

Ανασκοπήσεις

Διαβήτης και Άσκηση

Περίληψη

Χ. Μανές

Ν. Παπάζογλου

Η διατήρηση ευγλυκαιμίας στη διάρκεια της άσκησης προϋποθέτει την «κάλυψη» της αυξημένης κατανάλωσης γλυκόζης από την αύξηση της ηπατικής της παραγωγής. Η ινσουλίνη, το γλουκαγόνο και οι κατεχολαμίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στις παραπάνω διεργασίες. Σε ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη (IDDM) η άσκηση μπορεί να προκαλέσει αύξηση της γλυκόζης και των κετονικών σωμάτων του αίματος ή υπογλυκαιμία, ανάλογα με τα επίπεδα ινσουλίνης του πλάσματος. Σε μη ινσουλινοεξαρτώμενους (NIDDM) υπάρχει κίνδυνος υπογλυκαιμίας στη διάρκεια της άσκησης μόνο όταν παίρνουν υπογλυκαιμικά φάρμακα. Η καθημερινή άσκηση βελτιώνει τη γλυκαιμική εικόνα σε NIDDM, αλλά αυτό δεν έχει αποδειχθεί και σε IDDM. Είναι σαφές ακόμα ότι αθληρωματογόνοι παράγοντες (που απαντώνται σε μεγαλύτερη συχνότητα στους διαβητικούς) μειώνονται με την άσκηση. Έτσι η καθημερινή άσκηση έχει στους NIDDM θεραπευτική αξία. Σε IDDM τα επαρκή ποσά ινσουλίνης του πλάσματος και η εκπαίδευση για την αποφυγή υπογλυκαιμίας είναι απαραίτητες προϋποθέσεις για φυσιολογική μεταβολική ανταπόκριση στην άσκηση.

1. Ιστορική αναδρομή

Λίγα χρόνια πριν από την ανακάλυψη της ινσουλίνης από τους Banting και Best το 1922¹ αναγνωρίσθηκε το ευεργετικό αποτέλεσμα της μυϊκής άσκησης στη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη². Το 1926 ο Lawrence παρατήρησε το εντονότερο υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα της χρήσης ινσουλίνης σε συνδυασμό της με σωματική δραστηριότητα³. Αργότερα η μυϊκή άσκηση χαρακτηρίσθηκε από τον Joslin (1935)⁴ ως ένα από τα τρία μέσα θεραπείας του διαβητικού αρρώστου. Αυτή η θέση ισχύει και σήμερα, παρ' όλο που μπορεί να υπάρξουν περιορισμοί σε ορισμένες περιπτώσεις ή να προκληθούν ανεπιθύμητες ενέργειες σε άλλες.

2. Μεταβολικές αντιδράσεις φυσιολογικών ατόμων στην άσκηση

Παθολογική Κλινική

Διαβητολογική μονάδα

Α' Γενικό Νοσοκομείο

«Άγιος Παύλος» Θεσ/νίκης

Η ικανότητα που έχει ο οργανισμός να εναποθηκεύει και να κινητοποιεί «ενεργειακές» πρώτες ύλες κατά την διάρκεια εκτέ-

λεσης μυϊκού έργου είναι σημαντική⁵. Για το σκοπό αυτό εναποθηκεύονται οι υδατάνθρακες ως γλυκογόνο στους μυς και στο ήπαρ, τα λιπαρά οξέα ως τριγλυκερίδια κυρίως στο λιπώδη ιστό και στους μυς, ενώ τα αμινοξέα μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως ενεργειακή πρώτη ύλη σε μικρότερη έκταση, κυρίως όταν περιορίζεται η δυνατότητα χρησιμοποίησης γλυκογόνου και λιπαρών οξέων⁶.

Στη διάρκεια μυϊκής εργασίας, στα πρώτα στάδια, οι μυς καταναλίσκουν γλυκογόνο που είναι άμεσα διαθέσιμο, ενώ στη συνέχεια αποκτά μεγαλύτερη σπουδαιότητα η συνεισφορά των ελεύθερων λιπαρών οξέων και της εξωμυϊκής γλυκόζης, καθώς ελαττώνεται προοδευτικά το γλυκογόνο⁷.

