



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΓΩΓΗΣ & ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗΣ

**"Μεταβολικές αποκρίσεις μετά από άσκηση :μελέτη σε
διαβητικούς ασθενείς"**

Μεταπτυχιακή Διατριβή

Σακκά Φρειδερίκη

Αθήνα, 2022



HAROKOPIO UNIVERSITY

DEPARTMENT OF NUTRITION & DIETETICS

***POSTGRADUATE PROGRAMME APPLIED
NUTRITION AND DIETETICS***

COURSE SPORT AND EXERCISE NUTRITION

**"Exercise-induced metabolic responses in patients
with type 2 diabetes"**

Master thesis

Sakka Freideriki

Athens, 2022



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΓΩΓΗΣ & ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ**

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**Τέντα Ρωξάνη (επιβλέπουσα)
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-
Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

**Φιλίππου Αναστάσιος
Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών**

**Τζώρτζης Νομικός
Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Εγώ, η Σακκά Έρρικα, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1. Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
2. Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατάπερισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας την παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κα Τέντα Ρωξάνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας του Ανθρώπου του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου, για την ευκαιρία που μου έδωσε να συμμετέχω στο συγκεκριμένο πρωτόκολλο, για την εξαιρετική συνεργασία που είχαμε καθ' όλη τη διάρκεια της ενασχόλησης με την παρούσα μελέτη, αλλά και για τις νέες γνώσεις που μου προσέφερε. Επίσης, της οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ που ήταν κοντά μου, διαθέσιμη να ασχοληθεί μαζί μου και να μου λύσει οποιαδήποτε απορία.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον κ Χρυσανθόπουλο Κωσταντίνο για την άψογη και εποικοδομητική συνεργασία μας, την πολύτιμη βοήθειά της, την καθοδήγησή της για την αποπεράτωση της μελέτης και τη συμπαράστασή του καθ' όλη τη διάρκεια της προσπάθειάς μου. Ευχαριστώ θερμά και τον κ. Φιλίππου Αναστάσιο για την άψογη συνεργασία και την παροχή ουσιαστικής βοήθειας που μας πρόσφεραν κατά την διάρκεια της μελέτης.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους φίλους μου για την υπομονή τους, την στήριξή τους και την αγάπη τους που μου δείχνουν όλα αυτά τα χρόνια..

ΕΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη στα Ελληνικά	7
Περίληψη στα Αγγλικά	9
Κατάλογος πινάκων	10
Κατάλογος εικόνων	11
Συντομογραφίες	12
1 Εισαγωγή	13
1.1 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II	13
1.1.1 Ορισμός	13
1.1.2 Επιπολασμός	13
1.1.3 Παθοφυσιολογία – Αιτιοπαθογένεια	14
1.1.4 Προσυμπτωματικός έλεγχος	15
1.1.5 Δοκιμασίες και διαγνωστικά κριτήρια ΣΔII	16
1.1.6 Στόχοι γλυκαιμικού ελέγχου	16
1.2 Διατροφή και Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II	17
1.2.1 Ο ρόλος της διατροφής στον Σακχαρώδη διαβήτη τύπου II	17
1.2.2 Διατροφικές συστάσεις για τον Σακχαρώδη διαβήτη τύπου II	17
1.2.3 Μεσογειακή Διατροφή και ΣΔII	20
1.3 Φυσική δραστηριότητα και Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II	22
1.3.1 Ο ρόλος της άσκησης στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II	22
1.3.2 Συστάσεις για άσκηση... ..	22
1.3.3 Τύποι άσκησης... ..	23
1.3.4 Οφέλη Οξείας άσκησης στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II	23
1.3.5 Οφέλη Χρόνιας άσκησης στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II	25
1.4 Κιρκαδικός ρυθμός και ινσουλινοαντίσταση	27
1.5 Χρονοβιολογία της άσκησης	30
1.5.1 Συσχέτιση μεταξύ χρονοβιολογίας της άσκησης και γλυκαιμικού ελέγχου	31
1.6 Συσχέτιση μεταξύ της συχνής διακοπής της	

καθιστικής δραστηριότητας και του γλυκαιμικού ελέγχου	34
1.7 C- πεπτίδιο	36
1.7.1 Πρακτικές εφαρμογές της μέτρησης των επιπέδων του C-πεπτιδίου...	36
1.7.2 C-πεπτίδιο ως προγνωστικός δείκτης για τις επιπλοκές του ΣΔΙΙ.....	37
1.7.3 C- πεπτίδιο ως δείκτης ινσουλινοαντίστασης	39
2. Σκοπός της μελέτης.....	41
3 Μεθοδολογία	41
3.1 Συμμετέχοντες... ..	41
3.2 Σχεδιασμός έρευνας.....	41
3.3 Περιβάλλον και Πρωτόκολλα άσκησης... ..	42
3.4 Μετρήσεις	43
3.5 Βιοηθική και Δεοντολογία	44
3.6 Στατιστική ανάλυση... ..	44
4. Αποτελέσματα	45
5. Συζήτηση.....	46
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	52

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο ΣΔΙΙ είναι ένα χρόνια μεταβολικό νόσημα, το οποίο χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία και προσβάλει μεγάλο μέρος του πληθυσμού. Η φυσική δραστηριότητα σε συνδυασμό με κατάλληλη διατροφή αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο τόσο για την πρόληψη όσο και για την αντιμετώπιση του ΣΔΙΙ. Την τελευταία δεκαετία, πολλές έρευνες υποστηρίζουν ότι η ώρα που εκτελείται η συνεδρία άσκησης μέσα στη διάρκεια της ημέρας ίσως έχει κάποια επίδραση τόσο στη γλυκαιμία όσο και σε δείκτες ινσουλινοαντίστασης σε ασθενείς με ΣΔΙΙ.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας διασταυρούμενης τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής ήταν η μελέτη πιθανών οξέων επιδράσεων της αερόβιας άσκησης, που πραγματοποιείται διαφορετικές χρονικές στιγμές μέσα στη διάρκεια της ημέρας, στα επίπεδα Γλυκόζης νηστείας πλάσματος (FBG), C-πεπτιδίου νηστείας πλάσματος και στις τιμές ενός δείκτη ινσουλινοαντίστασης, [20/(F-CRPxFPG)].

Μέθοδος: Συμμετείχαν 12 άντρες με διαγνωσμένο μη ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔΙΙ (ηλικίας $62,9 \pm 6,1$, ΔΜΣ $27,3 \pm 2,9$ Kg/m²). Οι εθελοντές εκτέλεσαν 60' άσκηση στο κυκλοεργόμετρο στο 75% της Μέγιστης Καρδιακής Συχνότητας (ΜΚΣ) είτε το πρωί (M-EX, Morning-Exercise), είτε το απόγευμα (E-EX, Evening-Exercise) είτε εκτέλεσαν δύο συνεδρίες άσκησης στο κυκλοεργόμετρο - μία πρωινή, μία απογευματινή, διάρκειας 30' η καθεμία (ME-EX, Morning Evening-Exercise). Επίσης, συμπεριλήφθηκε μία ομάδα ελέγχου (C-Control), όπου οι εθελοντές δεν εκτέλεσαν κάποιου είδους άσκηση. Ωστόσο, υποβάλλονταν σε λήψη αίματος κατά τη διάρκεια της ημέρας. Μία ημέρα πριν και την ημέρα των συνεδριών ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να μην τροποποιήσουν τις διατροφικές τους συνήθειες.

Αποτελέσματα: Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα επίπεδα C-πεπτιδίου νηστείας πλάσματος μεταξύ των διαφορετικών παρεμβάσεων ($p > 0,05$). Επίσης, τα επίπεδα Γλυκόζης νηστείας πλάσματος (FBG), το επόμενο πρωί ήταν παρόμοια μεταξύ των διαφορετικών ομάδων ($p > 0,05$). Τέλος, φάνηκε ότι η ώρα που εκτελείται η αερόβια άσκηση μέσα στη διάρκεια της ημέρας δεν έχει κάποια στατιστικά σημαντική επίδραση στις τιμές του δείκτη ινσουλινοαντίστασης που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα έρευνα, 20/(F-CRPxFPG) ($p > 0,05$).

Συμπέρασμα: Δεν φαίνεται η μέτριας ένταση αερόβια άσκηση, που εκτελείται διαφορετικές στιγμές μέσα στη διάρκεια της ημέρας, να οδηγεί σε στατιστικά σημαντικές αλλαγές στην Γλυκόζη νηστείας πλάσματος (FBG), C-πεπτιδίου νηστείας πλάσματος και στις τιμές του δείκτη ινσουλινοαντίστασης [20/(F-CRPxFPG)].

Λέξεις κλειδιά: ΣΔII, Γλυκόζη νηστείας πλάσματος (FBG), C-πεπτίδιο, δείκτης ινσουλινοαντίστασης, αερόβια άσκηση

ABSTRACT

Introduction: Diabetes is a chronic, metabolic disease characterized by elevated levels of blood glucose (or blood sugar). Diabetes mellitus is increasing at an alarming rate and has become a global challenge. Physical activity and dietary programs are fundamental in the treatment and metabolic control of type 2 diabetes mellitus. In the last decade, there is evidence to suggest that the timing of exercise may have an impact on glycemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes (T2D).

Aim: The aim of this study was to investigate a possible acute effect of aerobic exercise performed at different times of day on Fasting Blood Glucose (FBG), Fasting Blood C-peptide levels and on a new insulin resistance index in patients with T2D.

Material and Methods: Twelve male T2D patients (age $62,9 \pm 6,1$, BMI $27,3 \pm 2,9$ Kg/m²), with no insulin-treatment, performed 60-min cycling at about 75% maximal heart rate (HRmax) either in the morning (M-EX, Morning-Exercise), or in the afternoon (E-EX, Evening-Exercise), or performed two sessions of aerobic exercise – one at morning and one at afternoon, each of them last 30-min. A control condition (C) was also included where volunteers did not exercise but had their blood glucose measured at day-time intervals similar to the time intervals of the three exercise trials. The day before and on the day of each trial participants controlled their diet.

Results: No statistically significant difference was observed between the four different groups on Fasting C-peptide levels ($p > 0,05$). In addition, aerobic exercise performed at different times of day does not affect Fasting Blood Glucose (FBG) ($p > 0.05$). Moreover, the levels of index of insulin resistance, the morning after each trial was similar between the different conditions ($p > 0.05$).

Conclusions: No acute effect of cycling at about 75% HRmax was observed on Fasting Blood Glucose (FBG), Fasting Blood C-peptide levels and on a new insulin resistance index in patients with T2D when exercise was performed at different times of day.

Keywords: Fasting Blood C-peptide, Fasting Blood Glucose, index of insulin resistance, aerobic exercise,

Κατάλογος πινάκων

- Πίνακας 1 : Δοκιμασίες και διαγνωστικά κριτήρια ΣΔΙΙ
- Πίνακας 2 : Στόχοι γλυκαιμικού ελέγχου σε άτομα με ΣΔΙΙ
- Πίνακας 3 : Διατροφικές συστάσεις για άτομα με ΣΔΙΙ
- Πίνακας 4.1 : Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης Πίνακας
- Πίνακας 4.2 : Επίπεδα C-πεπτιδίου πλάσματος, Γλυκόζης νηστείας πλάσματος, του δείκτη 20/(F-CRPxFPG) στα διάφορα πρωτόκολλα άσκησης
- Πίνακας 4.3 : Σύγκριση των επιπέδων C-πεπτιδίου μεταξύ των διαφόρων πρωτοκόλλων άσκησης
- Πίνακας 4.4 : Σύγκριση των επιπέδων Γλυκόζης πλάσματος νηστείας μεταξύ των διαφόρων πρωτοκόλλων άσκησης
- Πίνακας 4.5 : Σύγκριση των επιπέδων του δείκτη ινσουλινοαντίστασης μεταξύ των διαφόρων πρωτοκόλλων άσκησης
-

Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1.1 Εκτιμώμενος αριθμός ενηλίκων (20-79 ετών) με ΣΔ το 2021

Εικόνα 1.2 Η πυραμίδα της Μεσογειακής Δίαιτας: ο τρόπος ζωής για το σήμερα

Εικόνα 1.3 Συγχρονισμός του κίρκαδικού συστήματος

Εικόνα 1.4 Συντονισμός - Αποσυντονισμός του κίρκαδικού συστήματος

Συντομογραφίες

Σύντμηση	Πλήρης όρος
ΣΔ	Σακχαρώδης Διαβήτης
ΣΔΙ	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου Ι
ΣΔΙΙ	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου Ι
ADA	American Diabetes Association
IDF	International Diabetes Federation
ASCM	American College of Sports Medicine
MODY	Maturity- onset diabetes of the young,
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
HIIT	High Intensity Interval Training
ΜΚΣ	Μέγιστη Καρδιακή Συχνότητα
HbA1c	Hemoglobin A1c
FBG	Fasting Blood Glucose
FI	Fasting insulin
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
OGTT test	Oral glucose tolerance test

1. Εισαγωγή

1.1 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II (ΣΔII)

1.1.1 Ορισμός Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου II (ΣΔII)

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι μεταβολικό νόσημα το οποίο χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία ως αποτέλεσμα διαταραχών στην έκκριση και στη δράση της ινσουλίνης στους ιστούς-στόχους (ήπαρ, σκελετικούς μυς και λιπώδη ιστό). Τα επί μακρόν αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα θέτουν τους ασθενείς σε κίνδυνο ανάπτυξης μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, νευροπάθεια, επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα).

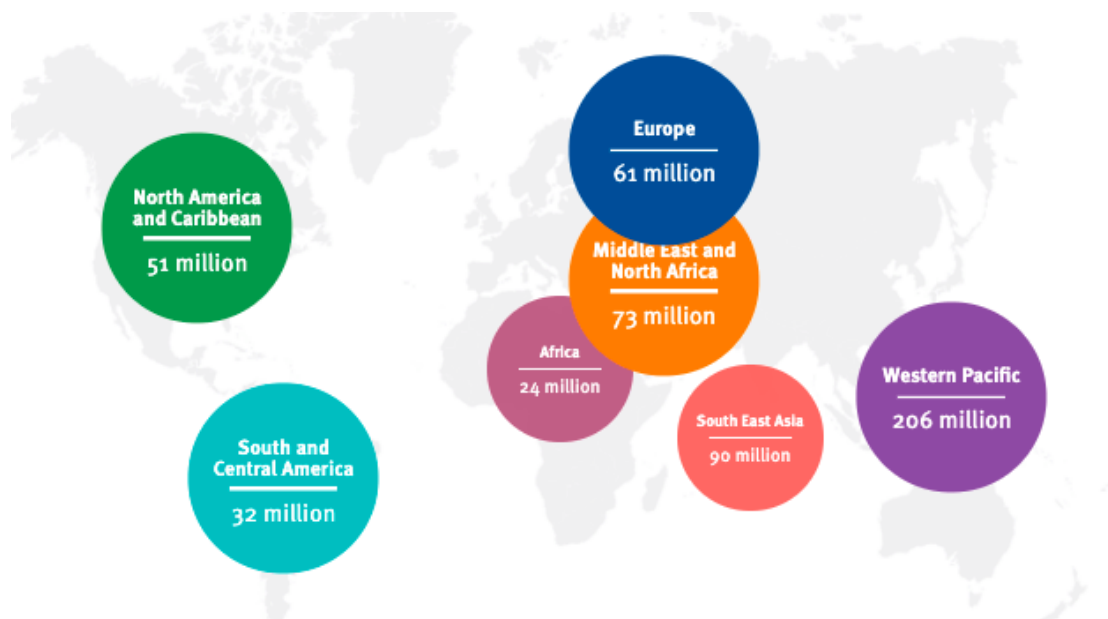
Αναγνωρίζονται τέσσερις τύποι διαβήτη με βάση την παθογένεια τους: ΣΔ τύπου 1 (ΣΔτ1), ΣΔ τύπου 2 (ΣΔτ2), ΣΔ κύησης (εμφανίζεται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης) και άλλοι ειδικοί τύποι ΣΔ (οφειλόμενοι σε γενετικές μεταλλάξεις, σε ενδοκρινοπάθειες ή σε φάρμακα όπως π.χ. κορτιζόνη). Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς πάσχουν από ΣΔτ2 (90% του συνόλου των περιπτώσεων) και ακολουθεί ο ΣΔτ1 (5%-10% του συνόλου των περιπτώσεων).

Ο ΣΔII που αφορά περίπου το 90-95% των ασθενών με ΣΔ και παλαιότερα αναφερόταν ως “μη ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ” ή “ΣΔ των ενηλίκων”, χαρακτηρίζεται κατά κύριο λόγο από αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης σε συνδυασμό με σχετική (και όχι πλήρη) ανεπάρκεια έκκρισης ινσουλίνης. Αυτός ο τύπος περιλαμβάνει όλο το φάσμα συνδυασμών από την κατ’ εξοχήν αντίσταση στην ινσουλίνη με σχετικά μικρή έλλειψη ινσουλίνης μέχρι τη σημαντική μείωση της έκκρισης ινσουλίνης με μικρότερη αντίσταση (ADA, American Diabetes Association, 2019).

