



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ»

«Επίδραση της άσκησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής
υποκατάστασης σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής»

Κρασέ Αργυρώ

Μεταπτυχιακή Διατριβή

ΠΕΔΙΟ ΣΠΟΥΔΩΝ: ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΕΡΓΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2013

© Copyright
Κρασέ Αργυρώ
Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Εθνικής Αντιστάσεως 41, 172 37, Δάφνη, Αθήνα

Μέλη της Συμβουλευτικής Επιτροπής

Επιβλέπων Καθηγητής
Τερζής Γεράσιμος
(Επίκουρος Καθηγητής, ΤΕΦΑΑ, ΕΚΠΑ)

Κοσκολού Μαρία
(Επίκουρος Καθηγήτρια, ΤΕΦΑΑ, ΕΚΠΑ)

Σπέγγος Κωνσταντίνος
(Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ)



ΠΡΑΚΤΙΚΟ
ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ
της Αργυρούς Κρασέ

Η τριμελής εξεταστική επιτροπή, που ορίστηκε από τη Γ.Σ.Ε.Σ. του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Αθηνών στη συνεδρία της 4/10/2012 για την κρίση και αξιολόγηση της μεταπτυχιακής διατριβής της κ. *Αργυρούς Κρασέ* με τίτλο: «*Επίδραση της άσκησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής*» αποτελούμενη από τους κ. *Γ. Τερζή* Επίκουρο Καθηγητή του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Αθηνών (επιβλέπων), κ. *Κ. Σπέγγο* Αναπληρωτή Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, κ. *Μ. Κοσκολού* Επίκουρη Καθηγήτρια του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Αθηνών, εκλήθησαν σήμερα 25/01/2013 ημέρα Παρασκευή και ώρα 12:30 ύστερα από επίσημη έγγραφη πρόσκληση στο Αμφιθέατρο Ε.Παυλίνη του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Αθηνών, προκειμένου να κρίνουν και αξιολογήσουν την παραπάνω διατριβή.

Μετά από διεξοδική συζήτηση και ανταλλαγή απόψεων τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής κατέληξαν ότι η κρινόμενη διατριβή πληροί όλους τους όρους εκπόνησής της, είναι πρωτότυπη και προάγει την επιστημονική γνώση και ως εκ τούτου κρίνεται αποδεκτή και εγκρίνεται.

Τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής:

Γ. Τερζής, Επίκουρος Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Αθηνών (επιβλέπων)

Κ. Σπέγγο, Αναπληρωτής Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Μ. Κοσκολού, Επίκουρη Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους του ασθενείς που συμμετείχαν στην πειραματική διαδικασία, το Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού Αθηνών Ελλάδος και το Erasmus MC, Rotterdam, Ολλανδίας, που παρείχε τις γενετικές αναλύσεις, γιατί χωρίς την πολύτιμη βοήθειά τους, η εργασία αυτή δε θα μπορούσε να υλοποιηθεί. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τόν επιβλέποντα καθηγητή μου, κύριο Γεράσιμο Τερζή, για την πολύτιμη βοήθειά του, καθώς και για τον καινούργιο δρόμο που μου άνοιξε στην επιστημονική κοινότητα και για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπο μου για να αναλάβω την επίβλεψη αυτών των ασθενών. Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτρια κύρια Παναγιώτα Μαντά και τον αναπληρωτή καθηγητή κύριο Σπέγγο Κωνσταντίνο, για τις πολύτιμες συμβουλές τους και την επίκουρο καθηγήτρια, κυρία Μαρία Κοσκολού, για την υποστήριξη και την καθοδήγηση που μου πρόσφερε τόσο σε προσωπικό όσο και ακαδημαϊκό επίπεδο. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα παιδιά του εργαστηρίου, Αγγελική Στασινάκη, Σπύρο Μεθενίτη, Νίκο Ζάρα καθώς και τους πολύ καλούς μου φίλους Ρεγγίνα Κουλουμπή, Αλέξανδρο Ιωαννίδη και Σπυριδούλα Ντελαπέρα και Ρουσιά Ελεάνα για την βοήθεια που μου πρόσφεραν κατά καιρούς στην διεξαγωγή των μετρήσεων και τη συλλογή των δεδομένων.

Τέλος, οι θερμότερες μου ευχαριστίες ανήκουν στην οικογένειά μου για την υποστήριξη, το κουράγιο και τη δύναμη που μου δίνουν καθημερινά για να συνεχίσω να αγωνίζομαι, να προσπαθώ και να βελτιώνομαι.

Στον πατέρα μου...

*Όλα δικά μας είπε ο ξένος. Όλα του
κόσμου τούτου και τους νεκρούς μας τους
κουβαλάμε μέσα μας χωρίς ο χώρος να
στενεύει, χωρίς να βαραίνουμε
συνεχίζουμε τη ζωή τους από τις βαθιές
στοές και τις έρημες ρίζες, τη δική τους
ζωή, τη δική μας ακέρια μες στον ήλιο...*

Όταν έρχεται ο ξένος (1958),

Απόσπασμα από τη ποιητική συλλογή

“ Τέταρτη Διάσταση ” του Γιάννη Ρίτσου.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΖΥΜΙΚΗΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ POMPE ΕΝΗΛΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ

Περίληψη

Η νόσος Pompe είναι μια σπάνια κληρονομική αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή η οποία οφείλεται στην ανεπάρκεια του λυσοσωμικού ενζύμου όξινη α- γλυκοσιδάση. Τα κλινικά συμπτώματα της νόσου Pompe ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία έναρξης, τα όργανα στόχους που έχουν υποστεί τη βλάβη καθώς και το ρυθμό εξέλιξης της διαταραχής, με αποτέλεσμα να υπάρχει μεγάλη φαινοτυπική ποικιλομορφία όσον αφορά τη βαρύτητα και την ταχύτητα εξέλιξής της. Στην ενήλικη μορφή της νόσου, το κύριο σύμπτωμα είναι η δυσλειτουργία των σκελετικών μυών η οποία δυσχεραίνει την κινητικότητα και την αναπνευστική λειτουργία των ασθενών με συνέπεια την αδυναμία εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων. Οι ασθενείς καταλήγουν, συνήθως, από την ανεπάρκεια των αναπνευστικών μυών. Πριν από έξι χρόνια εγκρίθηκε η μοναδική μέχρι σήμερα θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης (Myozyme, Genzyme, USA) με την οποία φαίνεται ότι, τουλάχιστον, σταθεροποιείται η κατάσταση αυτών των ασθενών. Η θεραπεία λαμβάνεται με ενδοφλέβια έγχυση του φαρμάκου κάθε 2 εβδομάδες. Ωστόσο, μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η απορρόφηση του φαρμάκου από τους σκελετικούς μυς δεν είναι επαρκής, κάτι που ίσως συνδέεται με τη χαμηλή αιματική ροή στους σκελετικούς μυς κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης του φαρμάκου. Η σωματική άσκηση προκαλεί αύξηση της αιματικής ροής στους ασκούμενους μυς. Συνεπώς, είναι εύλογη η διατύπωση της υπόθεσης ότι η ήπια σωματική άσκηση κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης του φαρμάκου ίσως βοηθά στην καλύτερη απορρόφηση του φαρμάκου από τους εργαζόμενους μύ, και επομένως, ίσως βελτιώνει τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδραση της ήπιας σωματικής άσκησης κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης του φαρμάκου ενζυμικής υποκατάστασης στη μυϊκή δύναμη, τη σωματική σύσταση και την ικανότητα βάδισης σε 6 λεπτά, σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής. Στη μελέτη συμμετείχαν 5 ασθενείς (50% του ελληνικού πληθυσμού διαγνωσμένων με νόσο Pompe), οι οποίοι ήταν ενταγμένοι σε πρόγραμμα ενζυμικής θεραπείας και

συστηματικής σωματικής άσκησης τουλάχιστον για 12 μήνες, και είχαν σταθερές τιμές μυϊκής δύναμης, σωματικής σύστασης και λειτουργικής ικανότητας, τουλάχιστον τις τελευταίες 6 εβδομάδες πριν την έναρξη της παρέμβασης (T1). Οι ασθενείς αυτοί εκτελούσαν ποδηλασία 30' και ασκήσεις με αντιστάσεις κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου (κάθε δύο εβδομάδες), για 26 εβδομάδες, ενώ παράλληλα συνέχιζαν να ασκούνται με επίβλεψη, συστηματικά, 3 φορές την εβδομάδα. Πριν (T2) και μετά (T3) από την παρεμβατική περίοδο αξιολογήθηκε η ισομετρική μυϊκή δύναμη σε μυϊκές ομάδες των άνω και κάτω άκρων, η ικανότητα βάδισης σε 6 λεπτά καθώς και η σωματική σύσταση. Από την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων με ανάλυση διασποράς επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, προέκυψε ότι η εξάμηνη προπονητική παρεμβατική περίοδος κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης του φαρμάκου δεν επιφέρει καμία στατιστικά σημαντική αλλαγή στην μυϊκή δύναμη των άνω (π.χ. καμπτήρες αγκώνα T2: $15,9 \pm 4,5\text{kg}$ - T3: $16,1 \pm 6,1\text{kg}$) και κάτω άκρων (π.χ. εκτείνοντες γόνατος T2: $8,4 \pm 1,9\text{kg}$ - T3: $8,8 \pm 2,5\text{kg}$), στην εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης (T2: $519 \pm 68\text{m}$ - T3: $529 \pm 66\text{m}$) καθώς και στη σωματική σύσταση των ασθενών (π.χ. άλιπη μάζα T2: $41,21 \pm 11,12\text{kg}$ - T3: $40,64 \pm 10,80\text{kg}$). Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι η άσκηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης ίσως δεν επιφέρει λειτουργικές αλλαγές στους ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής οι οποίοι ακολουθούν συστηματικό πρόγραμμα άσκησης και είναι ενταγμένοι σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης.

Λέξεις κλειδιά: νόσος Pompe, θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, διαταραχή της όξινης α- γλυκοσιδάσης, σωματική άσκηση

EFFECTS OF EXERCISE TRAINING DURING INFUSION ON LATE-ONSET POMPE DISEASE PATIENTS RECEIVING ENZYME REPLACEMENT THERAPY

Argyro krase

School of Physical Education and Sport Science, University of Athens, Greece

Abstract

Pompe disease is a rare inherited autosomal recessive disorder caused by deficiency of acid α -glycosidase enzyme and hence leading to the lysosomal accumulation of glycogen and abnormal autophagic function. The clinical symptoms of Pompe disease vary with age of onset, the target organs suffered damage and the rate of progression of the disorder, resulting in a great diversity in phenotypic severity and speed of progression. The late-onset form of the disease is characterized by progressive skeletal and respiratory muscle dysfunction with consequent inability to perform daily activities. Respiratory failure is usually the cause of significant morbidity and mortality in this form of the disease. Since 2006 an intravenous enzyme replacement therapy (Myozyme) has become available, which showed to at least stabilize the condition of these patients. The treatment is obtained by intravenous infusion of the Myozyme every 2 weeks. However several animal studies have shown that the absorption of the Myozyme from the skeletal muscle is not sufficient. This could be associated with low blood flow to skeletal muscle during intravenous infusion. Exercise cause an increase in blood flow to active skeletal muscle and hence could improve the incorporation of exogenous acid α -glycosidase into the muscle fibers of the exercising muscle because of increased local blood flow. Our hypothesis is that moderate exercise training during enzyme infusion might increase the effectiveness of the ERT therapy and might further improve everyday function capacity and muscular strength in these patients. The purpose of this study was to investigate the effects of moderate exercise training during infusion of ERT on muscular strength, body composition and 6 minute walking capacity on late-onset Pompe disease patients. The study includes 5 patients (which equal 50% of the Greek population diagnosed with Pompe disease) who were abusers of enzyme therapy and regular physical activity for at least 12 months and had constant values of muscle strength, body composition and functional capacity at least 6 weeks before the start of the intervention (T1). These patients performed 30' cycling and resistant exercise during infusion once every 2

weeks for 26 weeks while in addition they continued exercising consistently under supervision 3 times a week. Before (T2) and after (T3) the intervention period, body composition, isometric strength and 6 minute walking distance were determined. Analysis of the results revealed that none of these parameters changed significantly after the 6-month intervention period. Elbow flexors (T2: $15,9 \pm 4,5$ kg - T3: $16,1 \pm 6,1$ kg) and knee extensors (T2: $8,4 \pm 1,9$ kg - T3: $8,8 \pm 2,5$ kg), the six minute walk test (T2: 519 ± 68 m - T3: 529 ± 66 m) and body composition (lean mass T2: $41,21 \pm 11,12$ - T3: $40,64 \pm 10,80$). These results suggest that exercise training during infusion may not add significant functional changes in late-onset Pompe patients receiving ERT and undergoing regular exercise training.

Key words: lysosomal storage disease, acid maltase deficiency, muscular strength, 6MWT

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Πρακτικό της Εξεταστικής Επιτροπής για την κρίση της μεταπτυχιακής.....	iv
Έκφραση Ευχαριστιών.....	v
Περίληψη στην ελληνική γλώσσα.....	vii
Περίληψη στην αγγλική γλώσσα (Abstract).....	ix
Πίνακας Περιεχομένων.....	xi
Κατάλογος Πινάκων.....	xiii
Κατάλογος Σχημάτων.....	xiii
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1.1. Ορισμός και διατύπωση του προβλήματος.	2
1.2. Σημασία της έρευνας	3
1.3. Ερευνητικά ερωτήματα	3
1.4. Ερευνητικές υποθέσεις	3
1.5. Οριοθετήσεις και περιορισμοί	4
1.6. Διευκρίνιση όρων	4
2. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ	5
2.1. Κλινικά χαρακτηριστικά της μεταβολικής νόσου Pompe	5
2.1.1. Κλασική, βρεφική μορφή της μεταβολικής νόσου Pompe	5
2.1.2. Όψιμη έναρξη της μεταβολικής νόσου Pompe	6
2.2. Παθοφυσιολογία της μεταβολικής νόσου Pompe	8
2.2.1. Γονιδιακή μετάλλαξη της όξινης α- γλυκοσιδάσης (GAA).....	9
2.2.2. Μοριακά χαρακτηριστικά	10
2.2.3. Λυσοσωμική Διαταραχή	10
2.3. Διάγνωση της Μεταβολικής νόσου Pompe	13
2.4. Θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης	14
2.5. Άσκηση σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής.....	16
2.6 Άσκησης και αύξηση της αιματικής ροής στους μυς.....	17
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	20
3.1. Πειραματικός σχεδιασμός	20
3.2. Ασθενείς	20

3.3. Θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης	21
3.4. Εβδομαδιαίο Πρωτόκολλο Άσκησης	22
3.5. Πρωτόκολλο Άσκησης κατά τη θεραπεία	23
3.6. Αξιολόγηση σωματικής σύστασης (DXA)	23
3.7. Μέτρηση Μέγιστης Ισομετρικής Δύναμης	24
3.8. Εξάλεπτη Δοκιμασία Βάδισης	25
3.9. Στατιστική Ανάλυση	25
 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	26
4.1 Μέγιστη ισομετρική δύναμη.....	26
4.2 Εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης.....	30
4.3 Σύσταση σώματος.....	30
 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	32
5.1 Μέγιστη ισομετρική δύναμη.....	32
5.2 Εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης.....	33
5.3 Σωματική σύσταση.....	33
 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	38
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	39
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	45

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 3.1: Χαρακτηριστικά ασθενών.....	21
Πίνακας 3.2: Τα χαρακτηριστικά του προγράμματος άσκησης που ακολουθούν οι ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής οι οποίοι συμμετέχουν στο ερευνητικό πρωτόκολλο.....	22
Πίνακας 3.3: Πρωτόκολλο άσκησης κατά την διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης.....	23
Πίνακας 4.1: Μέγιστη ισομετρική δύναμη.....	26
Πίνακας 4.2: Σωματική σύσταση.....	31

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 3.1: Ο πειραματικός σχεδιασμός.....	20
Σχήμα 4.1: Γραφική απεικόνιση μέγιστης ισομετρικής δύναμης εκτεινόντων μυών γόνατος.....	27
Σχήμα 4.2: Γραφική απεικόνιση μέγιστης ισομετρικής δύναμης καμπτήρων μυών ισχίου.....	28
Σχήμα 4.3: Γραφική απεικόνιση μέγιστης ισομετρικής δύναμης καμπτήρων μυών αγκώνα.....	29
Σχήμα 4.4: Γραφική απεικόνιση μέγιστης ισομετρικής δύναμης πίεσης θωρακικών μυών	29
Σχήμα 4.5: Γραφική απεικόνιση εξάλεπτης δοκιμασίας βάδισης.....	30
Σχήμα 5.1: Δράση ανασυνδιασμένου ενζύμου της όξινης α-γλυκοσιδάσης στους υποδοχείς μανόζης (M6P).....	36

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Pompe είναι μια σπάνια κληρονομική αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή η οποία οφείλεται στη μερική ή ολική ανεπάρκεια του λυσοσωμικού ενζύμου όξινη α- γλυκοσιδάση (GAA) (Alfred et al., 2007). Εναλλακτικές ονομασίες αυτής της νόσου είναι «γλυκογονίαση τύπου II» και «ανεπάρκεια της όξινης μαλτάσης» (Van der Ploeg και Reuser 2008). Η κλασική βρεφική μορφή της μεταβολικής νόσου, περιγράφηκε αρχικά από τον Ολλανδικής καταγωγής παθολόγο J.C. Pompe το έτος 1932, από τον οποίο πήρε και την ονομασία της (Pompe., 1932). Η σπανιότητα της νόσου Pompe προκύπτει από την συχνότητα εκδήλωσης της διαταραχής, η οποία ποικίλει μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών (Ausems et al., 1999). Αναδρομικές μελέτες κατέγραψαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της νόσου στους Αφρο-αμερικανούς (1:14.000 γεννήσεις), ενώ, αντίθετα στους Αυστραλούς η νόσος αυτή φαίνεται να έχει μικρότερη συχνότητα 1:146.000 γεννήσεις (Hirschhorn et al., 2001). Στους Γερμανούς και τους Κινέζους η συχνότητα εκδήλωσης της νόσου είναι περίπου 1:40.000 και 1:50.000 γεννήσεις αντίστοιχα (Mellies et al., 2009).

Η διάγνωση της νόσου Pompe γίνεται με την ανίχνευση της μειωμένης δραστηριότητας του ενζύμου όξινη α- γλυκοσιδάση σε καλλιέργειες ινοβλαστών ή στο μυ, ενώ η επαλήθευση και επιβεβαίωση της νόσου γίνεται με ανάλυση DNA. Η έλλειψη του ενζύμου α- γλυκοσιδάση οδηγεί σε ανεξέλεγκτη συσσώρευση γλυκογόνου και αυτό- φαγικού υλικού στους ιστούς (σκελετικοί μύες, καρδιά, ήπαρ, κτλ.), με αποτέλεσμα να παρατηρείται προοδευτική εξασθένηση και λειτουργική ανεπάρκεια αυτών των ιστών (Kishnani et al., 2006, Van der Ploeg και Reuser., 2008). Τα κλινικά

συμπτώματα της νόσου ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία έναρξης, τα όργανα που έχουν υποστεί τη βλάβη καθώς και το ρυθμό εξέλιξης της διαταραχής, με αποτέλεσμα η νόσος Pompe να έχει μεγάλη φαινοτυπική ποικιλομορφία όσον αφορά τη βαρύτητα και την ταχύτητα εξέλιξής της (Hirschhorn et al., 2001). Στη βρεφική μορφή προσβάλλεται κυρίως ο καρδιακός μυς με αποτέλεσμα την κατάληξη του νεογέννητου μετά από μερικούς μήνες ζωής. Αντίθετα, η ενήλικη μορφή της νόσου έχει ηπιότερα συμπτώματα τα οποία εντοπίζονται κυρίως στους σκελετικούς μυς. Συγκεκριμένα, στην καθυστερημένη ή όψιμη έναρξη της νόσου Pompe τα κύρια συμπτώματα είναι η αδυναμία των σκελετικών μυών, η οποία επηρεάζει την κινητικότητα και την αναπνευστική λειτουργία των ασθενών (προσβολή διαφράγματος), με αποτέλεσμα οι ασθενείς να μην μπορούν να εκτελέσουν τις καθημερινές τους δραστηριότητες (Mallies και Lofoso, 2008).