Ο ρυθμός χρησιμοποίησης των ενεργειακών πρώτων υλών τείνει να εξυπηρετήσει κυρίως τρεις σκοπούς:

α) Να διατηρηθεί ευγλυκαιμία, β) να μεταβολίσει ο μυς την πιο κατάλληλη ουσία για κάθε χρονική περίοδο και γ) να αποφυγεί την εξάντληση⁸ εναποθηκεύοντας μυϊκό γλυκογόνο του οποίου τα υψηλά αποθέματα φαίνεται ότι σχετίζονται θετικά με την ικανότητα παραγωγής μυϊκού έργου⁹.

Η μυϊκή άσκηση χαρακτηρίζεται γενικά από ευγλυκαιμία, η δε αυξημένη κατανάλωση γλυκόζης αντισταθμίζεται με επί πλέον ηπατική παραγωγή γλυκόζης¹⁰ (γλυκογονόλυση-γλυκονεογένεση). Όμως η βαθμιαία ελάττωση των αποθεμάτων υδατανθράκων, οδηγεί συχνά σε πτώση των επιπέδων γλυκόζης αίματος⁷ (όχι υπογλυκαιμία). Αντίθετα κατά την διάρκεια βαρειάς και σύντομης άσκησης μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση γλυκόζης αίματος, εφόσον η ηπατική παραγωγή γλυκόζης υπερβαίνει την κατανάλωσή της από τους μυς¹⁰.

Κατά την διάρκεια σύντομου μυϊκού έργου όπου η χρησιμοποίηση O_2 είναι περιορισμένη και η υδρόλυση ATP πρέπει να είναι σύντομη, η προτιμώμενη ενεργειακή πρώτη ύλη είναι οι υδατάνθρακες, μια και η παραγωγή ATP από την οξειδωση γλυκόζης στο κυτόπλασμα γίνεται πολύ συντομότερα από ότι η οξειδωση του λίπους στα μιτοχόνδρια¹¹.

Σε μυϊκή άσκηση χαμηλής έντασης που γίνεται για μεγάλα χρονικά διαστήματα υπάρχει προτίμηση στην οξειδωση λιπών. Στην περίπτωση αυτή η ταχύτητα και αποτελεσματικότητα αποκτούν δευτερεύοντα ρόλο σχετικά με την αποφυγή εξάντλησης (εναποθήκευση ενεργειακών ουσι-

ών)⁵.

3. Ορμονικές δράσεις στον έλεγχο χρησιμοποίησης πρώτων υλών

Γενικά η άσκηση χαρακτηρίζεται από πτώση επιπέδων ινσουλίνης^{10,12} και αύξηση γλουκαγόνου¹³, κατεχολαμινών¹⁴ και κορτιζόλης¹⁴ (μεταξύ των άλλων ορμονών).

Άγνωστος είναι ακόμα ο μηχανισμός αυτών των μεταβολών. Πιθανολογούνται: πτώση επιπέδων γλυκόζης, διέγερση αδρενεργικής οδού και ελάττωση της ροής του αίματος στο όργανο που αδρανοποιεί αυτές τις ορμόνες (ήπαρ)⁵.

Η μείωση της έκκρισης ινσουλίνης συμβάλλει στην παραγωγή ηπατικής γλυκόζης, όπως επίσης και στην έκκριση γλουκαγόνου. Όμως τη μεγαλύτερη επίδραση στην παραγωγή ηπατικής γλυκόζης φαίνεται ότι έχει η σχέση γλουκαγόνου προς ινσουλίνη^{15,16,17}. Επί πλέον φαίνεται ότι - κατά την διάρκεια μυϊκής άσκησης - ενώ για την ηπατική γλυκογονόλυση έχει σημασία η σχέση γλουκαγόνου/ινσουλίνης, η αύξηση του γλουκαγόνου αυτή καθ' εαυτή είναι ουσιώδης για την αύξηση της γλυκονεογένεσης εφόσον, διαρκεί η άσκηση¹⁷.

Ο ρόλος των κατεχολαμινών στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης μελετήθηκε είτε με τη χρησιμοποίηση α- ή β- blockers - ανεξάρτητα¹⁸ ή σε συνδυασμό¹⁹ - είτε σε επινεφριδεκτομηθέντες ασθενείς για νόσο Cushing ή φαιοχρωμοκύττωμα²⁰. Με τα πειράματα αυτά δεν αποδείχθηκε αξιόλογη συμμετοχή τους στην παραπάνω διεργασία. Πρόσφατες όμως ανακοινώσεις δείχνουν ότι οι κατεχολαμίνες (κυρίως η αδρεναλίνη) ελέγχουν το 40% της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης εφ' όσον παρατείνεται η άσκηση (ιδίως στο χρονικό διάστημα από 120' - 150')²¹.