1.1.2 Επιπολασμός

Σύμφωνα με τα πρόσφατα στοιχεία της Διεθνούς Ομοσπονδίας του Διαβήτη (IDF, International Diabetes Federation), το 2021, 1 στους 10 ενήλικες πάσχουν από

διαβήτη, δηλαδή περίπου 537 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως (20-79 ετών), αριθμός που εκτιμάται ότι θα ανέλθει στα 643 εκατομμύρια έως το 2030, και στα 784 εκατομμύρια έως το 2045. Επιπλέον, στοιχεία από το 2021 δείχνουν ότι 6,7 εκατομμύρια θάνατοι οφείλονται σε αυτή τη πάθηση, που θεωρείται πλέον ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα υγείας του 21ου αιώνα παγκοσμίως. Όσον αφορά το ΣΔΙΙ, στοιχεία από το 2017 αναφέρουν ότι ο επιπολασμός του ΣΔΙΙ ανέρχεται στο 6,8% παγκοσμίως ή αλλιώς περίπου 462 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από ΣΔΙΙ (Khan et al., 2020). Στην Ελλάδα, φαίνεται ότι ο επιπολασμός του ΣΔΙΙ ανέρχεται στο 5,2% στο γενικό πληθυσμό, με το 13,7% να είναι άτομα άνω των 60 ετών (Magriplis et al., 2021).



Εικόνα 1.1 Εκτιμώμενος αριθμός ενηλίκων (20-79 ετών) με ΣΔ το 2021 (IDF, International Diabetes Federation, 2021).

1.1.3 Παθοφυσιολογία – Αιτιοπαθογένεια

Τα αίτια του ΣΔΙΙ ποικίλλουν, χωρίς να μπορούν να διευκρινισθούν πλήρως, ωστόσο δεν παρατηρείται αυτοάνοση καταστροφή των β-παγκρεατικών κυττάρων ούτε ανευρίσκονται οι αιτιολογικοί παράγοντες των υπολοίπων τύπων ΣΔ.

Η πλειονότητα των ασθενών με ΣΔΙΙ είναι υπέρβαροι και είναι γνωστό ότι η ίδια η παχυσαρκία ενοχοποιείται για πρόκληση κάποιου βαθμού ινσουλινοαντίστασης. Επίσης, ινσουλινοαντίσταση μπορεί να παρουσιάσουν άτομα φυσιολογικού σωματικού βάρους τα οποία εμφανίζουν αυξημένη κατανομή λίπους στην κοιλιακή χώρα.

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΙΙ αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας, την παρουσία παχυσαρκίας και την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας. Πιο συχνά προσβάλλει γυναίκες με ΣΔ κύησης και ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία, ενώ η συχνότητα του ποικίλλει στις διάφορες εθνικές/φυλετικές υποομάδες. Επίσης, χαρακτηρίζεται από υψηλή γενετική προδιάθεση, μεγαλύτερη από την αντίστοιχη του αυτοάνοσου ΣΔΙ, η οποία όμως είναι αρκετά σύνθετη και δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί (ADA, American Diabetes Association, 2020).

1.1.4 Προσυμπτωματικός έλεγχος (screening)

Προτείνεται ο προσυμπτωματικός έλεγχος (screening) να γίνεται είτε με ειδικό ερωτηματολόγιο ανίχνευσης του κινδύνου ανάπτυξης ΣΔτ2 (π.χ. ερωτηματολόγιο FINDRISC) είτε με μέτρηση της γλυκόζης νηστείας, σε άτομα που πληρούν ορισμένες προϋποθέσεις, οι οποίες θεωρείται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΔτ2. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔΙΙ είναι:

- i) Άτομα υπέρβαρα ή παχύσαρκα ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) που έχουν έναν τουλάχιστον από τους παρακάτω παράγοντες:
 - Οικογενειακό ιστορικό ΣΔ σε συγγενείς 1ου βαθμού (γονείς, αδέρφια, παιδιά)
 - Ιστορικό υπέρτασης ή καρδιαγγειακής νόσου
 - Ιστορικό δυσλιπιδαιμίας (υψηλά τριγλυκερίδια [$>250 \text{ mg/dL}$], χαμηλή HDL [$<35 \text{ mg/dL}$])
 - Γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- ii) Ιστορικό προδιαβήτη
- iii) Ιστορικό ΣΔ κύησης
- iv) Για όλο τον πληθυσμό μετά την ηλικία των 45 ετών
- v) Λοίμωξη από HIV

Εάν τα αποτελέσματα του προσυμπτωματικού ελέγχου είναι φυσιολογικά, θα πρέπει να επαναλαμβάνονται τουλάχιστον ανά 3ετία, με πιθανό πιο συχνό έλεγχο ανάλογα με τα αρχικά ευρήματα και τους παράγοντες κινδύνου (ΕΔΕ, Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 2021).

1.1.5 Δοκιμασίες και διαγνωστικά κριτήρια Σακχαρώδους διαβήτη τύπου II

Οι δοκιμασίες και τα κριτήρια για την διάγνωση του ΣΔΙΙ, που έχουν τεθεί σύμφωνα με την ADA (American Diabetes Association) συνοψίζονται στον πίνακα 1 (ADA, American Diabetes Association, 2021).

Πίνακας 1. Δοκιμασίες και διαγνωστικά κριτήρια ΣΔΙΙ

HbA1C $\geq$ 6.5% υπό την προϋπόθεση ότι η μέτρηση γίνεται με μέθοδο αναφοράς αυτή που χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη DCCT και είναι πιστοποιημένη από το Εθνικό Πρόγραμμα Τυποποίησης της Γλυκοζυλιωμένης Αιμοσφαιρίνης (National Glycohemoglobin Standardization Program- NGSP) και το εργαστήριο που την εκτελεί είναι επίσης πιστοποιημένο από το NGSP.
Ή
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας $\geq$ 126 mg/dL. Ως νηστεία ορίζεται η αποχή από το γεύμα για τουλάχιστον 8 ώρες.
Ή
Θετική Δοκιμασία Ανοχής στην Γλυκόζη (Oral Glucose Tolerance Test-OGTT), δηλαδή γλυκόζη πλάσματος $\geq$ 200 mg/dL, 2 ώρες μετά από του στόματος χορήγηση 75γρ. γλυκόζης διαλυμένη σε νερό.
Ή
Τυχαία τιμή γλυκόζης πλάσματος $\geq$ 200 mg/dL και συμπτωματολογία υπεργλυκαιμίας. Ως τυχαία ορίζεται η τιμή της γλυκόζης που μετρήθηκε σε αίμα που ελήφθη οποιαδήποτε ώρα της ημέρας και ανεξάρτητα από τον χρόνο τυχόν προηγθέντος γεύματος. Στην συμπτωματολογία συμπεριλαμβάνονται η πολυδιψία, η πολουρία και η ανεξήγητη αύξηση του σωματικού βάρους.

1.1.6 Στόχοι γλυκαιμικού ελέγχου

Σύμφωνα με την ADA (American Diabetes Association) οι στόχοι του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με ΣΔΙΙ θα πρέπει να είναι οι εξής:

Πίνακας 2. Στόχοι γλυκαιμικού ελέγχου σε άτομα με ΣΔΙΙ

	Τιμές
Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη (HbA1c)	<7%
Προγευματικά σάκχαρα (τριχοειδικό αίμα)	80-130 mg/dL
Μεταγευματικά σάκχαρα πλάσματος (τριχοειδικό γεύμα, 1-2 μετά το γεύμα)	<180mg/dL

1.2 Διατροφή στον Σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ

1.2.1 Ο ρόλος της διατροφής στον Σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ

Η διαίτα διαδραματίζει έναν θεμελιώδη ρόλο στη συνολική διαχείριση του Σακχαρώδους Διαβήτη (ΣΔ) και αποτελεί μαζί με την απώλεια βάρους και την άσκηση τη βάση όλων των αλγορίθμων τόσο για την πρόληψη, όσο και τη θεραπευτική αντιμετώπισή του. Οι περισσότεροι άνθρωποι με ΣΔ θεωρούν πως ένα από τα πιο δύσκολα κομμάτια της διαχείρισής του είναι η διατροφή και ο καθορισμός του καθημερινού διατροφικού πλάνου που θα πρέπει να ακολουθήσουν. Είναι αποδεδειγμένο πια, πως δεν υπάρχει ένα ιδανικό διατροφικό πλάνο, το οποίο να ταιριάζει σε όλα τα άτομα με ΣΔ, ενώ οι διαιτητικές οδηγίες θα πρέπει να εξατομικεύονται. Κάθε άτομο με ΣΔ θα πρέπει να συμμετέχει ενεργά στη διατροφική εκπαίδευση και στον καθορισμό του διατροφικού πλάνου από τη θεραπευτική του ομάδα. Η διατροφική εκπαίδευση και η συμβουλευτική αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπείας του ΣΔ και βασικό συστατικό της καλής γλυκαιμικής ρύθμισης, ανεξάρτητα από τη φαρμακευτική αγωγή. Όλα τα άτομα με ΣΔ θα πρέπει ιδανικά να παρακολουθούνται από διαιτολόγο, εξειδικευμένο σε θέματα ΣΔ, με στόχο την εξατομικευμένη προσέγγιση και εκπαίδευση σε θέματα διατροφής.

1.2.2 Διατροφικές συστάσεις

Οι στόχοι της διαίτας στην αντιμετώπιση του ΣΔ είναι να εξασφαλίσει:

- Την κατάλληλη ενεργειακή πρόσληψη, για την επίτευξη και διατήρηση του επιθυμητού σωματικού βάρους.
- Την ιδανική επιλογή διατροφικού προτύπου ανάλογα με το ιατρικό ιστορικό του ατόμου με ΣΔ και τη συνύπαρξη άλλων παθολογικών καταστάσεων.
- Την προαγωγή ενός ισορροπημένου διατροφικού πλάνου, το οποίο δίνει έμφαση στην ποικιλία τροφίμων και το μέγεθος των μερίδων για τη βελτίωση της γενικής κατάστασης της υγείας καθώς και την:
 - ο Επίτευξη και διατήρηση επιθυμητού σωματικού βάρους
 - ο Επίτευξη εξατομικευμένων στόχων σε σχέση με τη γλυκαιμική ρύθμιση, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ
 - ο Καθυστέρηση ή πρόληψη στην εμφάνιση των επιπλοκών του ΣΔ

Δεδομένου του σημαντικού ρόλου της ιατρικής διατροφικής θεραπείας στη φροντίδα του ΣΔ, έχουν διαμορφωθεί κάποιες κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόσληψη ενέργειας, τα μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά, οι οποίες αναγράφονται στον Πίνακα 3 (ΕΔΕ, 2019).

Πίνακας 3. Διατροφικές συστάσεις για άτομα με ΣΔII

Ισοζύγιο ενέργειας	Σε υπέρβαρους και παχύσαρκους απώλεια βάρους της τάξης του 5-10 % του αρχικού σωματικούς βάρους
Κατανομή μακροθρεπτικών συστατικών	Δεν υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα που να τεκμηριώνουν πως υπάρχει ιδανική αναλογία μακροθρεπτικών συστατικών (υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λιπίδια) για όλα τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Η κατανομή των μακροθρεπτικών συστατικών πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το διατροφικό πρόγραμμα του κάθε ατόμου, τις προτιμήσεις του και τους μεταβολικούς του στόχους
Υδατάνθρακες	Δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά δεδομένα που να προτείνουν ιδανική ποσότητα για την πρόσληψη των υδατανθράκων στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Η πρόσληψη των υδατανθράκων μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το διατροφικό πρόγραμμα που ταιριάζει σε κάθε άτομο με σακχαρώδη διαβήτη

	Η πρόσληψη υδατανθράκων μπορεί να ποικίλλει μεταξύ 45% και 60% της προσλαμβανόμενης ενέργειας και δεν θα πρέπει να είναι μικρότερη των 130 γραμμαρίων ημερησίως
Φυτικές Ίνες	Η περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες των διαιτολογίων για την αντιμετώπιση του ΣΔ θα πρέπει ιδανικά να είναι πάνω από 40 g/ημέρα (ή 20 g/1.000 kcal/ ημέρα), οι μισές από τις οποίες θα πρέπει να είναι διαλυτές. Ευεργετική επίδραση όμως έχουν και περί τα 30 g/ημέρα, ποσότητα που προσλαμβάνεται ευκολότερα στην πράξη
Πρωτεΐνες	Σε ασθενείς χωρίς ενδείξεις ύπαρξης νεφροπάθειας, δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά δεδομένα για κατανάλωση ιδανικής ποσότητας πρωτεΐνης για καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο ή για βελτίωση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Η ποσότητα πρέπει να εξατομικεύεται και να αντιστοιχεί σε 1-1.5 γραμμάρια/kg σωματικού βάρους
Λιπίδια	Διατροφικό πρότυπο πλούσιο σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (ελαιόλαδο και ξηροί καρποί) και πολυακόρεστα μπορεί να βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο και τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου
Αντιοξειδωτικά, μέταλλα, βιταμίνες	Πρέπει να ενθαρρύνεται η καθημερινή κατανάλωση φυσικών τροφών πλούσιων σε διαιτητικά αντιοξειδωτικά (τοκοφερόλες, καροτινοειδή, βιταμίνη C, φλαβονοειδή, πολυφενόλες, φυτικό οξύ), ιχνοστοιχεία και βιταμίνες, όπως είναι τα λαχανικά και τα φρούτα
Αλκοόλ	Η σύσταση για την κατανάλωση αλκοόλης στα άτομα με ΣΔ είναι ίδια με εκείνη για τον γενικό πληθυσμό. Αν οι ενήλικοι με ΣΔ καταναλώνουν αλκοόλ, αυτό δεν θα πρέπει να ξεπερνάει το ένα ποτό την ημέρα (ή περίπου 15 γραμμάρια αλκοόλης) για τις γυναίκες και τα 2 ποτά την ημέρα για τους άνδρες (ή περίπου 30 γραμμάρια αλκοόλης)

Νάτριο	Νάτριο: Η ημερήσια κατανάλωση θα πρέπει να είναι <2300mg (περίπου 1 κουταλάκι του γλυκού αλάτι) ανά ημέρα, όπως είναι και για τον γενικό πληθυσμό
---------------	---

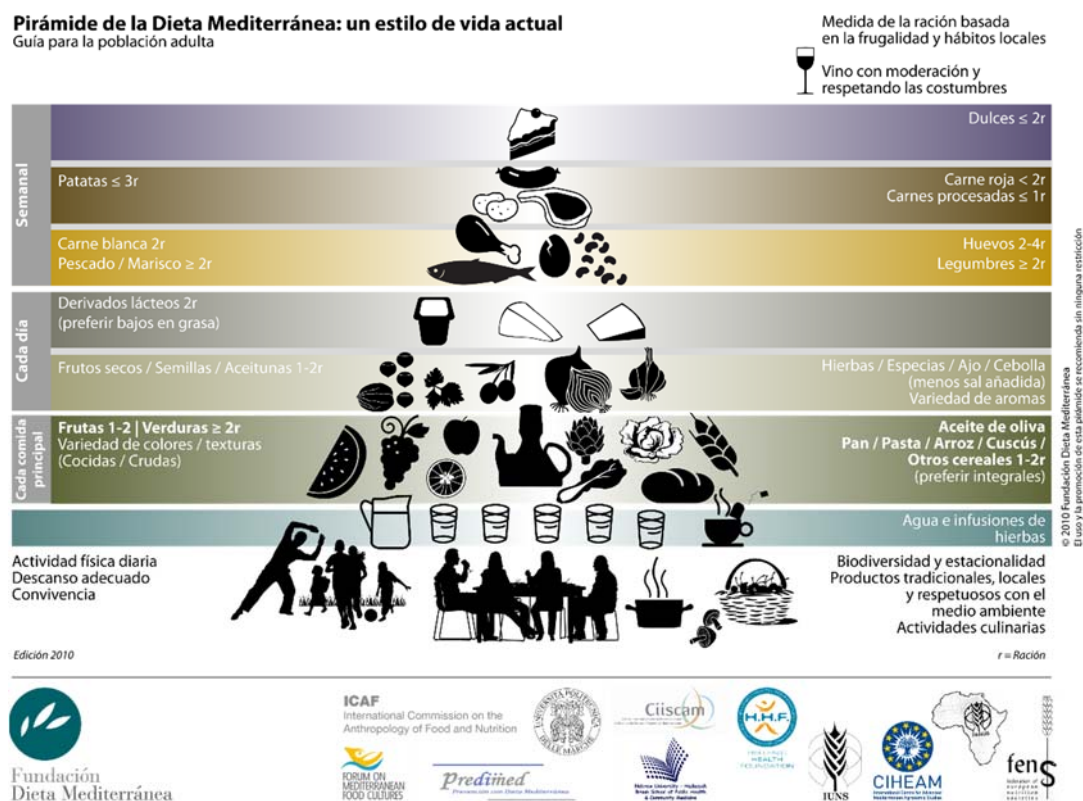
1.2.3 Μεσογειακή Διατροφή και ΣΔΗ

Η Μεσογειακή διατροφή (Εικόνα 1.2) έχει δειχθεί ότι συμβάλλει όσο στην πρόληψη του ΣΔ, όσο και στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΣΔ, ανεξάρτητα από την επί μέρους αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου. Το πρότυπο της Μεσογειακής Δίαιτας αποτελούν οι διατροφικές συνήθειες του αγροτικού πληθυσμού περιοχών της Μεσογείου, όπως της Κρήτης, Κέρκυρας και της νοτίου Ιταλίας, κατά τις δεκαετίες 1950-60, από όπου προέκυψε και το όνομα Μεσογειακή Δίαιτα. Η Μεσογειακή Δίαιτα δεν αποτελεί ένα αυστηρά καθορισμένο ποιοτικά και ποσοτικά πρόγραμμα διατροφής αλλά αναφέρεται σε ένα σύνολο διατροφικών συνηθειών και συμπεριφορών. Περιλαμβάνει φυτικές τροφές σε αφθονία (φρούτα, λαχανικά, ψωμί και δημητριακά ολικής άλεσης, όσπρια, καρπούς και σπόρους), ελάχιστα επεξεργασμένα τρόφιμα, εποχικά φρέσκα και τοπικά τρόφιμα, φρέσκα φρούτα ως το καθημερινό επιδόρπιο, η ζάχαρη ή/και το μέλι χρησιμοποιούνται σε ιδιαίτερες περιστάσεις, το ελαιόλαδο ως τη βασική πηγή διαιτητικού λίπους, μικρές έως μέτριες ποσότητες γαλακτοκομικών, λιγότερα από 4 αυγά την εβδομάδα, κόκκινο κρέας σε μικρή ποσότητα και συχνότητα (2-3 φορές τον μήνα) και μικρές ποσότητες κρασιού συνοδευτικά με το φαγητό. Δίνει ιδιαίτερη έμφαση στην ποικιλία τροφίμων, στην κατανάλωση γευμάτων με την οικογένεια και τους φίλους και στην προετοιμασία των φαγητών στο σπίτι (Bach-Faig,2011).