Τα τελευταία 6 χρόνια, η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου Pompe βασίζεται στην ενζυμική υποκατάσταση της α- γλυκοσιδάσης με ανασυνδυασμένη μορφή του ενζύμου (Amalfitano et al., 2001, Winke et al., 2004, Merk et al., 2007). Η θεραπεία αυτή έχει αλλάξει σε σημαντικό βαθμό την πορεία και εξέλιξη της νόσου καθώς μερικά από τα συμπτώματα της νόσου Pompe των ενηλίκων έχουν παρουσιάσει υποστροφή (Merk et al., 2008). Ωστόσο, η βελτίωση των συμπτωμάτων δεν είναι βέβαιη για όλους τους ασθενείς. Η γενική εικόνα από τη μέχρι σήμερα εμπειρία με τη χορήγηση του φαρμάκου είναι ότι μετά από μια αρχική βελτίωση υπάρχει μια σταθεροποίηση των συμπτωμάτων και, ίσως, μια καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου (Bembi et al., 2008, Schoser et al., 2008, Van Capelle et al., 2008, Platt και Lachmann, 2009, Papadimas et al., 2011).

Η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης λαμβάνεται με ενδοφλέβια έγχυση του φαρμάκου κάθε 2 εβδομάδες εφόρου ζωής (Kishnani et al., 2006, Schoser et al., 2008, Merk et al., 2009). Οι ερευνητές, προσπαθώντας να ερμηνεύσουν το γεγονός της μέτριας αποτελεσματικότητας αυτής της θεραπευτικής αντιμετώπισης διεξήγαγαν μελέτες σε πειραματόζωα τα αποτελέσματα των οποίων έδειξαν ότι η απορρόφηση του φαρμάκου από τους σκελετικούς μυς δεν είναι επαρκής (Fukuda et al., 2006, Drost et al., 2008), γεγονός το οποίο ίσως συνδέεται με τη χαμηλή αιματική ροή στους σκελετικούς μυς κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης του φαρμάκου. Η σωματική άσκηση προκαλεί αύξηση της αιματικής ροής στους ασκούμενους σκελετικούς μυς (Saltin et al., 1998, Gail et al., 2004, Laughlin και Roseguini, 2008). Συνεπώς, είναι εύλογη η διατύπωση της υπόθεσης ότι η ήπια σωματική άσκηση κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης του φαρμάκου ίσως βοηθά στην καλύτερη απορρόφηση του φαρμάκου από τους ασκούμενους μυς, και επομένως, ίσως βελτιώνει τη λειτουργική ικανότητα αυτών των ασθενών. Ωστόσο, αυτή η ερευνητική υπόθεση δεν έχει μελετηθεί μέχρι σήμερα.

Εκτός από τη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης έχουν προταθεί και άλλες παρεμβάσεις για τη βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών με νόσο Pompe ενήλικης μορφής. Η σωματική άσκηση και η διατροφή αποτελούν εναλλακτικούς τρόπους αντιμετώπισης της νόσου για τη βελτίωση της κινητικής και αναπνευστικής δυσχέρειας των ασθενών (Slonim et al., 2007, Terzis et al., 2011). Πιο συγκεκριμένα, η συστηματική άσκηση με επίβλεψη (αερόβια και με αντιστάσεις) μπορεί να βελτιώσει ως και 40% τη μυϊκή δύναμη αυτών των ασθενών, μετά από 20 εβδομάδες άσκησης. Παρόμοια θετικά αποτελέσματα φαίνεται ότι έχει η

συστηματική σωματική άσκηση στην εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης (Terzis et al., 2011). Η θετική επίδραση της συστηματικής σωματικής άσκησης στην λειτουργική ικανότητα αυτών των ασθενών έχει καθιερώσει την άσκηση ως ένα αναπόσπαστο μέρος της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου Pompe ενήλικης μορφής. Για παράδειγμα, ένα ποσοστό των Ελλήνων ασθενών με την ενήλικη μορφή της νόσου, ακολουθούν ένα συστηματικό πρόγραμμα σωματικής άσκησης με επίβλεψη, το οποίο περιλαμβάνει αερόβιες ασκήσεις και ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης. Ο συνδυασμός της θεραπείας ενζυμικής αποκατάστασης και της σωματικής άσκησης προκαλεί μια σταθεροποίηση και βελτίωση των συμπτωμάτων μετά από ένα διάστημα που κυμαίνεται από 6-12 μήνες (αδημοσίευτα δεδομένα). Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, παραμένει άγνωστη η πιθανή επίδραση της εκτέλεσης σωματικής άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου στην μυϊκή δύναμη, τη λειτουργική ικανότητα και τη σωματική σύσταση των ασθενών με την ενήλικη μορφή της νόσου Pompe οι οποίοι έχουν σταθεροποιηθεί όσον αφορά αυτές τις ικανότητες.

1.1 Ορισμός και διατύπωση του ερευνητικού προβλήματος

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε να διερευνήσει την επίδραση της ήπιας σωματικής άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου ενζυμικής υποκατάστασης, σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής, στη μυϊκή δύναμη, τη σωματική σύσταση και την ικανότητα βάδισης 6 λεπτών ως δείκτη της λειτουργικής ικανότητας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης των ασθενών το προπονητικό πρωτόκολλο που εφαρμόστηκε περιλάμβανε αερόβια άσκηση 30' καθώς και ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης. Η επιλογή αυτού του προπονητικού

πρωτοκόλλου έγινε με βάση το προπονητικό πρωτόκολλο που ακολουθούν οι ασθενείς τρεις φορές την εβδομάδα καθώς και την επιδίωξη για αύξηση της αιματικής ροής που επιδιώκουμε να πετύχουμε. Όπως είναι καλά τεκμηριωμένο η άσκηση προκαλεί αύξηση της αιματικής ροής μέσω της μείωσης της περιφερικής αντίστασης που οδηγεί στην αγγειοδιαστολή στις ενεργείες μυϊκές ομάδες με αποτέλεσμα να αυξάνεται η αιματική ροή στους ενεργούς μύς (Galbert et al., 2004, Laughlin και Roseguini, 2008). Το προπονητικό πρωτόκολλο κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης περιελάμβανε και τρεις βασικές ασκήσεις ενδυνάμωσης για τα κάτω άκρα (λόγω της ενδοφλέβιας έγχυσης του φαρμάκου παρατηρείται δυσκολία στην εκτέλεση ασκήσεων ενδυνάμωσης για τα άνω άκρα καθώς μπορεί να παρουσιαστεί επιπλοκή στην διαδικασία της φαρμακευτικής θεραπείας). Η διάρκεια της συνδυαστικής θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης και άσκησης ήταν 26 εβδομάδες (6 μήνες).

1.2. Σημασία της έρευνας

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης μπορεί να έχουν άμεση εφαρμογή στη θεραπεία των ασθενών με νόσο Pompe ενήλικης μορφής. Πιο συγκεκριμένα, αν τα αποτελέσματα είναι θετικά ως προς την επίδραση της προπονητικής παρέμβασης κατά την έγχυση του φαρμάκου, η παρέμβαση αυτή θα αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της ενζυμικής θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς.

1.3 Ερευνητικά ερωτήματα

Με βάση την παραπάνω ανάλυση διατυπώνονται τα εξής ερευνητικά ερωτήματα:

1. Βελτιώνεται η μυϊκή δύναμη των άνω και κάτω άκρων σε ασθενείς με νόσο

Pompe ενήλικης μορφής (οι οποίοι ακολουθούν ταυτόχρονα συστηματική άσκηση και θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης) μετά από 26 εβδομάδες θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης κατά την οποία ταυτόχρονα με την έγχυση του φαρμάκου εκτελείται και ήπια άσκηση;

2. Βελτιώνεται η ικανότητα βάδισης 6 λεπτών σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής (οι οποίοι ακολουθούν ταυτόχρονα συστηματική άσκηση και θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης) μετά από 26 εβδομάδες θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης κατά την οποία ταυτόχρονα με την έγχυση του φαρμάκου εκτελείται και ήπια άσκηση;

3. Αλλάζει η άλιπη μάζα μετά από 26 εβδομάδες ήπιας άσκησης οι οποίοι εκτελείται κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου ενζυμικής υποκατάστασης, σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής, οι οποίοι ακολουθούν ταυτόχρονα συστηματική άσκηση και θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης;

1.4 Ερευνητικές υποθέσεις

Με βάση τα προηγούμενα δεδομένα διατυπώνονται οι παρακάτω ερευνητικές υποθέσεις:

1. Η μυϊκή δύναμη των άνω και κάτω άκρων θα αυξηθεί σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής (οι οποίοι ακολουθούν ταυτόχρονα συστηματική άσκηση και θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης) μετά από 26 εβδομάδες θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης κατά την οποία ταυτόχρονα με την έγχυση του φαρμάκου εκτελείται και ήπια άσκηση.

2. Η ικανότητα βάδισης 6 λεπτών θα αυξηθεί σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής (οι οποίοι ακολουθούν ταυτόχρονα συστηματική άσκηση και θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης) μετά από 26 εβδομάδες θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης κατά την οποία

ταυτόχρονα με την έγχυση του φαρμάκου εκτελείται και ήπια άσκηση.

3. Η άλιπη σωματική μάζα θα αυξηθεί σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής (οι οποίοι ακολουθούν ταυτόχρονα συστηματική άσκηση και θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης) μετά από 26 εβδομάδες θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης κατά την οποία ταυτόχρονα με την έγχυση του φαρμάκου εκτελείται και ήπια άσκηση.

1.5 Οριοθετήσεις και περιορισμοί της έρευνας

1. Ο αριθμός των διαγνωσμένων Ελλήνων ασθενών με την ενήλικη μορφή της νόσου είναι περιορισμένος. Συγκεκριμένα, μέχρι σήμερα έχουν διαγνωστεί 20 ασθενείς από τους οποίους έχουν καταλήξει οι τέσσερις. Από τους εν ζωή ασθενείς, 10 ακολουθούν θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης και μόνο οι 5 από αυτούς ακολουθούν παράλληλα και πρόγραμμα άσκησης για μεγάλο χρονικό διάστημα και βρίσκονται σε σταθερή κατάσταση όσον αφορά την σωματική τους ικανότητα, τέλος οι υπόλοιποι 6 ασθενείς δεν ακολουθούν θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης αλλά ούτε και πρόγραμμα άσκησης. Συνεπώς, μόνο οι 5 από αυτούς τους ασθενείς μπορούν να συμμετέχουν στο πρόγραμμα: εκείνοι που υποβάλλονται σε θεραπεία και ταυτόχρονα ασκούνται συστηματικά.

2. Οι ασθενείς δοκιμαζόμενοι θα πρέπει να είναι ήδη ενταγμένοι σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης καθώς και σε

πρωτόκολλο άσκησης τους τελευταίους 12 μήνες και θα πρέπει να είναι σε σταθερή κατάσταση όσον αφορά τη μυϊκή τους δύναμη και την ικανότητα βάδισης 6 λεπτών.

1.6 Διευκρίνιση όρων

A-γλυκοσιδάση: Ένζυμο το οποίο βρίσκεται στα λυσοσώματα και συμβάλλει στην αποδόμηση του γλυκογόνου, εναλλακτική ονομασία του ίδιου ενζύμου είναι η όξινη μαλτάση.

POMPE: Η ονομασία της νόσου POMPE προέρχεται από τον ολλανδικής κατάγωγής παθολόγο Dr. J. C. Pompe ο οποίος περιέγραψε την κλασική παιδική μορφή της νόσου.

Αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή: Η περίπτωση κατά την οποία μια νόσος κληρονομείται και από τους δύο γονείς (και οι δύο γονείς είναι φορείς).

Λυσοσώματα: Σφαιρικά κυτταρικά οργανίδια τα οποία έχουν ως κύρια λειτουργία τη διάσπαση και αποικοδόμηση βακτηριδίων, νεκρών κυττάρων που ενσωματώθηκαν στο κύτταρο καθώς και οργανιδίων του ίδιου του κυττάρου που έχουν ολοκληρώσει το φυσιολογικό τους κύκλο.

Αυτοφαγία: Διαδικασία αποδόμησης και διάσπασης των βιομορίων στα λυσοσώματα.

II. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Η νόσος Pompe είναι μια σπάνια κληρονομική αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή η οποία οφείλεται στην ανεπάρκεια του λυσοσωμικού ενζύμου όξινη α- γλυκοσιδάση. Τα κλινικά συμπτώματα της νόσου Pompe ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία έναρξης, τα όργανα που έχουν υποστεί τη βλάβη καθώς και το ρυθμό εξέλιξης της διαταραχής, με αποτέλεσμα η νόσος Pompe να έχει μεγάλη φαινοτυπική ποικιλομορφία όσον αφορά τη βαρύτητα και την ταχύτητα εξέλιξής της. Στην καθυστερημένη ή ενήλικη μορφή της νόσου, το κύριο σύμπτωμα είναι η δυσλειτουργία των σκελετικών μυών η οποία δυσχεραίνει την κινητικότητα και την αναπνευστική λειτουργία των ασθενών με συνέπεια την αδυναμία εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων. Οι ασθενείς καταλήγουν, συνήθως, από την ανεπάρκεια των αναπνευστικών μυών.

2.1 Κλινικά χαρακτηριστικά της μεταβολικής νόσου Pompe

Η νόσος Pompe έχει ένα ευρύ φάσμα κλινικών χαρακτηριστικών και συμπτωμάτων τα οποία μπορούν να εκδηλωθούν σε οποιαδήποτε ηλικία (Van der Ploeg και Reuser., 2008). Η πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζουν παρόμοια συμπτώματα αλλά σε διαφορετική ένταση (Wokke et al., 2008). Η έλλειψη του ενζύμου α-γλυκοσιδάση οδηγεί σε ανεξέλεγκτη συσσώρευση γλυκογόνου και αυτοφαγικού υλικού στους ιστούς (σκελετικοί μύες, καρδιά, ήπαρ, κτλ.) με αποτέλεσμα να παρατηρείται προοδευτική εξασθένηση και λειτουργική ανεπάρκεια αυτών των ιστών (Kishnani et al., 2006, Van der Ploeg και Reuser, 2008). Η ηλικία έναρξης της νόσου, ο αριθμός των οργάνων που έχουν υποστεί τη βλάβη, ο βαθμός συμμετοχής των ιστών καθώς και ο

ρυθμός εξέλιξης της νόσου, καθορίζουν τη σοβαρότητα και τη μεγάλη φαινοτυπική ποικιλία της μεταβολικής νόσου Pompe (Kishnani et al., 2006). Ανάλογα με το πότε εκδηλώνονται τα πρώτα συμπτώματα της νόσου οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται σε δύο βασικές ομάδες: στην κλασική, βρεφική μορφή και στην όψιμη μορφή της νόσου Pompe (Van der Ploeg και Reuser, 2008, Mellies και Lofaso, 2009).

2.1.1 Κλασική, βρεφική μορφή της νόσου Pompe

Η κλασική βρεφική μορφή της νόσου Pompe περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1932 από τον ολλανδικής καταγωγής παθολόγο J. C. Pompe από τον οποίο πήρε και την ονομασία της (Van der Ploeg και Reuser, 2008). Η συχνότητα εμφάνισης της είναι 1:138.000 γεννήσεις, με συχνότερη εμφάνιση της νόσου να παρατηρείται στους Αφροαμερικάνους και τους Κινέζους (Van der Ploeg και Reuser, 2008). Συνήθως, οι ασθενείς που προσβάλλονται από την κλασική βρεφική μορφή της νόσου Pompe εκδηλώνουν συμπτώματα εντός των πρώτων μηνών της ζωής τους, με μέσο όρο ηλικίας έναρξης να κυμαίνεται από τον 1^ο μέχρι το 4^ο μήνα (Kishnani et al., 2006). Το 88% των βρεφών που προσβάλλονται παρουσιάζουν την κλινική εικόνα του υποτονικού βρέφους (Howell et al., 2006). Ο μειωμένος μυϊκός τόνος, η ανικανότητα στήριξης του κεφαλιού στην καθιστή θέση, η περιορισμένη ανάπτυξη της κινητικότητας του βρέφους, η μειωμένη αντανakλαστική συμπεριφορά, η γενική υποτονία καθώς και η δυσκολία στη σίτιση αποτελούν κύρια χαρακτηριστικά της κλασικής βρεφικής μορφής της νόσου Pompe (Howell et al., 2006 και Marsden et al., 2007). Πέρα από την καθυστερημένη ανάπτυξη, τα βρέφη με νόσο Pompe παρουσιάζουν διαταραχές στην αναπνευστική και καρδιαγγειακή

λειτουργία οι οποίες είναι κρίσιμες για την επιβίωση (Fayssol et al., 2008, Mellies και Lofoso, 2009). Η προσβολή και αδυναμία των αναπνευστικών μυών και του διαφράγματος εκδηλώνονται κυρίως με ταχύπνοια και επιστράτευση των μεσοπλεύριων επικουρικών μυών της αναπνοής καθώς και με συχνές λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού που προοδευτικά καθλώνουν τα βρέφη σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής περίπου στον 6 μήνα της ζωής τους (Mellies και Lofoso, 2009). Παράλληλα, η καρδιαγγειακή δυσλειτουργία των βρεφών με νόσο Pompe εκδηλώνεται ως καρδιομεγαλία η οποία εντοπίζεται μέσω της ακτινογραφίας του θώρακα. Η καρδιομεγαλία στις περιπτώσεις των βρεφών με νόσο Pompe οφείλεται κυρίως στην υπερτροφία της αριστερής κοιλίας λόγω συσσώρευσης γλυκογόνου και αυτοφαγικού υλικού στα τοιχώματα των καρδιακών κυττάρων (McDowell et al., 2008). Μια μελέτη των Fayssol και συνεργατών το 2008, παρατήρησε πως σε ορισμένες περιπτώσεις βρεφών με νόσο Pompe μπορεί να παρουσιαστεί και διαταραχή στο σύστημα αγωγιμότητας της καρδιάς καθώς μερικά βρέφη παρουσίασαν βραδυκαρδία. Η συσσώρευση του αυτοφαγικού υλικού και του γλυκογόνου δεν επηρεάζουν μόνο τους ιστούς που αναφέρθηκαν πιο πάνω. Το ήπαρ και ο σπλήνας αποτελούν επίσης όργανα που επηρεάζονται από τη νόσο. Η προσβολή αυτών των οργάνων οδηγεί σε μέτρια διόγκωση τους (ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία) η οποία εκθέτει το βρέφος σε μολύνσεις (Case et al., 2007). Σε κάθε περίπτωση είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η κλασική βρεφική μορφή της νόσου Pompe εμφανίζει μια ταχέως εξελισσόμενη πορεία η οποία μπορεί να αποβεί μοιραία για την επιβίωση του βρέφους πέραν του πρώτου έτους της ζωής του, καθώς ο μέσος όρος ηλικίας επιβίωσης των ασθενών αγγίζει τους 6 με

7 μήνες (Kishnani et al., 2006 και Marsden et al., 2007).

