

# Διαβήτης 2 και Άσκηση

## Διαβήτης τύπου 2

- Στις ΗΠΑ η πρώτη αιτία τύφλωσης, νεφροπάθειας, ακρωτηριασμού που δεν προέρχεται από τραυματισμό
- Άμεση επιβάρυνση στα έξοδα περίθαλψης \$92 δισεκ. (νοσοκομείο, περίθαλψη φάρμακα)
- Έμμεση επιβάρυνση στα έξοδα περίθαλψης \$40 δισεκ. (αναπηρία, απώλεια εργασίας)
- Στην Ιταλία τα έξοδα περίθαλψης στον ιδιωτικό και δημόσιο χώρο υγείας φτάνουν τα 5 δισεκ. Ευρώ
- Στη Λατινική Αμερική και στις χώρες της Καραϊβικής τα έξοδα για το διαβήτη φτάνουν \$65 δισεκ.
- 5% των εξόδων περίθαλψης

## Διαβήτης τύπου 2

- Αύξηση κατά 70% στα επόμενα 20 χρόνια
- 194 εκατ. το 2003 – 333 εκατ. το 2025
- 21% στην Ευρώπη
- 111% στην Αφρική
- 40 εκατ. επιπλέον περιπτώσεις μέχρι το 2025 στη Ν.Α. Ασία

## Δυσλειτουργίες στο διαβήτη τύπου 2

- Δυσλειτουργία των β-παγκρεατικών κυττάρων
- Αυξημένη γλυκονεογένεση
- Παθολογικές μεταβολές στην απόκριση του μυός στη δράση της ινσουλίνης

## Μετακίνηση γλυκόζης στο εσωτερικό του κυττάρου με GLUT-

4

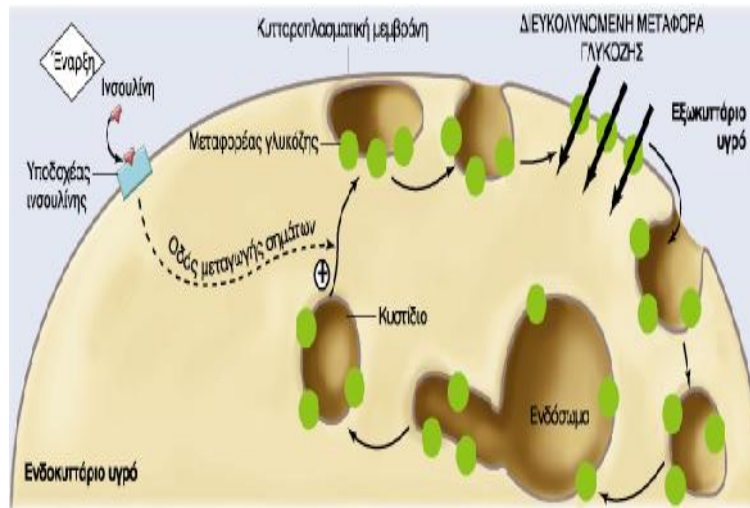
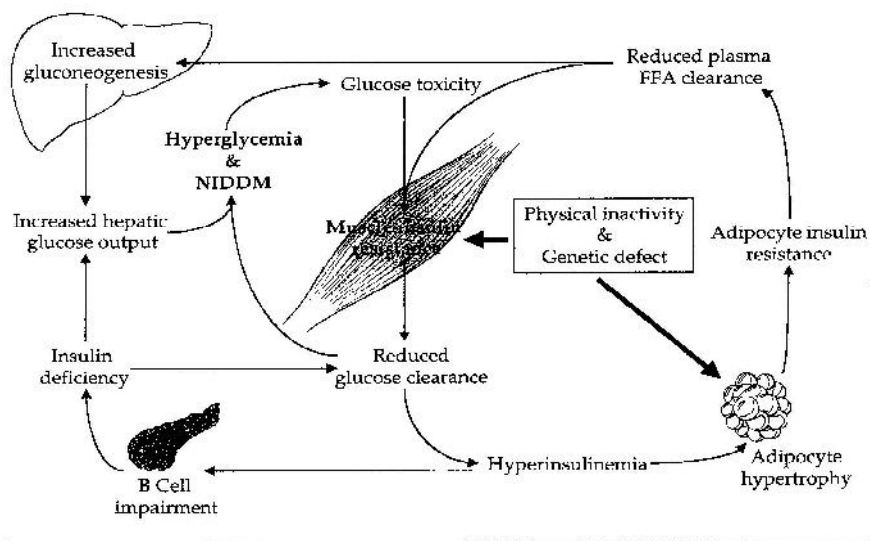


FIGURE 1.1.

Two possible mechanisms by which an inactive lifestyle may cause insulin resistance and result in glucose intolerance and NIDDM. See text for detailed description. Modified from Ivy, J.L. [81].



## Δυσλειτουργία της μυϊκής γλυκογονοσύνθεσης

- Μείωση της μυϊκής γλυκογονοσύνθεσης ως απόκριση της ινσουλίνης κατά 50% σε διαβητικά άτομα τύπου 2 συγκριτικά με υγιή άτομα της ίδιας ηλικίας και βάρους
- Χαμηλότερη συγκέντρωση φωσφορυλιωμένης γλυκόζης σε διαβητικά άτομα τύπου 2
- **Δυσλειτουργία στην πρόσληψη γλυκόζης ή μείωση στη μυϊκή γλυκογονοσύνθεση;**