Οι ευεργετικές επιδράσεις της Μεσογειακής Δίαιτας στην υγεία συζητούνται ευρέως τις τελευταίες δεκαετίες και φαίνεται ότι απορρέουν από αλληλεπιδράσεις πολλών συστατικών που περιέχονται στα τρόφιμα που την χαρακτηρίζουν. Η Μεσογειακή Δίαιτα συνδέεται με μειωμένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα και μειωμένη επίπτωση καρκίνου, όπως προκύπτει κυρίως από μελέτες παρατήρησης και επιδημιολογικές μελέτες, αλλά και από μελέτες παρέμβασης. Ειδικότερα, μια σημαντική μελέτη παρέμβασης (Lyon Heart Study) με εφαρμογή Μεσογειακής Δίαιτας

σε άτομα μετά από OEM έδειξε μείωση της θνητότητας (Kris-Etherton et al., 2001). Μια πρόσφατη, καλά σχεδιασμένη και εκτελεσμένη μελέτη παρέμβασης (PREDIMED), που αφορούσε ένα μεγάλο αριθμό ατόμων εκ των οποίων ένα ποσοστό περίπου 50% ήταν διαβητικοί, έδειξε ότι η εφαρμογή Μεσογειακής Δίαιτας που έδινε ιδιαίτερη έμφαση στη χρήση ελαιόλαδου (αγνό παρθένο ελαιόλαδο - extra virgin oil) και ξηρών καρπών, επέφερε σημαντική μείωση της επίπτωσης του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (ΑΕΕ, OEM και θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας). Η Μεσογειακή διατροφή συνδέθηκε με καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε σχέση με δίαιτες ελέγχου, συμπεριλαμβανομένης της δίαιτας χαμηλότερης περιεκτικότητας σε λιπαρά, γεγονός που υποδηλώνει ότι είναι κατάλληλη για τη συνολική διαχείριση του διαβήτη τύπου 2. Τα ευεργετικά αποτελέσματα στα άτομα με ΣΔ όπως δείχθηκε στη μελέτη αυτή ήταν ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος, τους συνυπάρχοντες άλλους παράγοντες κινδύνου και τις ακολουθούμενες φαρμακευτικές αγωγές για την αντιμετώπιση των παραγόντων αυτών (Estruch et al., 2018).

Εικόνα 1.2 Η πυραμίδα της Μεσογειακής Δίαιτας: ο τρόπος ζωής για το σήμερα (Bach-Faig, 2011)



1.3 Φυσική δραστηριότητα και Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II

1.3.1 Ο ρόλος της άσκησης στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II

Η φυσική δραστηριότητα σε συνδυασμό με κατάλληλη διατροφή αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο τόσο για την πρόληψη όσο και για την αντιμετώπιση του ΣΔΙΙ. Ως φυσική δραστηριότητα ορίζεται οποιαδήποτε κίνηση του σώματος που παράγεται από τους σκελετικούς μύες και οδηγεί σε κατανάλωση ενέργειας, ενώ ως σωματική άσκηση ορίζεται η προγραμματισμένη και οργανωμένη φυσική δραστηριότητα. Πολλές μελέτες έχουν αναδείξει την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων άσκησης στην αντιμετώπιση του ΣΔΙΙ και για αυτό πλέον θεωρείται ως μία από τις βέλτιστες μη φαρμακολογικές μεθόδους αντιμετώπισης του (Asano et al., 2014).

Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η ενσωμάτωση άσκησης στην καθημερινότητα των ασθενών με ΣΔΙΙ προσφέρει πολλά οφέλη για την υγεία τους καθώς συμβάλλει στη διατήρηση ενός καλού γλυκαιμικού ελέγχου, μειώνει καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, συμβάλλει στη διατήρηση του σωματικού βάρους και βοηθά συνολικά στην ευζωία. Η αερόβια άσκηση, η άσκηση με αντιστάσεις και ο συνδυασμός αυτών συμβάλλει στη διατήρηση της γλυκαιμίας σε άτομα με ΣΔΙΙ, κυρίως μέσω της αύξησης της πρόσληψης γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες κατά τη διάρκεια της άσκησης και της υπογλυκαιμικής δράσης που έχει η άσκηση αυτή καθ' αυτή, η οποία διατηρείται αρκετές ώρες μετά το πέρας της (Colberg et al., 2016).

1.3.2 Συστάσεις για άσκηση

Σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Αθλητικής Ιατρικής (ACSM, American College of Sports Medicine) και την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία (ADA, American Diabetes Association) οι προτάσεις για άσκηση για τους ασθενείς με ΣΔ είναι:

- ❖ Τουλάχιστον 150'/εβδομάδα αερόβια άσκηση μέτριας έντασης (50-70% της Μέγιστης Καρδιακής Συχνότητας, ΜΚΣ) με συχνότητα τουλάχιστον 3 φορές/εβδομάδα, με όχι περισσότερες από δύο συνεχόμενες μέρες χωρίς άσκηση.
- ❖ Όταν δεν υπάρχουν αντενδείξεις, οι ασθενείς με ΣΔΙΙ πρέπει να ενθαρρύνονται να εκτελούν άσκηση με αντιστάσεις τουλάχιστον 2-3 φορές/εβδομάδα.

1.3.3 Τύποι άσκησης

Η άσκηση διακρίνεται σε αερόβια, αναερόβια και μεικτή (συνδυασμός των δύο). Αερόβια άσκηση μπορεί να θεωρηθεί κάθε άσκηση στην οποία συμμετέχουν οι μεγάλες μυϊκές ομάδες και διαρκεί από 10 λεπτά και πάνω. Αερόβιες δραστηριότητες θεωρούνται κυρίως το περπάτημα, το τρέξιμο, η κολύμβηση και η ποδηλασία (U.S. Department of Health and Human Services Washington, DC, 2008). Αναερόβια άσκηση ονομάζουμε κάθε σωματική δραστηριότητα στην οποία διαπιστώνεται μυϊκή ενεργοποίηση αλλά για μικρή χρονική διάρκεια. Η ονομασία της προκύπτει από το γεγονός ότι για την εκτέλεσή της απαιτείται μικρή ποσότητα/κατανάλωση οξυγόνου καθώς υπερισχύει το αναερόβιο ενεργειακό σύστημα. Ως αναερόβια άσκηση θεωρείται μεταξύ άλλων και η προπόνηση με αντιστάσεις. Στην προπόνηση με αντιστάσεις ή προπόνηση δύναμης ή προπόνηση με βάρη, όπως συνήθως αποκαλείται, χρησιμοποιούνται διάφορα είδη αντίστασης, όπως τα ελεύθερα βάρη, τα μηχανήματα δύναμης, αντίσταση από λάστιχα, αντίσταση από το βάρος του σώματος κ.α. Η προπόνηση με αντιστάσεις συμβάλλει στην αύξηση της μυϊκής μάζας, της δύναμης και της εκρηκτικότητας (Herriott et al., 2004).

1.3.4 Οφέλη Οξείας άσκησης στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου ΙΙ

Κύριος στόχος σε άτομα με ΣΔΙΙ είναι η επίτευξη και η διατήρηση ενός βέλτιστου γλυκαιμικού ελέγχου καθώς και ενός βέλτιστου λιπιδαιμικού προφίλ με στόχο την αποτροπή ή την καθυστέρηση της εμφάνισης των επιπλοκών της νόσου (μακροαγγειοπάθειες, μικροαγγειοπάθειες). Η σωματική άσκηση φαίνεται ότι παίζει καθοριστικό ρόλο στη διαχείριση του ΣΔΙΙ καθώς βασικές οξείες επιδράσεις της μεταξύ άλλων, είναι η μείωση των επιπέδων γλυκόζης και η μείωση της ινσουλινοαντίστασης.

Επίπεδα γλυκόζης: Οι περισσότεροι παχύσαρκοι με ΣΔΠ παρουσιάζουν μείωση στα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος μετά από ήπια προς μέτριας έντασης άσκηση. Το μέγεθος της μείωσης εξαρτάται από το είδος, τη διάρκεια, την ένταση της άσκησης καθώς και από τα προ-προπονητικά επίπεδα γλυκόζης (Hübinger et al., 1987).

Κατά τη διάρκεια μέτριας έντασης άσκηση σε υγιείς, η αύξηση της περιφερικής πρόσληψης γλυκόζης συνοδεύεται από μία εξίσου αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος να διατηρούνται σταθερά κατά την άσκηση. Ωστόσο, σε άτομα με ΣΔΠ η αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες κατά τη διάρκεια της άσκησης υπερτερεί της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Με άλλα λόγια, σε άτομα με ΣΔΠ έχει φανεί ότι η χρησιμοποίηση γλυκόζης αυξάνεται φυσιολογικά αλλά παρατηρείται μία διαταραγμένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Αυτή η διαταραχή μπορεί να αποδοθεί στα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης. Ενώ υπό φυσιολογικές συνθήκες η έναρξη της άσκησης θα έπρεπε να συνοδεύεται από πτώση των επιπέδων ινσουλίνης, κάτι τέτοιο δεν παρατηρείται σε άτομα με ΣΔΠ. Αυτό είναι που οδηγεί κατ' επέκταση σε μείωση των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος κατά τη διάρκεια της άσκησης (Colberg et al., 2010).

Βέβαια, αξίζει να σημειωθεί ότι η απόκριση των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος κατά την άσκηση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το είδος αυτής. Ειδικότερα, κατά τη διάρκεια υψηλής έντασης, μικρής διάρκειας άσκησης, τα άτομα με ΣΔΠ εμφανίζουν συνήθως υψηλά επίπεδα γλυκόζης, τα οποία παραμένουν υψηλά για περίπου μία ώρα μετά-προπονητικά. Αυτό αποδίδεται στην αύξηση των κατεχολαμινών κατά τη διάρκεια της άσκησης και στην αποτυχία επαρκούς αύξησης των επιπέδων ινσουλίνης αμέσως μετά το τέλος αυτής (Minuk et al., 1981).

Η ήπια προς μέτριας έντασης άσκηση συμβάλλει στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος, δράση που διατηρείται και μετά το ερέθισμα της άσκησης. Αυτή η υπογλυκαιμική δράση της που διατηρείται έως και 48 ώρες μετά το τέλος της άσκησης είναι που την καθιστά κατάλληλη μέθοδος για την αντιμετώπιση και διαχείριση του ΣΔΠ (Colberg et al., 2010). Σε μία πρόσφατη μετανάλυση του 2020 που είχε ως στόχο να διερευνήσει την οξεία επίδραση της άσκησης στα επίπεδα γλυκόζης σε άτομα με ΣΔΠ, βρέθηκε ότι η βραχυχρόνια άσκηση (≤ 2 εβδομάδες) μπορεί να μειώσει τα επίπεδα γλυκόζης 24-ώρου κατά 0.5 mmol/L σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Επιπλέον, αξίζει να τονιστεί ότι η ίδια έρευνα αναφέρει ότι η βραχυχρόνια άσκηση έχει θετικές επιδράσεις σε παραμέτρους όπως είναι ο χρόνος που ο ασθενής βρίσκεται σε κατάσταση υπεργλυκαιμίας αλλά δεν φαίνεται να έχει όφελος στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (Munan et al., 2020).

Ινσουλινοαντίσταση : Η ινσουλινοαντίσταση αποτελεί βασική διαταραχή των ατόμων με ΣΔΠ. Στα άτομα με ΣΔΠ η ινσουλινοαντίσταση μειώνει την πρόσληψη γλυκόζης που διεγείρεται από την ινσουλίνη κατά 35-40% σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Η συνεδρία άσκησης φαίνεται ότι μπορεί να τροποποιήσει την ινσουλινοευαισθησία των ασθενών με ΣΔΠ καθώς μπορεί να αυξήσει την πρόσληψη γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες έως και 5 φορές πάνω από τα βασικά επίπεδα. Μετά την άσκηση, παρατηρείται αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης μέσω μη ινσουλινοεξαρτώμενων μηχανισμών (~2 ώρες) και ινσουλινοεξαρτώμενων μηχανισμών (έως και 48 ώρες), εφόσον η άσκηση είναι παρατεταμένη και παρατηρηθεί εξάντληση του μυϊκού γλυκογόνου.

Οι βελτιώσεις που παρατηρούνται στη δράση της ινσουλίνης μπορούν να επιτευχθούν είτε με υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση μικρής διάρκειάς (~20 λεπτά) είτε με ήπιας έντασης αερόβια άσκηση που διαρκεί ≥ 60 λεπτά.

1.3.5 Οφέλη Χρόνιας άσκησης στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II

Η συστηματική άσκηση είναι γνωστό ότι έχει αρκετά θετικά οφέλη στους ασθενείς με ΣΔΠ. Αρχικά, πολλές έρευνες έχουν αναδείξει τον ευεργετικό ρόλο της άσκησης στα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη αποτελεί σημαντικό δείκτη του γλυκαιμικού ελέγχου και είναι ένα σημαντικό εργαλείο που χρησιμοποιείται για να αξιολογηθούν τα επίπεδα ρύθμισης του ΣΔΠ. Συγκεκριμένα, η τιμή της δίνει πληροφορίες για τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα τους τελευταίους 2-3 μήνες. Τιμές $\leq 7\%$ μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης των χρόνιων επιπλοκών της νόσου έως και κατά 76% (Najafipour et al., 2017). Μετανάλυση, που συμπεριέλαβε 47 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έδειξε ότι οι ασθενείς με ΣΔΠ που συμμετείχαν σε ένα εντατικοποιημένο πρόγραμμα αερόβιας άσκησης, ασκήσεων με αντιστάσεις ή συνδυασμού αυτών πέτυχαν στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά

0,73%, 0,57%, 0,51% αντίστοιχα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, στην οποία δόθηκε λεκτική προτροπή για αύξηση της φυσικής δραστηριότητας. Η ίδια μετανάλυση αναφέρει ότι η μείωση στα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης είναι μεγαλύτερη όταν η διάρκεια της άσκησης υπερβαίνει τα 150 λεπτά την εβδομάδα συγκρινόμενη με προγράμματα άσκησης μικρότερης διάρκειας (0,89% έναντι 0,36%) (Umpierre et al., 2011).

Επιπρόσθετα, η συστηματική άσκηση φαίνεται ότι έχει θετικά οφέλη σε παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Μετανάλυση, με 12 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, που συμπεριέλαβαν συστηματική άσκηση σε ασθενείς με ΣΔΠ, ανέφερε σημαντική μείωση στα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας ή LDL χοληστερόλης (LDL-c) της τάξης του 5% μετά από 8 εβδομάδες προπόνησης. Άλλη μετανάλυση με 14 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έδειξε σημαντική μείωση στο σπλαχνικό λίπος και στα τριγλυκερίδια πλάσματος ενώ η LDL χοληστερόλη και το σωματικό βάρος παρέμειναν σταθερά. Σε μετανάλυση με 47 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές η συστηματική άσκηση μείωσε τα επίπεδα της συστολικής πίεσης κατά 2,2 mmHg και τα επίπεδα της διαστολικής πίεσης κατά 2,23 mmHg. Επίσης, η ίδια μελέτη παρατήρησε μία αύξηση στα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας ή HDL χοληστερόλης (HDL-c) κατά 0,04 mmol/L ενώ βρέθηκε μείωση στις τιμές της LDL χοληστερόλης κατά 0,16 mmol/L (Helmer et al., 2016).

Επιπλέον, μία από τις επιδράσεις της άσκησης είναι η βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας. Η ινσουλινοαντίσταση αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα της παθοφυσιολογίας της νόσου και φαίνεται ότι αυξάνει σημαντικά την επίπτωση καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με ΣΔΠ. Μετανάλυση που αξιολόγησε την επίδραση της συστηματικής άσκησης στην ινσουλινοευαισθησία σε άτομα με ΣΔΠ ανέφερε θετικά οφέλη. Συγκεκριμένα, φάνηκε ότι η συστηματική άσκηση βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία, βελτίωση που παρατηρείται και για παραπάνω από 72 ώρες μετά την τελευταία συνεδρία. Ενώ οι τρέχουσες συστάσεις της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας και του Αμερικανικού Κολλεγίου Αθλητικής Ιατρικής τονίζουν την σημασία να αποφεύγονται συνεχόμενες μέρες αποχής από την άσκηση, τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μετανάλυσης υποδηλώνουν ότι οι βραχυχρόνιες περίοδοι αποχής από την άσκηση (π.χ. 72 ώρες) ίσως να μην οδηγήσουν σε μείωση της ινσουλινοευαισθησίας. Αυτό ίσως οφείλεται στις φυσιολογικές προσαρμογές στο

μεταβολισμό της γλυκόζης/ινσουλίνης που προκύπτουν λόγω της χρόνιας συστηματικής άσκησης (Way et al., 2016).

