosti gojaznosti i sedenternog načina života, koji dodatno smanjuju senzitivnost insulinskih recetora i opterećuju beta ćelije pankreasa ⁽¹⁶⁾.

Prema višefaznom modelu u razvoju šećerne bolesti, ispoljavanju osnovnog oboljenja prethodi dug asimptomatski period. Ovo je prva faza u razvoju bolesti koja se karakteriše insulinskom rezistencijom sa kompenzatornim porastom beta ćelijske mase. U drugoj fazi (faza stabilne adaptacije) beta ćelije endokrinog pankreasa nisu u stanju da u potpunosti kompenzuju glikemiju natašte i postprandijalno, a odlikuje se hiperinsulinemijom. Konačno u trećoj fazi (faza rane dekompenzacije) beta ćelije ne kompenzuje perifernu rezistenciju na insulin, što uslovljava nagli porast glikemije postprandijalno i natašte. Prva faza i najveći deo druge faze

nastupaju pre predijabetesa, dok se treća faza verovatno proteže od predijabetesa do klinički manifestne šećerne bolesti ⁽⁶⁾.

Mikrovaskularna i makrovaskularna oštećenja nastaju već u fazi predijabetesa, a uzrokovani su biohumoralnim procesima, nastalim kao posledica oštećenja endotela u hiperglikemijskom miljeu. U nekoliko studija, među kojima su: AusDiab (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study), Framingamska i STOP-NIDDM

(Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus), nađeno je da je rizik od kardiovaskularnih događaja dva puta veći u obolelih od predijabetesa u odnosu na zdravu populaciju ⁽¹²⁾. Studije o tome da li intermedijerna hiperglikemija (predijabetes) može indukovati dijabetičnu mikrovaskularnu bolest je detaljnije razmatrana u izveštaju WHO iz 2006. Zaključak je da ne postoji prag glikemije za razvoj mikroangiopatije ⁽⁸⁾. Mikroalbuminurija, kao marker generalizovane mikrovaskularne lezije, i polineuropatija su dvostruko češće u osoba sa predijabetom nego u opštoj populaciji ^(17,18). Takođe, već u ovoj fazi se javljaju promene u smislu rane neproliferativne retinopatije ^(19, 20). To je i razlog zbog čega u vreme postavljanja dijagnoze šećerne bolesti, pacijenti već mogu imati razvijene hronične komplikacije koje utiču na kardiovaskularni (KVS) morbiditet i mortalitet ⁽²¹⁾. Poznato je da stopa KVS mortaliteta kod dijabetičara iznosi čak 80% i da je prosečni životni vek dijabetičara za 10 godina kraći u odnosu na opštu populaciju. Ovo je razlog zbog kojeg od momenta postavljanja dijagnoze šećerne bolesti, lečenje osnovnog oboljenja treba usmeriti na poboljšanje kvaliteta života, ali i redukciju rizika od hroničnih komplikacija.

Iz tog razloga aktuelne preporuke savetuju sporovođenje redovnog testiranja na dijabetes i predijabetes kod svih osoba starijih od 45 godina nezavisno od telesne mase odnosno stepena uhranjenosti. Skринing na dijabetes i predijabetes je takođe potrebno sprovođiti kod svih osoba koje imaju prekomernu telesnu masu (Index telesne mase-ITM \geq 25kg/m²) i to, nezavisno od starosne dobi, ukoliko poseduju jedan ili više faktora rizika. U ove faktore rizika za oboljevanje od šećerne bolesti spadaju: sedenteran način života i fizička neaktivnost, postojanje dijabetesa kod prvostepenih rođaka, dislipidemija, hipertenzija, pozitivna anamneza o KVS događajima, prisustvo sindroma policističnih jajnika, rođenje deteta sa telesnom masom preko 4 kg, kao i postojanje drugih stanja koja su povezana sa insulinskom rezistencijom (*acanthosis nigricans* i drugi markeri insulinske rezistencije).

Rutinski skrining sprovodi se merenjem glikemije natašte, OGTT-om (oralni test glukozne tolerancije) sa 75g glukoze i/ili određivanjem HbA1c ⁽²²⁾.

Dijagnoza

Prema Ekspertskom komitetu za dijagnozu i klasifikaciju dijabetesa, IGT se definiše kao vrednosti glikemije između 7.8 i 11.0 mmol/L u 120-om minutu OGTT-a sa 75 g glukoze; IFG kao glikemija natašte između 5.6 i 6.9 mmol/L (posle prekonocnog neuzimanja hrane od bar 8 sati). Trebalo bi naglasiti da WHO i dalje definiše IFG kao vrednost glikemije nešto između 6.1 i 6.9 mmol/L, dok ADA