## Μυϊκή Γλυκογονοσύνθεση

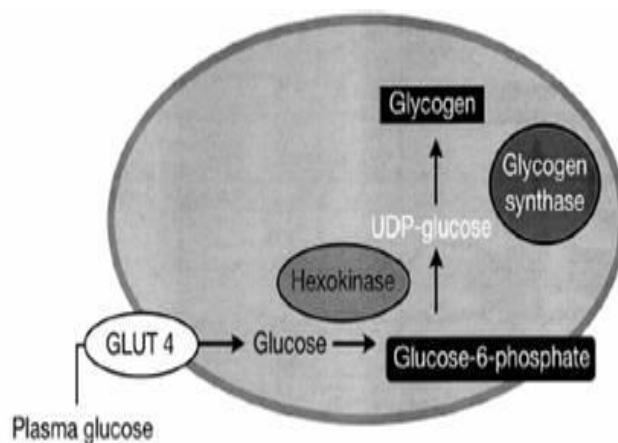


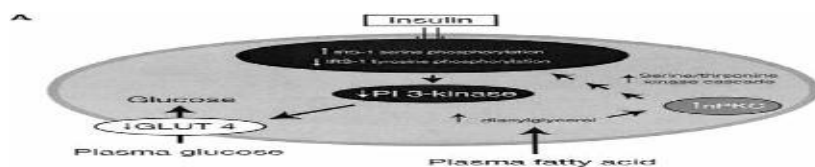
Figure 1 The pathway of muscle glycogen synthesis. GLUT 4 = glucose transporter 4; UDP = uridine 5'-diphosphate.

- Δυσλειτουργία στην πρόσληψη γλυκόζης (Cline et al. 1999)
- Γιατί είναι οι μεταφορείς γλυκόζης-4 ελαττωματικοί στα διαβητικά άτομα τύπου 2;

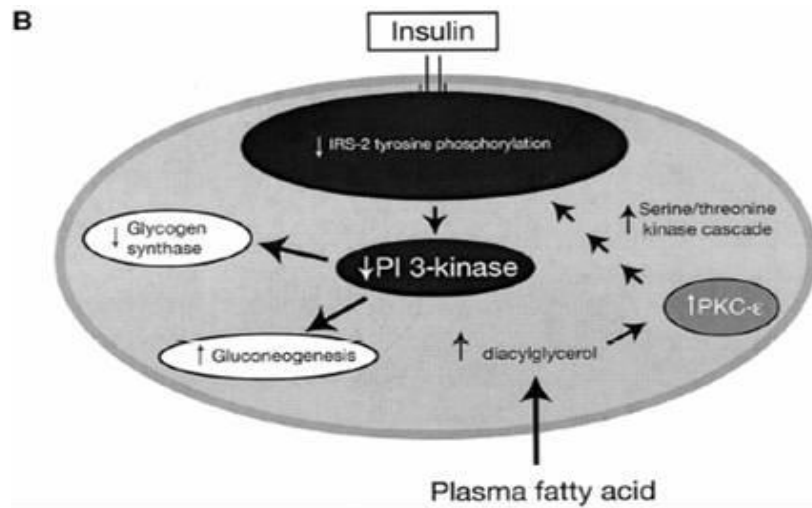
- Η πιθανότητα παιδιών (νεαρά, αδύνατα και υγιή) που οι γονείς τους είχαν διαβήτη τύπου 2 να αναπτύξουν την ασθένεια είναι 40%.
- Καλό μοντέλο για την αξιολόγηση μεταβολικών παραγόντων που εμπλέκονται στην ινσουλινοαντίσταση

- Τα **ΕΛΟ του πλάσματος** παρουσιάζουν σημαντική συσχέτιση με την ινσουλινοαντίσταση η οποία είναι ακόμα μεγαλύτερη όταν εξετάζει κανείς τα **ενδομυϊκά επίπεδα των τριγλυκεριδίων**
- Μειωμένη μεταφορά γλυκόζης στο εσωτερικό του κυττάρου

Μηχανισμός επίδρασης ΕΛΟ στην ινσουλινοαντίσταση του **μυός** (-50% PI3-Kinase activity)



## Μηχανισμός επίδρασης ΕΛΟ στην ισουλινοαντίσταση του **ήπατος**



- Δεν είναι η παχυσαρκία από μόνη της η οποία είναι υπεύθυνη για την ισουλινοαντίσταση αλλά και ενδιάμεσα του μεταβολισμού του λίπους (Διακυλγλυκερόλη) – (Petersen & Schulman 2006)
- Αυτό δε σημαίνει ότι η παχυσαρκία δεν αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για διαβήτη τύπου 2 (3 φορές παραπάνω πιθανότητα)
- Ισουλινοαντίσταση και συγγενής λιποδυστροφία

## Συγγενής λιποδυστροφία

- Εκ γενετής ασθένεια η οποία επηρεάζει 1 στα 10 εκατ. ανθρώπων
- Απουσία λίπους, αυξημένα επίπεδα ΤΓ, διήθηση λίπους στο ήπαρ και άλλους ιστούς, έλλειψη παρουσίας ορμονών που σχετίζονται με το λιπώδη ιστό (π.χ. λεπτίνη) και **αυξημένη ινσουλινοαντίσταση**