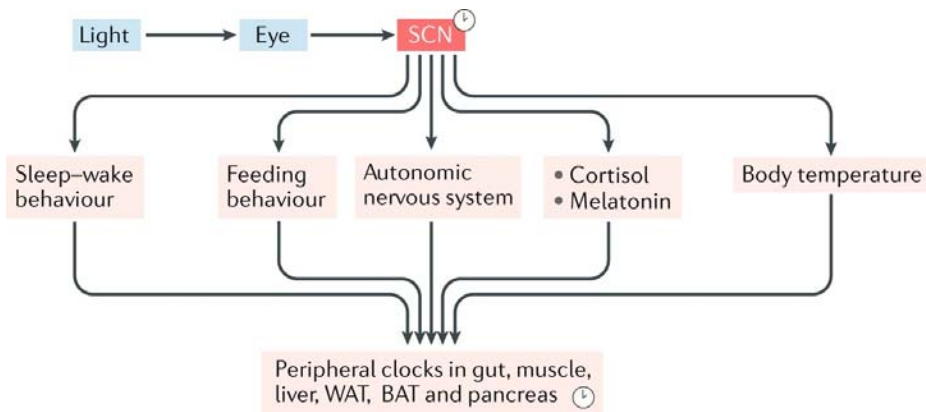
1.4 Κιρκαδικός ρυθμός και ινσουλινοαντίσταση

Η χρονοβιολογία συνίσταται στη μελέτη των βιολογικών ρυθμών: ημερήσιοι, εβδομαδιαίοι, εποχικοί. Αυτοί οι βιολογικοί ρυθμοί μπορούν να διακριθούν σε κιρκαδικούς και ημερήσιους ρυθμούς. Ένας κιρκαδικός ρυθμός έχει μια περίοδο ~24 ωρών που διατηρείται σταθερός, σε σταθερές συνθήκες.

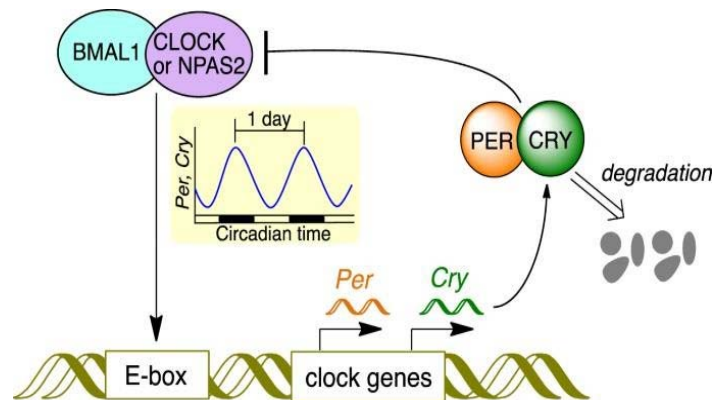
Η αρχιτεκτονική του κιρκαδικού συστήματος συνίσταται από ένα κεντρικό ρολόι, το οποίο εντοπίζεται στον υπέρ - χιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου και από περιφερικά ρολόγια, τα οποία βρίσκονται στους περιφερικούς ιστούς. Η λειτουργία του κεντρικού ρολογιού ρυθμίζεται από κάποιους εξωτερικούς παράγοντες, με την έκθεση στο φως να αποτελεί το βασικό του ρυθμιστή, αλλά και από κάποιους παράγοντες του τρόπου ζωής (διατροφή, ύπνος, φυσική δραστηριότητα). Η λειτουργία του ρολογιού αυτού μπορεί να εκτιμηθεί με μετρήσεις των επιπέδων μελατονίνης ή κορτιζόλης, ή με βάση την κεντρική θερμοκρασία του σώματος, μετρήσεις οι οποίες συνήθως γίνονται κατά την διάρκεια ενός ολόκληρου 24ώρου. Αυτό το κεντρικό ρολόι επηρεάζει την λειτουργία των περιφερικών ρολογιών, μέσω ορμονικών μηνυμάτων ή μέσω νευρικών συνδέσεων. Η μελατονίνη, η κορτιζόλη και η θερμοκρασία σώματος, αποτελούν ένα ενδιάμεσο για τον συγχρονισμό του κεντρικού ρολογιού με τα περιφερικά ρολόγια. Άλλα συστατικά του συγχρονισμού αυτού είναι οι επιδράσεις του κεντρικού ρολογιού στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, στην διατροφική συμπεριφορά σε επίπεδο εγκεφάλου και ο ύπνος (Poggiogalle et al., 2017). (Εικόνα 1.2)

Με τον όρο ρολόι, όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.3, εννοούμε ένα σύστημα μεταγραφής-μετάφρασης το οποίο έχει την ικανότητα σε κάποιο βαθμό να αυτό - ρυθμίζεται. Αποτελείται κατά κύριο λόγο από τον μεταγραφικό παράγοντα CLOCK, ο οποίος σχηματίζει ένα διμερές με μια άλλη πρωτεΐνη και μπορεί να προσδεθεί σε μια περιοχή του DNA (E-box), προκαλώντας την έκφραση κάποιων βασικών παραγόντων του ρολογιού, οι οποίοι είναι απαραίτητοι για τη δημιουργία και τη διατήρηση ενός κιρκαδικού ή ενός ημερήσιου ρυθμού. Τα αυξημένα επίπεδα των παραγόντων αυτών

οδηγούν με την σειρά τους σε καταστολή του παράγοντα CLOCK. Με τον τρόπο αυτό δημιουργείται μια φυσιολογική διακύμανση στα επίπεδα ενός μορίου του κερκαδικού συστήματος, π.χ. επίπεδα μελατονίνης, η οποία εμφανίζει μια ρυθμικότητα, δηλαδή έχει συγκεκριμένη μορφή σε κάθε κύκλο ύπνου – αφύπνισης (Minegishi et al., 2018).

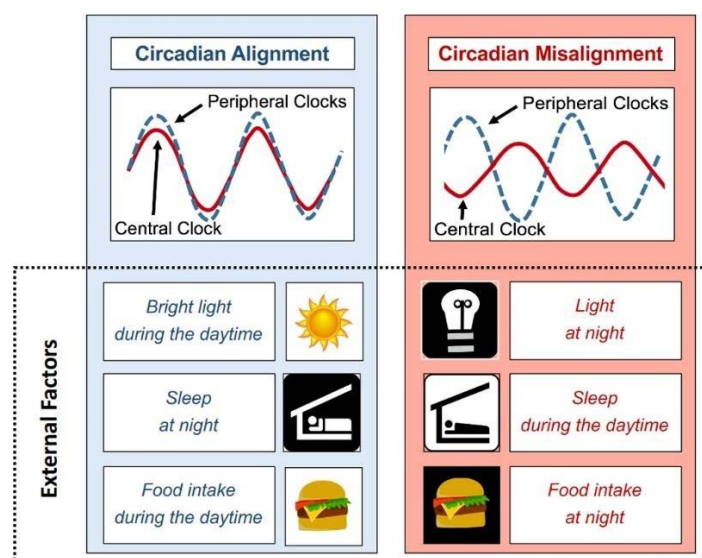


Εικόνα 1.2 Συγχρονισμός του κερκαδικού συστήματος (Stenvers et al., 2019).



Εικόνα 1.3 Απεικονίζεται η λειτουργία του κερκαδικού ρολογιού (Minegishi et al., 2018).

Η συγχρονισμένη δράση του κεντρικού και των περιφερικών ρολογιών αποτελεί ρυθμιστή της φυσιολογικής μεταβολικής λειτουργίας, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει την πέψη, την έκκριση ινσουλίνης, την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, τον μεταβολισμό της γλυκόζης και την ινσουλινοευαισθησία στο μυϊκό και το λιπώδη ιστό. Ο συγχρονισμός του κεντρικού κερκαδικού συστήματος με τα περιφερικά ρολόγια επιτυγχάνεται μέσω εξωτερικών ερεθισμάτων τα οποία παρουσιάζουν κάποιον ημερήσιο ρυθμό. Αν αυτά τα εξωτερικά ερεθίσματα διαταραχθούν, αυτό μπορεί να οδηγήσει και σε έλλειψη συγχρονισμού του κεντρικού και των περιφερικών ρολογιών. Έτσι, για παράδειγμα η έκθεση στο φως ή η κατανάλωση τροφής κατά την διάρκεια της νύχτας και ο παρατεταμένος ύπνος κατά την διάρκεια της ημέρας μπορεί να οδηγήσουν σε έλλειψη συγχρονισμού του κεντρικού και των περιφερικών ρολογιών. Η έλλειψη συγχρονισμού έχει φανεί ότι μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της φυσιολογικής λειτουργίας πολλών οργάνων, προκαλώντας αντίστοιχα μεταβολικά νοσήματα, όπως παχυσαρκία, διαταραχές του γλυκαιμικού και του λιπιδαιμικού ελέγχου, ινσουλινοαντίσταση κ.α. Αυτό είναι γνωστό ως η ‘υπόθεση διαταραχής του κερκαδικού συστήματος’. Επομένως με βάση τη θεωρία αυτή, η διατάραξη του συγχρονισμού του κερκαδικού συστήματος ίσως συμβάλλει στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης και κατ’ επέκταση πιθανόν να εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία του ΣΔΙΙ (Stenvers et al., 2018). (Εικόνα 1.4)



Εικόνα 1.3 Συντονισμός - Αποσυντονισμός του κερκαδικού συστήματος (Poggiogalle et. al., 2017).

1.5 Χρονοβιολογία της άσκησης

Η χρονοβιολογία της άσκησης περιλαμβάνει δύο προσεγγίσεις που αλληλοεπιδρούν. Η μία αναφέρεται στη βέλτιστη ρύθμιση της ώρας που πραγματοποιείται η άσκηση μέσα στη διάρκεια της ημέρας, ανάλογα με τις βέλτιστες συνθήκες της κιρκαδικής βιολογίας και η άλλη αναφέρεται στη βέλτιστη ρύθμιση της άσκησης ώστε αυτή να αποτελέσει ένα σημαντικό παράγοντα συγχρονισμού του κιρκαδικού συστήματος με τα περιφερικά ρολόγια. Επομένως, ο κλάδος αυτός μελετά εάν μεταβάλλοντας την ώρα της άσκησης μέσα στη διάρκεια της ημέρας, επηρεάζονται διαφορετικά οι μεταβολικές αποκρίσεις αυτής (Reilly et al., 2006).

Μελέτη έχει δείξει σε υγιείς εθελοντές ότι μεταβάλλοντας την ώρα της άσκησης, πρωινή έναντι απογευματινής, παρατηρούνται διαφορετικές αποκρίσεις στη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού και συμπαθητικού νευρικού συστήματος κατά τη διάρκεια του ύπνου, όπως αυτές εκτιμήθηκαν με βάση τις αλλαγές στην κεντρική θερμοκρασία σώματος, στην καρδιακή συχνότητα και στη διακύμανση των επιπέδων της καρδιακής συχνότητας (Yamanaka et al., 2015). Επίσης σε μια άλλη μελέτη, διάρκειας 6 μηνών, εκτιμήθηκε η αύξηση της εγκάρσιας διατομής των μυϊκών ινών (Cross Sectional Area, CSA) σε ένα πρόγραμμα προπόνησης δύναμης, το οποίο εκτελούνταν είτε το πρωί, είτε νωρίς το βράδυ. Τα άτομα που έκαναν την προπόνηση το πρωί είχαν στατιστικά σημαντικά μικρότερη αύξηση στην διατομή των μυϊκών ινών στον τετρακέφαλο μυ, σε σύγκριση με τα άτομα που έκαναν την ίδια προπόνηση το βράδυ. Έτσι κατέληξαν ότι μια προπόνηση δύναμης, όταν γίνεται το βράδυ, οδηγεί σε μεγαλύτερη μυϊκή υπερτροφία, από όταν γίνεται το πρωί. Πιθανότατα η φάση του κιρκαδικού κύκλου στην οποία επιτελείται η άσκηση μπορεί να επηρεάσει το προπονητικό αποτέλεσμα (Küüsmaa et al., 2016). Επιπλέον, η μυϊκή δύναμη και η μιτοχονδριακή λειτουργία παρουσιάζουν διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας, με τις βέλτιστες τιμές να παρατηρούνται τις απογευματινές ώρες, υποδηλώνοντας ότι ο οξειδωτικός μεταβολισμός εμφανίζει και αυτός έναν ημερήσιο ρυθμό, ο οποίος πιθανώς να επηρεάζεται από το κιρκαδικό σύστημα (Deschenes et al., 1988).

1.5.1 Συσχέτιση μεταξύ χρονοβιολογίας της άσκησης και γλυκαιμικού ελέγχου

Η άσκηση είναι αποδεδειγμένο ότι λειτουργεί ως ένα θεραπευτικό εργαλείο για τους ασθενείς με ΣΔΙΙ. Τα τελευταία χρόνια, μελέτες ασχολούνται με την επίδραση της ώρας που εκτελείται η άσκηση και υποθέτουν ότι εάν η άσκηση συγχρονιστεί με την κερκαδική λειτουργία τότε θα οδηγήσει στις βέλτιστες αποκρίσεις, όπως είναι η βέλτιστη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Δυστυχώς στη βιβλιογραφία, μέχρι στιγμής, υπάρχουν ελάχιστες έρευνες που να συγκρίνουν απευθείας την πρωινή με την απογευματινή άσκηση και τη σχέση αυτής με το γλυκαιμικό έλεγχο.

Η πλειονότητα των ερευνών συνήθως συγκρίνουν την άσκηση που πραγματοποιείται πριν και μετά από ένα διατροφικό επεισόδιο. Για παράδειγμα, ο Colberg και οι συνεργάτες του ανέδειξαν ότι το ήπιας έντασης περπάτημα που ξεκινά αμέσως μετά το δείπνο οδηγεί σε μικρότερες διακυμάνσεις των επιπέδων σακχάρου στο αίμα συγκριτικά με το εάν η έναρξη αυτού προηγούνταν του γεύματος (Colberg et al., 2009). Σε συνέπεια με τα ευρήματα αυτά, μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση υπογραμμίζει ότι η βέλτιστη ώρα για τα άτομα με ΣΔΙΙ να ξεκινήσουν την άσκηση είναι εντός τριών ωρών από το τέλος του κύριου γεύματος (Borror et al., 2018).

Μία πρόσφατη διασταυρούμενη κλινική δοκιμή, που πραγματοποιήθηκε το 2019, είχε ως στόχο να διερευνήσει εάν η ώρα της άσκησης οδηγεί σε διαφορετικές επιδράσεις στα επίπεδα γλυκόζης 24-ώρου. Η συγκεκριμένη μελέτη είχε τον εξής σχεδιασμό: Συμπεριλήφθηκαν 11 εθελοντές με ΣΔΙΙ, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η μία ομάδα ακολούθησε για δύο εβδομάδες πρωινή υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση (High Intensity Interval Training, HIIT), 3 συνεδρίες / εβδομάδα, ενώ η άλλη ομάδα εκτέλεσε την ίδια άσκηση τις απογευματινές ώρες. Αφού ακολούθησε μία περίοδος εκπλύσεως δύο εβδομάδων (wash-out period), οι ομάδες αντιστράφηκαν. Οι εθελοντές καθ' όλη τη διάρκεια της παρέμβασης χρησιμοποιούσαν το σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης αίματος, το οποίο δίνει πληροφορίες για τα επίπεδα γλυκόζης σε 24-ωρη βάση.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πρωινή άσκηση αυξάνει τα επίπεδα γλυκόζης 24-ώρου ($6,9 \pm 0,4$ mmol/l) συγκριτικά με τα επίπεδα πριν την παρέμβαση ($6,4 \pm 0,3$ mmol/l) ή

με αυτά που παρατηρήθηκαν κατά την απογευματινή άσκηση ($6,2 \pm 0,3$ mmol/l). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο ότι η απογευματινή άσκηση είναι πιο αποτελεσματική για τη βελτίωση των επιπέδων γλυκόζης σε σύγκριση με την πρωινή. Ενδιαφέρον αποτελεί ότι η άσκηση που πραγματοποιείται τις πρωινές ώρες έχει αρνητικές επιδράσεις στο γλυκαιμικό έλεγχο καθώς επιδεινώνει την κατάσταση, οδηγώντας σε αύξηση των επιπέδων γλυκόζης. Βέβαια, τονίζουν ότι απαιτούνται έρευνες με μεγαλύτερη διάρκεια προκειμένου να εξακριβώσουν εάν όντως παρατηρείται αυτή η αρνητική επίδραση (Savikj et al., 2019).

Σε μία άλλη κλινική μελέτη, που συμπεριλήφθηκαν 32 άντρες με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΠ, βρέθηκε ότι η απογευματινή προπόνηση είναι πιο αποτελεσματική για τη βελτίωση της περιφερικής ινσουλινοευαισθησίας. Συγκεκριμένα, οι εθελοντές εκτέλεσαν ένα πρόγραμμα συνδυασμού αερόβιας άσκησης και άσκησης με αντιστάσεις, διάρκειας 12 εβδομάδων, είτε το πρωί είτε το απόγευμα. Η προπόνηση περιλάμβανε αερόβια άσκηση (2 συνεδρίες / εβδομάδα, 30' σε κυκλοεργόμετρο στο 70% της μέγιστης έντασης) και ασκήσεις με αντιστάσεις (1 συνεδρία / εβδομάδα, 3 σετ των 10 επαναλήψεων στο 60% της μέγιστης εθελοντικής συστολής).