Η απελευθέρωση των λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό οφείλεται πρωταρχικά στην πτώση των επιπέδων της ινσουλίνης και στη δράση των κατεχολαμινών που ασκείται κυρίως μέσω της β-αδρενεργικής οδού.

Κατ' εξοχήν κάτω από τον έλεγχο των κατεχολαμινών βρίσκεται η μυϊκή γλυκογονόλυση^{22,23}, όπου και η μυϊκή συστολή, από μόνη της, παίζει σημαντικό ρόλο²⁴. Ενδιαφέρονσα είναι η παρατήρηση ότι η γλυκογονόλυση δεν γίνεται μόνο στους εργαζόμενους μυς αλλά και σε άλλους που δεν συμμετέχουν άμεσα στην άσκηση^{25,26} με συνεργική δράση της αδρεναλίνης.

Πίνακας 1. Κατανάλωση θερμίδων ανά 1' σε διάφορες φυσικές δραστηριότητες (Β.Σ.: 70 Kg)

| | |
|-----------------------|------|
| Ύπνος : | 1,1 |
| Καθιστική θέση : | 1,2 |
| Όρθια στάση : | 1,6 |
| Μάθημα (διδασκαλία) : | 1,75 |
| Βάδισμα (4,5 km/h) : | 3,3 |
| Ιππασία : | 4,9 |
| Κολύμπι (1,2 Km/h) : | 5,1 |
| Τένις : | 7 |
| Ποδήλατο (21 Km/h) : | 10,2 |
| Σκι : | 10,5 |
| Τρέξιμο (9 Km/h) : | 11,1 |
| Τρέξιμο (12 Km/h) : | 11,8 |

(Aus Diabetologie in Klinik und Praxis s. 299. Tabelle 12.5 nach Wöllzenmüller und Grünwald)

Οι επιπλέον ποσότητες του γαλακτικού οξέος χρησιμοποιούνται εκ νέου είτε στο μυ που εργάζεται, είτε στο ήπαρ, ως πρώτη ύλη για γλυκονεογένεση (κύκλος Cori)⁶.

Η πρόσληψη γλυκόζης από τους μυς φαίνεται να επηρεάζεται από τη μυϊκή συστολή αυτή καθεαυτή²⁷⁻³⁰, όμως αυξάνει πολύ περισσότερο εφόσον υπάρχει και αρκετή ποσότητα ινσουλίνης³¹. Άλλοι παράγοντες υποβοηθητικοί είναι η αύξηση ροής αίματος στους μυς³¹, πιθανώς η αυξημένη ικανότητα σύνδεσης ινσουλίνης με τους υποδοχείς της³²⁻³³ ή μηχανισμοί μετά την σύνδεση ινσουλίνης-υποδοχέα³⁴.

Αντίθετα η αδρεναλίνη αναστέλλει την πρόσληψη γλυκόζης (μέσω ινσουλίνης) από τους μυς δια της β-αδρενεργικής οδού³⁵. Το ίδιο αποτέλεσμα έχουν επίσης τα υψηλά επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ)³⁶⁻³⁷.

Επομένως οι β-αναστολές που αυξάνουν την μεταβολική κάθαρση της γλυκόζης ασκούν την δράση τους μόνο όταν υπάρχουν επαρκή επίπεδα ινσουλίνης (που προλαμβάνουν την υπερβολική αύξηση των Ε.Λ.Ο. στο αίμα).

4. Ανταπόκριση του IDDM στην άσκηση

Αν και η ηπατική παραγωγή γλυκόζης στη διάρκεια μυϊκής κόπωσης σε διαβητικούς και φυσιολογικούς είναι ποσοτικά η ίδια, στους πρώτους εξαρτάται περισσότερο από την γλυκονεογένεση³⁸. Όμως, και η μεταβολική κάθαρση της γλυκόζης είναι ελαττωμένη στους διαβητικούς³⁷, μικρό δε ποσοστό της μεταβολίζεται πλήρως κυ-

ρίως λόγω ανεπαρκούς δραστηριότητας της πυροβικής αφυδρογονάσης³⁹. Κατά συνέπεια η παραγωγή ενέργειας στην ομάδα αυτή, εξαρτάται περισσότερο από τον μεταβολισμό των Ε.Λ.Ο., επαρκείς δε ποσότητες ινσουλίνης στο αίμα είναι σημαντικός παράγων για μια κατά το δυνατόν φυσιολογική ανταπόκριση στην άσκηση.