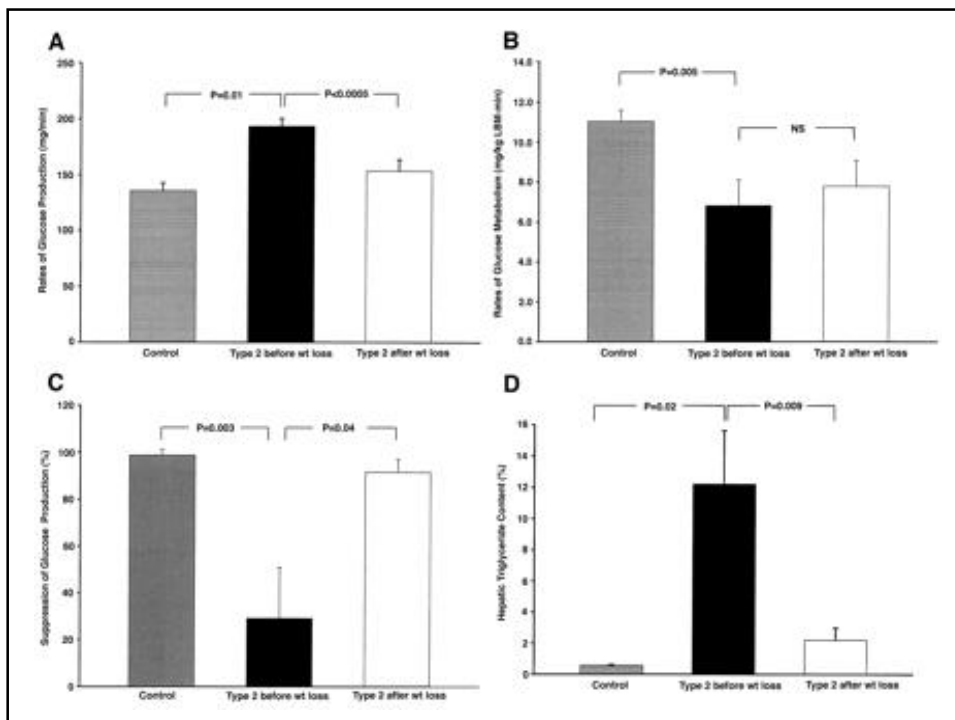
## Συγγενής λιποδυστροφία

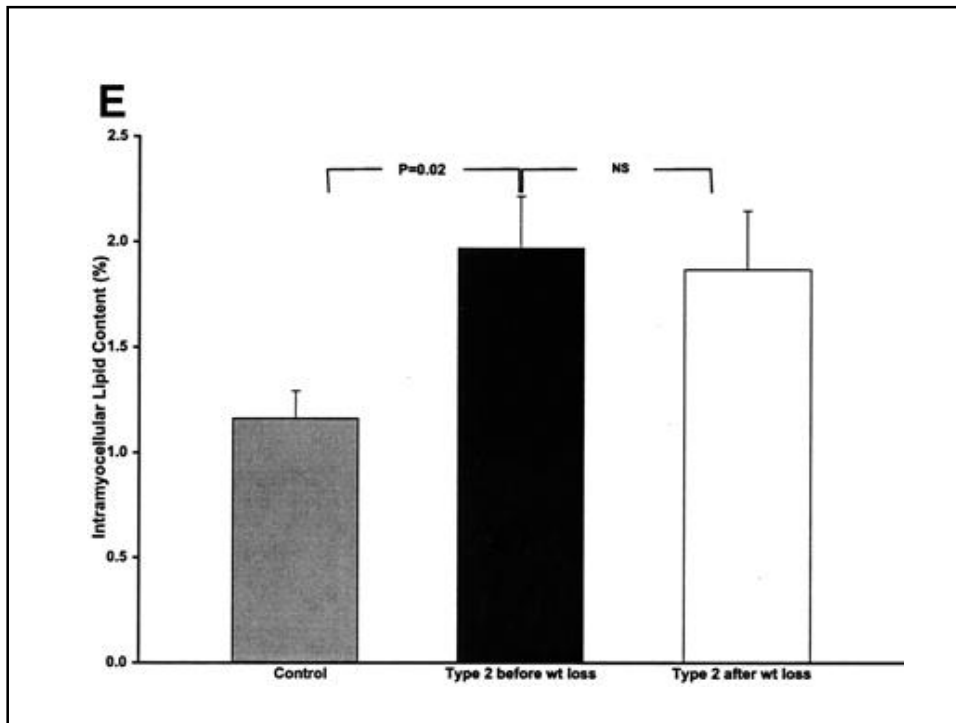
- Μεταμόσχευση λίπους μείωσε τα επίπεδα λίπους στο ήπαρ και το μυ και αύξησε την ευαισθησία ινσουλίνης
- Έκχυση λεπτίνης σε ποντίκια και ανθρώπους (3-5 μήνες) μείωσε τα επίπεδα των ενδομυϊκών ΤΓ και αύξησε την ευαισθησία της ινσουλίνης σε ήπαρ και μυ επαναφέροντας τη γλυκόζη σχεδόν στα φυσιολογικά επίπεδα