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η απογευματινή προπόνηση είναι πιο αποτελεσματική για τη βελτίωση της περιφερικής ινσουλινοευαισθησίας συγκριτικά με την πρωινή προπόνηση. Συγκεκριμένα, φάνηκε ότι η απογευματινή προπόνηση οδηγεί στατιστικά σημαντικά σε μεγαλύτερη αύξηση στην περιφερική πρόσληψη γλυκόζης που διεγείρεται από την ινσουλίνη σε σχέση με την πρωινή ($+5.2 \pm 6.4$ vs. -0.5 ± 5.4 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kgFFM}$, $p = .03$). Αυτή η μεγαλύτερη βελτίωση αποδίδεται κατά κύριο λόγο στη μεγαλύτερη αύξηση που προκάλεσε η απογευματινή προπόνηση στον οξειδωτικό μεταβολισμό της γλυκόζης ($+0.8 \pm 3.3$ $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kgFFM}$ vs. -2.6 ± 2.4 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kgFFM}$, $p = .04$), ενώ φάνηκε ότι ο μη οξειδωτικός μεταβολισμός της γλυκόζης δεν επηρεάστηκε στατιστικά σημαντικά από την ώρα της προπόνησης. Επιπλέον, η απογευματινή προπόνηση φαίνεται ότι βελτιώνει σε μεγαλύτερο βαθμό την ινσουλινοευαισθησία του λιπώδους ιστού. Τέλος, οι αλλαγές στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας λόγω προπόνησης φαίνεται ότι συσχετίζονται με την ώρα που εκτελείται η προπόνηση μέσα στη διάρκεια της ημέρας, με τη μεγαλύτερη μείωση στα επίπεδα της να παρατηρείται με την απογευματινή προπόνηση έναντι πρωινής (-0.3 ± 1.0 vs. $+0.5 \pm 0.8$ mmol/l, $p = .02$) (Mancilla et al., 2020).

Άλλη πρόσφατη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που συμπεριέλαβε 20 άτομα με διαγνωσμένο ΣΔΙΙ, σχεδιάστηκε με στόχο να αναδείξει εάν η ώρα της προπόνησης μέσα στη διάρκεια της ημέρας είναι ικανή να επηρεάσει διάφορες παραμέτρους γλυκαιμικού ελέγχου. Η συγκεκριμένη παρέμβαση διήρκεσε 12 εβδομάδες και τυχαιοποίησε τους εθελοντές σε δύο ομάδες, πρωινή έναντι απογευματινής προπόνησης. Η προπόνηση περιλάμβανε 30' μέτριας έντασης περπάτημα στο διάδρομο σε συνδυασμό με τέσσερις διαφορετικές ασκήσεις αντιστάσεων (3 σετ των 12-18 επαναλήψεων / άσκηση). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η προπόνηση οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις σε δείκτες γλυκαιμικού ελέγχου όπως είναι η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (FG), τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας (FI) και οι τιμές του ομοιοστατικού μοντέλου αξιολόγησης της ινσουλινοαντίστασης (HOMA-IR). Ωστόσο, οι βελτιώσεις αυτές ήταν ανεξάρτητες από την ώρα της προπόνησης. Βέβαια, αξίζει να τονιστεί ότι υπήρχε μία τάση για μεγαλύτερη βελτίωση στις τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και της γλυκόζης νηστείας πλάσματος με την πρωινή προπόνηση (Teo et al., 2020).

Σε αντίθεση με τις παραπάνω μελέτες, έρχονται τα ευρήματα μίας πρόσφατης μετανάλυσης. Η μετανάλυση αυτή συμπεριέλαβε 23 μελέτες μικρής διάρκειας (≤ 2 εβδομάδες), στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν διάφορα πρωτόκολλα άσκησης (χαμηλής, μέτριας, υψηλής έντασης άσκηση, διάφοροι τύποι υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση, άσκηση με αντιστάσεις) και είχε ως στόχο να εξετάσει τις οξείες επιδράσεις της άσκησης σε παραμέτρους γλυκαιμικού ελέγχου σε άτομα με ΣΔΙΙ. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι υπάρχει μία στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκόζης 24-ώρου όταν η άσκηση πραγματοποιείται τις πρωινές ώρες ($-0,7 \text{ mmol/L}$ [$-0,9$, $-0,4$], $p < 0,001$), αλλά όχι τις απογευματινές [$-0,1 \text{ mmol/L}$ [$-0,2$, $0,1$], $p = 0,54$]. Με λίγα λόγια, η συγκεκριμένη μετανάλυση έδειξε ότι η πρωινή άσκηση είναι ίσως πιο αποτελεσματική για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε άτομα με ΣΔΙΙ. Ωστόσο, οι ερευνητές τονίζουν ότι τα ευρήματα θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή καθώς οι συμμετέχοντες δεν τυχαιοποιήθηκαν στα διαφορετικά πρωτόκολλα άσκησης με βάση την ώρα αυτής, οπότε η σχέση δεν μπορεί να θεωρηθεί αιτιώδης (η συσχέτιση δεν συνεπάγεται αιτιότητα) (Munan et al., 2020).

Συμπερασματικά, φαίνεται από τις δύο παραπάνω μελέτες ότι η απογευματινή άσκηση ίσως οδηγεί σε καλύτερες προσαρμογές σε σύγκριση με την πρωινή σε άτομα με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΠ ή σε ασθενείς με ΣΔΠ. Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με τα ευρήματα της μετανάλυσης. Γενικά, τα παραπάνω δεδομένα υπογραμμίζουν ότι ίσως η ώρα που εκτελείται η άσκηση μέσα στη διάρκεια της ημέρας παίζει καθοριστικό ρόλο στην ομοιόσταση της γλυκόζης και στην περιφερική ινσουλινοευαισθησία. Η άσκηση ως ένα σημαντικό περιβαλλοντικό ερέθισμα μπορεί να επηρεάσει την κερκαδική βιολογία και με αυτόν τον τρόπο να επηρεάσει τον γλυκαιμικό έλεγχο και την ινσουλινοευαισθησία. Βέβαια, θα πρέπει να διεξαχθούν περαιτέρω τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές μεγάλης διάρκειας ώστε να επιβεβαιωθούν τα ευρήματα αυτά.

1.6 Συσχέτιση μεταξύ της συχνής διακοπής της καθιστικής δραστηριότητας και του γλυκαιμικού ελέγχου

Ο αυξημένος χρόνος ενασχόλησης με καθιστικές δραστηριότητες είναι γνωστό ότι αποτελεί έναν βασικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων, ΣΔΠ και για την ολική θνησιμότητα (Biswas et al., 2015)(Hu et al., 2003). Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία στις συστάσεις της αναφέρει ότι τα άτομα με ΣΔΠ θα πρέπει να αποφεύγουν τις παρατεταμένες περιόδους σωματικής αδράνειας και συγκεκριμένα να μην παραμένουν αδρανείς για περισσότερο από 90 λεπτά (ADA, 2015). Εξαιτίας αυτού, τα τελευταία χρόνια έχουν σχεδιαστεί αρκετές έρευνες με στόχο να εξερευνήσουν τα οφέλη από τη συχνή διακοπή της καθιστικής δραστηριότητας από απλές και σύντομες ασκήσεις.

Μία διασταυρούμενη κλινική δοκιμή, που συμπεριέλαβε 24 υπέρβαρους/παχύσαρκους ενήλικες με ΣΔΠ είχε ως στόχο να αναδείξει εάν η διακοπή των παρατεταμένων περιόδων σωματικής αδράνειας μέσα στη διάρκεια της ημέρας είτε με ασκήσεις αντιστάσεων είτε με ήπιας έντασης περπάτημα, βελτιώνει μεταγενετικά καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Οι εθελοντές υποβλήθηκαν σε τρεις διαφορετικές δοκιμασίες, διάρκειας 8 ωρών η καθεμία, με την περίοδο έκπλυσης να είναι μεταξύ 6-14 ημέρες. Στην πρώτη δοκιμασία οι εθελοντές καθόντουσαν καθ' όλη τη διάρκεια της πειραματικής περιόδου, στη δεύτερη δοκιμασία οι εθελοντές σηκώνοντουσαν από τη θέση τους κάθε 30 λεπτά και ολοκλήρωναν ένα 3-λεπτο ήπιας

έντασης περπάτημα στο διάδρομο και στην τρίτη δοκιμασία οι εθελοντές σηκώνονταν από τη θέση τους κάθε 30 λεπτά και υποβάλλονταν σε απλές ασκήσεις αντιστάσεων, διάρκειας εξίσου 3 λεπτών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στην περίπτωση των δοκιμασιών όπου υπήρχαν τα "ξεσπάσματα" άσκησης, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης και C- πεπτιδίου (Dempsey et al., 2019). Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με μία άλλη διασταυρούμενη κλινική δοκιμή, η οποία συμπεριέλαβε 19 υπέρβαρους/παχύσαρκους, με ηλικιακό εύρος 45-65 έτη. Στη μελέτη αυτή κατέληξαν ότι η διακοπή των καθιστικών δραστηριοτήτων με ήπιας ή μέτριας έντασης περπάτημα μειώνει τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης (Dustan et al., 2012).

Άλλη διασταυρούμενη κλινική δοκιμή, προσπάθησε να αναδείξει εάν τα διακοπτόμενα μικρής διάρκειας "ξεσπάσματα" άσκησης μέσα στη διάρκεια της ημέρας προσδίδουν μεγαλύτερα οφέλη, όσον αφορά τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης, σε μία περίοδο 12 ωρών, σε σύγκριση με μία συνεδρία άσκησης ίσης διάρκειας και έντασης. Στη μελέτη αυτή, συμπεριλήφθηκαν 11 παχύσαρκοι με διαταραγμένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Οι εθελοντές υποβλήθηκαν σε τρεις διαφορετικές δοκιμασίες, όπου στην πρώτη δεν έκαναν κάποιου είδους φυσική δραστηριότητα στην περίοδο των 12 ωρών (sedentary behavior, SED), στη δεύτερη ολοκλήρωσαν το πρωί μία μέτριας έντασης αερόβια άσκηση, διάρκειας μίας ώρας (exercise, EX) και στην τρίτη δοκιμασία υποβλήθηκαν σε ένα διαλειμματικού τύπου πρωτόκολλο άσκησης (intermittent, INT), όπου εκτελούσαν δώδεκα 5-λεπτές συνεδρίες μέτριας έντασης άσκησης κάθε ώρα. Τα κυριότερα ευρήματα της έρευνας ήταν ότι : 1) βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη της γλυκόζης 12-ώρου, με τη συνεχόμενη άσκηση να οδηγεί σε υψηλότερες τιμές σε σύγκριση με το διαλειμματικού τύπου πρωτόκολλο άσκησης (INT vs EX, 5457.0 ± 238.8 vs 6249.6 ± 286.3 mmol/L*min for 12-h, $P=0.048$) 2) δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα επίπεδα ινσουλίνης μεταξύ αυτών των δύο δοκιμασιών (Holmstrup et al., 2012).

Τα ευρήματα αυτά έχουν κλινική σημασία για δύο λόγους. Αρχικά, οι μεταγευματικές διακυμάνσεις της γλυκόζης και της ινσουλίνης μπορούν να οδηγήσουν σε οξειδωτικό στρες, αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών και σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Αυτός ο διαταραγμένος φαινότυπος αντιπροσωπεύει έναν ανεξάρτητο

παράγοντα κινδύνου για την εμφάνισης επιπλοκών σε άτομα με ΣΔΙΙ (Praet et al., 2006). Δεύτερον, τα άτομα με ΣΔΙΙ είναι πιο πιθανό να μην είναι φυσικά δραστήρια και να έχουν ένα υπερβάλλον σωματικό βάρος με αποτέλεσμα οι διεθνείς συστάσεις για την σωματική δραστηριότητα να παραμένουν ένας δύσκολα επιτεύξιμος στόχος για αυτόν τον πληθυσμό (Cichosz et al., 2013).

1.7 C-πεπτίδιο

Το C-πεπτίδιο αποτελεί παραπροϊόν της προ-ινσουλίνης. Η ινσουλίνη παράγεται και εκκρίνεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Αρχικά, συντίθεται ως πρόδρομο πολυπεπτίδιο με μονή αλυσίδα 86 αμινοξέων, την προ-ινσουλίνη. Με αποκοπή ενός εσωτερικού τμήματος 31 αμινοξέων, σχηματίζεται το C-πεπτίδιο (C-peptide) και το ώριμο μόριο της ινσουλίνης. Το ώριμο μόριο της ινσουλίνης και το C-πεπτίδιο αποθηκεύονται και εκκρίνονται μαζί από τα εκκριτικά κοκκία των β-κυττάρων σε ισάριθμες ποσότητες.

Σε υγιείς τα επίπεδα νηστείας πλάσματος του C-πεπτιδίου κυμαίνονται μεταξύ 0,3-0,6 nmol/L ενώ στη μεταγευματική φάση αυξάνονται και εμφανίζονται τιμές μεταξύ 1-3 nmol/L (Novac et al., 2019)(Gray et al., 2012).

1.7.1 Πρακτικές εφαρμογές της μέτρησης των επιπέδων του C-πεπτιδίου

Η μέτρηση των επιπέδων του C-πεπτιδίου είναι χρήσιμη:

- ❖ Για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας των β-κυττάρων. Το C-πεπτίδιο προτιμάται έναντι της μέτρησης των επιπέδων της ινσουλίνης καθώς ο ρυθμός αποικοδόμησης του είναι αρκετά μικρότερος από τον αντίστοιχο της ινσουλίνης (ο χρόνος ημίσειας ζωής του C-πεπτιδίου είναι περίπου 20'-30' έναντι μόλις 3'-5' της ινσουλίνης). Επίσης, η μέτρηση των επιπέδων C-πεπτιδίου αποτελεί έναν πιο αξιόπιστο δείκτη της ενδογενούς παραγωγής ινσουλίνης σε σύγκριση με τη μέτρηση των περιφερικών επιπέδων ινσουλίνης πλάσματος καθώς περίπου η μισή ποσότητα ινσουλίνης που εκκρίνεται από το πάγκρεας μεταβολίζεται στο ήπαρ, πριν εμφανιστεί στην κυκλοφορία. Αντιθέτως το C-πεπτίδιο εμφανίζει αμελητέα ηπατική κάθαρση.

- ❖ Για τη διάκριση του ΣΔΙ από τον ΣΔΙΙ σε διαφορούμενες κλινικές περιπτώσεις.
- ❖ Έχει προταθεί ως εργαλείο για την ανίχνευση του μονογονιδιακού ΣΔ (Maturity-onset diabetes of the young, MODY), που αποτελεί ένα ξεχωριστό τύπο διαβήτη, ο οποίος προκύπτει από τη μετάλλαξη ή μεταλλάξεις σε ένα μόνο γονίδιο. Παρουσιάζεται στην εφηβική ηλικία και οι περιπτώσεις MODY αντιστοιχούν περίπου στο 1%-5% των συνολικών περιπτώσεων ΣΔ.
- ❖ Για τη διάγνωση του Λανθάνων Αυτοάνοσου Διαβήτη Ενηλίκων (Latent Autoimmune Diabetes Of Adults, LADA), ο οποίος συχνά διαγιγνώσκεται εσφαλμένος ως ΣΔΙΙ. Τα επίπεδα C-πεπτιδίου πλάσματος νηστείας είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερα σε άτομα με LADA σε σύγκριση με αυτά των ασθενών με ΣΔΙΙ. Θα πρέπει, ωστόσο, να γίνει μέτρηση αντισωμάτων ώστε να επιβεβαιωθεί η διάγνωση.
- ❖ Για τον προσδιορισμό της παρουσίας ινσουλινώματος, όπου μπορεί να υπάρχουν αυξημένες συγκεντρώσεις τόσο της ινσουλίνης όσο και του C- πεπτιδίου (Leighton et al., 2017).

1.7.2 C-πεπτίδιο ως προγνωστικός δείκτης για τις επιπλοκές του ΣΔΙΙ

Τα τελευταία χρόνια στη βιβλιογραφία υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για το εάν τα επίπεδα του C-πεπτιδίου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προβλέψουν τις επιπλοκές του ΣΔ.

Χαμηλές τιμές του έχουν συσχετιστεί με κακό γλυκαιμικό έλεγχο και υψηλές τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (Lachin et al., 2014). Η Μελέτη για τον Έλεγχο και τις Επιπλοκές του Διαβήτη (Diabetes Control Complication Trial, DCCT), μία πολυκεντρική κλινική δοκιμή που συμπεριέλαβε 1441 ασθενείς με ινσουλινό - εξαρτώμενο ΣΔ, ανέφερε μία συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του C-πεπτιδίου και των κλινικών εκβάσεων της νόσου. Η προοπτική μελέτη αναφέρει ότι τα άτομα που κατάφεραν να διατηρήσουν υψηλές τιμές στα επίπεδα του C-πεπτιδίου κατά τη διάρκεια παρακολούθησης (τιμές C-πεπτιδίου $\geq 0,2\text{nmol/L}$) είχαν μικρότερο κίνδυνο

εμφάνισης αμφιβληστροειδοπάθειας και νεφροπάθειας. Συγκεκριμένα, τα άτομα που διατήρησαν τα επίπεδα του C-πεπτιδίου σε τιμές $\geq 0,2 \text{ nmol/L}$ σε σύγκριση με εκείνους που είχαν τιμές $\leq 0,2 \text{ nmol/L}$ είχαν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης αμφιβληστροειδοπάθειας κατά 58% (26–76%, $p = 0.0025$) και μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας κατά 45% (38–52, $p < 0.0001$) (Nathan et al., 1993).