Ανεπαρκής ποσότητα ινσουλίνης

Ινσουλिनοεξαρτώμενοι ασθενείς αρρυθμιοστοι (ή με πτωχή ρύθμιση) οδηγούνται στη διάρκεια, έστω και μέτριας, σωματικής κόπωσης σε αύξηση επιπέδων γλυκόζης αίματος, κετονικών σωμάτων και Ε.Λ.Ο. (υπεργλυκαιμία-κετοοξέωση)^{40,41}.

Η ανεπιθύμητη αυτή κατάληξη δεν οφείλεται μόνο στα μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης αλλά και στην αύξηση του γλουκαγόνου⁴¹, της αυξητικής ορμόνης^{40,42} και των κατεχολαμινών^{40,42}, που εκτός από την ελαχιστοποίηση της μεταβολικής κάθαρσης της γλυκόζης, αυξάνουν την γλυκογονόλυση και κινήτοποιούν τα Ε.Λ.Ο. με αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή κετονοσωμάτων.

Υπερ-ινσουλινισμός

Στην περίπτωση αυτή η υπογλυκαιμία είναι πολύ συχνό φαινόμενο κατά τη διάρκεια της άσκησης ή και μετά από αυτήν.

Τρεις είναι κυρίως οι παράγοντες που συντελούν σ' αυτό:

- Επιτάχυνση απορρόφησης ινσουλίνης από το σημείο ένεσης (στη διάρκεια μυϊκής εργασίας του άκρου που έγινε η ένεση)⁴³.
- Παραμονή υψηλών επιπέδων ινσουλίνης στο αίμα που βοηθούν μεν την πρόσληψη γλυκόζης από τους μυς, εμποδίζουν όμως την ηπατική της παραγωγή.
- Αυξημένη δραστηριότητα ινσουλίνης στη διάρκεια άσκησης που πιθανόν να οφείλεται (1) στην αυξημένη αιματική ροή στους μυς και (2) σε ενδοκυττάριους μηχανισμούς μετά τη σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα.

Παλαιότερα είχε υπερτονιστεί η σημασία του παράγοντα (α). Βρέθηκε όμως ότι, και αν ακόμα δεν επιταχυνθεί η απορρόφηση της ινσουλίνης από το σημείο της ένεσης, επέρχεται υπογλυκαιμία στη διάρκεια μυϊκής εργασίας που οφείλεται στους παράγοντες (β) και (γ)⁴⁴.

Υπάρχει δυνατότητα αποφυγής της υπογλυκαιμίας με χορήγηση επιπλέον υδατανθράκων είτε με μείωση της χορηγούμενης ινσουλίνης. Η μορφή χορήγησης υδατανθράκων εξαρτάται από

τον τύπο της άσκησης (σε μέτριας έντασης άσκηση χορηγούνται υδατανθρακες που απορροφούνται αργά 15' πριν την έναρξη της και σε ποσότητα συνήθως 20 g υδατανθράκων για κάθε ώρα). Όταν όμως η άσκηση είναι προγραμματισμένη να διαρκέσει αρκετά πρέπει οπωσδήποτε να μειωθεί αντίστοιχα η δόση της ινσουλίνης κατά 50-60% ή ακόμα και να συνδυαστεί με πρόσθετη λήψη υδατανθράκων⁴⁵. Συνιστάται δε να γίνεται η άσκηση μετά τα γεύματα, οπότε υπάρχει υπεργλυκαιμία, πράγμα όμως που σπάνια γίνεται αποδεκτό από τους ασθενείς⁴⁵.

As σημειωθεί ακόμα ότι, πολλές φορές μετά από έντονη απασχόληση με τα σπορ το Σαββατοκύριακο μπορεί να έχουμε ελάττωση των αναγκών σε ινσουλίνη την Δευτέρα (Monday effect)⁴⁶ και ότι συχνά η απότομη έναρξη έντονης άσκησης δημιουργεί περισσότερα προβλήματα από ό,τι η βαθμιαία αύξηση της έντασής της.