2.1.2 Όψιμη μορφή της μεταβολικής νόσου Pompe

Η καθυστερημένη ή όψιμη έναρξη της μεταβολικής νόσου Pompe χαρακτηρίζεται από έναν πιο αργό ρυθμό εξέλιξης των συμπτωμάτων (Kishnani et al., 2006). Σε αντίθεση με τη κλασική μορφή, τα συμπτώματα στην καθυστερημένη έναρξη της νόσου Pompe μπορεί να παρουσιαστούν καθ'όλη τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου. Η συχνότητα εμφάνισης της ενήλικης μορφής της νόσου ποικίλλει ανάλογα με τον πληθυσμό. Επιδημιολογικές μελέτες κατέγραψαν υψηλότερη συχνότητα της νόσου στις κάτω χώρες (π.χ. Ολλανδία) 1:40.000 γεννήσεις (Van der Ploeg και Reuser, 2008). Τα κύρια συμπτώματα είναι η δυσλειτουργία των σκελετικών μυών η οποία δυσχεραίνει την κινητικότητα και την αναπνευστική λειτουργία των ασθενών (Mallies και Lofoso, 2008). Οι ασθενείς με όψιμη έναρξη της νόσου διαμαρτύρονται συνήθως για την ανικανότητά τους να συμμετάσχουν σε αθλητικές δραστηριότητες αλλά και να εκτελέσουν καθημερινές δραστηριότητες όπως το ανέβασμα σκαλοπατιών, το γοργό περπάτημα, η καθαριότητα του σπιτιού, η μεταφορά αντικειμένων κ.λπ. Αν και η δυσλειτουργία των σκελετικών μυών προκύπτει από την αποσύνθεση των μυϊκών ινών οδηγώντας σε ατροφία, κατά την ψηλάφηση των μυών ενδέχεται να παρατηρήσουμε ψευδο-υπερτροφία η οποία οφείλεται στην εναπόθεση γλυκογόνου και αυτοφαγικού υλικού στα μυϊκά κύτταρα (Hagemans et al., 2007, Wokke et al., 2008, Katzin και Amato, 2008). Η δυσκολία ανέγερσης από την καθιστή στην όρθια θέση, η δυσκολία στη βάδιση, οι μυϊκές κράμπες, οι μυαλγίες

κυρίως στα κάτω άκρα, η εύκολη κόπωση που παρουσιάζουν στις καθημερινές δραστηριότητες, η αναπνευστική δυσχέρεια λόγω προσβολής του διαφράγματος καθώς και οι διαταραχές στον ύπνο μπορεί να αποτελέσουν το πρώτο βήμα για τη διάγνωση της νόσου (Mellies και Lofoso, 2009). Αξίζει να αναφερθεί ότι τα πιο πάνω συμπτώματα μπορεί να μην κινήσουν τις υποψίες των ασθενών με αποτέλεσμα η διάγνωση της νόσου να καθυστερήσει για αρκετά χρόνια. Έχει αναφερθεί ότι ο μέσος χρόνος διάγνωσης στους ενήλικες κυμαίνεται στα δέκα χρόνια, ενώ αντίστοιχα η καθυστερημένη έναρξη της νόσου στα παιδιά έχει μέσο χρόνο διάγνωσης τα επτά χρόνια (Katzin και Amato, 2008).

Σε αυτήν την κατηγορία των ασθενών έχει παρατηρηθεί ότι οι μύες που παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη αδυναμία είναι οι μύες της πυελικής ζώνης (καμπτήρες του ισχίου, καμπτήρες και εκτεινόντες του γόνατος, οι απαγωγοί και προσαγωγοί μύες του ισχίου κυρίως ο λαγονοψοίτης), οι εκτεινόντες και σταθεροποιητικοί μύες της σπονδυλικής στήλης, οι σταθεροποιητικοί μύες της ωμοπλάτης, οι μύες της ωμικής ζώνης και σε μερικές περιπτώσεις παρατηρείται αδυναμία των καμπτήρων και εκτεινόντων μυών του αυχένα (Case και Kishnani, 2006). Αυτή η μυϊκή αδυναμία έχει χαρακτηριστεί ως ζωνιαία κατανομή συμμετρικής φύσεως μυοπάθεια, η οποία προσδίδει στους ασθενείς ένα πολύ χαρακτηριστικό βάδισμα το οποίο αποκαλείται και νήσσειο βάδισμα (Case και Kishnani, 2006, Lu et al., 2008). Αυτή η διαταραχή στο βάδισμα των ασθενών οδηγεί σε λανθασμένη στάση του σώματος προκαλώντας αναρροπιστική λόρδωση (Katzin και Amato, 2008). Ακόμη, η αδυναμία των μυών της ωμοπλάτης, του κοιλιακού και ραχιαίου τοιχώματος προκαλεί διάφορες αντισταθμιστικές προσαρμογές και αλλοιώσεις της

φυσιολογικής στάσης του σώματος, όπως σκολίωση ή κύφωση και στις περισσότερες περιπτώσεις παρατηρείται το φαινόμενο της περυγοειδούς ωμοπλάτης (Katzin και Amato, 2008). Αντίθετα, στα άνω άκρα παρατηρούμε μια πιο ήπια προσβολή των μυών από τη νόσο. Συγκεκριμένα, στα άνω άκρα η μυϊκή αδυναμία εντοπίζεται κυρίως στους μύ της ωμικής ζώνης (αδυναμία ανύψωσης χεριού πάνω από το επίπεδο του ώμου) και λιγότερο έως καθόλου στους μύ της άκρας χείρας (Case και Kishnani, 2006).

Πέρα από τα κινητικά προβλήματα που παρουσιάζονται στους ασθενείς με νόσο Pompe, το 1/3 των ασθενών αναπτύσσουν αναπνευστική ανεπάρκεια και τα 2/3 αυτών αναπτύσσουν αναπνευστική δυσχέρεια με την πάροδο και εξέλιξη της νόσου (Vander Ploeg και Reuser, 2008, Huang et al., 2008). Σε αντίθεση με άλλες νευρομυϊκές ασθένειες όπου η αναπνευστική ανεπάρκεια μπορεί να εμφανιστεί μετά την απώλεια της βάδισης, στη μεταβολική νόσο Pompe η αναπνευστική δυσχέρεια ή ανεπάρκεια μπορεί να είναι από τα πρώτα κλινικά συμπτώματα. Έτσι, μολονότι αρκετοί ασθενείς μπορεί να είναι περιπατητικοί, παρουσιάζουν συνάμα αυξημένη αναπνευστική δυσχέρεια ή αναπνευστική ανεπάρκεια με αποτέλεσμα να έχουν ανάγκη την μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (Harrison et al., 2011). Όπως και σε άλλες νευρομυϊκές νόσους έτσι και στη μεταβολική νόσο Pompe η μειωμένη ζωτική χωρητικότητα (VC) λόγω αδυναμίας των εκπνευστικών μυών οδηγεί τον ασθενή σε δυσμενή και μειωμένη ικανότητα να βήξει με αποτέλεσμα οι αεραγωγοί να μην μπορούν να απομακρύνουν τις διάφορες εκκρίσεις, με συνέπεια οι ασθενείς να παρουσιάζουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του θώρακα. Στην καθυστερημένη έναρξη της νόσου Pompe κύρια αιτία θανάτου αποτελεί η αναπνευστική ανεπάρκεια (Mallies et al.,

2005). Η αδυναμία του διαφράγματος και η μειωμένη πνευμονική λειτουργία οδηγούν τον ασθενή σε διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου (υπνική άπνοια) η οποία μπορεί να χαρακτηριστεί ήπια ή οξεία. Ο νυχτερινός υποαερισμός ή άπνοια ύπνου οφείλεται στην αδυναμία και ατονία των μυών αναπνευστικών μυών, η οποία προκαλεί στον ασθενή συμπτώματα δύσπνοιας και κεφαλαλγίας τις πρωινές ώρες λόγω υπερκαπνίας. Με την πρόοδο της νόσου οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν υποαερισμό και κατά τη διάρκεια της ημέρας ($\text{CO}_2 > 45\text{mmHg}$) και στα τελικά στάδια της νόσου μπορεί να παρουσιάσουν και υποξαιμία ($\text{PO}_2 < 60\text{mmHg}$) με τον ασθενή να καταλήγει από χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια (Mallies et al., 2005, Mallies και Lofaso, 2008, Harrison et al., 2011, Garcia et al., 2011). Μια μελέτη των Mellies & Frederic (2009) κατέγραψε πως ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών που χρήζουν αναπνευστικής υποστήριξης είναι το 50ό έτος. Με βάση τα πιο πάνω δεδομένα είναι σημαντικό να αναφέρουμε πως η αξιολόγηση της αναπνευστικής λειτουργίας στα πρώιμα στάδια της νόσου, ακόμη και όταν ο ασθενής δεν έχει συμπτώματα αναπνευστικής δυσχέρειας, αποτελεί σημαντική ιατρική εξέταση για την σωστή παρακολούθηση της νόσου.

Σε αντίθεση με την κλασική βρεφική μορφή της νόσου Pompe, οι ασθενείς με την καθυστερημένη έναρξη της νόσου Pompe δεν παρουσιάζουν καρδιαγγειακές επιπλοκές και ιδιαίτερα επιπλοκές που αφορούν μυοκαρδιοπάθειες (υπερτροφία αριστερής κοιλίας) (Lafor et al., 2007, Soliman et al., 2008, Brettschneider et al., 2008). Επίσης, μια μελέτη των Soliman και συνεργατών (2008), ανέφερε ότι κανένας από τους 46 ενήλικες ασθενείς που κατέγραψαν δεν παρουσίασε καρδιακές διαταραχές ή ανωμαλίες. Οι πιθανές καρδιαγγειακές

διαταραχές που μπορεί να παρουσιάσουν οι ασθενείς με καθυστερημένη έναρξη της νόσου μπορεί να οφείλονται στην προχωρημένη ηλικία τους ή στην ύπαρξη υπέρτασης. Ένα μικρό ποσοστό μόνο των ασθενών με όψιμη έναρξη της νόσου Pompe μπορεί να παρουσιάσει ανευρύσματα της βασικής αρτηρίας (Lafor et al., 2007 και Refai et al., 2008).

2.2 Παθοφυσιολογία

Η μερική ή ολική έλλειψη του λυσοσωμικού ενζύμου όξινη α-γλυκοσιδάση έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση του λυσοσωμικού γλυκογόνου σε διάφορους ιστούς (σκελετικούς μύς, μυοκάρδιο, ήπαρ, σπλήνα κλπ) (Raben et al., 2009). Βέβαια, η συσσώρευση του λυσοσωμικού γλυκογόνου ποικίλλει ανάλογα με τα ενεργά επίπεδα του ενζύμου καθώς και με τα όργανα στόχους. Σε ασθενείς με καθυστερημένη έναρξη της νόσου έχει παρατηρηθεί ότι η δραστηριότητα του ενζύμου δεν ξεπερνά το 30% της φυσιολογικής ενώ στα βρέφη με την κλασική μορφή της νόσου έχει παρατηρηθεί ότι η ενεργότητα του ενζύμου δεν ξεπερνά το 1% της φυσιολογικής (Fukuda et al., 2006, Van der Ploeg και Reuser., 2008, Malicdan et al., 2008). Η αθροιστική συσσώρευση του γλυκογόνου είναι εμφανής σε μια πλειάδα ιστών. Σε μελέτη με ζώα τα οποία είχαν πλήρη έλλειψη του ενζύμου όξινη α-γλυκοσιδάση καταγράφηκε συσσώρευση του λυσοσωμικού γλυκογόνου σε κάθε είδους ιστό (ήπαρ, καρδιά, σκελετικούς μύς, λεία μυϊκά κύτταρα, κύτταρα Schwann, περιφερικά νεύρα) (Bijvoet et al., 1998). Στον άνθρωπο παρατηρήθηκε το ίδιο φαινόμενο εναπόθεσης γλυκογόνου στους ιστούς (ήπαρ, καρδιά, σκελετικοί μύες, λεία μυϊκά κύτταρα, κύτταρα Schwann, περιφερικά νεύρα), όπως επίσης και στους νεφρούς, στα κύτταρα Corti, στο γαστρεντερικό σωλήνα, στα τοιχώματα

των αιμοφόρων αγγείων, στο σπλήνα, στα κύτταρα των πρόσθιων κεράτων του νωτιαίου μυελού κ.λπ. (Raben et al., 2008). Σε αυτό το σημείο είναι αναγκαίο να αναφερθεί ότι η σημαντικότερη διαφοροποίηση ανάμεσα στους ασθενείς με την κλασική βρεφική μορφή της νόσου και στους ασθενείς με την καθυστερημένη έναρξη της νόσου είναι ότι οι πρώτοι παρουσιάζουν σημαντική εναπόθεση γλυκογόνου στο μυοκάρδιο όπως επίσης και στα κύτταρα του συστήματος αγωγιμότητας, προκαλώντας τους διαταραχές στο σύστημα αγωγής του μυοκαρδίου, πάχυνση των κοιλιακών τοιχωμάτων (υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια) και διαταραχές στα τοιχώματα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (Brettischneider et al., 2008, Soliman et al., 2008, Laforet et al., 2008). Αυτή η διαφορά που παρατηρείται στους ασθενείς με την κλασική βρεφική μορφή της μεταβολικής νόσου Pompe ίσως οφείλεται στη χαμηλότερη ενζυμική δραστηριότητα, στον μονωτικό ρόλο του γλυκογόνου στο σύστημα αγωγιμότητας καθώς και στην υψηλότερη διαθεσιμότητα του ένζυμου όξινη α- γλυκοσιδάσης που έχουν οι ασθενείς με καθυστερημένη έναρξη της νόσου που τους επιτρέπει τον μεταβολισμό του γλυκογόνου στο μυοκάρδιο, αλλά όχι και στους σκελετικούς μυς (Van der Beek et al., 2008).

Η διαφορετική ανταπόκριση των μυών της καρδιάς και των σκελετικών μυών στην ίδια έλλειψη του ενζύμου μπορεί να οφείλεται στην αφθονία του γλυκογόνου στους σκελετικούς μυς καθώς και στην αποθηκευτική ικανότητα του γλυκογόνου μέσα στους σκελετικούς μύς σε σχέση με τα κύτταρα της καρδιάς. Το φαινόμενο αυτό συμβάλλει στην ανάπτυξη της μυϊκής αδυναμίας τόσο στους ασθενείς με την κλασική βρεφική μορφή της νόσου όσο και στους ασθενείς με καθυστερημένη

έναρξη της νόσου (Fukuda et al., 2006, Van der Beek et al., 2008).

Η νόσος Pompe παρουσιάζει μια ακόμη παθολογική διαταραχή, πέρα από την μετάλλαξη και διαταραχή του ενζύμου όξινη α- γλυκοσιδάση που κωδικοποιείται από το αντίστοιχο γονίδιο. Η διαταραχή της διαδικασίας της αυτοφαγίας, η οποία πραγματοποιείται στα λυσοσώματα και στην οποία αποδίδεται και το φαινόμενο της μυοπάθειας που παρουσιάζουν οι ασθενείς, ίσως αποτελεί μια παθολογική διαταραχή της νόσου (Nishino et al., 2006, Raben et al., 2009).

2.2.1. Γονιδιακή μετάλλαξη της όξινης α- γλυκοσιδάσης (GAA)

Η νόσος Pompe κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο (Kishnani et al., 2006). Κλινικά συμπτώματα εμφανίζουν τα άτομα που φέρουν μεταλλάξεις και στα δύο αλληλόμορφα γονίδια της όξινης α- γλυκοσιδάσης (GAA) (Van der Ploeg και Reuser, 2008). Έρευνες έδειξαν ότι η κλινική πορεία των ασθενών με τη μεταβολική νόσο Pompe εξαρτάται από τη φύση της μετάλλαξης και στα δύο άλλα γονίδια με αποτέλεσμα να παρατηρείται διαφορετικός βαθμός έλλειψης του ενζύμου όξινη α- γλυκοσιδάση που κωδικοποιείται από το αντίστοιχο γονίδιο (Nascimbeni et al., 2008). Έως σήμερα έχουν καταγραφεί πάνω από 349 μεταλλάξεις που αφορούν στην λανθασμένη κωδικοποίηση και αλληλουχία του γονιδίου GAA όπως επίσης και στην διαταραγμένη τριτογενή δομή. Οι 236 μεταλλάξεις είναι υπεύθυνες για την παρουσίαση της μεταβολικής νόσου Pompe (Kroos et al., 2008). Έχουν αναφερθεί επίσης και μεταλλάξεις σε τμήματα του DNA που δεν κωδικοποιούν τις αντίστοιχες πρωτεΐνες και όμως οι μεταλλάξεις τους έχουν σημαντική συσχέτιση με το φαινότυπο και το ρυθμό

εξέλιξης της νόσου. Μια πιθανή αιτία για το φαινόμενο αυτό ίσως είναι η μερική ή πλήρης έλλειψη της ώριμης μορφής του ενζύμου όξινη α- γλυκοσιδάση η οποία δημιουργεί τη μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου (Nascimbeni et al., 2008). Επίσης, ένας δεύτερος παράγοντας που επηρεάζει την μετάλλαξη του γονιδίου GAA είναι η μετα-μεταφραστική του επεξεργασία, καθώς και η μεταφορά του ενζύμου στον ενδοκυττάριο χώρο (Katzin και Amato, 2008). Σε μια μελέτη παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με τη μεταβολική νόσο Pompe παρουσιάζουν διαταραχές στη GAA με την πλειοψηφία αυτών να έχουν αυξημένα επίπεδα ανενεργής ή μερικής ή ολικής έλλειψης της ώριμης μορφής της GAA (Sugawara et al., 2009). Όπως έχουμε αναφέρει η ενεργότητα της GAA στα βρέφη με την κλασική μορφή της νόσου, δεν ξεπερνά το 1% της φυσιολογικής, ενώ αντίστοιχα στους ασθενείς με καθυστερημένη έναρξη της νόσου η ενεργότητα του ενζύμου δεν ξεπερνά το 30% της φυσιολογικής. Ο εντοπισμός των μεταλλάξεων στο γονίδιο GAA έχει συσχετισθεί με το βαθμό δραστηριότητας του, ενώ η δραστηριότητα του ενζύμου δεν συσχετίζεται πάντα με το βαθμό και τη σοβαρότητα της νόσου (Van der Ploeg και Reuser, 2008). Η πιο κοινή μετάλλαξη σε ασθενείς με καθυστερημένη έναρξη της νόσου Pompe είναι η c.-32-13T>G (IVS1-13T>G) (McCready et al., 2007). Ωστόσο, η ίδια μετάλλαξη έχει παρατηρηθεί και σε βρέφη με την κλασική μορφή της νόσου. Παρόλο που η πλειοψηφία των ασθενών έχουν την ίδια γονιδιακή μετάλλαξη η κλινική τους εικόνα και ο ρυθμός εξέλιξης της νόσου διαφέρει σημαντικά από ασθενή σε ασθενή. Επομένως, πέρα από τον γονότυπο ίσως συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες στην κλινική εικόνα και στον ρυθμό εξέλιξης της νόσου (Slonim et al., 2006, Nascimbeni et al., 2008). Το επίπεδο φυσικής κατάστασης του ασθενή, ο τρόπος ζωής, η διατροφή και η φυσική

δραστηριότητα ίσως εμπλέκονται στους πιθανούς παράγοντες που διαφοροποιούν την κάθε κλινική περίπτωση.