Σε μία μεγάλη συγχρονική μελέτη, που συμπεριέλαβε ασθενείς με ΣΔΙ, τα επίπεδα του C-πεπτιδίου (τιμές $\leq 0,01 \text{ nmol/L}$) συσχετίστηκαν με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών όπως νεφροπάθειας, νευροπάθειας και αμφιβληστροειδοπάθειας (Kuhntreiber et al., 2015). Μία προοπτική μελέτη, που συμπεριέλαβε ασθενείς με ΣΔΙΙ, ανέφερε στα αποτελέσματα της ότι τα επίπεδα του C-πεπτιδίου συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τη θνησιμότητα από όλα τα αίτια και τη θνησιμότητα από ισχαιμικό καρδιακό επεισόδιο. Για κάθε αύξηση των επιπέδων του κατά 1 nmol/L , αυξανόταν ο κίνδυνος θνησιμότητας κατά 15% και ο κίνδυνος θνησιμότητας από ισχαιμικό καρδιακό επεισόδιο κατά 19% (Hirai et al., 2008). Παρόμοια ευρήματα και από μία άλλη προοπτική μελέτη, που συμπεριέλαβε ασθενείς με ΣΔΙΙ, και τους κατέταξε σε τεταρτημόρια με βάση τα αρχικά επίπεδα C-πεπτιδίου. Οι ασθενείς που είχαν τα υψηλότερα επίπεδα κατά τη διάγνωση είχαν 2,75 φορές υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από όλα τα αίτια (Pikkemaat et al., 2015).

Επιπλέον, τα χαμηλά επίπεδα C-πεπτιδίου και η μειωμένη λειτουργικότητα των β-παγκρεατικών κυττάρων έχουν συσχετιστεί με μεγαλύτερες διακυμάνσεις στα επίπεδα γλυκόζης (Hope et al., 2016). Δεδομένου ότι οι μεγάλες διακυμάνσεις στα επίπεδα της γλυκόζης έχουν συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών και αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με ΣΔ είναι πιθανόν στο μέλλον τα επίπεδα του C-πεπτιδίου να χρησιμοποιούνται ως προγνωστικός δείκτης εμφάνισης επιπλοκών ανεξάρτητα από τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) (Tang et al., 2016) (Kramer et al., 2014).

Το C-πεπτίδιο μπορεί να έχει και άλλες δράσεις και να μην λειτουργεί αποκλειστικά ως ένας δείκτης της ενδογενούς παραγωγής ινσουλίνης. In vitro μελέτες έδειξαν ότι το C-πεπτίδιο αναστέλλει τον σχηματισμό δραστικών μορφών οξυγόνου (Radical Oxygen Species, ROS) σε ενδοθηλιακά κύτταρα κάτω από συνθήκες υπεργλυκαιμίας (Cifarelli et al., 2011) (Bhatt et al., 2013). Επιπλέον, έχει φανεί ότι ίσως μειώνει την έκφραση

αρκετών μορίων προσκόλλησης που σχετίζονται με την υπεργλυκαιμία, συμπεριλαμβανομένου του μορίου προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule, VCAM-1), μειώνοντας τη διήθηση των λευκοκυττάρων στον υποενδοθηλιακό χώρο και επομένως αποτρέποντας τον σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας (Yosten et al., 2014).

Παρόλο που υπάρχει αρκετή βιβλιογραφία που να τονίζει τη χρησιμότητα των επιπέδων του C-πεπτιδίου ως ένα χρήσιμο δείκτη για τη διάγνωση και για τις επιπλοκές του ΣΔ, οι τρέχουσες συστάσεις δεν υποστηρίζουν τη χρήση του. Με βάση τις συστάσεις της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρίας (ADA), ο ρόλος των επιπέδων του C-πεπτιδίου περιορίζεται σε περιπτώσεις όπου η διάκριση του ΣΔΙ από το ΣΔΙΙ είναι αμφιλεγόμενη (Sacks et al., 2011). Στο μέλλον, ωστόσο, η εκτίμηση των επιπέδων του C-πεπτιδίου μπορεί να χρησιμοποιείται ως ένα εργαλείο τόσο για τη διάγνωση όσο και για την παρακολούθηση του ΣΔ.

1.7.3 C-πεπτίδιο ως δείκτης ινσουλινοαντίστασης

Ο όρος ινσουλινοαντίσταση χρησιμοποιείται για να περιγράψει την «αντίσταση» των κυττάρων του οργανισμού στη δράση της ινσουλίνης. Της ορμόνης δηλαδή, που είναι υπεύθυνη για την αποτελεσματική ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Η μέθοδος αναφοράς (gold standard) για την εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης είναι το υπερινσουλιναϊκό ευγλυκαιμικό clamp (euglycemic insulin clamp). Με λίγα λόγια, η μέθοδος εκτελείται με τη συνεχή έγχυση ινσουλίνης με σκοπό την επίτευξη μίας κατάστασης υπερινσουλιναϊμίας και στη συνέχεια η γλυκόζη εγχέεται με ποικίλλοντα ρυθμό με στόχο την επίτευξη μίας σχεδόν-σταθερής γλυκαιμίας, που να ισοδυναμεί με τα φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Παρότι, θεωρείται από τους ερευνητές ως μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση της ινσουλινοαντοχής, το κύριο μειονέκτημα της είναι ότι είναι αρκετά κοστοβόρα και περίπλοκη, καθιστώντας έτσι δύσκολη την εφαρμογή της στην καθημερινή, κλινική πράξη (DeFronzo et al., 1979).

Μία άλλη μέθοδος αξιολόγησης της ινσουλινοαντίστασης είναι ο δείκτης ινσουλινοευαισθησίας (ISI, Insulin Sensitivity Index), ο οποίος προκύπτει από το συνδυασμό ενός clamp γλυκόζης με την από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT, Oral Glucose Tolerance Test)(Matsuda et AL.,1999). (Matthews et al., 1975). Δεδομένου ότι η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη θα πρέπει να

αποφεύγεται σε ασθενείς με αρρυθμιστο ΣΔΙΙ, λόγω του κινδύνου υπεργλυκαιμίας, συχνά στην κλινική πρακτική χρησιμοποιείται το Ομοιοστατικό Μοντέλο Εκτίμησης της Αντοχής στην Ινσουλίνη (HOMA-IR)(Matthews et al., 1985). Ωστόσο, η εγκυρότητα αυτού του δείκτη μπορεί να περιορίζεται σε άτομα με χαμηλό ΔΜΣ, με διαταραχές στην λειτουργικότητα των β-παγκρεατικών κυττάρων ή σε άτομα με υψηλά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας (Kang et al., 2005). Τέλος, ο δείκτης QUICKI (QUICKI, Quantitative insulin sensitivity check index) έχει χρησιμοποιηθεί και φαίνεται ότι συσχετίζονται πιο ισχυρά με τον ρυθμό έγχυσης γλυκόζης που προκύπτει από το clamp γλυκόζης σε σύγκριση με τους άλλους δείκτες. Ωστόσο, η χρησιμότητα του φαίνεται να περιορίζεται σε μη – παχύσαρκα άτομα, χωρίς ΣΔΙΙ (Katz et al., 2000).

Το 2013 ο Ohkura και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν έναν νέο δείκτη εκτίμησης της ινσουλινοαντίστασης, βασισμένος σε δεκαπέντε Κορεάτες με ΣΔΙΙ, ο οποίος συμπεριλαμβάνει τα επίπεδα του C-πεπτιδίου πλάσματος νηστείας και τα επίπεδα της Γλυκόζης πλάσματος νηστείας. Ο δείκτης έχει την εξής μορφή:

$$20 / (F-CPR \times FPG)$$

Όπου, F-CPR= Fasting C-peptide immunoreactivity

FPG = Fasting Plasma Glucose

Οι συγκεκριμένοι ερευνητές υπέθεσαν ότι ένας δείκτης ινσουλινοαντίστασης που βασίζεται στα επίπεδα του C-πεπτιδίου πλάσματος θα ήταν περισσότερο αποτελεσματικός σε σύγκριση με έναν δείκτη που εμπεριέχει τα επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος καθώς είναι γνωστό ότι το C-πεπτίδιο αποτελεί έναν πιο αξιόπιστο δείκτη της ενδογενούς παραγωγής ινσουλίνης από ότι οι τιμές της ινσουλίνης πλάσματος. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης έδειξαν ότι ο δείκτης $20/(F-CPR \times FPG)$ συσχετίζονται πιο ισχυρά με τον ρυθμό έγχυσης γλυκόζης σε σύγκριση με τους δείκτες HOMA-IR, QUICKI, ISI. Επίσης, ο δείκτης $20/(F-CPR \times FPG)$ φαίνεται ότι μπορεί να διακρίνει τα άτομα με ήπια ινσουλινοαντίσταση, ωστόσο κάτι τέτοιο δεν φαίνεται να ισχύει με τους υπόλοιπους δείκτες. Εξαιτίας των παραπάνω, οι ερευνητές κατέληξαν ότι ο δείκτης αυτός αποτελεί έναν απλό και αποτελεσματικό δείκτη εκτίμησης της ινσουλινοαντίστασης και ενδέχεται να είναι περισσότερο αποτελεσματικός από τους υπάρχοντες δείκτες (Ohkura et al., 2013).

2. Σκοπός

Η άσκηση είναι αποδεδειγμένο ότι λειτουργεί ως ένα θεραπευτικό εργαλείο για τους ασθενείς με ΣΔΠ. Τις προηγούμενες δεκαετίες, οι έρευνες είχαν ασχοληθεί κατά κύριο λόγο με την ανάδειξη του βέλτιστου τύπου άσκησης, όγκου άσκησης και βέλτιστη ένταση άσκησης, για ασθενείς με ΣΔΠ χωρίς όμως να εξετάζεται το κομμάτι της ώρας που εκτελείται η άσκηση μέσα στη διάρκεια της ημέρας. Την τελευταία δεκαετία, υπάρχουν ενδείξεις ότι η ώρα που εκτελείται η άσκηση μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικές αποκρίσεις και θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει κατ' επέκταση και σε διαφορετικές αποκρίσεις όσον αφορά το γλυκαιμικό έλεγχο.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξετάσει ένα η ώρα που εκτελείται η άσκηση μέσα στη διάρκεια της ημέρας μπορεί να επηρεάζει

- Τη γλυκόζη νηστείας
- Τα επίπεδα C-πεπτιδίου νηστείας
- Το επίπεδα του δείκτη ινσουλινοαντίστασης, $20 / (F-CPR \times FPG)$

3. Μεθοδολογία

3.1 Συμμετέχοντες

Το δείγμα της παρούσας μελέτης αποτελούταν από 12 άρρενες με διαγνωσμένο ΣΔΠ (ηλικίας $62,9 \pm 5,9$), οι οποίοι βρίσκονταν υπό αγωγή με αντιδιαβητικά φάρμακα.

Ωστόσο, κανένας δεν ήταν ινσουλινοεξαρτώμενος.

Όλοι οι εθελοντές πριν την έναρξη της παρέμβασης συμπλήρωσαν έντυπο συγκατάθεσης που ανέφερε αναλυτικά τις διαδικασίες της παρούσας έρευνας και είχαν το δικαίωμα να ανακαλέσουν τη συναίνεσή τους για τη συμμετοχή τους σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή, χωρίς καμία αιτιολόγηση της απόφασής τους.

3.2 Σχεδιασμός Έρευνας

Πριν την έναρξη της παρέμβασης πραγματοποιήθηκε :

1. Καταγραφή Ιατρικού Ιστορικού

2. Καταγραφή αποτελεσμάτων βιοχημικών και αιματολογικών εξετάσεων που περιλαμβάνονταν ήδη στον τακτικό ιατρικό έλεγχο των εθελοντών ασθενών
3. Συμπλήρωση Εντύπου Συγκατάθεσης για συμμετοχή στη μελέτη
4. Ανθρωπομετρικές μετρήσεις

Πρόκειται για μία διασταυρούμενη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (crossover randomized controlled trial), στην οποία οι εθελοντές τυχαιοποιήθηκαν σε τέσσερις διαφορετικές συνθήκες / συνεδρίες άσκησης, οι οποίες απείχαν μεταξύ τους μία εβδομάδα (wash-out period). Συγκεκριμένα, εκτέλεσαν με τυχαίο τρόπο: 1) μία πρωινή συνεδρία αερόβιας άσκησης (M-EX, Morning-Exercise) 2) μία απογευματινή συνεδρία αερόβιας άσκησης (E-EX, Evening-Exercise) 3) δύο συνεδρίες αερόβιας άσκησης - μία πρωινή, μία απογευματινή (ME-EX, Morning Evening-Exercise) και 4) καθόλου άσκηση (C, Control). Αφού οι εθελοντές ολοκλήρωναν τα διάφορα πρωτόκολλα άσκησης, επισκέπτονταν το εργαστήριο το επόμενο πρωί, μετά από ολονύχτια νηστεία 10 ωρών, με σκοπό τη λήψη δείγματος αίματος για τον προσδιορισμό των επιπέδων γλυκόζης νηστείας πλάσματος (FBG) και του C- πεπτιδίου πλάσματος (C-peptide).

3.3 Περιβάλλον και Πρωτόκολλα άσκησης

Όλες οι συνεδρίες και οι αξιολογήσεις των εθελοντών του προγράμματος άσκησης εκτελέστηκαν σε κατάλληλα εξοπλισμένο γυμναστήριο σε χώρο της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ και υπό την εποπτεία καθηγητών και γυμναστών. Επίσης, οι αιματολογικές αναλύσεις διεξήχθησαν στο Εργαστήριο Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, ανώνυμα και κωδικοποιημένα με σκοπό την προστασία προσωπικών δεδομένων.

Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιήθηκε κατά την εφαρμογή του πρωτοκόλλου άσκησης απολυμαίνονταν και χρησιμοποιούνταν για τις ανάγκες άσκησης των συμμετεχόντων, ενώ παρέχονταν χωρίς κάποια οικονομική επιβάρυνση και πληρούσε όλες τις προδιαγραφές ασφάλειας από την κατασκευάστρια εταιρεία.

Όλες οι συνεδρίες άσκησης πραγματοποιήθηκαν σε στατικό ποδήλατο (Technogym). Συγκεκριμένα, η συνεδρία αερόβιας άσκησης στις ομάδες M-EX και E-EX περιλάμβανε 60' μέτριας έντασης (στο 75 % της ΜΚΣ, Μέγιστης Καρδιακής Συχνότητας) αερόβιας άσκησης στο κυκλοεργόμετρο είτε το πρωί (10:30) είτε το απόγευμα (17:30), αντιστοίχως. Στην ομάδα παρέμβασης ME-EX το πρωτόκολλο άσκησης περιλάμβανε δύο ξεχωριστές συνεδρίες αερόβιας άσκησης – μια πρωινή και μια απογευματινή. Οι συμμετέχοντες πραγματοποίησαν συνολικά 60' αερόβια άσκηση

στο κυκλοεργόμετρο στο 75% της ΜΚΣ σε δύο συνεδρίες: 30' αερόβια άσκηση το πρωί (10:30) και 30' αερόβια άσκηση το απόγευμα (17:30). Την ημέρα που εκτελούνταν τα διάφορα πρωτόκολλα άσκησης, ζητήθηκε στους συμμετέχοντες να καταναλώσουν το πρώτο γεύμα μεταξύ 07:00 – 08:00 το πρωί και το δεύτερο γεύμα μεταξύ 14:00 – 16:00. Οι επόμενες δύο μέρες μετά την ημέρα των συνεδριών ήταν αυστηρά ημέρες ξεκούρασης χωρίς κανένα είδος σωματικής άσκησης, ενώ μία ημέρα πριν και την ημέρα των συνεδριών οι συμμετέχοντες ζητήθηκαν να μην τροποποιήσουν τις διατροφικές τους συνήθειες.

3.4 Μετρήσεις

Το επόμενο πρωί, μετά από κάθε πρωτόκολλο άσκησης, γινόταν λήψη φλεβικού αίματος (10mL) για τον προσδιορισμό των επιπέδων γλυκόζης νηστείας πλάσματος (FBG, Fasting Blood Glucose) και των επιπέδων C-πεπτιδίου νηστείας πλάσματος.

Τα επίπεδα του C-πεπτιδίου πλάσματος προσδιορίστηκαν μέσω της τυποποιημένης μεθόδου ELISA με χρήση διπλού αντισώματος (τύπος sandwich) (Sano et al., 1992, Niemeyer et al., 2005), χρησιμοποιώντας διαθέσιμα στο εμπόριο αντιδραστήρια (C-Peptide ELISA kit) σύμφωνα με τις οδηγίες των κατασκευαστών. Οι αναλύσεις με τη μέθοδο αυτή έχουν αξιοπιστία και υψηλή ειδικότητα (Rhind et al., 1995). Εν συντομία, σε πλακίδια 96 κελιών (Costar), επιχρισμένα με ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της προς ανάλυση πρωτεΐνης, τοποθετούνταν τα δείγματα καθώς και δείγματα με τις πρότυπες συγκεντρώσεις της (standards). Ακολούθως, η συνδεδεμένη πλέον με το ειδικό της αντίσωμα πρωτεΐνη ανιχνεύονταν με την πρόσδεση ενός υποστρώματος υπεροξειδάσης (horseradish peroxidase conjugate) σε ένα δεύτερο πολυκλωνικό αντίσωμα έναντι της προς ανάλυση πρωτεΐνης που προηγουμένως έχει προστεθεί στα δείγματα και είχε συζευχθεί με αυτή. Η χρωματική απεικόνιση (χρωμοαντίδραση) της υπάρχουσας υπεροξειδάσης επιτυγχάνεται με ένα υπόστρωμα τετραμεθυλβενζιδίνης (TMB).