## Επίδραση της μείωσης του σωματικού βάρους (Petersen et al. 2005)

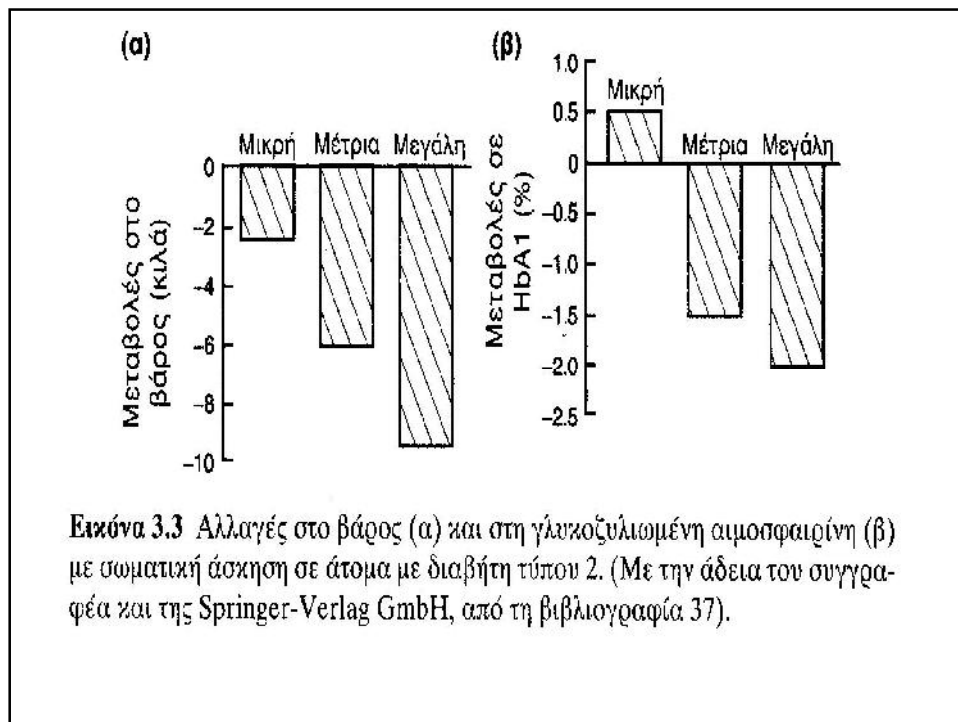
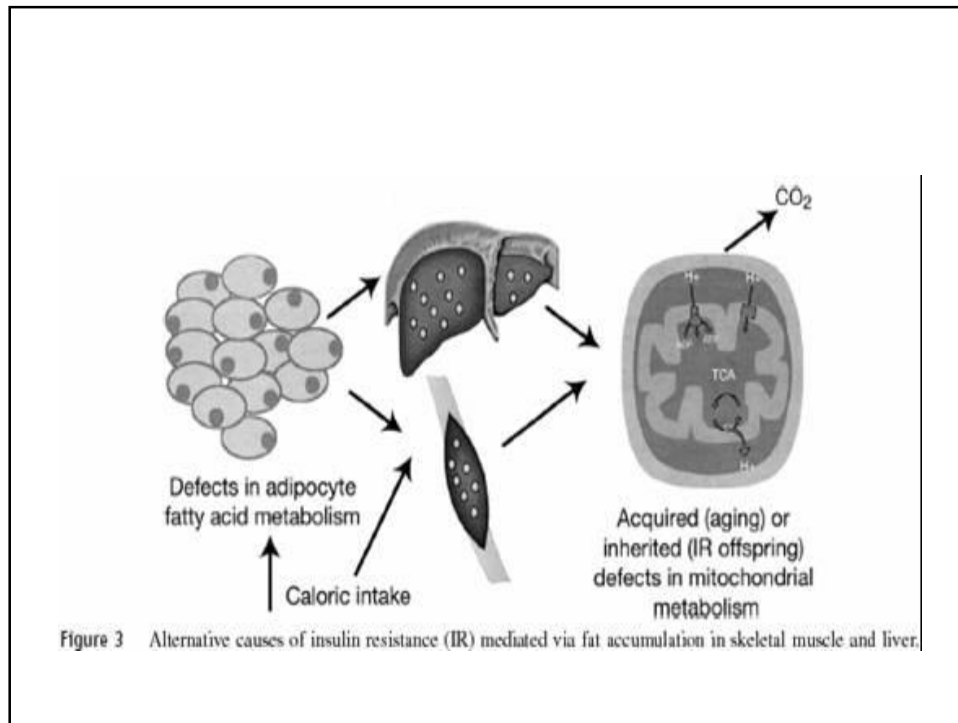
- 8 εβδομάδες
- 1200 θερμίδες/ημέρα
- Χαμηλή πρόσληψη λίπους (3%)
- 8 κιλά μείωση ΣΒ
- Γλυκόζη πριν: 8.8 mmol/L μετά: 6.4 mmol/L
- **81% μείωση στα επίπεδα λιπιδίων του ήπατος**
- Μείωση στην παραγωγή γλυκόζης από τα ηπατικά κύτταρα
- **Μείωση γλυκονογένεσης**