2.2.2 Μοριακά χαρακτηριστικά της GAA

Το γονίδιο GAA εντοπίζεται στο 17q25.2-q25.3 χρωμόσωμα. Αποτελείται από 20 εξόνια από τα οποία, τα 19 συμμετέχουν στην κωδικοποίηση της GAA (Nascimbeni et al., 2008). Κατά τη μεταφραστική διαδικασία του mRNA στα ριβοσώματα, συντίθεται μια πρόδρομη μορφή του ενζύμου η οποία καταλήγει στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Εν συνεχεία αυτή η πρόδρομη μορφή του ενζύμου υφίσταται γλυκοζυλιώσεις και φωσφορυλιώσεις με την παράλληλη προσθήκη μιας ομάδας φωσφορικής μανόζης. Η ομάδα αυτή οδηγεί το ένζυμο στην σύνδεση του με τον υποδοχέα M6PR που το μεταφέρει στο σύστημα Golgi. Το ένζυμο εκεί ακολουθεί και άλλη επεξεργασία μέχρι την μεταφορά του στη συσκευή Golgi όπου εκεί τα μεμβρανοπερίκλειστα κυστίδια μεταφέρουν το ένζυμο στα λυσοσώματα. Στα λυσοσώματα, το ένζυμο αποσυνδέεται από τον υποδοχέα M6PR και αποκτά την φυσιολογική του μορφή (Sands et al., 2006, Nascimbeni et al., 2008).

2.2.3. Λυσοσωμική διαταραχή

Τα λυσοσώματα είναι σφαιρικά κυτταρικά οργανίδια τα οποία ανακάλυψε ο Βέλγος βιοχημικός Christian de Duve το 1949. Στα περισσότερα κύτταρα υπάρχουν κατά μέσο όρο μερικές εκατοντάδες λυσοσώματα. Το μέγεθος των λυσοσωμάτων κυμαίνεται από 25nm έως και 1μm σε διάμετρο και περιβάλλονται από μια απλή λιπιδική διπλοστιβάδα. Στο εσωτερικό των λυσοσωμάτων το περιβάλλον είναι όξινο (pH 4,5-5,0), καθιστώντας με αυτό τον τρόπο βέλτιστη τη λειτουργία των υδρολυτικών ενζύμων (π.χ. α- γλυκοσιδάση). Η κύρια λειτουργία των λυσοσωμάτων είναι η διάσπαση και

αποικοδόμηση βακτηριδίων, νεκρών κυττάρων που ενσωματώθηκαν στο κύτταρο καθώς και οργανιδίων του ίδιου του κυττάρου που έχουν ολοκληρώσει το φυσιολογικό τους κύκλο. Με αυτή τους την ιδιότητα τα λυσοσώματα έχουν χαρακτηριστεί ως ο «στόμαχος» του κυττάρου καθώς εκτελούν πέψη, διάσπαση ουσιαστικά των διαφόρων βιομορίων. Η διαδικασία της αποδόμησης και διάσπασης των βιομορίων στα λυσοσώματα γίνεται με τρεις διαφορετικούς τρόπους: πρώτον τρόπο αποτελεί η οδός της φαγοκυττάρωσης που συνεπάγεται την απομάκρυνση μεγάλων σωματιδίων μέσω κυτταρικών εγκολπώσεων, ο δεύτερος τρόπος περιλαμβάνει την οδό της ενδοκυττάρωσης που συνεπάγεται τη δέσμευση και περίκλειση ενός μικρού όγκου εξωκυττάριου υγρού σχηματίζοντας ενδοκυτταρικό κυστίδιο και τρίτο και τελευταίο τρόπο διάσπασης των βιομορίων αποτελεί η οδός της αυτοφαγίας που συνεπάγεται την απομάκρυνση περιττών τμημάτων του ίδιου του κυττάρου καθώς και άχρηστων πρωτεϊνών και κυτταρικών οργανιδίων μέσω κυτταρικών εγκολπώσεων που προέρχονται από το ενδοπλασματικό δίκτυο δημιουργώντας αυτοφαγοσωμάτιο. Η οδός της αυτοφαγίας έχει τρεις μορφές: Η πρώτη μορφή είναι η μακροαυτοφαγία που οδηγεί σε καταστροφή και αποδόμηση ενδοκυττάριων οργανιδίων, η δεύτερη μορφή αποτελεί την μικροαυτοφαγία που οδηγεί στην αποδόμηση μακρομορίων όπως το γλυκογόνο και τέλος η τρίτη μορφή που περιλαμβάνει την διαμεσολαβούμενη αυτοφαγία η οποία οδηγεί σε απομάκρυνση και αποδόμηση των βιομορίων με τη βοήθεια ειδικών συνοδών-πρωτεϊνών (Μαργαρίτης 2004).

Η διαδικασία της αυτοφαγίας παραμένει ένα ανεξιχνίαστο ερωτηματικό καθώς οι φυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν και ρυθμίζουν αυτό το φαινόμενο παραμένουν άγνωστοι (Melicdan et al.,

2008). Η αυτοφαγία αποτελεί ένα σημαντικό μηχανισμό ρύθμισης του μεταβολισμού του κυττάρου εξασφαλίζοντας του με αυτόν τον τρόπο τα βασικά θρεπτικά συστατικά που θα το οδηγήσουν στην κυτταρική επιβίωση (Raben et al., 2007). Σε μελέτη των Malicdan et al. (2008) παρατηρήθηκε ότι η διαδικασία της αυτοφαγίας είναι εντονότερη τόσο στα νευρικά κύτταρα όσο και στους σκελετικούς μυς. Τα αυξημένα επίπεδα κυτταροπλασματικού γλυκογόνου έχουν ως αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη λυσοσωμική μεταφορά και αποδόμηση του γλυκογόνου μέσω της διαδικασίας της αυτοφαγίας. Αντίθετα, στην μεταβολική νόσο Pompe παρατηρούμε αλλοιώσεις και διαταραχές στο μηχανισμό της αυτοφαγίας με αποτέλεσμα το αυτοφαγικό υλικό να συσσωρεύεται ανεξέλεγκτα εντός των σκελετικών μυών με τη μορφή κυστιδίων (κενοτόπια) ή χυμοτοπίων που μπορεί να εμφανίζονται είτε μεμονωμένα ή σε γραμμικές συστοιχίες κατά μήκος των μυϊκών ινών (Fukuda et al., 2006, Shea και Raben et al., 2009). Εξαιτίας αυτού του φαινομένου η νόσος Pompe αλλά και άλλες νευρομυϊκές παθήσεις έχουν χαρακτηριστεί ως αυτοφαγικές κενотоπιώδεις μυοπάθειες (Nishino et al., 2006).

Με την επιδείνωση και εξέλιξη της νόσου, τα λυσοσώματα επεκτείνονται και συγχωνεύονται, σχηματίζοντας μεγάλες δομές που παρεμβαίνουν στην σωστή αρχιτεκτονική δομή των μυϊκών ινών (Fukuda et al., 2006). Παράλληλα, υπάρχει η ανάπτυξη και δημιουργία λιποφουσκίνης, κυτταρικών υπολειμμάτων καθώς επίσης και η απελευθέρωση διάσπαρτου κυτταροπλασματικού γλυκογόνου (Engel et al., 1970, Heseelink et al., 2005, Fukuda et al., 2006). Το επίπεδο της αυτοφαγικής δραστηριότητας είναι αυτό που καθορίζει το βαθμό και το ρυθμό εξέλιξης των πιο πάνω φαινομένων. Ειδικά στη νόσο Pompe τα επίπεδα

αυτοφαγικής δραστηριότητας ποικίλουν ανάλογα με τα όργανα που έχουν προσβληθεί, τη χρονολογική ηλικία του ασθενή αλλά και το ρυθμό εξέλιξης της νόσου (Raben et al., 2008). Η εναπόθεση αυτοφαγικού υλικού και γλυκογόνου είναι σε χαμηλότερα επίπεδα σε ασθενείς με ηπιότερα συμπτώματα, αλλά ακόμη και μεταξύ των μυϊκών ομάδων του ίδιου ασθενή έχει παρατηρηθεί διαφορετική συσσώρευση αυτοφαγικού υλικού και γλυκογόνου (Raben et al., 2009). Οι Fukuda et al. (2006), μετά από εκτενείς έρευνες σε πειραματόζωα αλλά και σε ανθρώπους κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κύρια αιτία αποδιοργάνωσης του μηχανισμού της μυϊκής συστολής είναι η συσσώρευση αυτοφαγικού υλικού (αυτοφαγοσωμάτων) και όχι η εναπόθεση ή συσσώρευση λυσοσωμικού γλυκογόνου. Σε φωτογραφική απεικόνιση των μυϊκών ινών μπορούμε να διακρίνουμε τη συσσώρευση του αυτοφαγικού υλικού με την μορφή «μαύρης τρύπας» όπως αποκαλείται (Fukuda et al., 2006). Η γραμμική διάταξη των μυϊκών ινών αποδιοργανώνεται στις περιοχές της αυτοφαγικής διαταραχής ενώ η δομή και διάταξη του σαρκομερίου δεν μεταβάλλεται στις περιοχές που δεν υπάρχει αυτοφαγική διαταραχή παρά τη συσσώρευση λυσοσωμικού γλυκογόνου (Fukuda et al., 2006). Έχει παρατηρηθεί ότι στα τελικά στάδια της νόσου τα κυτταρικά υπολείμματα δημιουργούν μια περιοχή άμορφου υλικού, η οποία είναι εντονότερη στις μυϊκές ίνες ταχείας συστολής, τύπου II. Το συσσωρευμένο αυτοφαγικό υλικό μπορεί κάλλιστα να αλλοιώσει τη φυσιολογική διεργασία της ενδοκυττάρωσης κυρίως στις μυϊκές ίνες τύπου II όπου η εναπόθεση αυτοφαγικού υλικού είναι εντονότερη (Fukuda et al., 2006, Drost et al., 2008). Αυτό το φαινόμενο ίσως μειώνει την αποτελεσματικότητα της ενζυμικής θεραπείας στις μυϊκές ίνες τύπου II αφού η

rhGAA εισάγεται στο εσωτερικό του κυττάρου με την διεργασία της ενδοκυττάρωσης (Drost et al., 2008). Η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης έχει ως στόχο να διασπάσει το συσσωρευμένο γλυκογόνο μέσω της διαδικασίας της ενδοκυττάρωσης, ενώ αντίθετα η διάσπαση και απομάκρυνση του αυτοφαγικού υλικού δεν είναι εφικτή (Fukuda et al., 2006). Σημαντική είναι η διατύπωση της υπόθεσης των Raben et al. (2007), οι οποίοι ανέφεραν ότι πιθανή αιτία της αυτοφαγίας αποτελούν τα ελαττωματικά και παραμορφωμένα λυσοσώματα.

Μια άλλη σημαντική μορφολογική διαταραχή που έχει εντοπισθεί στους ασθενείς με νόσο Pompe είναι οι αλλοιώσεις στη συσκευή Golgi. Αναλύοντας μυϊκές ίνες και ινοβλάστες διαπιστώθηκε αύξηση του μεγέθους της συσκευής Golgi. Μια πιθανή αιτία για το φαινόμενο αυτό ίσως είναι η αυξημένη συσσώρευση αυτοφαγικού υλικού η οποία εμποδίζει τη μεταφορά των πρωτεϊνών από τη συσκευή Golgi προς τα λυσοσώματα για να διασπαστούν. Το φαινόμενο αυτό προκαλεί κατακράτηση των πρωτεϊνών στη συσκευή του Golgi με αποτέλεσμα να αυξάνεται και να αλλοιώνεται το μέγεθος του (Cardone et al., 2008 και Nascimbeni et al., 2008).

Επίσης ένας τελευταίος μηχανισμός που εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της μεταβολικής νόσου Pompe είναι η μειωμένη διαθεσιμότητα και κατανομή του υποδοχέα μανόζης (CI-MPR ή M6PR όπως εναλλακτικά ονομάζεται). Ο υποδοχέας αυτός έχει ως κύρια λειτουργία τη μεταφορά του ενζύμου α- γλυκοσιδάση από το σύστημα Golgi στα λυσοσώματα. Στους ασθενείς με νόσο Pompe παρατηρείται μειωμένη διαθεσιμότητα και υπολειμματική δράση του συγκεκριμένου υποδοχέα στην κυτταρική μεμβράνη. Σε ασθενείς με βαριά μορφή της νόσου έχει παρατηρηθεί

ότι η μειωμένη διαθεσιμότητα του υποδοχέα επηρεάζει την θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης (Cardone et al., 2008).

Εν κατακλείδι, φαίνεται ότι η νόσος Pompe συνδέεται με μια πλειάδα πιθανών παθολογικών διαταραχών. Τα επιστημονικά δεδομένα μέχρι σήμερα δείχνουν ότι η λειτουργική ανεπάρκεια της διαδικασίας της αυτοφαγίας με την επακόλουθη συσσώρευση αυτοφαγικού υλικού αποτελεί ίσως την κύρια αιτία μυοπάθειας και μυϊκής δυσλειτουργίας στους ασθενείς (Fukuda et al., 2006). Η εναπόθεση λυσοσωμικού γλυκογόνου εξαιτίας της ανεπάρκειας του ενζύμου όξινη α- γλυκοσιδάση, οι διαταραχές στο μέγεθος των συσκευών Golgi καθώς και η υπολειμματική διαθεσιμότητα των υποδοχέων CI-MPR ή M6PR στην κυτταρική μεμβράνη αποτελούν πιθανούς παθολογικούς μηχανισμούς της νόσου. Οι μηχανισμοί με τους οποίους αυτοί οι παθολογικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν μεταξύ τους φαίνεται ότι καθορίζουν τη μεγάλη φαινοτυπική ποικιλομορφία της νόσου.

2.3 Διάγνωση της νόσου Pompe

Η διάγνωση της νόσου Pompe αποτελεί μια δύσκολη διαδικασία καθώς τα κλινικά συμπτώματα του ασθενή είναι όμοια και με άλλου είδους ασθένειες. Έχει παρατηρηθεί ότι ο μέσος χρόνος διάγνωσης της καθυστερημένης ενήλικης μορφής της νόσου κυμαίνεται στα δέκα χρόνια, ενώ αντίστοιχα η καθυστερημένη έναρξη της νόσου Pompe σε νεαρές ηλικίες έχει μέσο χρόνο διάγνωσης τα επτά χρόνια (Katzin και Amato., 2008). Παρόλα αυτά, η έγκαιρη και σωστή διάγνωση της νόσου είναι απαραίτητη για την ένταξή του ασθενή σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης έτσι ώστε να αποφευχθούν οι αναστρέψιμες βλάβες των ιστών (Winchester et al., 2008). Για την διάγνωση της νόσου Pompe ο ασθενής

υπόκειται αρχικά σε εξέταση ενζυμικής δραστηριότητας του ενζύμου GAA. Η ενεργότητα του ενζύμου στα βρέφη με την κλασική μορφή της νόσου δεν ξεπερνά το 1% του φυσιολογικού και στους ενήλικες με όψιμη έναρξη της νόσου Pompe η δραστηριότητα του ενζύμου δεν ξεπερνά το 30% των υγιών ατόμων (Van der Ploeg και Reuser., 2008). Η μέτρηση της ενζυμικής δραστηριότητας της GAA γίνεται σε καλλιέργεια ινοβλαστών ή σε δείγμα αίματος. Η διαδικασία της μέτρησης είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθεί σε όξινο pH (pH 3,7-4,5) όπου η GAA έχει την βέλτιστη δραστηριότητά της. Τα υποστρώματα που χρησιμοποιούνται για την διεξαγωγή της μέτρησης της ενεργότητας του ενζύμου είναι είτε το γλυκογόνο που είναι το φυσικό υπόστρωμα της GAA, είτε η μαλτόζη (Kishnani et al., 2006). Η μυϊκή βιοψία μπορεί να συμβάλει παράλληλα στην ιστολογική επιβεβαίωση της μεταβολικής νόσου Pompe (Ing et al., 2004, Kishnani et al., 2006, Winchester et al., 2008).

Η μέτρηση της ενζυμικής ενεργότητας της GAA μέσω της διαδικασίας καλλιέργειας ινοβλαστών είναι ιδιαίτερα αξιόπιστη και έγκυρη μέθοδος. Οι ινοβλάστες περιέχουν την υψηλότερη συγκέντρωση GAA σε σχέση με άλλα κύτταρα. Ωστόσο, ο κατάλληλος εξοπλισμός που απαιτείται για την διεξαγωγή της μέτρησης, όπως και η χρονική περίοδος που απαιτείται για να αναπτυχθούν οι κυτταροκαλλιέργειες καθιστά τη διαδικασία αυτή χρονοβόρα με αποτέλεσμα να καθυστερεί η διάγνωση (Kishnani et al., 2006, Winchester et al., 2008).

Τέλος, η μέτρηση της ενζυμικής ενεργότητας της GAA μπορεί να πραγματοποιηθεί στο αίμα. Μέσω αυτής της διαδικασίας διεξάγεται είτε μέτρηση των λευκοκυττάρων που περιέχουν το ένζυμο α- γλυκοσιδάση ή το ένζυμο γλυκοαμυλάση που έχει την ίδια δράση με

το πρώτο. Επίσης, με την ίδια διαδικασία μπορεί να γίνει μέτρηση και διαχωρισμός των λεμφοκυττάρων από τα ουδετερόφιλα για να καθοριστεί πάλι η ενεργότητα του ενζύμου και τέλος με χρήση αποξηραμένης σταγόνας αίματος σε διηθητικό χαρτί και με την βοήθεια της ακαρβόζης για την αναστολή του ισοενζύμου μπορεί να διεξαχθεί η μέτρηση ενεργότητάς του ενζύμου. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται για την διάγνωση της βρεφικής κλασικής μορφής της νόσου Pompe, όμως έχει διαπιστωθεί ότι είναι αρκετά αξιόπιστη και για την διάγνωση των ασθενών με καθυστερημένη έναρξη της νόσου (Jack et al., 2006, Kemper et al., 2007, Kallwass et al., 2007).

Επικουρικά, για την επιβεβαίωση της διάγνωσης οι ασθενείς καλό είναι να υποβληθούν και σε μια σειρά άλλων βοηθητικών εξετάσεων. Η εξέταση της κρεατινικής κινάσης (CPK), των τρανσαμινάσεων (SGOT, SGPT), της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH), λόγω διαταραχής και βλάβης των μυϊκών κυττάρων, του μυοκαρδίου αλλά και των ηπατικών κυττάρων είναι απαραίτητες για την καταγραφή του ιστορικού του ασθενή. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η τιμή της κρεατινικής κινάσης αλλά και των άλλων τιμών μπορεί να βρίσκεται εντός των φυσιολογικών ορίων καθώς ένα ποσοστό των ασθενών δεν παρουσιάζει ακραίες τιμές. Ωστόσο, η αύξηση αυτών των παραμέτρων μπορεί να ανέλθει έως και δεκαπέντε φορές πάνω από το φυσιολογικό (Kishnani et al., 2006). Η επικρατέστερη όμως εξέταση για την επιβεβαίωση της μεταβολικής νόσου Pompe είναι η ανάλυση του DNA η οποία εντοπίζει τον τύπο της γονιδιακής μετάλλαξης. Η ταυτοποίηση των μεταλλάξεων είναι σημαντική τόσο για τον ίδιο τον ασθενή όσο και για τα μέλη της οικογένειάς του. Με τη μέθοδο του DNA η νόσος επιβεβαιώνεται και ο ασθενής είναι σε θέση να περάσει στο

επόμενο βήμα που είναι η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης (Winchester et al., 2008, Smith et al., 2008).

2.4 Θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης

Από το 2006 έχει εγκριθεί από τους EMA (European Medicines Agency) και FDA (Food and Drug Administration) η κυκλοφορία της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης α-γλυκοσιδάσης (αlglucosidase alfa) της εταιρείας Myozyme® GenzymeCorp., Framingham, MA. Η έγκριση της ανασυνδυασμένης α-γλυκοσιδάσης επιτεύχθηκε τόσο στην Αμερική όσο και στην Ευρώπη με αποτέλεσμα η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης να έχει μια ευρεία εφαρμογή σε ασθενείς με τη μεταβολική νόσο Pompe (Merk et al., 2009, Nicolino et al., 2009). Η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη GAA (rhGAA) παράγεται από τροποποιημένα γενετικά κύτταρα ωοθηκών κινεζικών χάμστερ (CHO-GAA) και είναι αντίστοιχη της πρόδρομης μορφής της. Με την βοήθεια της φωσφορικής μανόζης, η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη GAA συνδέεται με τον υποδοχέα M6PR ο οποίος την μεταφέρει στο οργανίδιο του Golgi, το οποίο βρίσκεται στην κυτταρική επιφάνεια και τέλος με την διαδικασία της ενδοκυττάρωσης εισχωρεί στα λυσοσώματα (Schoser et al., 2007).