Η παραγόμενη απόχρωση μετρούνταν σε φασματοφωτόμετρο ανάγνωσης πλακιδίων πολλαπλών κελιών (Versamax, Molecular Devices, CA, USA) στα 450 nm, και οι συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας ειδικό λογισμικό (SoftMax Pro software, Molecular Devices, CA, USA).

Η μέτρηση της γλυκόζης πραγματοποιήθηκε ενζυμικά με τη χρήση ειδικού εμπορικού διαγνωστικού σκευάσματος (kit). Η συγκεκριμένη μέθοδος βασίζεται στη μετατροπή της γλυκόζης σε ένα προϊόν ερυθρού χρώματος το οποίο είναι αποτέλεσμα της διαδοχικής δράσης των ενζύμων οξειδάση και υπεροξειδάση της γλυκόζης. Η παραγόμενη απόχρωση μετρούνταν σε φασματοφωτόμετρο (BS-800 Chemistry Analyzer from Mindray, UK) σε μήκος κύματος 510nm.

Στη συνέχεια, εκτιμήθηκε ένας δείκτης ινσουλινοαντίστασης, ο οποίος έχει αποδειχθεί σε έρευνα ότι είναι αξιόπιστος και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης εκτίμησης της ινσουλινοαντίστασης σε Ιάπωνες ασθενείς με ΣΔΙΙ, με βάση την εξίσωση (Ohkura et al.,2013):

$$20 / (F\text{-CPR} \times \text{FPG})$$

Όπου, F-CPR= Fasting C-peptide immunoreactivity

FPG = Fasting Plasma Glucose

3.5 Βιοηθική και Δεοντολογία

Όλοι οι εθελοντές συμπλήρωσαν έντυπο συγκατάθεσης πριν τη διεξαγωγή της έρευνας. Συγκεκριμένα, ενημερώθηκαν σχετικά με τους στόχους της έρευνας, τις πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις, τη δυνατότητα άρνησης συμμετοχής ή αποχώρησης, ανά πάσα στιγμή, χωρίς καμία συνέπεια, την προστασία των προσωπικών τους δεδομένων κατά τη διάρκεια και μετά την διεξαγωγή της έρευνας.

3.6 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση υλοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο SPSS και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 0,05 (5%). Η κανονικότητα των συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκε με το στατιστικό κριτήριο Kolmogorov-Smirnov, καθώς και γραφικά μέσω ιστογραμμάτων. Οι συνεχείς κανονικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± τις τυπικές αποκλίσεις. . Για τη σύγκριση των τεσσάρων ομάδων ως προς μια ποσοτική μεταβλητή, που ακολουθεί την κανονική κατανομή, πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος One-Way ANOVA. Για τη σύγκριση των μέσων τιμών μιας ποσοτικής μεταβλητής, η οποία δεν ακολουθεί την κανονική κατανομή, στις τέσσερις ομάδες του δείγματος πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος.

4 Αποτελέσματα

Στη μελέτη συμμετείχαν 12 άντρες με διαγνωσμένο ΣΔΙΙ, τα βασικά χαρακτηριστικά των οποίων παρουσιάζονται στον **Πίνακα 4.1**. Η μέση τιμή της ηλικίας του δείγματος ήταν $62,9 \pm 6,18$ έτη και του Δείκτη Μάζας Σώματος ήταν $27,34 \pm 2,93$ Kg/m². Τα χρόνια από τη στιγμή της διάγνωσης του ΣΔΙΙ ήταν κατά μέσο όρο $9,1 \pm 3,46$ έτη.

Στον **Πίνακα 4.2** παρουσιάζονται οι μετρήσεις των επιπέδων C-πεπτιδίου πλάσματος, Γλυκόζης νηστείας πλάσματος (FBG) και του δείκτη ινσουλινοαντίστασης, 20/(F-CRPxFPG), μετά από τις τέσσερις διαφορετικές δοκιμασίες / συνθήκες άσκησης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ώρα που εκτελείται η συνεδρία άσκησης μέσα στη διάρκεια της ημέρας δεν οδηγεί σε στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα C-πεπτιδίου πλάσματος ($p=0,819$) (**Πίνακας 4.3**). Επιπλέον, βρέθηκε ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τεσσάρων ομάδων όσον αφορά τα επίπεδα Γλυκόζης νηστείας πλάσματος (FBG) ($p=0,941$), όπως φαίνεται στον **Πίνακα 4.4**. Τέλος, όταν αναλύθηκαν τα επίπεδα του δείκτη ινσουλινοαντίστασης, 20/(F-CRPxFPG), παρατηρήθηκαν παρόμοια αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, δεν στατιστικά υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων παρεμβάσεων ($p=0,939$) (**Πίνακας 4.5**).

Πίνακας 4.1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης

Variables (N=12)	Baseline characteristics
Age (years)	$62,9 \pm 6,18$
Body Mass (kg)	$82,7 \pm 15,6$
Height (m)	$1,70 \pm 0,090$
Body Mass Index (kg/m ²)	$27,3 \pm 2,93$
Waist Circumference (cm)	$101 \pm 8,34$
Heart Rate max	$143 \pm 24,4$
Time of Diabetes (years)	$9,10 \pm 3,46$

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση (ME $\pm$ SD)

Πίνακας 4.2. Επίπεδα C-πεπτιδίου πλάσματος, Γλυκόζης νηστείας πλάσματος, του δείκτη 20/(F-CRPxFPG) στα διάφορα πρωτόκολλα άσκησης

Timing of exercise	Variables			
	C-Peptide (nmol/L)	Plasma (mmol/l)	Glucose	20/(F- CRPxFPG)
Control	0,674 ± 0,287	7,61 ± 1,75		4,84 ± 2,68
M-EX	0,603 ± 0,378	7,70 ± 1,74		6,82 ± 6,53
E-EX	0,727 ± 0,270	7,40 ± 1,43		4,50 ± 2,38
ME-EX	0,673 ± 0,321	7,46 ± 1,83		6,04 ± 5,84

M-EX(Morning-Exercise), E-EX(Evening-Exercise), ME-EX(Morning Evening-Exercise). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση (ME ± SD)

Πίνακας 4.3. Σύγκριση των επιπέδων C-πεπτιδίου μεταξύ των διαφόρων πρωτοκόλλων άσκησης

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	0,093	3	0,31	0,309	0,819
Within Groups	4,426	44	0,101		
Total	4,520	47			

Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 0,05. Χρησιμοποιήθηκε το παραμετρικό τεστ One-way ANOVA.

Πίνακας 4.4. Σύγκριση των επιπέδων Γλυκόζης πλάσματος νηστείας μεταξύ των διαφόρων πρωτοκόλλων άσκησης

Null Hypothesis	Sig.
The distribution of Fasting Blood Glucose is the same across categories of Exercise timing	0,941

Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 0,05. Χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό τεστ Kruskal -Wallis.

Πίνακας 4.5. Σύγκριση των επιπέδων του δείκτη ινσουλινοαντίστασης μεταξύ των διαφόρων πρωτοκόλλων άσκησης

Null Hypothesis	Sig.
The distribution of 20/(F-CRPxFPG) is the same across categories of Exercise timing	0,939

Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 0,05. Χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό τεστ Kruskal -Wallis.

4. Συζήτηση

Την τελευταία δεκαετία, αρκετές έρευνες έχουν μελετήσει την επίδραση της ώρας που εκτελείται η άσκηση μέσα στη διάρκεια της ημέρας στην γλυκαιμία σε ασθενείς με ΣΔΙΙ. Η μελέτη μας είναι η πρώτη που εκτιμά την επίδραση μίας οξείας συνεδρίας μέτριας έντασης αερόβιας άσκησης, που εκτελείται διαφορετικές χρονικές στιγμές μέσα στη διάρκεια της ημέρας, στα επίπεδα του C- πεπτιδίου πλάσματος νηστείας και στα επίπεδα ενός νέου δείκτη ινσουλινοαντίστασης, 20/(F-CRPxFPG), σε ασθενείς με ΣΔΙΙ. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η ώρα που εκτελείται η συνεδρία άσκησης δεν οδηγεί σε στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των παραπάνω μεταβλητών και παράλληλα δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας.

Η άσκηση είναι αποδεδειγμένο ότι λειτουργεί ως ένα θεραπευτικό εργαλείο για τους ασθενείς με ΣΔΙΙ. Είναι τεκμηριωμένο πλέον ότι η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με ΣΔΙΙ, καθυστερεί την εμφάνιση επιπλοκών της νόσου (μικροαγγειοπάθειες, μακροαγγειοπάθειες) και επιδρά θετικά στην βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ και της αρτηριακής πίεσης. Παράλληλα συσχετίζεται με την ολική θνησιμότητα και την γενικότερη ποιότητα ζωής των ασθενών (ADA, 2010). Τα τελευταία χρόνια η έρευνα έχει στραφεί στο κομμάτι της χρονοβιολογίας της άσκησης και προσπαθεί να αναδείξει εάν υπάρχει βέλτιστη

ώρα εκτέλεσης των συνεδριών άσκησης μέσα στη διάρκεια της ημέρας ώστε να έχουμε τις βέλτιστες μεταβολικές αποκρίσεις όπως είναι η βέλτιστη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με ΣΔΙΙ (Mason et al., 2020). Οι έρευνες αυτές στηρίζονται στη θεωρία ότι η έλλειψη συγχρονισμού του ενδογενούς κερκαδικού ρυθμού είτε με τους περιβαλλοντικούς ρυθμούς (π.χ. κύκλος ημέρας-νύχτας) είτε με τους διάφορους συμπεριφορικούς ρυθμούς (π.χ. κύκλος γεύματος-νηστείας, ύπνου-αφύπνισης, άσκησης-σωματικής αδράνειας) μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της φυσιολογικής λειτουργίας πολλών οργάνων και κατ' επέκταση να οδηγήσει σε διαταραχές του γλυκαιμικού ελέγχου και μείωση της ινσουλινοευαισθησίας. Επομένως, μεταβαλλόντας την ώρα εκτέλεσης της άσκησης μέσα στη διάρκεια της μέρας ώστε να συγχρονιστεί με την κερκαδική βιολογία μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με ΣΔΙΙ (Heden et al., 2019).

Επιπλέον, μία άλλη θεωρία είναι ότι οι ασθενείς με ΣΔΙΙ εμφανίζουν έναν διαταραγμένο κερκαδικό ρυθμό σε σχέση με τους μεταβολικά υγιείς. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης εμφανίζει ημερήσιες διακυμάνσεις, οι οποίες εν μέρει καθορίζονται από τον ενδογενή κερκαδικό ρυθμό. Οι μεταβολικά υγιείς εμφανίζουν τις βέλτιστες τιμές ινσουλινοευαισθησίας τις πρωινές ώρες ενώ φαίνεται ότι η ανοχή στη γλυκόζη αμβλύνεται κατά τη διάρκεια της ημέρας (Saad et al., 2012). Ωστόσο, οι ασθενείς με ΣΔΙΙ εμφανίζουν ένα διαφορετικό ρυθμό. Συγκεκριμένα, οι βέλτιστες τιμές ινσουλινοευαισθησίας παρατηρούνται τις απογευματινές ώρες και στη συνέχεια παρατηρείται μείωση της ανοχής στη γλυκόζη κατά τη διάρκεια του ύπνου και τις πρώτες πρωινές ώρες με αποτέλεσμα την εμφάνιση αυξημένων επιπέδων γλυκόζης νηστείας πλάσματος νωρίς το πρωί (Dawn phenomenon)(Boden et al., 1996). Επομένως, ο διαταραγμένος κερκαδικός ρυθμός σε ασθενείς με ΣΔΙΙ αποτελεί έναν βασικό παράγοντα για τις διαταραχές που παρουσιάζουν οι ασθενείς στο γλυκαιμικό έλεγχο. Το ερώτημα που τίθεται είναι εάν η άσκηση μπορεί να λειτουργήσει ως ένας ρυθμιστής του συγχρονισμού του κερκαδικού συστήματος και να οδηγήσει σε μετατόπιση των φάσεων του κερκαδικού κύκλου ώστε να επιτευχθεί ο επανασυντονισμός του.

Στη συγκεκριμένη μελέτη, φάνηκε ότι τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας πλάσματος δεν επηρεάστηκαν στατιστικά σημαντικά από την ώρα που εκτελείται η άσκηση μέσα στη διάρκεια της ημέρας. Τα ευρήματά μας έρχονται σε διαφωνία με τα αποτελέσματα μίας προηγούμενης τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής όπου έδειξε ότι η ώρα που εκτελείται

η άσκηση συσχετίζεται με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, με τη μεγαλύτερη μείωση στα επίπεδα της να παρατηρείται με την απογευματινή προπόνηση έναντι πρωινής (-0.3 ± 1.0 vs. $+0.5 \pm 0.8$ mmol/l, $p < 0,05$) (Mancilla et al., 2020). Βέβαια αξίζει να τονιστεί ότι στη συγκεκριμένη έρευνα οι εθελοντές υποβλήθηκαν σε ένα πρόγραμμα προπόνησης διάρκειας 12 εβδομάδων σε αντίθεση με τη δική μας μελέτη όπου σκοπός της ήταν να μελετήσει τις οξείες μεταβολικές αποκρίσεις μετά από μία συνεδρία άσκησης. Μία πρόσφατη μετανάλυση που είχε ως στόχο να εξετάσει τις οξείες επιδράσεις της άσκησης σε παραμέτρους γλυκαιμικού ελέγχου σε άτομα με ΣΔΙΙ, κατέληξε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας πλάσματος. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι ενώ η συνεδρία άσκησης φαίνεται να επιδρά θετικά στα επίπεδα γλυκόζης 24-ώρου και στις διακυμάνσεις των επιπέδων γλυκόζης μέσα στη διάρκεια της ημέρας, δεν φαίνεται να επιδρά θετικά στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας πλάσματος (Munan et al., 2020). Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας συσχετίζονται πιο ισχυρά με την ηπατική ινσουλινοαντίσταση και η άσκηση ίσως επηρεάζει σε μεγαλύτερο βαθμό την ινσουλινοευαισθησία των σκελετικών μυών καθώς οι σκελετικοί μύες είναι το όργανο που ενεργοποιείται και επηρεάζεται άμεσα κατά την εκτέλεση της άσκησης (Abdul-Ghani et al, 2006).

Τα επίπεδα του C-πεπτιδίου πλάσματος αποτελούν έναν πιο αξιόπιστο δείκτη της ενδογενούς παραγωγής ινσουλίνης σε σύγκριση με τη μέτρηση των περιφερικών επιπέδων ινσουλίνης πλάσματος καθώς περίπου η μισή ποσότητα ινσουλίνης που εκκρίνεται από το πάγκρεας μεταβολίζεται στο ήπαρ, πριν εμφανιστεί στην κυκλοφορία. Αντιθέτως το C-πεπτίδιο εμφανίζει αμελητέα ηπατική κάθαρση. Οπότε η μέτρηση των επιπέδων C-πεπτιδίου έχει κλινική σημασία ((Leighton et al., 2017). Επίσης, τα τελευταία χρόνια στη βιβλιογραφία συγχρονικές μελέτες υποστηρίζουν ότι τα επίπεδα του C-πεπτιδίου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προβλέψουν τις επιπλοκές του ΣΔ. Για παράδειγμα, μία προοπτική μελέτη, που συμπεριέλαβε ασθενείς με ΣΔΙΙ, ανέφερε στα αποτελέσματα της ότι τα επίπεδα του C-πεπτιδίου συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τη θνησιμότητα από όλα τα αίτια και τη θνησιμότητα από ισχαιμικό καρδιακό επεισόδιο. Για κάθε αύξηση των επιπέδων του κατά 1 nmol/L, αυξανόταν ο κίνδυνος θνησιμότητας κατά 15% και ο κίνδυνος θνησιμότητας από ισχαιμικό καρδιακό επεισόδιο κατά 19% (Hirai et al., 2008). Έρευνες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα C-πεπτιδίου πλάσματος είναι αυξημένα σε ασθενείς με ΣΔΙΙ (Chen et

al.,1999). Επιπλέον, έχει φανεί ότι η φυσική δραστηριότητα συσχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα του C-πεπτιδίου πλάσματος σε άτομα με αυξημένα επίπεδα αυτού (Regensteiner et al.,1991). Άτομα που συμμετείχαν σε μέτριας έντασης φυσική δραστηριότητα φαίνεται να εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα C-πεπτιδίου πλάσματος σε σύγκριση με εκείνους που είχαν χαμηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας (Ying et al.,2014). Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη η οξεία συνεδρία άσκησης δεν φάνηκε να επηρεάζει στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα C-πεπτιδίου πλάσματος.

Μία από τις οξείες επιδράσεις της άσκησης είναι η βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας. Μελέτες έχουν δείξει ότι μία συνεδρία άσκησης αυξάνει την ινσουλινοευαισθησία κατά 50%, δράση που διατηρείται για τουλάχιστον 72 ώρες μετά το τέλος της συνεδρίας (Roberts et al.,2013). Ωστόσο, στη δική μας μελέτη φάνηκε η οξεία συνεδρία αερόβιας άσκησης δεν φάνηκε να βελτιώνει την ινσουλινοαντίσταση, όπως αυτή εκτιμήθηκε με τον δείκτη, $20/(F-CRP \times FPG)$. Αυτό ίσως οφείλεται και στο είδος της ίδιας της άσκησης που χρησιμοποιήθηκε στο πρωτόκολλο μας. Υπάρχουν έρευνες που αναφέρουν ότι η υψηλής έντασης άσκηση οδηγεί σε μεγαλύτερη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας σε σύγκριση με τη μέτριας έντασης άσκηση (Bird et al.,2013).