5. Άσκηση σε μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβητικό (NIDDM)

Το «σύνδρομο» του NIDDM χαρακτηρίζεται συνήθως από αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερινσουλιναίμια, και παχυσαρκία ενώ η θεραπευτική του αντιμετώπιση γίνεται με περιορισμό των θερμίδων και αντιδιαβητικά δισκία ή ινσουλίνη.

Σε παχύσαρκους ασθενείς που θεραπεύονται μόνο με υποθερμιδική διαίτα βρέθηκε ότι μετά 45' άσκησης εμφανίζεται πτώση στα επίπεδα γλυκόζης αίματος κατά 50 mg/dl (αρχική τιμή μετά τα γεύματα 200 mg/dl)⁴⁷. Η μείωση αυτή οφείλεται σε ελαττωμένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης (υπάρχει υπερινσουλινισμός) ενώ η πρόσληψη της από τους μυς έχει αυξηθεί. Σε άλλη παρόμοια μελέτη σε NIDDM και με τιμές γλυκόζης νηστείας 140 mg/dl και υπερινσουλιναίμια (23 μU/ml) η τιμή γλυκόζης αίματος έπεσε κατά 40 mg/dl κατά την διάρκεια τριώρης άσκησης μέτριας έντασης. Επί πλέον εφόσον η άσκηση διαρκέσει περισσότερο διαπιστώνεται και πτώση επιπέδων ινσουλίνης του πλάσματος⁴⁸.

Ακόμα και μετά από μία απλή άσκηση βρέθηκε αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη μετά 12-16 ώρες (αποδίδεται κυρίως στην αυξημένη μη οξειδωτική διάχυση γλυκόζης στους ιστούς⁴⁹).

Οι μη ινσουλινοεξαρτώμενοι διαβητικοί που θεραπεύονται μόνο με διαίτα μπορούν να ασκούνται ελεύθερα λαμβάνοντας όμως υπ' όψιν την

κατάσταση του καρδιαγγειακού τους συστήματος. Αντίθετα αυτοί που λαμβάνουν σουλφονουλουρίες ενδέχεται να παρουσιάσουν υπογλυκαιμία (η προφύλαξη είναι η ίδια όπως προαναφέρθηκε και για τους IDDM δηλαδή λήψη υδατανθράκων επιπλέον, ή μείωση δόσης κατά μισό δι-σκίο εφόσον η μυϊκή εργασία πρόκειται να διαρκέσει περίπου μισή μέρα)⁵. Δεν υπάρχει πρόβλημα υπογλυκαιμίας όταν χορηγείται μόνο διγουανιδή^{50,51}.

Πειραματική χρησιμοποίηση μιας ουσίας, που αναστέλλει την οξείδωση των Ε.Λ.Ο., της methylglucosylate σε γάτες έδειξε ότι μπορεί να προκληθεί επιτάχυνση της οξείδωσης της γλυκόζης στο ήπαρ και εξάντληση των αποθεμάτων μυϊκού γλυκογόνου με συνέπεια υπογλυκαιμία στη διάρκεια άσκησης⁵².

Καθημερινή μυϊκή άσκηση

Στον όρο αυτό συμπεριλαμβάνεται και η καθημερινή σωματική δραστηριότητα στο σπίτι, ο περίπατος, κ.λ.π. Προκύπτουν δε δύο βασικά ερωτήματα για τους διαβητικούς που ασκούνται καθημερινά:

α) Εμποδίζονται με τον τρόπο αυτόν οι αρτηριοσκληρωτικές επιπλοκές που οφείλονται στο διαβήτη ή τουλάχιστον επιβραδύνεται η επιδείνωσή τους;

β) Βελτιώνεται η γλυκαιμική τους εικόνα; (Hb A_{1c}, γλυκοζουρία, γλυκόζη αίματος νηστείας και μεταγευματική).

Σε περιπτώσεις δυσανοχής στη γλυκόζη (όπου υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος αρτηριοσκληρωτικής από τον γενικό πληθυσμό)⁵³ διαπιστώθηκε σαφής βελτίωση⁵⁴ της ανοχής υδατανθράκων.

Επίσης ευνοϊκά αποτελέσματα παρουσιάστηκαν όσον αφορά την υπερινσουλιναίμια και την αντίσταση στην ινσουλίνη, που επίσης θεωρούνται αθηρωματογόνοι παράγοντες⁵⁵, μετά από καθημερινή μυϊκή δραστηριότητα.