Οι ασθενείς που ακολουθούν τη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης υποβάλλονται σε ενδοφλέβια έγχυση του φαρμάκου διάρκειας 4-5 ωρών κάθε δεκαπέντε ημέρες. Η δοσολογία της έγχυσης ανέρχεται στα $20-40\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ και σε περιπτώσεις που η αρχική δόση δεν επαρκεί για την αποκατάσταση της δραστηριότητας του ενζύμου στους σκελετικούς μυς η δοσολογία αυξάνεται στα $40\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ (Kishnani et al., 2006, Schoser et al., 2008, Katzin και Amato, 2008). Τα μέχρι τώρα δεδομένα από τη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης είναι

ενθαρρυντικά αφού σε πολλές περιπτώσεις έχει ανασταλεί η ταχεία εξέλιξη της νόσου (Bembi et al., 2008). Σημαντική είναι η βελτίωση του ποσοστού θνησιμότητας καθώς καταγράφηκε μείωση μέχρι και 79% όπως επίσης και παράλληλη μείωση του ποσοστού υποβοηθούμενης αναπνοής κατά 58% (Schoser et al., 2008). Αν και υπάρχουν διφορούμενες απόψεις όσον αφορά στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας, μελέτες έχουν αναφέρει βελτίωση των ασθενών που χρειαζόνταν υποβοηθούμενη αναπνοή, ενώ αντίθετα μια μελέτη κατέγραψε αρνητική εξέλιξη του ασθενή, καθώς ο ίδιος ο ασθενής ξεκίνησε την μηχανική υποστήριξη μετά την είσοδο του στην θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης (Burrow et al., 2007). Με την ένταξη των ασθενών στην θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης στόχος είναι να ανασταλεί η φθίνουσα πορεία των κινητικών και αναπνευστικών λειτουργιών (Van Capelle et al., 2008, Platt και Lachmann, 2009). Όλες οι μελέτες έχουν δείξει ότι η αρχική κατάσταση του ασθενή πριν την ένταξη του στη θεραπεία αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα πρόγνωσης. Σε ενήλικες ασθενείς με καθυστερημένη έναρξη της νόσου έχει καταγραφεί σημαντική βελτίωση στην κινητική τους ικανότητα καθώς η έγκαιρη ένταξη τους στην θεραπεία τους απάλλαξε από τα αναπηρικά αμαξίδια και απόκτησαν την ικανότητα για ελεύθερη βάδιση (Burrow et al., 2007). Επίσης, η αναπνευστική λειτουργία έχει φανεί ότι επηρεάζεται θετικά από τη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης. Ασθενείς με διαταραχές στην αναπνευστική λειτουργία παρουσίασαν βελτίωση στη ζωτική χωρητικότητα (VC) σε όρθια θέση καθώς και στη δοκιμασία εξάλεπτης βάδισης μετά από 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής (Case et al., 2008). Θετικά αποτελέσματα στην αναπνευστική λειτουργία κατέγραψε ακόμη μια μελέτη στην οποία 8 ασθενείς εξαρτώμενοι από αναπνευστική

υποστήριξη, μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας μείωσαν σημαντικά το χρόνο της υποβοηθούμενης αναπνοής και ανέκτησαν κάποιες κινητικές ικανότητες όπως το βάδισμα (Orlikowski et al., 2011). Στην Ελλάδα οι πρώτοι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία ενζυμική υποκατάστασης ήταν τέσσερις γυναίκες και ένας άνδρας. Τα αποτελέσματα από την θεραπεία ήταν θετικά καθώς μετά από έξι μήνες θεραπείας οι τέσσερις από τους πέντε ασθενείς είχαν αξιοσημείωτη βελτίωση τόσο στην αναπνευστική λειτουργία όσο επίσης και στο αίσθημα κόπωσης. Αρνητικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν μόνο σε μια γυναίκα ασθενή η οποία μετά την ένταξη της στη θεραπεία αύξησε το χρόνο αναπνευστικής υποστήριξης και δεν βελτίωσε ούτε την κινητική της κατάσταση αλλά ούτε και το αίσθημα κόπωσης (Papadimas et al., 2010).

Η βελτίωση στην καρδιαγγειακή λειτουργία σε ασθενείς με καθυστερημένη έναρξη της νόσου Pompe είναι λιγότερο εμφανής ίσως γιατί το καρδιαγγειακό προσβάλλεται σε μικρότερο βαθμό. Ωστόσο, σε βρέφη με την κλασική μορφή της νόσου έχει παρατηρηθεί ότι η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης μπορεί να βελτιώσει την υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια που αναπτύσσουν. Η βελτίωση αυτή προέρχεται από την υποστροφή της υπερτροφίας των κοιλιακών τοιχωμάτων και της συστολικής λειτουργίας της καρδιάς. Η θετική έκβαση της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης στους ασθενείς με τη βρεφική κλασική μορφή της νόσου σχετίζεται με το χρόνο επιβίωσής τους. Έχει καταγραφεί ότι ο χρόνος επιβίωσης των ασθενών αυτών σε μερικές περιπτώσεις έχει παραταθεί για επτά χρόνια (αν υπολογίσουμε ότι ο μέσος χρόνος ζωής των βρεφών είναι 7-8 μήνες, Pereira et al., 2008, Jami et al., 2008, Nicolino et al., 2009).

Σημαντικά επίσης ήταν τα ευρήματα των Thurberg και συνεργατών (2006), οι οποίοι παρατήρησαν ότι η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης είναι περισσότερο αποδοτική στις μυϊκές ίνες τύπου I. Ασθενείς με μεγαλύτερη αναλογία μυϊκών ινών τύπου I είχαν μικρότερη ιστολογική βλάβη στους μυς τους και μεγαλύτερο ποσοστό μείωσης του γλυκογόνου σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι είχαν φτωχότερη κατανομή στον συγκεκριμένο τύπο μυϊκών ινών.

Ο κάθε ασθενής δεν ανταποκρίνεται με τον ίδιο τρόπο στη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης. Πέρα από το ρυθμό εξέλιξης της νόσου και την κλινική κατάσταση του ασθενή, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που μπορεί να αποτρέψουν ή να μειώσουν τις θετικές επιδράσεις της θεραπείας. Η παρουσία εξανθημάτων, πυρετού καθώς και η μείωση του κορεσμού του οξυγόνου είναι συμπτώματα που συχνά παρουσιάζονται στους ασθενείς με αποτέλεσμα η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης να διακόπτεται (Katzin και Amato, 2008). Ένα όμως από τα μεγαλύτερα προβλήματα που πρέπει να αντιμετωπιστούν είναι η παρουσία αντισωμάτων που αναπτύσσουν οι ασθενείς έναντι της ανασυνδυασμένης α-γλυκοσιδάσης (rhGAA). Οι ασθενείς με πλήρη έλλειψη της GAA αναπτύσσουν ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό αντισωμάτων (anti-hGAA) με αποτέλεσμα να έχουν φτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία (Burrow et al., 2007, Schoser et al., 2008). Η δια βίου θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης των ασθενών φαίνεται ότι τους παρέχει την δυνατότητα για μια καλύτερη ποιότητα ζωής. Βέβαια το μεγάλο κόστος της θεραπείας είναι ένα θέμα το οποίο θα πρέπει να προβληματίσει τους ιθύνοντες για τη δημιουργία νέων και οικονομικότερων εναλλακτικών θεραπευτικών προσεγγίσεων.

2.5 Άσκηση σε ασθενείς με όψιμη έναρξη την νόσου Pompe

Τα τελευταία χρόνια, η σωματική άσκηση θεωρείται μια νέα επικουρική θεραπευτική προσέγγιση για τους ασθενείς με όψιμη έναρξη της νόσου Pompe. Αν και δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες άσκησης σε ασθενείς με νόσο Pompe, εντούτοις τα περισσότερα άρθρα κάνουν αναφορά για τις θετικές επιδράσεις που ίσως θα έχει η άσκηση στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Η πρώτη μελέτη που προσέγγισε το κομμάτι της άσκησης ήταν των Slonim και συνεργατών (2007). Σε αυτή τη μελέτη, δεκατέσσερις ασθενείς υποβλήθηκαν σε υπομέγιστη αερόβια άσκηση στο 60-65% της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου σε ένα διάστημα δύο με δέκα χρόνια. Οι θετικές επιδράσεις της άσκησης ήταν εμφανείς τόσο στην αναπνευστική λειτουργία καθώς αυξήθηκε η ζωτική χωρητικότητα (VC) όσο και στη μυϊκή λειτουργία όπως αξιολογήθηκε από την τροποποιημένη κλίμακα μυϊκής λειτουργίας του Walton (ερωτηματολόγιο). Ωστόσο, η έρευνα αυτή είχε μεθοδολογικά μειονεκτήματα καθώς η παρακολούθηση των ασθενών γινόταν τηλεφωνικά και το πρωτόκολλο άσκησης δεν διεξαγόταν υπό την επίβλεψη γυμναστή. Σε αυτά τα μεθοδολογικά μειονεκτήματα προσπάθησε να απαντήσει μια πρόσφατη μελέτη στην οποία πέντε ασθενείς υποβλήθηκαν σε ένα πρωτόκολλο άσκησης υπό την επίβλεψη γυμναστή (Terzis et al. 2011). Για 20 εβδομάδες οι ασθενείς ακολουθούσαν συστηματικό πρωτόκολλο άσκησης το οποίο είχε συχνότητα τρεις φορές την εβδομάδα και η άσκηση διεξαγόταν στο σπίτι. Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα που είχε το συγκεκριμένο πρωτόκολλο άσκησης αφορούσε στην πληρότητα των ασκήσεων που συμπεριλάμβανε, καθώς περιείχε αερόβιες ασκήσεις και ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης. Οι ασθενείς εκτελούσαν αρχικά το αερόβιο μέρος της

άσκησης σε καθιστό ποδήλατο και στη συνέχεια εκτελούσαν το πρόγραμμα αντιστάσεων το οποίο έδινε έμφαση στις μυϊκές ομάδες που προσβάλλονται από τη νόσο (καμπτήρες ισχίου, καμπτήρες και εκτείνοντες του γόνατος, απαγωγοί και προσαγωγοί μύες του ισχίου, λαγονοψοΐτης, εκτείνοντες και σταθεροποιητικοί μύες της σπονδυλικής στήλης, σταθεροποιητικοί μύες της ωμοπλάτης, μύες της ωμικής ζώνης). Μετά από 20 εβδομάδες οι ασθενείς αξιολογήθηκαν στην εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης, σε δυναμομέτρηση των κύριων μυϊκών ομάδων που προσβάλλονται από τη νόσο και τέλος αξιολογήθηκε η σωματική τους σύσταση με τη χρήση της απορροφησιομετρίας διπλής ενέργειας ακτίνων Χ. Τα αποτελέσματα ήταν αρκετά ενθαρρυντικά καθώς όλοι ασθενείς βελτιώθηκαν σημαντικά. Αξιοσημείωτη ήταν η βελτίωση της μυϊκής μάζας των άνω άκρων έναντι της μυϊκής μάζας των κάτω άκρων. Μια πιθανή εξήγηση για το φαινόμενο αυτό ίσως είναι η μεγαλύτερη αδυναμία που παρουσιάζεται στα κάτω άκρα καθώς προσβάλλονται περισσότερο από τη νόσο σε σχέση με τις μυϊκές ομάδες των άνω άκρων. Αυτές οι δύο μελέτες είναι οι πρώτες που κατέγραψαν τις θετικές επιδράσεις της άσκησης σε ασθενείς με τη μεταβολική νόσο Pompe. Ωστόσο, οι γνώσεις μας γύρω από την άσκηση σε αυτή την κατηγορία των ασθενών παραμένει ελλιπής. Τα νέα ερωτήματα που πρέπει να τεθούν για να αξιολογήσουν τις επιδράσεις της άσκησης στους ασθενείς με τη νόσο Pompe ίσως οδηγήσουν σε διαφορετικές προσεγγίσεις και στη δημιουργία ολοκληρωμένων προγραμμάτων άσκησης. Ένα σημαντικό ερώτημα που έχει τεθεί είναι αν η άσκηση υπερτερεί της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης καθώς μερικοί ασθενείς δεν παρουσιάζουν βελτιώσεις στην κλινική τους εικόνα από την χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης α-

γλυκοσιδάσης. Επίσης, η συνδυαστική θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης και άσκησης κατά την διάρκεια της έγχυσης ίσως επιφέρει μεγαλύτερη βελτίωση τόσο στην απορρόφηση του ενζύμου όσο και στην κινητική και αναπνευστική ικανότητα των ασθενών. Η αυξημένη αιματική ροή κατά την διάρκεια της άσκησης ίσως βοηθήσει στην περαιτέρω δέσμευση και μεταφορά του ενζύμου από τους κυτταρικούς υποδοχείς στα λυσοσώματα με αποτέλεσμα την μεγαλύτερη διάσπαση του γλυκογόνου. Όλοι αυτοί οι πιθανοί μηχανισμοί που ίσως βελτιώνονται κατά την άσκηση θα βοηθήσουν στην καλύτερευση της παθοφυσιολογίας της ασθένειας και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Επίσης, οι παρεμβατικές μέθοδοι που ίσως θα πρέπει να δημιουργηθούν για να αξιολογήσουμε τις επιδράσεις της άσκησης κατά την διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης θα δώσουν νέα τροπή και ισχυρότερο κίνητρο στους ασθενείς να ασκούνται.

2.6 Άσκηση και αύξηση της αιματικής ροής στους μυς

Είναι προφανές ότι κατά την άσκηση η αιματική ροή των ενεργών μυϊκών ομάδων μεταβάλλεται ως συνέπεια της έντασης, της διάρκειας, του είδους της μυϊκής συστολής καθώς και του τύπου των μυϊκών ινών που ενεργοποιούνται. Σε κατάσταση ηρεμίας η καρδιά διοχετεύει 5 λίτρα αίματος το λεπτό από τα οποία το 20% μεταφέρεται στους μυς, ενώ αντίθετα κατά την άσκηση το ποσοστό αυξάνεται γύρω στο 50% με 90% ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της άσκησης (Rowell et al., 1994, Subah, sport physiology, chapter 48). Η αύξηση αυτή της αιματικής ροής κατά της διάρκεια της προπονητικής παρέμβασης (άσκησης) οφείλεται σε διάφορους παράγοντες όπως η αγγειογένεση των τριχοειδών αγγείων, η αναδιαμόρφωση του αρτηριακού δικτύου

στους σκελετικούς μυς, στην αύξηση της συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας, στην μείωση της περιφερικής αντίστασης που οδηγεί σε αγγειοδιαστολή καθώς και την επιστράτευση των διαφορετικών τύπων μυϊκών ινών (Kayser et al., 1991, Saltin et al., 1998). Το 1979 ο Grill και αργότερα ο Weashe το 1986 με τη χρήση του υπέρηχου Doppler ήταν οι πρώτοι που κατόρθωσαν να αποδείξουν ότι κατά την έναρξη της άσκησης υπάρχει μια πολύ γρήγορη αύξηση της ταχύτητας και της ροής του αίματος στους ενεργούς μυς. Συγκεκριμένα κατά την άσκηση με εκτάσεις των γονάτων στην οποία η επιβάρυνση ήταν πολύ ήπια παρατηρήθηκε ότι ο χρόνος που απαιτείται για την μέγιστη αιμάτωση των μυών είναι λιγότερο από 5s και αυξάνεται έως και < 10s σε υψηλότερες επιβαρύνσεις συμπεριλαμβανομένης και της μέγιστης επιβάρυνσης (Radegran et al., 1997). Αυτό αποδεικνύει ότι η απόλυτη αύξηση της αιμάτωσης των μυών κυμαίνεται από 0,3L min⁻¹ σε κατάσταση ηρεμίας και ανέρχεται στα 10L min⁻¹ κατά την μέγιστη άσκηση (Savard et al., 1987). Έτσι η ταχύτητα και η ροή του αίματος ποικίλουν κατά την ηρεμία και κατά την διάρκεια των μυϊκών συστολών. Βέβαια είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι ανάλογα με την ένταση της άσκησης το επίπεδο αιμάτωσης των μυών σταθεροποιείται μέσα σε 30±90s με μία μικρή αύξηση που μπορεί να παρατηρηθεί σε πολύ έντονες μυϊκές προσπάθειες (Radegran and Saltin, 1987).

Τόσο η ισομετρική άσκηση όσο και η δυναμική άσκηση αυξάνει σημαντικά την αιματική ροή στους μυς ως απάντηση των αυξημένων μεταβολικών απαιτήσεων των μυών. Σε δυναμικές ασκήσεις πολύ υψηλής έντασης έχει παρατηρηθεί ότι η αιματική ροή των μυών ανέρχεται στα 500ml/100g/min, το ποσοστό αυτό μπορεί να μεταβληθεί ανάλογα με το τύπο των μυϊκών ινών (Sabah., sport physiology chapter 48). Η

αιματική ροή στις οξειδωτικές μυϊκές ίνες (βραδιάς συστολής τύπου I) είναι σημαντικά υψηλότερη λόγω του πλούσιου τριχοειδικού δικτύου, των αερόβιων ενζύμων και μιτοχονδρίων που διαθέτουν. Σε αντίθεση οι γλυκολυτικές μυϊκές ίνες (ταχείας συστολής τύπου II) παρουσιάζουν χαμηλότερη αιματική ροή λόγω του μειωμένου τριχοειδικού δικτύου, των αναερόβιων ενζύμων και του μειωμένου αριθμού των μιτοχονδρίων (Pette et al 1990, 1997). Η ήπια έως μέτρια επιβάρυνση σε δυναμικές ασκήσεις προκαλεί μια ενεργό υπεραιμία η οποία διακρίνεται σε δύο φάσεις. Με την έναρξη της μυϊκής συστολής και σε διάστημα 1-2 δευτερολέπτων η αιματική ροή στους ενεργούς μυς αυξάνεται και σταδιακά παρουσιάζει ένα πλατό (μέσα στα πρώτα 5-7 δευτερόλεπτα) το φαινόμενο αυτό έχει χαρακτηριστεί ως πρώτη φάση, με ακόλουθη τη δεύτερη φάση η οποία παρατηρείται μέσα στα πρώτα 15-20 δευτερόλεπτα από την έναρξη της μυϊκής συστολής και έχει χαρακτηριστεί από μια πιο αργή αύξηση της αιματικής ροής η οποία δημιουργεί ένα καινούργιο πλατό (Anrep et al., 1933, Shoemaker et al., 1999). Αντίθετα με τη κλασική διφασική υπεραιμία που έχει αναφερθεί πιο πάνω κάποιες μελέτες κάνουν λόγο και για τριφασική υπεραιμία κατά την διάρκεια δυναμικών ασκήσεων όπου η ένταση υπερβαίνει το 75% της μέγιστης προσπάθειας. Υπό αυτές τις συνθήκες παρατηρείται επίσης μια γρήγορη αύξηση της αιματικής ροής στη πρώτη φάση οποία ακολουθείται από μια βραδύτερη δεύτερη φάση η οποία κορυφώνεται μετά τα 50-60s από την έναρξη της άσκησης και τέλος, παρατηρείται η τρίτη φάση η οποία έχει την πιο αργή συνιστώσα φθάνοντας σε ένα πλατό γύρω στα 150s μετά την έναρξη της άσκησης (Radegran et al., 1998). Είναι προφανές ότι τόσο η ήπια όσο και έντονη άσκηση μπορεί να επιφέρει μεταβολές στην αιματική ροή των μυών το μέγεθος

της οποίας σχετίζεται με το είδος της
μυϊκής συστολής, την ένταση και τη
διάρκεια της μυϊκής προσπάθειας.

III. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 Πειραματικός σχεδιασμός

Στον πειραματικό σχεδιασμό συμμετείχαν πέντε ασθενείς με μεταβολική νόσο Pompe ενήλικης μορφής, οι οποίοι ήταν ήδη ενταγμένοι σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης (Myozyme, Genzyme, USA) για τουλάχιστον 12 μήνες, και ακολουθούσαν, παράλληλα, συστηματικό πρόγραμμα άσκησης με επίβλεψη, τρεις φορές την εβδομάδα. Οι ασθενείς αυτοί βρίσκονταν σε σχετικά σταθερή λειτουργική κατάσταση (βλ. συνέχεια). Παράλληλα, οι ασθενείς εντάχθηκαν και σε πρωτόκολλο άσκησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης, κάθε δύο εβδομάδες. Κάθε εβδομάδα οι ασθενείς έπρεπε να συμπληρώνουν τρεις (3) συνεδρίες άσκησης. Την εβδομάδα που ήταν προγραμματισμένη η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης η τρίτη συνεδρία άσκησης διεξαγόταν στο νοσοκομείο κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης.

Έγχυση + A-E Άσκησεις	Άσκηση κατά την διάρκεια της έγχυσης Έγχυση +A-E Άσκησεις	
	26 Εβδομάδες	
↑T1	↑T2	↑T3

Σχήμα 3.1. Ο πειραματικός σχεδιασμός.

(A-E Ασκήσεις = συστηματική αερόβια προπόνηση και προπόνηση με αντιστάσεις).

Έξι εβδομάδες πριν (T1) καθώς και στην έναρξη της παρεμβατικής περιόδου (T2), διεξήχθησαν οι μετρήσεις της εξάλεπτης δοκιμασίας βάδισης και της μέγιστης ισομετρικής δύναμης. Οι μετρήσεις αυτές επαναλήφθηκαν στο τέλος της παρεμβατικής περιόδου (T3). Η εξέταση της σωματικής σύστασης έγινε στην έναρξη της παρεμβατικής περιόδου και στο τέλος της (T2 και T3). Εξαιτίας της έλλειψης ομάδας ελέγχου, χρησιμοποιήθηκαν οι μετρήσεις στις χρονικές στιγμές T1 και T2 ως μετρήσεις εσωτερικού ελέγχου. Οι πιθανές αλλαγές στις ανεξάρτητες μεταβλητές εξαιτίας της πειραματικής παρέμβασης ελέγχθηκαν μεταξύ των χρονικών σημείων T2 και T3.

3.2 Ασθενείς

Στην πειραματική διαδικασία συμμετείχαν πέντε (5) ασθενείς με μεταβολική νόσο Pompe ενήλικης μορφής, δύο (2) γυναίκες και τρεις (3) άνδρες, οι οποίοι ενημερώθηκαν αναλυτικά για τις πειραματικές διαδικασίες και τους ζητήθηκε να συναινέσουν γραπτώς για τη συμμετοχή τους. Η νόσος έχει διαγνωστεί στους ασθενείς αυτούς βιοχημικά με τη δραστηριότητα του ενζύμου όξινης α-γλυκοσιδάσης σε ινοβλάστες και έχει επιβεβαιωθεί με γενετικό έλεγχο (Πίνακας 3.1). Όλοι οι ασθενείς βρίσκονταν σε πρόγραμμα θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης (Myozyme, Genzyme, USA), ενώ παράλληλα ακολουθούσαν ένα πρόγραμμα συστηματικής σωματικής άσκησης με επίβλεψη τρεις φορές την εβδομάδα (Πίνακας 3.2). Το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την επιτροπή Επιστημονικής Δεοντολογίας του Αιγινήτειου Νοσοκομείου του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Πίνακας 3.1. Χαρακτηριστικά δοκιμαζόμενων - ασθενών.

Ασθενείς	Φύλο	Ηλικία	Σωματικό Μάζα (kg)	Ύψος (cm)	Μετάλλαξη	α-γλυκοσιδάση στους ινοβλάστες (nmol·mg ⁻¹ ·min ⁻¹)
1	Θ	47	49	159	IVS1-13T>G και 2431insC (GAA ex17)	0.08
2	Θ	46	46	158	IVS1-13 T>G και 1293del20 (GAA ex8)	0.16
3	Α	44	90	175	IVS1-13 T>G και 1293del20 (GAA ex8)	0.25
4	Α	36	81	183	IVS1-13T>G και 1943G>A (GAA ex14)	0.24
5	Α	42	74	175	IVS1-13 T>G και c.2066-2070dup.	0.26

3.3. Θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης

Κάθε δύο εβδομάδες οι ασθενείς προσέρχονταν στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για να υποβληθούν σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης. Οι ασθενείς λάμβαναν το ένζυμο α-γλυκοσιδάση (Myozyme) ενδοφλεβίως σε δόσεις των 20mg·kg⁻¹·h⁻¹. Το ένζυμο α-γλυκοσιδάση (Myozyme) αραιώνεται σε 0,9% χλωριούχο νάτριο και στη συνέχεια χορηγείται στους ασθενείς. Ο ρυθμός χορήγησής του ενζύμου είναι αρχικά 1mg·kg⁻¹·h⁻¹ και στην συνέχεια αυξάνεται στα 2mg·kg⁻¹·h⁻¹ κάθε 30 λεπτά μέχρι να φθάσει ένα μέγιστο ρυθμό χορήγησης στα 7 mg·kg⁻¹·h⁻¹. Ο συνολικός χρόνος της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης ανέρχεται στις 4-5 ώρες για κάθε ασθενή σε κάθε επίσκεψη.

3.4. Πρόγραμμα άσκησης το οποίο εφαρμόζεται

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στην πειραματική διαδικασία εξακολουθούσαν να παρακολουθούν το εβδομαδιαίο πρόγραμμα άσκησης (με επίβλεψη) με συχνότητα τρεις φορές την εβδομάδα (Πίνακας 3.2, Terzis et al. 2011). Το πρωτόκολλο άσκησης ξεκινά με 30λεπτή ποδηλάτηση σε στατικό καθιστό ποδήλατο με επιβάρυνση η οποία καθορίζεται με βάση την καρδιακή συχνότητα (65-75% της μέγιστης ΚΣ) και το αίσθημα κόπωσης κάθε ασθενή. Ακολούθως, πραγματοποιούνται παθητικές διατάσεις για τις κύριες μυϊκές ομάδες (πρόσθιοι μηριαίοι, οπίσθιοι μηριαίοι, γαστροκνήμιοι, δικέφαλοι βραχιόνιοι, τρικέφαλοι βραχιόνιοι και θωρακικοί) διάρκειας 10 λεπτών. Το κυρίως μέρος του πρωτοκόλλου άσκησης περιλαμβάνει ασκήσεις για όλες τις μεγάλες μυϊκές

ομάδες. Συγκεκριμένα, οι ασκήσεις που περιλαμβάνονται στο πρόγραμμα άσκησης είναι ημικάθισμα στο ¼ της κίνησης, κάμψη ισχίου με λυγισμένο γόνατο από όρθια θέση, έκταση οπίσθιων μηριαίων, απαγωγή και προσαγωγή ισχίου, κάμψη αγκώνα, έκταση αγκώνα, κωπηλατική από καθιστή θέση, πιέσεις θώρακα, κοιλιακοί και ραχιαίοι. Ως αποθεραπεία, οι ασθενείς εκτελούν ήπιες διατάσεις.

Για την εκτέλεση των ασκήσεων χρησιμοποιήθηκαν τόσο ελεύθερα βάρη όσο και μηχανήματα αλλά και μαλακοί μάντες και σωληνωτά λάστιχα (Thera-Band, USA) ενώ για την αξιολόγηση και καταγραφή της καρδιακής συχνότητας χρησιμοποιήθηκε καρδιοσυχνόμετρο (Sport Tester HR, Polar electro SF-90440, Finland).

Πίνακας 3.2. Τα χαρακτηριστικά του προγράμματος συστηματικής άσκησης που ακολουθούσαν οι ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής οι οποίοι συμμετείχαν στο ερευνητικό πρωτόκολλο.

Ασκήσεις	Χαρακτηριστικά
Καθιστό ποδήλατο	30λεπτά
Διατάσεις	Ήπιες παθητικές διατάσεις (κύριες μυϊκές ομάδες)
¼ Ημικάθισμα	3-4σετ/10επαν/50% 10 MAE
Κάμψη ισχίου με λυγισμένο γόνατο από όρθια θέση	3-4σετ/10επαν/50% 10 MAE
Έκταση οπίσθιων μηριαίων	3-4σετ/10επαν/50% 10 MAE
Απαγωγή/Προσαγωγή Ισχίου	3-4σετ/10επαν/50% 10 MAE
Κάμψη Αγκώνα	3-4σετ/10επαν/50% 10 MAE
Έκταση Αγκώνα	3-4σετ/10επαν/50% 10 MAE
Κωπηλατική από καθιστή θέση	3-4σετ/10επαν/50% 10 MAE
Πιέσεις Θώρακα	3-4σετ/10επαν/50% 10 MAE
Κοιλιακοί	3-4σετ/10επαν/50% 10 MAE
Ραχιαίοι	3-4σετ/10επαν/50% 10 MAE
Διατάσεις	Ήπιες παθητικές διατάσεις (κύριες μυϊκές ομάδες)

*3 συνεδρίες/ εβδομάδα, * διάλειμμα μεταξύ των ασκήσεων και των σετ: 2 λεπτά

3.5. Πρόγραμμα άσκησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στην πειραματική διαδικασία υποβλήθηκαν σε άσκηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης η οποία διεξαγόταν κάθε δεκατέσσερις μέρες. Η άσκηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης γίνονταν παράλληλα με την εβδομαδιαία άσκηση που ακολουθούσαν οι ασθενείς και είχε συχνότητα τρεις φορές την εβδομάδα. Οι ασθενείς, κάθε δεκατέσσερις μέρες προσέρχονταν στο νοσοκομειακό χώρο και υποβάλλονταν σε θεραπεία. Κατά τη διάρκεια της πρώτης ώρας της θεραπείας, οι ασθενείς πραγματοποιούσαν πρωτόκολλο άσκησης. Το πρωτόκολλο άσκησης περιελάμβανε 30 λεπτά ποδηλασίας σε καθιστό-στατικό ποδήλατο με επιβάρυνση όμοια με εκείνη της συστηματικής προπόνησης. Στη συνέχεια και στο δεύτερο μισάωρο της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης οι ασθενείς εκτελούσαν ήπιες ασκήσεις για τα κάτω άκρα καθώς η εκτέλεση ασκήσεων στα άνω άκρα ήταν δύσκολη λόγω της ενδοφλέβιας χορήγησης του φαρμάκου. Στις ασκήσεις για τα κάτω άκρα συμπεριλαμβάνονταν ημικαθίσματα στο ¼ της κίνησης, κάμψη ισχίου με λυγισμένο γόνατο από όρθια θέση, απαγωγή και προσαγωγή ισχίου. Κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων εκτελούσαν 1 με 2 σειρές των δέκα επαναλήψεων στο 50% των δέκα μέγιστων επαναλήψεων (MAE) για κάθε άσκηση, με διάλειμμα δύο λεπτών ανάμεσα στις ασκήσεις και στις σειρές. Μετά το πέρας των πρώτων εβδομάδων ο προπονητικός όγκος αυξήθηκε στις 3 με 4 σειρές και η αντίσταση καθορίστηκε με βάση τη σωστή τεχνική εκτέλεσης των ασκήσεων και τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών. Για την εκτέλεση των ασκήσεων χρησιμοποιήθηκαν μαλακοί ιμάντες και

σωληνωτά λάστιχα της εταιρείας Thera-Band ενώ η καρδιακή συχνότητα μετρήθηκε με καρδιοσυχνόμετρο Polar (Sport Tester HR, electro SF-90440, Finland).

Πίνακας 3.3. Πρωτόκολλο άσκησης κατά την διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης.

Ασκήσεις	Εβδομάδα 1 ^η -3 ^η	Εβδομάδα 4 ^η -26 ^η
Καθιστό ποδήλατο	30λεπτά, αντίσταση 1-2/8	30λεπτά
¼ Ημικάθισμα	1-2 σειρές/10επ αν/50% 10 MAE	3-4 σειρές /10επ αν/50 % 10 MAE
Κάμψη ισχίου με λυγισμένο γόνατο από όρθια θέση	1-2 σειρές /10επ αν/50 % 10 MAE	3-4 σειρές /10επ αν/50 % 10 MAE
Απαγωγή/Προσ αγωγή Ισχίου	1-2 σειρές /10επ αν/50 % 10 MAE	3-4 σειρές /10επ αν/50 % 10 MAE

*1 συνεδρία/ 15 ημέρες

*διάλειμμα μεταξύ των ασκήσεων και των σετ: 2 λεπτά

3.6. Αξιολόγηση της σωματικής σύστασης

Για την αξιολόγηση της σωματικής σύστασης όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε απορροφησιομετρία διπλής ενέργειας ακτινών Χ (DXA) πριν και μετά τις 26 εβδομάδες προπόνησης. Για τη διεξαγωγή της μέτρησης, οι ασθενείς μεταφέρθηκαν στο Εργαστήριο Διατροφής και Κλινικής Διαιτολογίας, του Τμήματος Επιστήμης Διατροφής-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών. Το μηχάνημα που χρησιμοποιήθηκε για τις ανάγκες της παρούσας έρευνας ήταν το DXA, Lunar DPX-MD, της General Electrics (DXA model DPX-L, LUNAR Radiation, Madison, WI, USA). Πριν την έναρξη της δοκιμασίας μέτρησης πραγματοποιείτο βαθμονόμηση για τον έλεγχο της

απόδοσης του μηχανήματος. Η ανάλυση των δεδομένων για την αξιολόγηση της σωματικής σύστασης πραγματοποιήθηκε από δύο ερευνητές και ο μέσος όρος από τις δύο αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε στην περαιτέρω επεξεργασία.

3.7. Μέτρηση της ισομετρικής δύναμης

Για τη διεξαγωγή της μέτρησης οι ασθενείς προσήλθαν στο γυμναστήριο του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Το δυναμόμετρο που χρησιμοποιήθηκε ήταν το Tesys 800, (Globus Sport and Health Technologies, Italy). Οι ασκήσεις που εκτέλεσαν οι ασθενείς ήταν κάμψη ισχίου με λυγισμένο γόνατο από καθιστή θέση, κάμψη ισχίου με τεντωμένο γόνατο από όρθια θέση, κάμψη αγκώνα και πιέσεις θώρακα. Οι ασθενείς τοποθετούνταν στις αντίστοιχες θέσεις μέτρησης της δύναμης και ενθαρρύνονταν έτσι ώστε να αποδώσουν το μέγιστο των δυνατοτήτων τους στην αξιολόγηση της ισομετρικής δύναμης στις ασκήσεις που προαναφέρθηκαν. Τα δεδομένα της δυναμομέτρησης καταγράφονταν και επεξεργάζονταν μέσω του λογισμικού που διαθέτει το σύστημα μέτρησης της δύναμης (Tesys v.8.32 Globus, Italy). Κάθε ασθενής είχε τη δυνατότητα να εκτελέσει τρεις μέγιστες προσπάθειες σε κάθε άσκηση. Η καλύτερη προσπάθεια ήταν αυτή που χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των αποτελεσμάτων της μελέτης.

Ο ασθενής κατά τη διάρκεια της δυναμομέτρησης των εκτεινόντων του γόνατος με λυγισμένο γόνατο τοποθετήθηκε σε καθιστή θέση με τα πόδια λυγισμένα να μην εφάπτονται στο έδαφος. Στο δυνατό πόδι του δοκιμαζόμενου τοποθετήθηκε μια μεταλλική χειρολαβή μέσα από τη οποία τοποθετούσε το πέλμα του. Η μεταλλική χειρολαβή ήταν συνδεδεμένη με ένα

μετατροπέα δύναμης ο οποίος ήταν συνδεδεμένος και έστελνε σήμα σε ένα φορητό υπολογιστή. Με το σύνθημα του γυμναστή ο ασθενής προσπαθούσε να εκτείνει το γόνατο ώστε να συσπαστεί ισομετρικά ο ορθός μηριαίος. Σε κάθε άσκηση ο δοκιμαζόμενος είχε τη δυνατότητα να εκτελέσει τρεις μέγιστες προσπάθειες διάρκειας λίγων δευτερολέπτων με χρόνο ανάπαυσης μεταξύ των επαναλήψεων πέντε λεπτά.

Ο δοκιμαζόμενος κατά τη δυναμομέτρηση των καμπτήρων του ισχίου πρέπει να βρίσκεται σε όρθια θέση με το γόνατο τεντωμένο. Στο δυνατό πόδι του δοκιμαζόμενου είχε τοποθετηθεί μια μεταλλική χειρολαβή μέσα από τη οποία είχε περάσει το πέλμα του ο ασθενής. Η μεταλλική χειρολαβή ήταν συνδεδεμένη με ένα μετατροπέα δύναμης ο οποίος ήταν συνδεδεμένος και έστελνε σήμα σε ένα φορητό υπολογιστή. Με το σύνθημα του γυμναστή ο ασθενής έπρεπε να εκτελέσει κάμψη του ισχίου του με τεντωμένο γόνατο, εφαρμόζοντας τη μέγιστη δύναμή του στη χειρολαβή η οποία ήταν συνδεδεμένη με το μετατροπέα δύναμης. Εκτελούνταν τρεις μέγιστες προσπάθειες.

Ο δοκιμαζόμενος, κατά τη δυναμομέτρηση των καμπτήρων του αγκώνα τοποθετούνταν σε καθιστή θέση. Στο δυνατό του χέρι κρατούσε μια μεταλλική χειρολαβή. Η μεταλλική χειρολαβή ήταν συνδεδεμένη με ένα μετατροπέα δύναμης ο οποίος ήταν συνδεδεμένος με φορητό υπολογιστή. Με το σύνθημα του γυμναστή ο ασθενής προσπαθούσε να κάμψει τον αγκώνα του με όση δύναμη μπορούσε να εφαρμόσει στη χειρολαβή. Όπως και στις υπόλοιπες ασκήσεις έτσι και σε αυτή την άσκηση ο δοκιμαζόμενος είχε τη δυνατότητα να εκτελέσει τρεις μέγιστες προσπάθειες διάρκειας λίγων δευτερολέπτων με χρόνο ανάπαυσης μεταξύ των επαναλήψεων πέντε λεπτά.

Ο δοκιμαζόμενος κατά τη διάρκεια της δυναμομέτρησης των θωρακικών μυών τοποθετούνταν σε ύπτια κατάκλιση. Στο δυνατό του χέρι κρατούσε μια μεταλλική χειρολαβή. Η μεταλλική χειρολαβή ήταν συνδεδεμένη με ένα μετατροπέα δύναμης ο οποίος ήταν συνδεδεμένος με φορητό υπολογιστή. Με το σύνθημα του γυμναστή ο ασθενής προσπαθούσε να τραβήξει τη λαβή προς τα επάνω. Όπως και στις υπόλοιπες ασκήσεις έτσι και σε αυτή την άσκηση ο δοκιμαζόμενος είχε τη δυνατότητα να εκτελέσει τρεις μέγιστες προσπάθειες διάρκειας λίγων δευτερολέπτων με χρόνο ανάπαυσης μεταξύ των επαναλήψεων πέντε λεπτά.