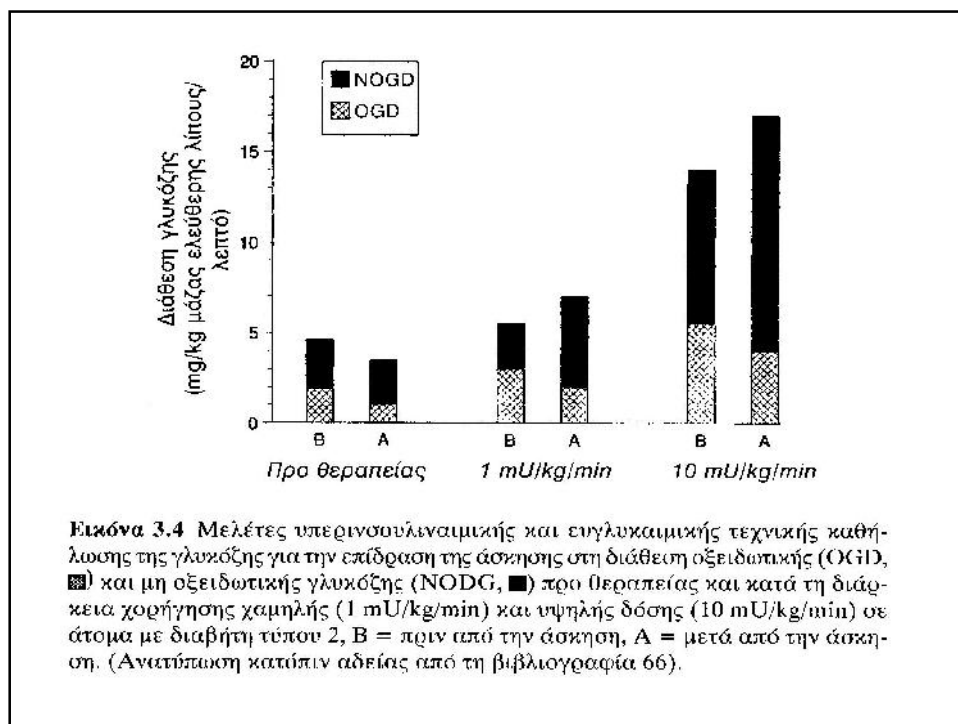
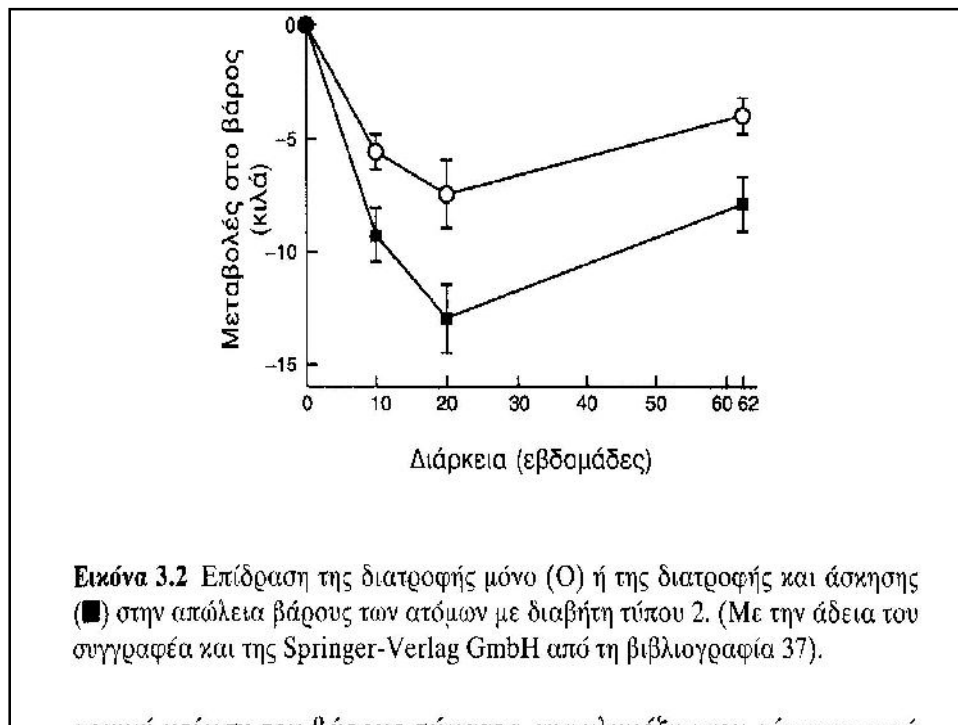




## Δράση των μιτοχονδρίων

- Παιδιά (νεαρά, αδύνατα και υγιή) που οι γονείς τους είχαν διαβήτη τύπου 2 παρουσιάζουν 30% μειωμένη ικανότητα παραγωγής ATP από τα μιτοχόνδρια και 38% στον αριθμό των μιτοχονδρίων στο μυ
- Επίσης έχουν 80% παραπάνω ενδομυϊκό λίπος
- Συνδυασμός των δύο παραπάνω μπορεί να αποτελεί γενεσιουργό αιτία της ινσουλινοαντίστασης





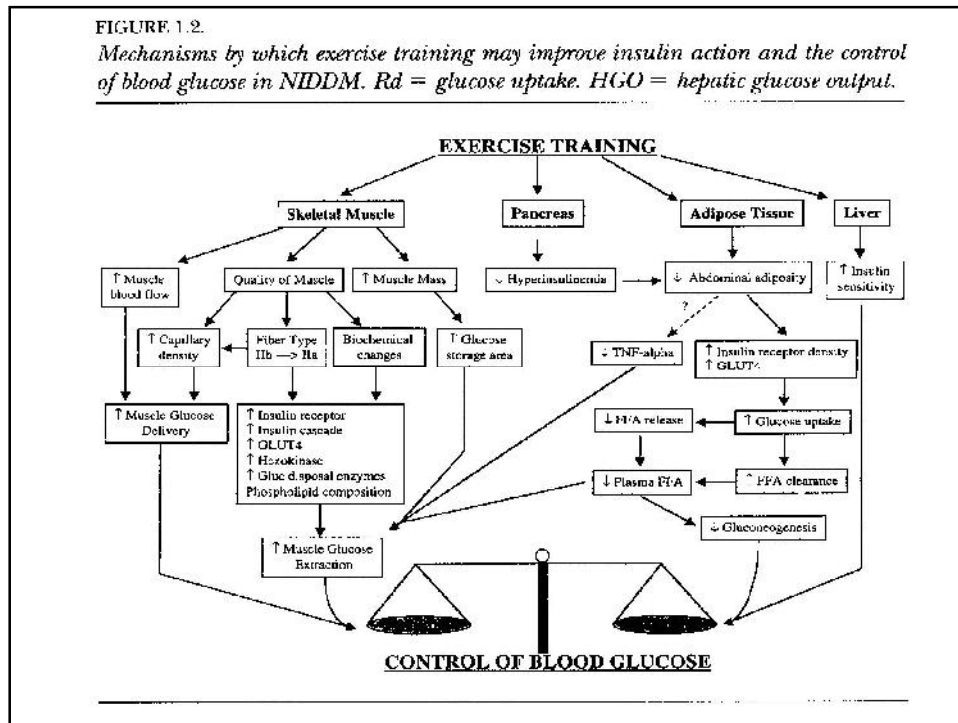
## Μηχανισμοί με τους οποίους η άσκηση επιδρά στο διαβήτη τύπου 2

**Πίνακας 3.1** Προοπτικές μελέτες σωματικής άσκησης και πρόληψης του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2

Μελέτη πληθυσμού	Βιβλιογραφική αναφορά	Διάρκεια παρακολούθησης	Φύλο	Προστατευτική επίδραση της άσκησης
US College Alumni	89	Κυμαινόμενη	Γυναίκα	Ναι
Pennsylvania Alumni	93	14 έτη	Άνδρας	Ναι
Nurses' Health Study	90	8 έτη	Γυναίκα	Ναι
Malmo Study	41	6 έτη	Άνδρας	Ναι
Physician Health Study	88	5 έτη	Άνδρας	Ναι

FIGURE 1.2.