Η υπερλιπιδαιμία και διαταραχές στις λιποπρωτείνες που είναι συχνές στους διαβητικούς παρουσιάζουν τάσεις υποχώρησης όπως και στα φυσιολογικά άτομα⁵⁶, στους NIDDM⁵⁷⁻⁵⁸ μετά μακροχρόνια μυϊκή άσκηση. Το αποτέλεσμα όμως αυτό είναι αναστρέψιμο όταν επανέλθουν στην καθιστική τους ζωή. Έχει βρεθεί και σε IDDM αύξηση του κλάσματος HDL προς ολική χοληστερόλη^{59,60,61}.

Ως προς τη γλυκαιμική κατάσταση έχει διαπιστωθεί σαφής βελτίωση στους NIDDM⁶² ενώ

ανάλογα τεκμηριωμένα συμπεράσματα για IDDM δεν έχουν αναφερθεί⁵⁴. Θα ήταν χρήσιμη λοιπόν και η «συνταγογράφηση» σωματικής δραστηριότητας (π.χ. 2 ώρες πεζοπορία ημερησίως) μαζί με το διαιτολόγιο και τα αντιδιαβητικά δισκία μόνο στους NIDDM.

Οι νέοι διαβητικοί δεν πρέπει να αποθαρρύνονται από τα σπορ (εκτός από εκείνα που θεωρούνται επικίνδυνα για τη ζωή τους π.χ. υπερβολικός αλпинισμός, οδήγηση αγωνιστικών αυτοκινήτων κ.λ.π.)⁶ όταν είναι καλά «ρυθμισμένοι» (χωρίς οξουρία-υπεργλυκαιμία). Σε αντίθετες περιπτώσεις καθώς και όταν υπάρχουν βαρείες επιπλοκές π.χ. παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια, επώδυνη νευροπάθεια, αξιολογη λευκωματουρία συνιστάται μυϊκή δραστηριότητα σε μικρότερη ένταση⁶.

Summary

Manes Ch., Papazoglou N. Diabetes and exercise. *Hell Diabetol Chron*, 1988; 2: 81-7.

Glucoregulation in exercise involves the matching of glucose production to increase glucose uptake.

Insulin, glucagon and catecholamines play crucial role in the above processes. In patients with IDDM exercise can cause further increases in ketone body levels and in blood glucose levels or hypoglycemia depending on the degree of insulinization. In NIDDM there may be only a risk for hypoglycemia during exercise when oral hypoglycemic agents are used.

Exercise training will improve glycemic control in NIDDM but this has not been demonstrated in IDDM. It is clear that some atherogenic factors (many of which are more prevalent in diabetics) can be minimized by training. Hence habitual exercise may be of therapeutic value in NIDDM. In IDDM, adequate insulinization and education to avoid hypoglycemia are crucial for a normal metabolic response to exercise.

Βιβλιογραφία

1. *Banting FG, and Best CH.* The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922; 7: 251-66.
2. *Allen FM, Stillman E, and Fitz R.* Total dietary regulation in the treatment of Diabetes. In: *Exercise*. New York, Rockefeller Institute of Medical Research, Monograph 11, Chap. V, 1919: 486-99.
3. *Lawrence RD.* The effects of exercise on insulin action in

diabetes. *Br Med J* 1926; 1: 648-52.