/AACE od 2003. godine snižava cut-off vrednosti glikemije natašte sa 6,0mmol/L na 5,6mmol/L kao gornju granicu referentnih vrednosti glikemije. Od 2010. godine u kategoriju prediabetesa svrstavaju se i pacijenti čiji se HbA1c kreće od 5,7% do 6,4% (23). Za razliku od dnevnih vrednosti glikemija na kojima je bazirana dijagnoza IFG –a i IGT-a, HbA1c reprezentuje hroničnu izloženost (u toku 2-3 meseca) bazalnim i postprandijalnim hiperglikemijama i reflektuje efekat kombinacije ovih mehanizama (4). Ukoliko su rezultati normalni, testiranje ponavljati u intervalima od jedne do tri godine (22). Osobe sa dokazanim predijabetesom se testiraju godišnje. Žene kojim je dijagnostikovano gestacioni dijabetes sačinjavaju drugu grupu sa visokim rizikom od progresije u dijabetes. Preporučeno je testiranje porodilja sa gestacionim dijabetesom u šestoj postpartalnoj nedelji, a zatim u intervalima od jedne do tri godine (24).

Prevenција i lečenje

Strategija prevencije, koja je već, u nekim zemljama, implementirana od strane uglavnom dijabetoloških organizacija, tiče se Programa Prevencije Dijabetesa (PPD). PPD ima dva cilja: primarni i sekundarni. Primarni se tiče sprečavanja ili odlaganja konverzije IFG i IGT-a u šećernu bolest, dok se sekundarni odnosi na smanjenje incidence kardiovaskularnih događaja i prevenciju ateroskleroze (12). Primarna prevencija, zapravo lečenje predijabetesa se odnosi pre svega na modifikaciju stila života i eventualnu primenu farmakoloških sredstava. Promena životnog stila podrazumeva kontinuiranu fizičku aktivnost uz redukciju telesne mase. Skoro su objavljeni revijalni radovi koji obuhvataju randomizovane kliničke studije koje se bave efektom dijeta i vežbanja na predijabetes, i ističu da ove intervencije imaju efekta na smanjenje incidence šećerne bolesti tip 2, kao i poboljšanje kvaliteta glikoregulacije, čak i kada nema znatnije redukcije telesne mase. Ključnu ulogu ipak ima edukacija pacijenata sa predijabetesom, koji moraju da budu upoznati sa prirodom svog oboljenja i rizikom od dalje progresije bolesti. Fizičku aktivnost bi trebalo uvoditi postepeno uz obaveznu proveru kardiovaskularnog statusa pre vežbanja. Individualno podešen program aktivnosti uključuje 30 do 60 minut umerene aerobne fizičke aktivnosti dnevno (50 do 70% maksimalnog srčanog pulsa) sa postepenim uvođenjem, najmanje 5 dana nedeljno. Kako i koliko će vežbati zavisi od mogućnosti i želje svakog pacijenta, ali su optimalne kontinuirana šetnja, plivanje, vožnja biciklom, laka aerobna gimnastika. Osobe bez kontraindikacija mogu da imaju i intenzivan aerobni trening u trajanju od 75min sedmično. Pravilna ishrana uz redukciju telesne mase za oko 7% u intervalu od 6 meseci, bi trebalo da se sprovodi doživotno. Pravilna ishrana podrazumeva raznovrsnu ishranu sa

oko 130g složenih ugljenih hidrata dnevno, uz zabranu unošenja trans masti, prostih ugljenih hidrata i restrikciju zasićenih masti na manje od 7% dnevnog kalorijskog unosa (22). Modifikacija životnog stila smanjuje progresiju ka dijabetesu za oko 58% u trajanju od 3 godine. U velikim randomizovanim follow up studijama uočena je takođe redukcija progresije i to do 34% posle 10 godina u američkoj Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPPOS); do 43 % posle 7 godina u finskoj Diabetes Prevention Study, odnosno posle 20 godina u kineskoj Da Quing studiji (25-27).

Za većinu farmakoloških sredstava (metformin, inhibitori alfa-glukozidaze, tiazolidindioni, orlistat) je dokazano da smanjuju rizik od progresiji ka šećernoj bolesti, s tim što je metformin najefikasniji. Rezultati dosadašnjih studija pokazuju da je metformin jednako efikasan kao i modifikacija životnog stila u populaciji gojaznih sa $ITM \geq 35\text{kg/m}^2$ i osoba mlađih od 60 godina. Takođe je dokazano da smanjuje troškove lečenja na desetogodišnjem nivou, pa je njegova primena preporučena u prevenciji tipa 2 dijabetesa i to naročito u ovoj kategoriji pacijenata. Preporučuje se i kod žena sa predijabetesom koje su imale gestacijski dijabetes (11). Drugi oralni antidijabetici imaju ograničen efekat u lečenju predijabetesa (2).