*Mechanisms by which exercise training may improve insulin action and the control of blood glucose in NIDDM. Rd = glucose uptake. HGO = hepatic glucose output.*



## Έλεγχος της δημιουργίας ηπατικής γλυκόζης με την προπόνηση

- Υψηλή συσχέτιση μεταξύ παραγωγής ηπατικής γλυκόζης και υπεργλυκαιμία νηστείας ( $r = 0.81$ ; Campell et al. 1988).
- Προπόνηση 12 εβδομάδων μείωσε την παραγωγή ηπατικής γλυκόζης κατά 22% (Segal et al. 1991).
- Η μειωμένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ επεξηγεί κατά 50% τη διαφορά του ελέγχου που υπάρχει μεταξύ προπονημένων και απροπονητών ατόμων όταν η συγκέντρωση της ινσουλίνης είναι 10  $\mu\text{U}/\text{ml}$  (τιμή ηρεμίας).

## Euglycemic clamp

- Παραγωγή γλυκόζης = 0.6 mg/kg B.W./min  
μικρότερη στα προπονημένα άτομα
- Απορρόφηση γλυκόζης = 0.7 mg/kg B.W./min  
μεγαλύτερη στα προπονημένα άτομα

$$[I] = 50 \mu\text{g/ml}$$

- Παραγωγή γλυκόζης = 0.4 mg/kg B.W./min  
μικρότερη στα προπονημένα άτομα
- Απορρόφηση γλυκόζης = 4.0 mg/kg B.W./min  
μεγαλύτερη στα προπονημένα άτομα

- Η ευαισθησία του ήπατος βελτιώνεται με την προπόνηση και μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη ρύθμιση της γλυκόζης στη **μεταπορροφητική** φάση (postabsorptive)
- Στη **μεταγευματική** φάση (postprandial) η δημιουργία γλυκόζης από το ήπαρ παίζει δευτερεύοντα ρόλο στη ρύθμιση της γλυκόζης.
- Η διαφορά μεταξύ προπονημένων και απροπονητών ατόμων όταν υποβάλλονται σε μια δοκιμασία ανεβασμένων επιπέδων γλυκόζης είναι ότι τα προπονημένα άτομα παρουσιάζουν **μεγαλύτερη ικανότητα απορρόφησης γλυκόζης** από περιφερικούς ιστούς και κυρίως από το μυϊκό ιστό

## Έλεγχος λιπώδους μάζας

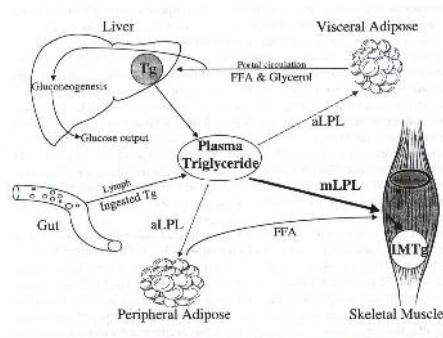
- Υψηλή συσχέτιση μεταξύ υπερβολικής συσσώρευσης λιπώδους μάζας και ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης
- Η περιφέρεια μέσης ερμήνευσε το 40% της διασποράς των τιμών της δράσης της ινσουλίνης ενώ η ηλικία μόνο το 2% όταν περιορίστηκε στατιστικά η επίδραση της περιφέρειας της μέσης
- Σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ κοιλιακής παχυσαρκίας και της δράσης της ινσουλίνης ( $r = -0.89$ ).
- **Κοιλιακό vs. Υποδόριο λίπος**
- Έντονη αερόβια προπόνηση επιφέρει μείωση στο υποδόριο και κοιλιακό λίπος ενώ η μείωση του τελευταίου συσχετίζεται ( $r = 0.84$ ) με καλύτερη απορρόφηση γλυκόζης από το αίμα



## TNF $\alpha$

- Μειωμένη έκφραση GLUT-4
- Μειωμένη δραστηριότητα (φωσφορυλίωση) της κινάσης της τυροσίνης του ινσουλινουποδοχέα

## Μεταβολικοί οδοί για συσσώρευση ΤΓ στο μυ στην ινσουλινοαντίσταση



## Angelopoulos et. al. (1998)

- Αλλαγές στα επίπεδα των VLDL τριακυλγλυκερών και ευαισθησίας της ινσουλίνης σε παχύσαρκα άτομα μετά 10 μέρες προπόνηση
- 6 άνδρες ΔΣΜ = 34.4 Kg/m<sup>2</sup>
- 40 λεπτά, 75% ΜΚΣ
- Τεστ καμπύλης σακχάρου