4. *Joslin EP, Root HF, White P, Marble A.* The treatment of Diabetes Mellitus. Philadelphia, Lea and Febiger, 5th ed. 1935; p. 299.
5. *Wasserman DH, and Vranic M.* Exercise and diabetes. In: K.G.M.M. Alberti, LP. Krall (Eds) *Diabetes Annual* 3. Amsterdam, N. York, Oxford, Elsevier, 1987; 527-59.
6. *Dietze G, Standl E, und Wickmarjz.* Muskelarbeit und Sport. In: H. Mehnert, K. Schöffing: *Diabetologie und Praxis*. Stuttgart-New York. Thieme Verlag, 2e Auflage 1984; 287-306.
7. *Ahlborg G, Felig P, Hagenfeldt L, et al.* Substrate turn over during prolonged exercise in man. *J Clin Invest* 1974; 53: 1080-1090.
8. *Wassermann DH, Vranic M.* Interaction between insulin and counterregulatory hormones in control of substrate utilization in health and diabetes during exercise. *Diabetes Metab. Rev.* 1986; 1: 359-84.
9. *Bergström J, Hermansen L, Hultmann E, et al.* Diet, muscle glycogen and physical performance. *Acta Physiol Scand* 1967; 71: 140-150.
10. *Wahren J, Felig P, Ahlborg G, et al.* Glucose metabolism during leg exercise in man. *J Clin Invest.* 1971; 50: 2715-25.
11. *Mc Gilvery RW.* The use of fuels for muscular work. In: Howald H., Poortman J. (Eds) *Metabolic Adaptations to Prolonged Physical exercise* Birkhauser Basel, 1975; p. 12.
12. *Cochran B, Marbach EP, Poucher R et al.* Effect of acute muscular exercise on serum immunoreactive insulin concentration. *Diabetes* 1966; 15: 838-41.
13. *Böttger I, Schlein EM, Faloona GR, et al.* The effect of exercise on glucagon secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 117-25.
14. *Hartley LH, Mason JW, Hogan RP, et al.* Multiple hormonal responses to graded exercise in relation to physical training *J Appl Physiol* 1972; 33: 607-10.
15. *Issekutz B.* The rôle of hypoinsulinemia in exercise metabolism. *Diabetes* 1980; 29: 629-35.
16. *Wassermann DH, Lickley HLA, Vranic M.* Interactions between glucagon and other counterregulatory hormones during normoglycemic and hypoglycemic exercise. *J Clin Invest* 1984; 75: 1404-13.
17. *David H, Wassermann, Mladen Vranic.* Exercise and Diabetes. In: K.G.M.M. Alberti LP. Krall (Eds) *Diabetes Annual* 4. Amsterdam, New York, Oxford, Elsevier 1988; 116-43.
18. *Simonson DC, Koivisto V, Sherwin RS, et al.* Adrenergic blockade alters glucose kinetics during exercise in insulin dependent diabetics *J Clin Invest* 1984; 73: 1648-58.
19. *Hoelzer DR, Dalsky GP, Clutter W, et al.* Glucoregulation during exercise: hypoglycemia is prevented by redundant glucoregulatory systems during exercise: sympathochromaffin activation, and changes in hormone secretion. *J Clin Invest* 1986; 77: 212-21.
20. *Hoelzer DR, Dalsky GP, Schwartz NS, et al.* Epinephrine