Η συγκεκριμένη μελέτη είναι η πρώτη που ασχολήθηκε με την επίδραση της ώρας που εκτελείται η άσκηση μέσα στη διάρκεια της ημέρας στα επίπεδα C-πεπτιδίου πλάσματος και στα επίπεδα ενός νέου δείκτη που εκτιμά την ινσουλινοαντίσταση. Ωστόσο, υπάρχουν και κάποια μειονεκτήματα στην έρευνα. Αρχικά, συμπεριλήφθηκαν μόνο άντρες με αποτέλεσμα να μην μπορούν να εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα για τις γυναίκες. Επίσης, η εγκυρότητα του συγκεκριμένου δείκτη που χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης έχει ελεγχθεί μόνο σε Κορεάτες, οπότε δεν γνωρίζουμε εάν παρουσιάζει την ίδια εγκυρότητα σε Καυκάσιους. Επιπλέον, εάν και ζητήθηκε από τους εθελοντές να διατηρήσουν τις συνήθειες διατροφικές συνήθειες δεν έγινε κάποια εκτίμηση της διατροφικής πρόσληψης μέσα στη διάρκεια της ημέρας. Τέλος, το μικρό μέγεθος του δείγματος αποτελεί ένα μειονέκτημα. οπότε απαιτούνται μεγαλύτερες καλά σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Συμπερασματικά φαίνεται ότι η ώρα που εκτελείται μία συνεδρία άσκησης μέσα στη διάρκεια της ημέρας δεν επηρεάζει στατιστικά σημαντικά το γλυκαιμικό έλεγχο ασθενών με ΣΔΠ καθώς κανένας από τους δείκτες που μελετήθηκαν δεν διαφοροποιήθηκε.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Abdul-Ghani MA., Jenkinson CP., Richardson DK., Tripathy D., DeFronzo RA., (2006). Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the veterans administration genetic epidemiology study. *Diabetes*, 55:1430–5. doi: 10.2337/db05-1200.

American Diabetes Association (2015). Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care*, 38: S1-S93.

American Diabetes Association (2019). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 42 (Supplement 1): S13-S28. doi: 10.2337/dc21-S002.

American Diabetes Association (2020). Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 43 (Suppl. 1):S3. doi:10.2337/dc20-Sppc.

American Diabetes Association (2021). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 33(Suppl 1): S62–S69. doi: 10.2337/dc10-S062.

Asano R., Magalhães Sales M., Browne R., Moraes J., Coelho Júnior H., Moraes M., Simões G., (2014). Acute effects of physical exercise in type 2 diabetes: A review. *World J Diabetes*., 5(5): 659–665. doi: 10.4239/wjd.v5.i5.659.

Bach-Faig, A., (2011).Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutrition* 14, 2274–2284.

Bird S., Hawley J., Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport Exerc Med.*, 2(1): e000143. doi: 10.1136/bmjsem-2016-000143

Bhatt MP., Lim Y-C., Hwang J., Na S., Kim Y-M., Ha K-S., (2013). C-peptide prevents hyperglycemia-induced endothelial apoptosis through inhibition of reactive oxygen species-mediated transglutaminase 2 activation. *Diabetes*,62:243–53. doi: 10.2337/db12-0293.

Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, Alter DA., (2015). Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*,162:123-132. doi: 10.7326/M14-1651.

Boden G., Chen X., Urbain JL., (1996). Evidence for a circadian rhythm of insulin sensitivity in patients with NIDDM caused by cyclic changes in hepatic glucose production. *Diabetes*. ,45(8):1044–50.

Borror A., Zieff G., Battaglini C., Stoner L., (2018). The Effects of Postprandial Exercise on Glucose Control in Individuals with Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Sports Med*, 48(6):1479-1491.doi: 10.1007/s40279-018-0864-x.

Chen CH., Tsai ST., Chou P., (1999). Correlation of fasting serum C-peptide and insulin with markers of metabolic syndrome-X in a homogeneous Chinese population with normal glucose tolerance. *Int J Cardiol*, 68: 179–186

Cichosz SL., Fleischer J., Hoeyem P., (2013). Objective measurements of activity patterns in people with newly diagnosed type 2 diabetes demonstrate a sedentary lifestyle. *Diabet Med*, 30:1063–1066. doi: 10.1111/dme.12199.

Cifarelli V., Geng X., Styche A., Lakomy R., Trucco M., Luppi P., (2011). C-peptide reduces high-glucose-induced apoptosis of endothelial cells and decreases NAD(P)H-oxidase reactive oxygen species generation in human aortic endothelial cells. *Diabetologia*, 54:2702–1. doi: 10.1007/s00125-011-2251-0.

Colberg S., Sigal R., Fernhall B., Pegensteiner J., Blissmer B., Rubin R., Chasan-Taber L., A., Braun B., (2010) Exercise and Type 2 Diabetes. The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. Dec; 33(12): e147–e167.

Colberg S., Zarrabi L., Bennington L., Nakave A., Somma T., David P Swain D., Scott R Sechrist S., (2009). Postprandial walking is better for lowering the glycemic effect of dinner than pre-dinner exercise in type 2 diabetic individuals. *J Am Med Dir Assoc*, 10(6):394-7. doi: 10.1016/j.jamda.2009.03.015.

Colberg S., Sigal R., Fernhall B., Regensteiner J., Blissmer B., Rubin R., Chasan-Taber L., Albright A., Braun B., (2010). Exercise and Type 2 Diabetes. The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. 33(12): e147–e167. doi: 10.2337/dc10-9990.

Colberg S., Sigal R., Yardley J., Riddell M., Dunstan D., Dempsey P., Horton E., Castorino C. and Tate D., (2016). Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 39(11): 2065-2079. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>.

DeFronzo RA., Tobin JD., Andres R. (1979). Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.*, **237**:214–223.

Dempsey P., Larsen RN., Sethi P., Sacre JW., Straznicky NE., Cohen ND., Cerin E., Lambert GW, Owen N., Kingwell BA., Dunstan DW., (2019). Benefits for Type 2 Diabetes of Interrupting Prolonged Sitting With Brief Bouts of Light Walking or Simple Resistance Activities. *Diabetes Care*, 39(6):964-72. doi: 10.2337/dc15-2336.

U.S. Department of Health and Human Services Washington, DC (2008). Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report.

Deschenes M., Kraemer W., Bush A., (1998). Biorhythmic influences on functional capacity of human muscle and physiological responses. *Med Sci Sports Exerc*, 30(9):1399–1407.

Dunstan DW., Kingwell BA., Larsen R., (2012). Breaking Up Prolonged Sitting Reduces Postprandial Glucose and Insulin Responses. *Diabetes Care*, 35:976–983. doi: 10.2337/dc11-1931.

Estruch R, Ros E., Salas-Salvadó J., Covas M., Pharm D., Corella D., Arós F., Gómez-Gracia E., Ruiz-Gutiérrez V., Fiol M., M.D., (2018). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*, 378:e34. DOI: 10.1056/NEJMoa1800389

Gray LJ, Khunti K, Yates T, Biddle SJ., (2012). Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* , 55: 2895-2905 doi: 10.1007/s00125-012-2677-z.

Helmer A., Kempf P., Laimer M., (2018). The Role of Physical Exercise in Obesity and Diabetes. *Swiss Sports & Exercise Medicine*, 66 (3) 36–41.

Herriott M. , Colberg S., Parson H., Nunnold T., Vinik A., (2004). Effects of 8 weeks of flexibility and resistance training in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27(12): 2988-2989. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.12.2988>.

Hirai F., Moss S., Klein B., Klein R., (2008). The Relationship of Glycemic Control, Exogenous Insulin, and C-peptide Levels to Ischemic Heart Disease Mortality Over a 16-year period in Persons with Older-Onset Diabetes: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy *Diabetes Care* ., 31(3): 493–497. doi:10.2337/dc07-1161.

Holmstrup M., Fairchild T., Keslacy S., Weinstock R., Kanaley J., (2014). Multiple short bouts of exercise over 12-h period reduce glucose excursions more than an energy-matched single bout of exercise. *Metabolism*, 63(4):510-9. doi: 10.1016/j.metabol.2013.12.006.

Hope SV., Knight BA., Shields BM., (2016). Low c-peptide is associated with high glycaemic variability and hypoglycaemia in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* ., 33:144. DOI 10.1007/s00125-017-4449-2.

Hu FB., Li TY., Colditz GA., Willett WC., Manson JE., (2003). Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA*, 289: 1785-1791. DOI: 10.1001/jama.289.14.1785.

Hübinger A., Franzen A., Gries A., (1987). Hormonal and metabolic response to physical exercise in hyperinsulinemic and nonhyperinsulinemic type 2 diabetics. *Diabetes Res*, 4:57–61.

International Diabetes Federation (2021). <https://diabetesatlas.org/resources/>

Kang ES., Yun YS., Park SW., Kim HJ., Ahn CW., Song YD., Cha BS., Lim SK., Kim KR., Lee HC. (2005). Limitation of the validity of the homeostasis model assessment as an index of insulin resistance in Korea. *Metabolism*, **54**:206–211. doi: 10.1016/j.metabol.2004.08.014.

Katz A., Nambi SS., Mather K., Baron AD., Follmann DA., Sullivan G., Quon MJ. (2000). Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*, **85**:2402–2410. doi: 10.1210/jc.85.7.2402.

Khan M., Hashim MJ., King JK., Govender RD., Mustafa H., Kaabi JA., (2020). Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health.* = 10(1): 107–111. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001.

Kramer CK., Choi H., Zinman B., Retnakaran R., (2014). Glycemic variability in patients with early type 2 diabetes: the impact of improvement in b-cell function. *Diabetes Care.* , 37:1116–23. doi: 10.2337/dc13-2591.

Kris-Etherton P., Eckel R., Howard B., Sachiko St. Jeor S.,(2001). Lyon Diet Heart Study Benefits of a Mediterranean-Style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. *Circulation.*,103:1823–1825

Kuhreber W., Washer L., Hsu E., Zhao M., Reinhold P, Burger D., Zheng H., Faustman D., (2015). Low levels of C-peptide have clinical significance for established Type 1 diabetes. *Diabet Med*, 32(10):1346-53.doi: 10.1111/dme.12850.

Kuusmaa M., Schumann M., Sedlak M., Kraemer W., Newton R., Malinen J., Nyman K., Häkkinen A., Häkkinen K., (2016). Effects of morning versus evening combined strength and endurance training on physical performance, muscle hypertrophy, and serum hormone concentrations. *Appl Physiol Nutr Metab*, 41(12):1285-1294. doi: 10.1139/apnm-2016-0271.

Lachin JM., McGee P., Palmer JP., (2014). DCCT/EDIC Research Group. Impact of C-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*, 63:739–48.

Leighton E., Sainsbury C., Jones G., (2017). A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther*, 8:475–487. DOI 10.1007/s13300-017-0265-4.

Magriplis E., Panagiotakos D., Papakonstantinou E., Mitsopoulou A-V, Karageorgou D. , Dimakopoulos I., Bakogianni I., Chourdakis M., Micha R., Michas G., Ntouroupi T., Tsaniklidou S-M., Argyri K., Dimitriadis G., Zampelas A., (2021). Prevalence of type 2 diabetes mellitus in a representative sample of Greek adults and its association

with modifiable risk factors: results from the Hellenic National Nutrition and Health Survey. *Public Health*,197:75-82.doi: 10.1016/j.puhe.2020.10.002.

Mancilla R., Brouwers B., Schrauwen-Hinderling V., Hesselink M., Hoeks J., Schrauwen P., (2020). Exercise training elicits superior metabolic effects when performed in the afternoon compared to morning in metabolically compromised humans. *Physiological Reports*,Volume8, Issue24 .<https://doi.org/10.14814/phy2.14669>.

L., Qian J., Adle G.r, Scheer F.(2020). Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes .*Diabetologia* volume 63, pages462–472.

Matsuda M., DeFronzo RA. (1999). Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. **22**:1462–1470. doi: 10.2337/diacare.22.9.1462.

Matthews DR., Hosker JP., Rudenski AS., Naylor BA., Treacher DF., Turner RC.(1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, **28**:412–419. doi: 10.1007/BF00280883.

Minegishi S., Sagami I., Negi S., Kano K., Kitagishi H., (2018). *Scientific Reports*, volume 8, Article number: 11996.

Minuk H. L., Vranic E., Marliss B., Hanna A. K., Albisser A. M., Zinman B., (1981). Glucoregulatory and metabolic response to exercise in obese non-insulin-dependent diabetes. *Am. J. Physiol*, 240:E458–E464. doi.org/10.1152/ajpendo.1981.240.5.E458

Munan M., Oliveira C., Marcotte-Chénard A., Rees J., Prado C., Riesco E., Boulé N., (2020). Acute and Chronic Effects of Exercise on Continuous Glucose Monitoring Outcomes in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Front. Endocrinol.*, 4;11:495. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00495>

Najafipour F., Mobasser M., Yavari A., Nadrian H., Aliasgarzadeh A., Abbasi N., Niafar M., Gharamaleki J., Sadra V., (2017). Effect of regular exercise training on changes in HbA1c, BMI and VO₂ max among patients with type 2 diabetes mellitus: an 8-year trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 8;5(1):e000414. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000414.

Nathan D., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O., Davis M., Rand L., Siebert C., (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 329(14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.

Novac K., Radulian G., Orzan A., Balgradean M., (2019). Short Update on C- Peptide and its Clinical Value. *Maedica* , 14(1): 53-58. doi: 10.26574/maedica.2019.14.1.53

Ohkura T., Shiochi H., Fujioka Y., Sumi K., Yamamoto N., Matsuzawa K., Izawa S., Kinoshita H., Ohkura H., Kato M., Taniguchi S., Yamamoto K., (2013). $20/(\text{fasting C-peptide} \times \text{fasting plasma glucose})$ is a simple and effective index of insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus: a preliminary report. *Cardiovascular Diabetology*, 12:21.

Pikkemaat M., Melander O., Molstad S., Garberg S., Bostrom K., (2015). Short Report: Complications C-peptide concentration, mortality and vascular complications in people with Type 2 diabetes. The Skaraborg Diabetes Register. *Diabet. Med.* 32, 85–89. DOI: 10.1111/dme.12608

Poggiogalle E., Jamshed H., Peterson C., (2017). Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*, 84:11-27. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.017

Praet SF., Manders RJ., Meex RC., (2006). Glycaemic instability is an underestimated problem in type II diabetes. *Clin Sci (Lond)*, 111:119–126. doi: 10.1042/CS20060041.

Reilly T., Atkinson G., Gregson W., Drust B., Forsyth J., Edwards B., Waterhouse J., (2006). Some chronobiological considerations related to physical exercise. *Clin Ter*, 157(3):249-64.

Roberts CK., Little JP., Thyfault JP., (2013). Modification of insulin sensitivity and glycemic control by activity and exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 45:1868–77. 10.1249/MSS.0b013e318295cddb .

Regensteiner JG., Mayer EJ., Shetterly SM., (1991). Relationship between habitual physical activity and insulin levels among nondiabetic men and women: San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care*, 14: 1066–1074.

Sacks D., Arnold M., Bakris G., Brunis D., Horvath A., Kirkman M., Lernmark A., Metzger B., Nathan D., (2011). Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.*, 34(6): e61–e99. doi: 10.2337/dc11-9998.

Saad A., Dalla Man C., Nandy DK., (2012). Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals. *Diabetes*, 61(11):2691–700.

Savikj M., Gabriel B., Alm P., Smith J., Caidahl K., Björnholm M., Fritz T., Krook A., Zierath J., Wallberg-Henriksson H., (2019). Afternoon exercise is more efficacious than morning exercise at improving blood glucose levels in individuals with type 2 diabetes: a randomised crossover trial. *Diabetologia*, 62:233–237 <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4767-z>

Stenvers D., Scheer F., Schrauwen P., E la Fleur S., Kalsbeek A., (2018). Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*, (2):75-89. doi: 10.1038/s41574-018-0122-1.

Tang X., Li S., Wang Y., Wang M., Yin O., Mu P., Lin S., Qian X., Ye X., Chen Y., (2016). Glycemic variability evaluated by continuous glucose monitoring system is associated with the 10-y cardiovascular risk of diabetic patients with well-controlled HbA1c. *Clin Chim Acta*, 1;461:146-50. doi: 10.1016/j.cca.2016.08.004.

Teo S.Y., Kanaley J.A., Guelfi K.J., Marston K.J., Fairchild T.J., (2020). The Effect of Exercise Timing on Glycemic Control: A Randomized Clinical Trial. *Med Sci Sports Exerc*, 52(2):323-334. doi: 10.1249/MSS.0000000000002139.

Heden T., Kanaley J., (2019). Syncing Exercise with Meals and Circadian Clocks. *Exerc Sport Sci Rev.*; 47(1): 22–28. doi: 10.1249/JES.0000000000000172

Umpierre D., Ribeiro P., Kramer C., Leitão C., Zucatti A., Azevedo M., Gross J., Ribeiro J., Schaan B., (2011). Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 305:1790-1799. doi: 10.1001/jama.2011.576.

Way K., Hackett D., Baker M., Johnson N., (2016). The Effect of Regular Exercise on Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab J*, 40:253-271. doi: 10.4093/dmj.2016.40.4.253.

Yamanaka Y., Hashimoto S., Takasu N., (2015). Morning and evening physical exercise differentially regulate the autonomic nervous system during nocturnal sleep in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 309(9):R1112–R1121. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00127.2015>.

Ying L, Lu M., QianQian M., Yasuto S., (2014). Association between physical activity and serum C-peptide levels among the elderly. *Geriatr Gerontol Int*, 14: 647–653.

Yosten GLC., Maric-Bilkan C., Luppi P., Wahren J., (2014). Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 307:E955–68. doi: 10.1152/ajpendo.00130.2014.