## Αποτελέσματα

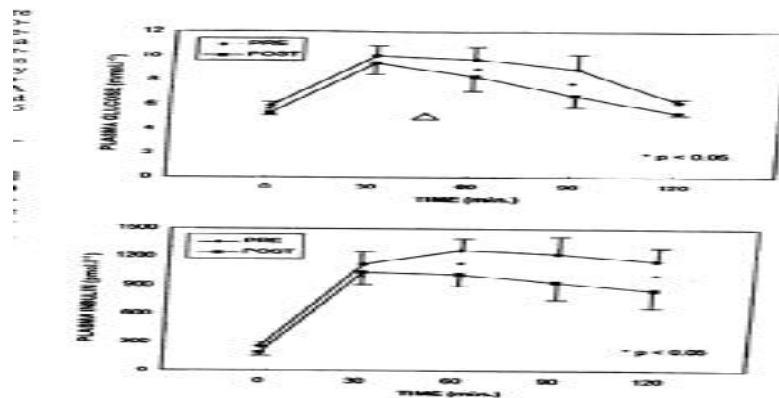


Fig. 1 Means and SEs for glucose and insulin during OGTT. Indicates that at this time point during the OGTT means are different ( $p < 0.05$ ) between pre-training and Post-training.  $\Delta$  indicates that the total area under the glucose curve during the OGTT was different ( $p < 0.05$ ) between pre-training and post-training.

## Έλεγχος μυϊκής μάζας

- Προπόνηση με βάρη αυξάνει τη μυϊκή μάζα
- Μετά την ηλικία των 50 ετών μειώνονται τα επίπεδα της μυϊκής μάζας
- Αύξηση των επιπέδων της μυϊκής μάζας συνοδεύεται από μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης σε OGTT ( $r= 0.89$ )
- Βελτίωση σε ποσοτικά και ποιοτικά χαρακτηριστικά στο μυ

## Αιματική ροή μυός

- Η ινσουλίνη βελτιώνει την αιματική ροή σε μυϊκές ομάδες που προπονούνται πιθανώς διαμέσου του προερχόμενου από το ενδοθήλιο οξειδίου του αζώτου (NO)
- Redistribution σε μυϊκές ομάδες όπου έχουν μεγάλη απαίτηση σε απορρόφηση γλυκόζης
- 31% μεγαλύτερη αιματική ροή στους μύες προπονημένων ποδηλατών
- 22% αυξημένη αιματική ροή σε προπονημένους ποδηλάτες μετά από ένα OGTT αλλά **εξαφανίστηκε** μετά από αποχή από την άσκηση για 10 ημέρες

## Βιοχημικές αλλαγές σε επίπεδο μυός

- Σε μεταπορροφητική φάση από ένα OGTT το 70-90% της γλυκόζης απομακρύνεται από το μυ
  - Ινσουλινουποδοχέας και οδός μεταγωγής σημάτων
  - Διαταραχή στη μεταφορά γλυκόζης στο εσωτερικό του κυττάρου
  - Μειωμένη δραστηριότητα ενζύμων που ελέγχουν τη φωσφορυλίωση της ενδοκυττάριας γλυκόζης
  - Μεταβολές στα φωσfolιπίδια της κυτταροπλασματικής μεμβράνης

## Ένζυμα που ελέγχουν τη φωσφορυλίωση και διάθεση (disposal) της γλυκόζης

- Εξοκινάση (hexokinase)
- Συνθάση του γλυκογόνου (glycogen synthase)
- Αύξηση δραστηριότητας με την προπόνηση

## Φωσφολιπίδια της κυτταροπλασματικής μεμβράνης

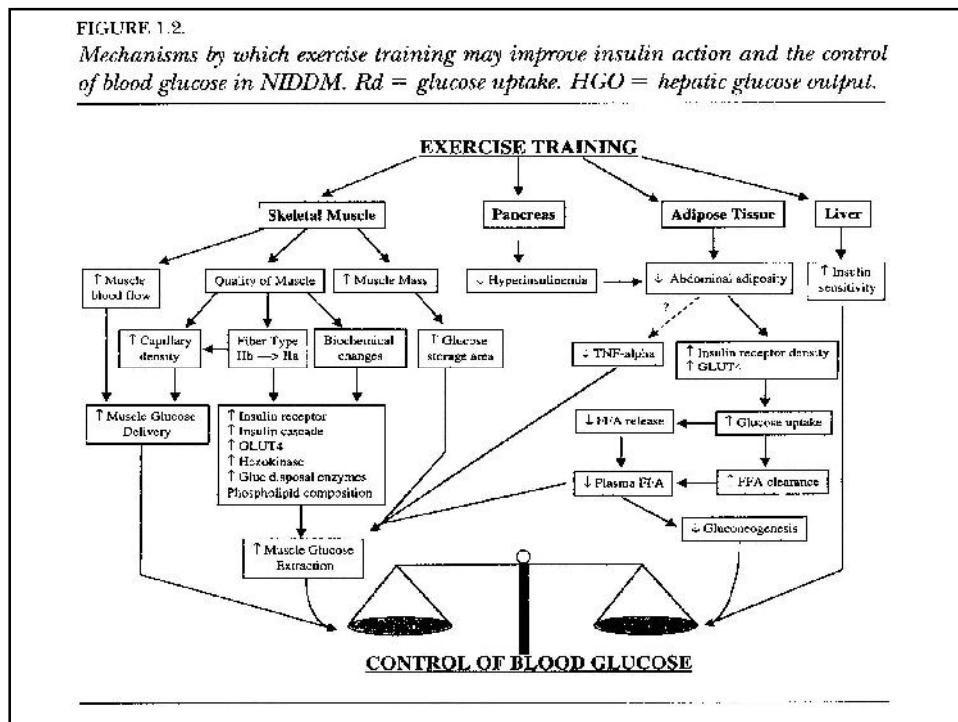
- Η ευαισθησία της ινσουλίνης σχετίζεται θετικά με φωσφολιπίδια της κυτταροπλασματικής μεμβράνης τα οποία περιέχουν ακόρεστα λιπαρά οξέα
- Ρευστότητα ΚΜ και πυκνότητα μεταφορέων γλυκόζης
- “Post receptor events may be improved by a more unsaturated phospholipid profile” (Goldberg & Zidovetski 1997)
- Η αερόβια προπόνηση βελτίωσε τόσο την ινσουλινοαντίσταση και μετέβαλε τη σύνθεση των λιπαρών οξέων στην ΚΜ έτσι ώστε να είναι περισσότερο ρευστή (Andersson et al. 1998)