- is not critical to prevention of hypoglycemia during exercise in humans. *Am J Physiol* 1986; 251: E104-10.
21. Moates JM, Lacy DB, Goldstein RE *et al.* The metabolic role of the exercise induced increment in epinephrine in the dog. *Am J Physiol* 1988; in press.
 22. Chastotis D, Sahlin K, Hultman E. Regulation of glycogenolysis in human muscle at rest and during exercise. *J App Physiol* 1982; 53: 708-15.
 23. Jansson E, Hjemdahl P, Kjaer L *et al.* Epinephrine-induced changes in muscle carbohydrate metabolism during exercise in male subjects. *J Appl Physiol* 1986; 60: 1466-70.
 24. Richter EA, Ruderman NB, Gavras H *et al.* Muscle glycogenolysis during exercise: dual control by epinephrine and contractions. *Am J Physiol* 1982; 242: E 25-32.
 25. Ahlborg G. Mechanism for glycogenolysis in nonexercising human muscle during and after exercise. *Am J Physiol* 1985; 248: E540-5.
 26. McDermott JC, Elder GC, Bonen A. Adrenal hormones enhance glycogenolysis in nonexercising muscle during exercise. *J Appl Physiol* 1987; 63: 1275-80.
 27. Neshler R, Karl HE, Kipnis DM. Dissociation of the effect(s) of insulin and contraction on glucose transport in rat epitrochlearis muscle. *Am J Physiol* 1985; 249: C226-32.
 28. Richter EA, Ploug T, Galdo H. Increased muscle glucose uptake after exercise. No need for insulin during exercise. *Diabetes* 1985; 34: 1041-48.
 29. James DE, Kraegam EW, Chisholm DJ. Muscle glucose metabolisms in exercising rats: comparison with insulin stimulation. *Am. J. Physiol.* 1985; 248: E575-80.
 30. Ploug T, Galbo H, Vinter J *et al.* Kinetics of glucose transport in rat muscle: effects of insulin and contractions. *Am. J Physiol* 1987; 253. E12-16.
 31. De Fronzo RA, Ferrannini E, Sato Y *et al.* Synergistic interaction between exercise and insulin on peripheral glucose uptake. *J Clin Invest* 1981; 68: 1468-74.
 32. Zorzano A, Balon TW, Gavetto LP *et al.* Muscle alpha aminoisobutyric acid transport after exercise: enhanced stimulation by insulin. *Am J Physiol* 1985; 248: E546-52.
 33. Webster B, Vigna SP, Paquette T. Acute exercise, epinephrine, and diabetes enhance insulin binding to skeletal muscle. *Am J Physiol* 1986; 250: E 186-97.
 34. Bogardus C, Thuliez P, Ravussin E *et al.* Effect of muscle glycogen depletion on in vivo insulin action in man. *J Clin Invest* 1983; 72: 1605-10.
 35. Chiasson JL, Shikama H, Chu DTW *et al.* Inhibitory effect of epinephrine on insulin-stimulated glucose uptake by rat skeletal muscle. *J Clin Invest* 1981; 68: 706-13.
 36. Wassermann DH, Lickley HL, Tränkle M. Role of b-adrenergic mechanisms during exercise in poorly-controlled insulin deficient diabetes. *J App Physiol* 1985; 59: 1282-9.
 37. Bjorkman O, Miles P, Wasserman DH *et al.* Muscle glucose uptake during exercise in total insulin deficiency: effect of b-adrenergic blockade. *Diabetes* 1986; 35: Suppl 1, 29A.
 38. Wahren J, Hagenveldt L, Felig P. Splanchnic and leg exchange of glucose, aminoacids, and free fatty acids during exercise in diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1975; 55: 1303-14.
 39. Krzentowski G, Pirnay F, Pallikarakis N *et al.* Glucose utilization in normal and diabetic subjects. The role of insulin. *Diabetes* 1981; 30: 983-89.
 40. Wahren J, Sato, Ostman J *et al.* Turnover and splanchnic metabolism of free fatty acids and ketones in insulin-dependent diabetics during exercise. *J Clin Invest* 1984; 73: 1367-76.
 41. Berger M, Berchtold P, Cüppers HJ *et al.* Metabolic and hormonal effects of muscular exercises in juvenile type diabetics. *Diabetologia* 1977; 13: 355-65.
 42. Tamborlane WV, Sherwin RS, Koivisto V *et al.* Normalization of the growth hormone and catecholamine response to exercise in juvenile-onset diabetic subjects treated with a portable insulin infusion pump. *Diabetes* 1979; 28: 785-88.
 43. Koivisto V, Felig P. Effects of leg exercise on insulin absorption in diabetic patients. *N Engl J Med* 1978; 298: 79-83.
 44. Kemmer FW, Berchtold P, Berger M *et al.* Exercise induced fall of blood glucose in insulin treated diabetics unrelated to alteration of insulin mobilization. *Diabetes* 1979; 28: 1131-37.
 45. Καραμήτσος JΘ. Σακχαρώδης Διαβήτης. Από την θεωρία στην πράξη. Β' έκδοση Θεσσαλονίκη. Α. Σιώκης. 1987; 85-7.
 46. Berger M, Jörgens V. Διαβήτης και μυϊκή εργασία. Η ινσουλινοθεραπεία στην πράξη. Πρόλογος-Σχόλια. Κατσικάκος Ν. Μετάφραση: Πέτροβας Αθήνα. Π. Παρισιάνος 1985; 94-6.
 47. Minuk III, Uramic M, Marliss EB *et al.* Glucoregulatory and metabolic response to exercise in obese noninsulin-dependent diabetes. *Am J Physiol* 1981; 240: E458-64.
 48. Koivisto V, De Fronzo R. Exercise in the treatment of type II diabetes. *Acta Endocrinol* 1984; 262 Suppl. 105-109.
 49. Devlin JT, Hirshman M, Horton ED *et al.* Enhanced peripheral and splanchnic insulin sensitivity in NIDDM mean after single bout of exercise. *Diabetes* 1987; 36: 434-39.
 50. Christakopoulos P, Karamanos B, Papadimitriou P, Kardatos CH. The influence of phenphormin (PH) on blood lactate (BL) and blood glucose (BCb) levels after heavy exercise in rats. *Diabetologia*. 1974; 10: 301-62 abstracts.
 51. Christakopoulos P, Karamanos B, Zachariou N, Tountas C. The pre and post-exercise lactate levels in diabetics treated with phenphormin or glibenclamide. IX Congress of the International Diabetes Federation Medical. 1976, 76 (Abstracts).
 52. Young JC, Treadway JL, Fader EI *et al.* Effects of oral