Zaključak

Šećerna bolest predstavlja jedan od osnovnih zdravstvenih problema današnjice. Njena prevencija se zasniva na redovnom testiranju rizične populacije stanovništva uz blagovremeno lečenje predijabetesa. Promena životnih navika je efikasnija i superiornija u odnosu na medikamentoznu terapiju, i svakako je prva linija lečenja pacijenata sa IGT ili IFG. Iako su se farmakološki agensi pokazali uspešnim u prevenciji ili odlaganju konverzije u šećernu bolest tip 2, ostaje nepoznato da li mogu prevenirati komplikacije šećerne bolesti ili zaštititi od kardiovaskularnih oboljenja. Njihova rutinska upotreba umesto modifikacije životnog stila, ne bi trebalo da se ohrabruje, sve dok se velikim studijama ne potkrepi ista i dokaže. Zdravije životne navike mogu modifikovati druge faktore rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja kao što su gojaznost, hipertenzija i dislipidemija. Medikamentozna terapija se preporučuje u slučajevima kada agresivna modifikacija životnog stila ne daje rezultat.

Abstract

Prediabetes is a condition, where blood glucose level is higher than normal, but not yet high enough to be classified as type 2 diabetes. This is not just a clinical diagnosis, but a high-risk state for diabetes and associated cardiovascular diseases. One of the strategies, that constrain prediabetes development to become diabetes (Diabetes Prevention Program-DPP), has already been socialized in some foreign country's diabetes organization. DPP's primary objective is to prevent, or to decelerate diabetes development, while DPP's secondary objective is to decrease the risk of cardiovascular complication, and to prevent atherosclerosis. In particular, between 5% and 10% of people with prediabetes progress to diabetes each year, with the same number of persons that achieve the state of normal glycoregulation. The lifestyle interventions are highly effective and superior to drug therapy, and should be the first choice in treating patients with prediabetes. Although pharmacologic agents have been shown to be successful in preventing or delaying the onset of diabetes, whether these agents can prevent complications of diabetes or protect against cardiovascular disease remains unknown. Drug therapy can be considered when aggressive lifestyle interventions are unsuccessful.

LITERATURA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium:International Diabetes Federation, 2014. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997 Jul; 20 (7): 1183–97.
3. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003 Nov; 26:3160–7.
4. Mann D, Carson AP, Shimbo D, Fonseca V, Fox C, Muntner P. Impact of A1C screening criterion on the diagnosis of pre-diabetes among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2010 Okt; 33 (10): 2190-5.
5. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Feb; 59(7):635–43.
6. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012 Jun 16; 379(9833):2279-90.
7. Tuso P. Prediabetes and lifestyle modification: time to prevent a preventable disease. *Perm J*. 2014; 18(3): 88–93.
8. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva:World Health Organization, 2006. Available from: <http://www.who.int/diabetes/publications/Definition>
9. Mainous AG, Tanner RJ, Baker R, Zayas CE, Harle CA. Prevalence of prediabetes in England from 2003 to 2011: population-based, cross-sectional study. *BMJ Open* 2014;4:10. doi:10.1136/bmjopen-2014-005002
10. Miligan S, Wong B. Prediabetes lifestyle changes can slow progression to diabetes mellitus. *Consultant*. 2015;55(1):22-7.
11. Xu Y, Wang L, He J, Bi Y, Li M, Wang T, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA*. 2013 Sep;310(9):948-59.
12. Pradana S, Laurentius P. Prevalence and predictors of pre-diabetes in Indonesia. *Med J Indones*. 2011 Nov; 20 (4) : 283-94.
13. DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*. 2003;26:61–9.
14. Colagiuri S. Epidemiology of prediabetes. *Med Clin North Am*. 2011;95(2):299-307.
15. Portero McLellan KC, Wyne K, Villagomez ET, Hsueh WA. Therapeutic interventions to reduce the risk of progression from prediabetes to type 2 diabetes mellitus. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2014 March;10: 173–88.
16. DeFronzo R, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Aug 36 (Suppl2):S127-129.
17. Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Balkau B, Chadban SJ, Tonkin AM, et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Am J Kidney Dis*. 2004;44: 792–8.
18. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A, for the KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in prediabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008;31:464–9.
19. Tikellis G, Wang JJ, Tapp R, Simpson R, Mitchell P, Zimmet PZ, et al. The relationship of retinal vascular calibre to diabetes and retinopathy: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetologia*. 2007;50:2263–71.
20. Tapp RJ, Tikellis G, Wong TY, Harper CA, Zimmet PZ, Shaw JE; Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study Group. Longitudinal association of glucose metabolism with retinopathy: results from the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetes Care*. 2008;31:1349–54.
21. Joshi SR, Karne R. Pre-diabetes, dysglycaemia and early glucose intolerance and vascular health. *JAPI*. 2007 Dec; 55: 829-31.
22. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care*. 2015; 38: Suppl 1: 1-93.
23. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;3 Suppl 1: S62–9.
24. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37(suppl 1):14-80.
25. Knowler W, Fowler ES, Hamman RH, Christophi CA, Hoffman H, Brenneman A, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374:1677–86.
26. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368:1673–9.
27. Li G, Zhang P, Wang J, Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008; 371:1783–9.