## Μυϊκές ίνες και πυκνότητα τριχοειδών αγγείων

- Σε επίμυες παρατηρήθηκε μεγαλύτερη ευαισθησία ινσουλίνης και απόκριση στις μυϊκές ίνες τύπου I απ’ ότι στις τύπου IIb
- Διαβητικά άτομα τύπου 2 παρουσιάζουν χαμηλότερη συγκέντρωση μυϊκών ινών τύπου I και υψηλή συγκέντρωση μυϊκών ινών τύπου IIb και χαμηλή πυκνότητα τριχοειδών αγγείων
- Σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ μυϊκών ινών τύπου I και ινσουλινοαντίστασης σε κανονικά, παχύσαρκα και διαβητικά τύπου 2 άτομα (ορθός κοιλιακός μυς, Hickey et al. 1995)
- Πυκνότητα ινσουλινοποδοχέων και GLUT-4
- Η προπόνηση επιφέρει μεταβολή από τύπου IIb σε τύπου IIa και αυξάνει την πυκνότητα των τριχοειδών αγγείων

FIGURE 1.2.

Mechanisms by which exercise training may improve insulin action and the control of blood glucose in NIDDM. Rd = glucose uptake. HGO = hepatic glucose output.



## Άμεσες επιδράσεις της άσκησης

- Μείωση σακχάρου λόγω χρησιμοποίησης του στην άσκηση
- Αύξηση της ευαισθησίας της ινσουλίνης

## Μακροχρόνιες επιδράσεις της άσκησης

1. Αύξηση της ευαισθησίας της ινσουλίνης
2. Μείωση του σωματικού βάρους
3. Ρύθμιση της έκκρισης της ινσουλίνης από το πάγκρεας
4. Αύξηση του # των μεταφορέων γλυκόζης στο εσωτερικό του κυττάρου
5. Αύξηση της δραστηριότητας των μεταφορέων γλυκόζης στο εσωτερικό του κυττάρου

## Μακροχρόνιες επιδράσεις της άσκησης

6. Μείωση των τριγλυκεριδίων και αύξηση της «καλής» χοληστερίνης
7. Αύξηση της πυκνότητας των τροχοειδών αγγείων στους μύες
8. Μείωση της δόσης ινσουλίνης και φαρμάκων για το σάκχαρο
9. Βελτίωση της ποιότητας ζωής

## Πρόγραμμα άσκησης για άτομα με σακχαρώδη διαβήτη

- Ένταση
- Συχνότητα
- Διάρκεια
- Είδος

## Ένταση

- Χαμηλή για συμμετοχή στην άσκηση με μεγάλη χρονική διάρκεια
- 40-50% ΜΚΣ
- Αποφυγή «πιασίματος»



## Συχνότητα

- Οι ευεργετικές επιδράσεις της άσκησης στην αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη διαρκούν μέχρι και 2 ημέρες.
- Κάθε μέρα ή μέρα παρά μέρα

## Διάρκεια

- 30 συνεχόμενα λεπτά
- 2 δεκαπεντάλεπτα ή 3 δεκάλεπτα
- Χαμηλή ένταση για καρδιοαγγειακά αποτελέσματα

## Είδος

- Αερόβιο σύστημα (ελαφρό λαχάνιασμα)
- Ευχαρίστηση
- Γρήγορο βάδισμα ή ποδήλατο
- Αποφυγή ασκήσεων με τραντάγματα π.χ. τρέξιμο

## Προφυλάξεις

- Ενημέρωση γιατρού
- Συχνή μέτρηση σακχάρου (πριν, μετά, 1 ώρα μετά το τέλος ή 4-6 ώρες μετά το τέλος της άσκησης)
- Μείωση της δόσης ινσουλίνης κατά 1-2 μονάδες πριν από άσκηση 30-60 λεπτών
- Πρόσληψη 10-15 γραμμάρια υδατανθράκων πριν από άσκηση 30-60 λεπτών

## Προφυλάξεις

- Η ένεση ινσουλίνης να γίνεται στην κοιλιά και όχι στο ασκούμενο μέλος
- Αποφυγή άσκησης κατά την διάρκεια της μέγιστης λειτουργίας της ινσουλίνης
- Στην άσκηση παρατεταμένης διάρκειας ο ασκούμενος πρέπει να λαμβάνει υδατάνθρακες και κατά την διάρκεια της άσκησης

## Προφυλάξεις

- Άτομα τα οποία έχουν προβλήματα με τα μάτια τους θα πρέπει να αποφεύγουν την άσκηση με βάρη
- Εάν η τιμή σακχάρου είναι πάνω από 400 mg/dl τότε δεν συνιστάται η άσκηση

## Προφυλάξεις

- Εάν το σάκχαρο είναι μεταξύ 200-400 mg/dl τότε η άσκηση θα πρέπει να γίνεται με την επίβλεψη γιατρού ή ειδικού εργοφυσιολόγου
- Εάν υπάρχουν κετόνες στα ούρα τότε θα πρέπει να ελεγχθούν πριν να ξεκινήσει ένα πρόγραμμα άσκησης