3.8. Εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης

Για την αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας βάδισης, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης (6MWT) η οποία διεξήχθη στο Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών σε επίπεδη επιφάνεια απόστασης 20 μέτρων. Η αξιοπιστία της εξάλεπτης δοκιμασίας βάδισης είναι αρκετά υψηλή όσον αφορά ασθενείς με χρόνια νοσήματα (American Thoracic Society). Με την προσέλευση του κάθε ασθενή στο χώρο της μέτρησης γινόταν μια προφορική ενημέρωση για τον τρόπο που πρέπει να εκτελεστεί η δοκιμασία. Από όλους τους ασθενείς είχε ζητηθεί να διανύσουν όση μεγαλύτερη απόσταση μπορούν μέσα στα έξι λεπτά με τον ρυθμό βάδισης που αυτοί θα επέλεγαν. Η δοκιμασία γινόταν χωρίς προθέρμανση. Σε κάθε λεπτό καταγράφονταν η καρδιακή συχνότητα, τα μέτρα που περπάτησε και το αίσθημα κόπωσης του ασθενούς μέσω της κλίμακας Borg. Για την καταγραφή της καρδιακής συχνότητας χρησιμοποιήθηκε καρδιοσυχνόμετρο Polar (Sport Tester HR, electro SF-90440, Finland) και για την

καταγραφή του χρόνου χρησιμοποιήθηκε χρονόμετρο της εταιρείας Sony.

3.9. Στατιστική Ανάλυση

Μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των παραμέτρων. Η αξιολόγηση πιθανών διαφορών πριν (T1-T2) και μετά (T2-T3) την εφαρμογή του προπονητικού προγράμματος έγινε με ανάλυση διασποράς επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Το πρόγραμμα που χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση ήταν το SPSS17 και η στατιστική σημαντικότητα καθορίστηκε στο επίπεδο $P \leq 0,05$.

IV. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα της παρούσας έρευνας. Τα αρχικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν στην πειραματική διαδικασία παρουσιάζονται στη Μεθοδολογία. Στη συνέχεια των Αποτελεσμάτων παρουσιάζονται οι μετρήσεις της μέγιστης ισομετρικής δύναμης, της εξάλεπτης δοκιμασίας βάδισης καθώς και της σύστασης του σώματος των ασθενών όπως καταγράφηκαν και στα 3 διαφορετικά χρονικά σημεία: T1 έξι εβδομάδες πριν την προπονητική παρέμβαση, T2 στην αρχή της προπονητικής παρέμβασης και

T3 στο τέλος των 26 εβδομάδων προπονητικής παρέμβασης η οποία ήταν η άσκηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής, οι οποίοι εκτός από την έγχυση του φαρμάκου ακολουθούσαν και συστηματικό πρόγραμμα άσκησης με επίβλεψη 3 φορές την εβδομάδα.

4.1 Μέγιστη ισομετρική δύναμη

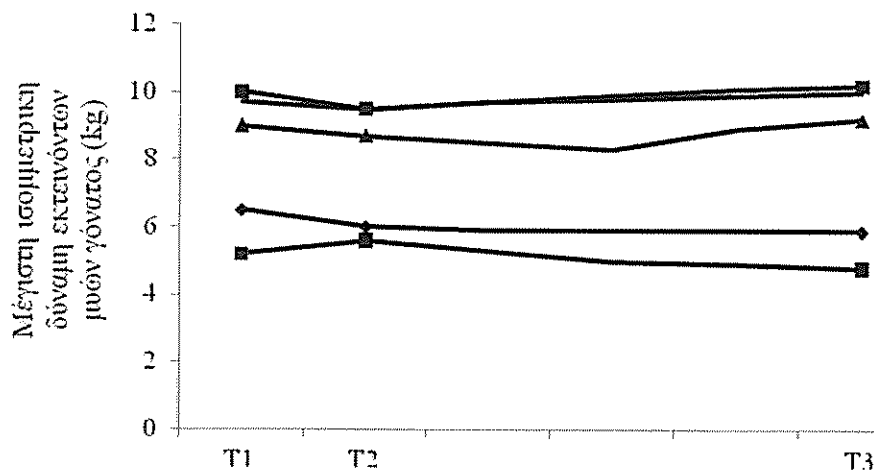
Στον πιο κάτω πίνακα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μέγιστης ισομετρικής δύναμης για όλες τις μυϊκές ομάδες που αξιολογήθηκαν.

Πίνακας 4.1: Μέγιστη ισομετρική δύναμη πριν και μετά την περίοδο εσωτερικού ελέγχου (T1-T2), καθώς και μετά την περίοδο εφαρμογής της άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου (T3), σε πέντε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής.

Μυϊκές ομάδες	T1	T2	T3
Εκτείνοντες γόνατος	8,80±2,12	8,43±1,91	8,83±2,50
Καμπτήρες ισχίου	9,90±2,34	9,75±2,00	10,25±3,01
Θωρακικοί (ένα άκρο)	8,95±3,94	8,63±2,88	9,20±4,20
Καμπτήρες αγκώνα	15,73±4,90	15,93±4,54	16,13±6,11

Δεν βρέθηκε καμία στατιστική σημαντική αλλαγή.

Η ισομετρική δύναμη και στις 4 μυϊκές ομάδες δεν άλλαξε στατιστικά σημαντικά πριν και μετά την περίοδο εσωτερικού ελέγχου (T1-T2), καθώς και πριν και μετά την περίοδο εφαρμογής της άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου (T2-T3). Επίσης, δεν υπήρξε καμιά σημαντική αλλαγή μεταξύ της έναρξης της περιόδου ελέγχου T1 και του τέλους της παρεμβατικής περιόδου (T3, Πίνακας 4.1). Στα πιο κάτω σχήματα παρουσιάζονται οι ατομικές επιδόσεις του κάθε ασθενούς στη μέγιστη ισομετρική δύναμη για κάθε μυϊκή ομάδα που αξιολογήθηκε τόσο πριν και μετά την περίοδο εσωτερικού ελέγχου (T1-T2), όσο και πριν και μετά την περίοδο εφαρμογής της άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου (T2-T3).

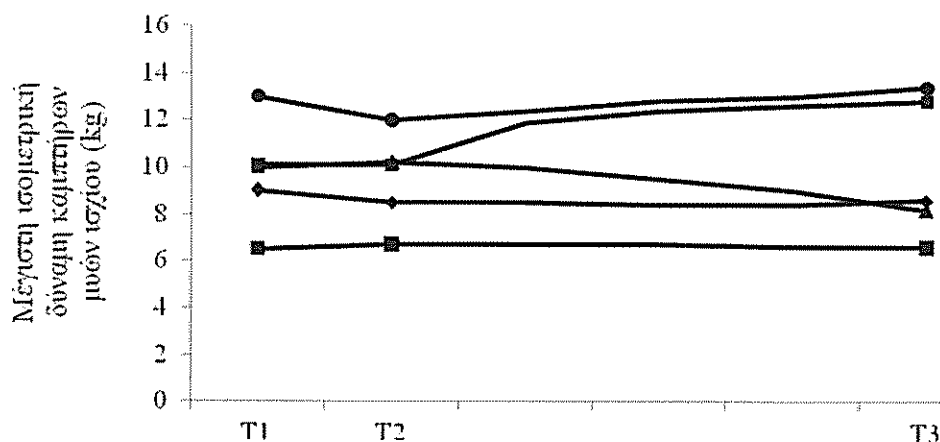


Σχήμα 4.1: Γραφική απεικόνιση της μέγιστης ισομετρικής δύναμης των εκτεινόντων μυών του γονάτου πριν και μετά την περίοδο εσωτερικού ελέγχου (T1-T2), καθώς και πριν και μετά την περίοδο εφαρμογής της άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης (T2-T3), σε πέντε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής οι οποίοι εκτός από την έγχυση του φαρμάκου ακολουθούσαν και συστηματικό πρόγραμμα άσκησης.

Η δύναμη των εκτεινόντων μυών του γονάτος αυξήθηκε σε 3 από τους 5 ασθενείς κατά 1-6%, ενώ μειώθηκε στους άλλους δύο κατά 2-10% πριν και μετά την εφαρμογή της άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου (T2-T3). Ωστόσο, οι μεταβολές αυτές στην μέγιστη ισομετρική δύναμη των εκτεινόντων μυών του γονάτου δεν είναι στατιστικά σημαντικές για κανέναν από τους 5 δοκιμαζόμενους -ασθενείς. Επίσης, αυτές οι διακυμάνσεις δεν φαίνεται να έχουν κάποια συγκεκριμένη κατεύθυνση.

Η δύναμη των καμπτήρων μυών του ισχίου επίσης δεν μεταβλήθηκε

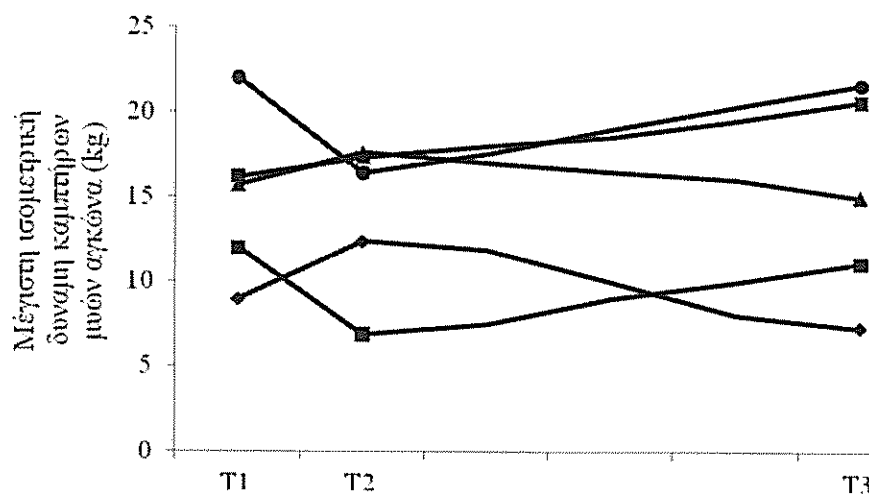
στατιστικά σημαντικά σε κανέναν από τους ασθενείς. Συγκεκριμένα, σε 3 από τους 5 ασθενείς, η ισομετρική δύναμη των καμπτήρων μυών του ισχίου αυξήθηκε από 1-10%, ενώ αντίθετα σε 2 ασθενείς η ισομετρική δύναμη των καμπτήρων μυών του ισχίου μειώθηκε από 2-20% πριν και μετά την εφαρμογή της άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου (T2-T3). Παρόλα αυτά οι μεταβολές αυτές στην μέγιστη ισομετρική δύναμη των καμπτήρων μυών του ισχίου δεν είναι στατιστικά σημαντικές για κανένα από τους 5 ασθενείς.



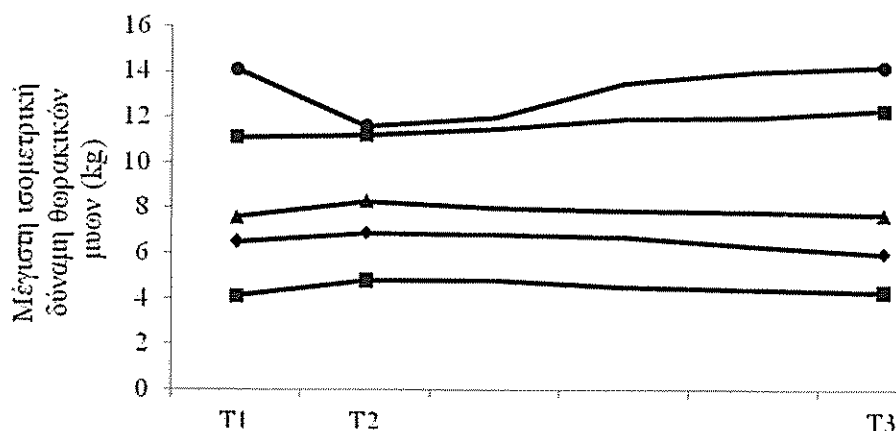
Σχήμα 4.2: Γραφική απεικόνιση της μέγιστης ισομετρικής δύναμης των καμπτήρων μυών του ισχίου πριν και μετά την περίοδο εσωτερικού ελέγχου (T1-T2), καθώς και πριν και μετά την περίοδο εφαρμογής της άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης (T2-T3), σε πέντε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής οι οποίοι εκτός από την έγχυση του φαρμάκου ακολουθούσαν και συστηματικό πρόγραμμα άσκησης.

Η μέγιστη ισομετρική δύναμη των καμπτήρων μυών του αγκώνα δεν αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά. Σε 3 ασθενείς η μέγιστη ισομετρική δύναμη αυξήθηκε γύρω στο 16% αντίθετα σε 2 ασθενείς η δύναμη των καμπτήρων μυών του αγκώνα μειώθηκε κατά 14% πριν και μετά την περίοδο εφαρμογής της άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης (T2-T3). Οι ατομικές διαφορές στην μέγιστη ισομετρική δύναμη ίσως οφείλονται στο χαμηλότερο αρχικό επίπεδο μερικών δοκιμαζόμενων- ασθενών.

Η μέγιστη ισομετρική δύναμη των θωρακικών μυών δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική αύξηση. Σε ατομικό επίπεδο, 2 ασθενείς παρουσίασαν αύξηση στη δύναμη των θωρακικών μυών κατά 8-18%, 2 ασθενείς παρουσίασαν σταθερή πορεία και 1 ασθενής παρουσίασε πτώση στη μέγιστη ισομετρική δύναμη των θωρακικών μυών κατά 7%. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η εξέλιξη της μυϊκής δύναμης κάθε ασθενούς ήταν διαφορετική για κάθε μυϊκή ομάδα. Κανείς από τους ασθενείς δεν αύξησε/μείωσε τη δύναμή του σε όλες τις ασκήσεις.



Σχήμα 4.3: Γραφική απεικόνιση της μέγιστης ισομετρικής δύναμης των καμπτήρων μυών του αγκώνα πριν και μετά την περίοδο εσωτερικού ελέγχου (T1-T2), καθώς και πριν και μετά την περίοδο εφαρμογής της άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης (T2-T3), σε πέντε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής οι οποίοι εκτός από την έγχυση του φαρμάκου ακολουθούσαν και συστηματικό πρόγραμμα άσκησης.

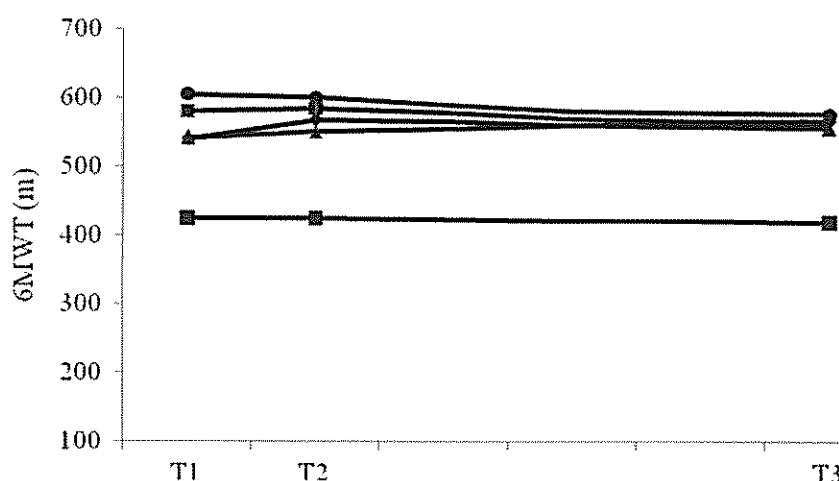


Σχήμα 4.4: Γραφική απεικόνιση της μέγιστης ισομετρικής δύναμης των θωρακικών μυών πριν και μετά την περίοδο εσωτερικού ελέγχου (T1-T2), καθώς και πριν και μετά την περίοδο εφαρμογής της άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης (T2-T3), σε πέντε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής οι οποίοι εκτός από την έγχυση του φαρμάκου ακολουθούσαν και συστηματικό πρόγραμμα άσκησης.

4.2 Εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης (6MWT)

Στο πιο κάτω σχήμα παρουσιάζεται η γραφική απεικόνιση για την εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης και για τους 5 ασθενείς πριν και μετά την περίοδο εσωτερικού ελέγχου (T1-T2), καθώς και πριν και μετά την περίοδο εφαρμογής της άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης (T2-T3), σε πέντε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής οι

οποίοι εκτός από την έγχυση του φαρμάκου ακολουθούσαν και συστηματικό πρόγραμμα άσκησης. Η δοκιμασία της εξάλεπτης βάδισης αποτελεί ένα καλό δείκτη για τον προσδιορισμό της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών με νόσο Pompe ενήλικης μορφής.



Σχήμα 4.5: Γραφική απεικόνιση της εξάλεπτης δοκιμασίας βάδισης πριν και μετά την περίοδο εσωτερικού ελέγχου (T1-T2), καθώς και πριν και μετά την περίοδο εφαρμογής της άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης (T2-T3), σε πέντε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής οι οποίοι εκτός από την έγχυση του φαρμάκου ακολουθούσαν και συστηματικό πρόγραμμα άσκησης.

Η ικανότητα βάδισης διάρκειας 6 λεπτών δεν μεταβλήθηκε στατιστικά σημαντικά μετά από την παρεμβατική περίοδο. Σε 4 ασθενείς η εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης παρουσίασε πτώση κατά 2%. Αντίθετα σε 1 ασθενή η εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης αυξήθηκε κατά 2,5% μετά την περίοδο εφαρμογής της άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης (T2-T3) του φαρμάκου.

4.3 Σύσταση σώματος

Η σωματική σύσταση των ασθενών αξιολογήθηκε με απορροφησιμετρία διπλής ενέργειας ακτίνων X (DXA). Μέσω της μέτρησης αυτής υπήρχε δυνατότητα καταγραφής της ολικής οστικής πυκνότητας, της οστικής πυκνότητας του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης, της ολικής άλιπης μάζας, της άλιπης μάζας των άνω και κάτω άκρων καθώς και του ποσοστού του σωματικού λίπους.

Πίνακας 4.3: Σωματική σύσταση πριν και μετά την περίοδο εφαρμογής της άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου (T2-T3), σε πέντε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής.

Παράμετροι	T2	T3
Οστική Πυκνότητα ολική ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$)	1,164±0,126	1,151±0,116
Οστική Πυκνότητα O2-O4 ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$)	1,241±0,177	1,229±0,222
Οστική Πυκνότητα κεφαλής μηριαίου ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$)	0,947±0,137	0,927±0,130
Άλιπη μάζα ολική (kg)	41,21±11,12	40,64±10,80
Άλιπη μάζα άνω άκρων (kg)	5,47±2,16	5,22±1,93
Άλιπη μάζα κάτω άκρων (kg)	13,9±4,07	14,15±4,437
Σωματικό λίπος (%)	34,0±4,80	34,9±4,5

P<0.05

Στον πιο πάνω πίνακα συνοψίζονται τα αποτελέσματα της σωματικής σύστασης. Παρατίθενται οι μέσοι όροι και οι τυπικές αποκλίσεις για όλες τις παραμέτρους που μετρήθηκαν. Όλες οι παράμετροι της σωματικής σύστασης δεν παρουσίασαν καμία στατιστικά σημαντική αύξηση πριν και μετά την περίοδο

εφαρμογής της άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου (T2-T3), η οποία διήρκησε 26 εβδομάδες σε πέντε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής οι οποίοι ήταν ενταγμένοι και σε συστηματικό πρόγραμμα άσκησης με επίβλεψη, συχνότητας 3 φορές την εβδομάδα.

V. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση της άσκησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής οι οποίοι ακολουθούν παράλληλα συστηματικό πρόγραμμα άσκησης με επίβλεψη. Στο κεφάλαιο αυτό θα γίνει συζήτηση των αποτελεσμάτων και θα επιδιωχθεί η εξαγωγή συμπερασμάτων ως απόρροια των ευρημάτων της μελέτης. Συγκεκριμένα, η παρακάτω ενότητα περιλαμβάνει το σχολιασμό των δεδομένων της εργασίας αναφορικά με την επίδραση της άσκησης, στη μέγιστη ισομετρική δύναμη, την ικανότητα βάδισης 6 λεπτών καθώς και τη σωματική σύσταση των δοκιμαζόμενων-ασθενών. Τέλος, προτείνονται νέες πειραματικές προτάσεις και ερευνητικοί σχεδιασμοί που ίσως συμβάλλουν στην περαιτέρω διερεύνηση παρεμφερών επιστημονικών ερωτημάτων.

5.1 Μέγιστη ισομετρική δύναμη

Η μέγιστη ισομετρική δύναμη των δοκιμαζόμενων ασθενών αξιολογήθηκε σε 4 βασικές μυϊκές ομάδες που με βάση την παθοφυσιολογία της νόσου Pompe προσβάλλονται περισσότερο (Case και Kishnani, 2006). Η μυϊκές ομάδες που αξιολογήθηκαν ήταν οι εκτεινόντες μυς του γόνατος, οι καμπτήρες μυς του ισχίου, οι καμπτήρες μυς του αγκώνα και οι θωρακικοί μύες. Όπως φάνηκε από την ανάλυση των δεδομένων της μέγιστης ισομετρικής δύναμης, δεν παρουσιάστηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέγιστη ισομετρική δύναμη κατά την περίοδο εσωτερικού ελέγχου (T1-T2), καθώς και μετά την περίοδο εφαρμογής της άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης (T2-T3), σε πέντε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής οι οποίοι εκτός από την έγχυση του φαρμάκου

ακολουθούσαν και συστηματικό πρόγραμμα άσκησης 3 φορές την εβδομάδα με επίβλεψη. Η μικρή αύξηση της μέγιστης ισομετρικής δύναμης που παρατηρήθηκε στη μέση τιμή της μυϊκής ομάδας των εκτεινόντων του γόνατος μεταξύ της συνθήκης (T2) και (T3) δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Σε ατομικό επίπεδο, 3 από τους 5 ασθενείς είχαν αύξηση της μέγιστης ισομετρικής δύναμης κατά 1-6%, ενώ βρέθηκε μείωση στους άλλους δύο ασθενείς κατά 2-10%. Παρόμοιες διακυμάνσεις της μέγιστης ισομετρικής δύναμης παρατηρήθηκαν και για τις υπόλοιπες μυϊκές ομάδες πριν και μετά την περίοδο εφαρμογής της άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης (T2-T3). Η ισομετρική δύναμη των καμπτηρών μυών του ισχίου παρουσίασε μια μικρή πτώση, ωστόσο η μείωση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στα άνω άκρα, η ισομετρική δύναμη των μυϊκών ομάδων του θώρακος και των καμπτήρων μυών του αγκώνα δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική αύξηση. Ωστόσο, σε έναν ασθενή παρατηρήθηκε 16% αύξηση της μέγιστης ισομετρικής δύναμης τα καμπτήρων του αγκώνα και 18% αύξηση στην ισομετρική δύναμη των θωρακικών μυών. Αντίθετα, ένας ασθενής παρουσίασε πτώση στην ισομετρική δύναμη των άνω άκρων με ποσοστό μείωσης 14% για τους καμπτήρες μυς του αγκώνα και 15% πτώση στην ισομετρική δύναμη των θωρακικών μυών. Το συγκεκριμένο εύρημα απορρίπτει την πρώτη ερευνητική υπόθεση της μελέτης, αναφορικά με την αύξηση της μέγιστης ισομετρικής δύναμης των κάτω και άνω άκρων μετά από 6 μήνες άσκησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής οι οποίοι ακολουθούν παράλληλα και συστηματικό πρόγραμμα άσκησης με επίβλεψη.

5.2 Εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης (6MWT)

Η εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης αποτελεί έναν καλό προγνωστικό δείκτη της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών με χρόνια νοσήματα (Jose et al., 2000, Steffen et al., 2002). Σε πρόσφατη μελέτη με ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής παρατηρήθηκε ότι η εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης μπορεί να βελτιωθεί σημαντικά μετά από 20 εβδομάδες προπόνησης η οποία συμπεριλαμβάνει αερόβια άσκηση καθώς και ασκήσεις αντιστάσεων (Terzis et al., 2011). Ωστόσο, στην παρούσα έρευνα δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην ικανότητα βάδισης 6 λεπτών μετά από 26 εβδομάδες άσκησης κατά την διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής πριν και μετά την περίοδο εσωτερικού ελέγχου (T1-T2), καθώς και πριν και μετά την περίοδο εφαρμογής της άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης (T2-T3) του φαρμάκου. Μόνο ένας ασθενής παρουσίασε βελτίωση στην ικανότητα βάδισης 6 λεπτών κατά 1,4% πριν και μετά την περίοδο εσωτερικού ελέγχου (T1-T2), καθώς και 2,5% πριν και μετά την περίοδο εφαρμογής της άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης (T2-T3) του φαρμάκου. Αντίθετα, οι υπόλοιποι 4 ασθενείς παρουσίασαν μείωση στην εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης κατά 2% πριν και μετά την περίοδο εφαρμογής της άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης (T2-T3) του φαρμάκου που όμως δεν έφτασε τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Η μη στατιστικά σημαντική διαφορά που παρατηρήθηκε στην εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών μετά από 26 εβδομάδες άσκησης κατά την διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης οδηγεί σε απόρριψη της δεύτερης ερευνητικής υπόθεσης της παρούσας έρευνας αναφορικά με την βελτίωση της ικανότητα

βάδισης 6 λεπτών μετά από 26 εβδομάδες άσκησης κατά την διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής οι οποίοι ακολουθούν παράλληλα και συστηματικό πρόγραμμα άσκησης με επίβλεψη.

5.3 Σωματική σύσταση

Η σωματική σύσταση των ασθενών αξιολογήθηκε με απορροφησιμετρία διπλής ενέργειας ακτινών X (DXA) η οποία έχει υψηλή αξιοπιστία για τη μέτρηση του σωματικού λίπους, της άλιπης μάζας καθώς και της οστικής πυκνότητας (Bell et al., 2007). Στην παρούσα έρευνα η σωματική σύσταση των ασθενών με νόσο Pompe ενήλικης μορφής δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικές διαφορές μετά από την εξάμηνη παρέμβαση άσκησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης. Τόσο η ολική οστική πυκνότητα όσο και η οστική πυκνότητα του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρήθηκε και για την ολική μυϊκή μάζα καθώς και για την μυϊκή μάζα των άνω και κάτω άκρων και του ποσοστού του σωματικού λίπους (βλέπε πίνακα 4.3). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στην εργασία των Terzis et al. (2011) όπου μετά από προπονητική παρέμβαση 20 εβδομάδων η οστική πυκνότητα, η ολική άλιπη μάζα, η άλιπη μάζα των κάτω άκρων καθώς και το ποσοστό του σωματικού λίπους δεν παρουσίασαν μεταβολές. Αντιθέτως, σε εκείνη τη μελέτη η μυϊκή μάζα των άνω άκρων παρουσίασε μια μικρή αύξηση η οποία ήταν στατιστικά σημαντική. Η μεγαλύτερη προσβολή των μυών των κάτω άκρων σε σχέση με την ηπιότερη προσβολή των μυών των άνω άκρων ίσως επηρεάζει το ρυθμό και το χρόνο που απαιτείται για να αυξήσουν την μυϊκή τους μάζα οι μύες των κάτω άκρων. Όπως είναι καλά τεκμηριωμένο οι μυϊκές ομάδες των

κάτω άκρων και συγκεκριμένα οι καμπτήρες του ισχίου (π.χ. λαγονοψοίτης) και οι εκτείνοντες μυς του γόνατος σχετίζονται προσβάλλονται περισσότερο από τη νόσο Pompe ενήλικης μορφής (Case και Kishnani, 2006, Lu et al., 2008). Επίσης, σε μια μελέτη όπου αξιολογήθηκε η σωματική σύσταση των ασθενών πριν και μετά από 6 μήνες θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης χωρίς άσκηση, παρατηρήθηκε ότι η οστική πυκνότητα του ισχίου των ασθενών μειώθηκε ενώ παράλληλα παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού του σωματικού λίπους. Αυτό ίσως υποδηλώνει ότι το μειωμένο μηχανικό φορτίο που δέχονται οι αρθρώσεις των κάτω άκρων εξασθενίζει τους μυς των κάτω άκρων ενώ παράλληλα το αυξημένο ποσοστό λίπους ίσως είναι αποτέλεσμα της μεταβολικής διαταραχής της νόσου (Paradimas et al., 2011). Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης όσον αφορά τη σωματική σύσταση επιβεβαιώνουν εν μέρει προγενέστερες μελέτες, ενώ απορρίπτουν την τρίτη ερευνητική υπόθεση αναφορικά με τη βελτίωση της σωματικής σύστασης μετά από 26 εβδομάδες άσκησης κατά την διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής οι οποίοι ακολουθούν παράλληλα και συστηματικό πρόγραμμα άσκησης με επίβλεψη 3 φορές την εβδομάδα.

Σημαντικό είναι ωστόσο το γεγονός ότι 2 από τους δοκιμαζόμενους ασθενείς μείωσαν το συνολικό τους βάρος. Η μείωση αυτή αποδόθηκε στη μείωση του ποσοστού του σωματικού λίπους κατά 1-1,6%, ωστόσο η άλιπη μάζα δεν παρουσίασε σημαντικές μεταβολές πριν και μετά την περίοδο εφαρμογής της άσκησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης (T2-T3) του φαρμάκου. Αντίθετα ένας ασθενής αύξησε το σωματικό του βάρος καθώς η άλιπη μυϊκή του μάζα αυξήθηκε κατά 1%. Ωστόσο, οι μικρές αυτές

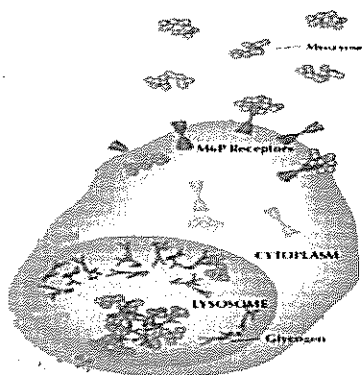
ατομικές ιδιαιτερότητες δεν οδήγησαν στατιστική σημαντικότητα.

Το σημαντικότερο εύρημα αυτής της μελέτης είναι ότι η εξάμηνη παρέμβαση άσκησης κατά την διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής οι οποίοι ακολουθούν παράλληλα και συστηματικό πρόγραμμα άσκησης με επίβλεψη, 3 φορές την εβδομάδα, δεν μεταβάλλει στατιστικά σημαντικά την μέγιστη ισομετρική δύναμη, την εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης και την σύσταση του σώματος. Ατομικές διαφοροποιήσεις παρουσιάστηκαν σε όλες τις μεταβλητές που εξετάστηκαν, ωστόσο αυτές οι διαφορές δεν είχαν ξεκάθαρη κατεύθυνση. Επίσης, η ανάλυση των ατομικών ιδιαιτεροτήτων, όπως για παράδειγμα η αρχική ικανότητα κάθε ασθενή, δεν έδειξε κάποια σημαντική επίδραση από κάποιον άλλο παράγοντα. Έτσι, συμπεραίνεται ότι οι μικρές ατομικές διαφορές μετά από την περίοδο παρέμβασης οφείλονται περισσότερο σε διακυμάνσεις της απόδοσης ανάλογα την ημέρα και λιγότερο στο παρεμβατικό πρόγραμμα.

Η μέτρια αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής οδήγησε σε υποστηρικτικούς τρόπους αντιμετώπισης της νόσου όπως είναι η άσκηση και η διατροφή πλούσια σε πρωτεΐνες. Η άσκηση αποτελεί ένα σημαντικό ερέθισμα για την αύξηση της αιματικής ροής στους εργαζόμενους μυς. Έχει τη δυνατότητα να μεταβάλει, να αυξήσει δηλαδή την τοπική αιματική ροή των σκελετικών μυών με πιθανή συνέπεια την αύξηση της διαθεσιμότητας του ανασυνδυασμένου ενζύμου της όξινης α-γλυκοσιδάσης στους σκελετικούς μυς με αποτέλεσμα οι μυς των ασθενών με νόσο Pompe ενήλικης μορφής να γίνονται πιο αποδοτικοί (Schoser et al., 2008, Katzin και Amato, 2008). Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι τόσο η ήπια όσο και έντονη άσκηση μπορεί να επιφέρει μεταβολές στην αιματική ροή των

μυών, το μέγεθος της οποίας σχετίζεται με το είδος της μυϊκής συστολής, την ένταση και τη διάρκεια της μυϊκής προσπάθειας. Μελέτες έχουν αναφέρει ότι η άσκηση μπορεί να αυξήσει το ποσοστό της αιματικής ροής στους συσταλθέντες μυς γύρω στο 50% με 90% ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της άσκησης (Rowell et al., 1994, Subah, sport physiology, chapter 48). Επίσης η αιματική ροή μπορεί να αυξηθεί 5 έως 6 φορές πάνω από τις τιμές ηρεμίας ακόμη και σε μέτριας έντασης αερόβια άσκηση (Saltin et al., 1998). Στην παρούσα εργασία δεν υπήρχε δυνατότητα μέτρησης της αιματικής ροής κατά την διάρκεια της άσκησης η οποία πραγματοποιείτο στο νοσοκομειακό χώρο την ημέρα που οι ασθενείς υποβάλλονταν σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης. Ωστόσο, το ποσοστό της προβλεπόμενης καρδιακής συχνότητας που χρησιμοποιήθηκε (65-75% της μέγιστης ΚΣ) για να καθοριστεί η ένταση της άσκησης ήταν επαρκές για να αυξήσει αποτελεσματικά την αιματική ροή στους σκελετικούς μυς (Radegran et al., 1998). Φαίνεται λοιπόν ότι η αιματική ροή προς τους εργαζόμενους μυς (που συνεπάγεται και μεγαλύτερη διαθεσιμότητα του ενζύμου όξινη α- γλυκοσιδάση στους σκελετικούς μυς) δεν αποτελεί τον περιοριστικό παράγοντα για την βελτίωση και αύξηση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών καθώς δεν βελτιώθηκε καμία από τις παραμέτρους που μετρήθηκαν (μέγιστη ισομετρική δύναμη, εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης και σωματική σύσταση) στην παρούσα έρευνα. Μια πρόσφατη μελέτη σε πειραματόζωα επιβεβαιώνει εν μέρει τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας (Nilsson et al., 2011). Οι συγκεκριμένοι ερευνητές παρατήρησαν ότι παρά την αύξηση της αιματικής ροής προς τους σκελετικούς μυς σε πειραματόζωα που εκτελούσαν άσκηση κατά την διάρκεια έγχυσης του ανασυνδυασμένου ενζύμου όξινη α- γλυκοσιδάση, η ποσότητα του

ενζύμου προς τους σκελετικούς μυς δεν αυξήθηκε (Nilsson et al., 2011). Έτσι τα δεδομένα αυτά καταρρίπτουν την υπόθεση ότι η αιματική ροή και άρα η διαθεσιμότητα του ενζύμου της όξινης α- γλυκοσιδάσης στους σκελετικούς μυς μπορεί να αποτελεί περιοριστικό παράγοντα για την βελτίωση τη λειτουργικής ικανότητας των ασθενών. Ένας πιθανόν περιοριστικός παράγοντας μπορεί να είναι η ανικανότητα του ανασυνδυασμένου ενζύμου να προσδεθεί στους υποδοχείς μανόζης καθώς υπάρχει μειωμένη διαθεσιμότητα και κατανομή αυτών των υποδοχέων σε ασθενείς με νόσο Pompe (CI-MPR ή M6PR όπως εναλλακτικά ονομάζεται) (Cardone et al., 2008). Οι υποδοχείς μανόζης ή M6PR, αποτελούν το κύριο μέσο για την μεταφορά και κατεύθυνση της όξινης α- γλυκοσιδάσης από τη συσκευή Golgi προς τα λυσοσώματα. Αυτός ο υποδοχέας εκφράζεται και στην επιφάνεια του κυττάρου και μεσολαβεί στην πρόσληψη και ενδοκυττάρια μεταφορά της ανασυνδυασμένης μορφής του ενζύμου της όξινης α- γλυκοσιδάσης κατά τη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης. Η μειωμένη διαθεσιμότητα και η υπολειπόμενη ανακύκλωση του υποδοχέα μανόζης προς την κυτταρική μεμβράνη φαίνεται ότι επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας κυρίως σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρά συμπτώματα της νόσου Pompe (Cardone et al., 2008).



Σχήμα 5.1: Δράση ανασυνδυασμένου ενζύμου της όξινης α-γλυκοσιδάσης στους υποδοχείς μανόζης (M6P).

Μια εναλλακτική εξήγηση των αποτελεσμάτων της παρούσας εργασίας θα μπορούσε να συνδέεται με το χρονικό διάστημα εφαρμογής της παρέμβασης. Συγκεκριμένα, η περίοδος 26 εβδομάδων επέτρεψε την πραγματοποίηση 13 συνεδριών έγχυσης του φαρμάκου για κάθε ασθενή, συνεπώς και αντίστοιχου αριθμού προπονήσεων κατά την έγχυση (η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης πραγματοποιείται κάθε 14 ημέρες). Μπορεί να διατυπωθεί ότι ο συνολικός αριθμός των 13 προπονητικών παρεμβάσεων ίσως να μην ήταν επαρκής για την εύρεση στατιστικά σημαντικών διαφορών στην μέγιστη ισομετρική δύναμη, στην εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης και στη σωματική σύσταση των ασθενών με τη μεταβολική νόσο Pompe ενήλικης μορφής. Ωστόσο, σε ασθενείς με παρόμοια χαρακτηριστικά, μια ανάλογη χρονική περίοδος θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης χωρίς την παρέμβαση της άσκησης, οδήγησε σε μικρή αλλά στατιστικά σημαντική βελτίωση της λειτουργικής τους ικανότητας (Angelini και Semplicini 2011). Επίσης, η εφαρμογή ενός συστηματικού προγράμματος άσκησης 3 φορές την εβδομάδα με επίβλεψη, σε συνδυασμό με τη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, για 20 εβδομάδες, προκάλεσε σημαντικές βελτιώσεις στη λειτουργική ικανότητα

αυτών των ασθενών, όπως στη μυϊκή δύναμη και την 6λεπτη βάρδιση (Terzis et al. 2011). Συνεπώς, η χρονική διάρκεια εφαρμογής της πειραματικής παρέμβασης της παρούσας μελέτης πιθανότατα δεν επηρέασε σημαντικά τα αποτελέσματα που προέκυψαν.

Μια άλλη εναλλακτική εξήγηση των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης σχετίζεται με το αρχικό επίπεδο (T1 και T2) των ασθενών που συμμετείχαν, το οποίο δεν ήταν ιδιαίτερα χαμηλό. Πράγματι το μέσο αρχικό επίπεδο των ασθενών όσον αφορά την εξάλεπτη δοκιμασία βαδίσματος ήταν μόνο 10% χαμηλότερο σε σχέση με υγιείς συνομήλικους τους (Enright et al., 1998). Αυτό το σχετικά υψηλό επίπεδο λειτουργικής ικανότητας ήταν αποτέλεσμα της συστηματικής αερόβιας άσκησης και άσκησης με αντιστάσεις στην οποία υποβάλλονταν αυτοί οι ασθενείς (Terzis et al. 2011). Είναι ευρέως αποδεκτό ότι όσο υψηλότερο είναι το αρχικό επίπεδο των ασκούμενων τόσο μικρότερη σε μέγεθος είναι η αναμενόμενη αλλαγή της ικανότητας τους. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι ακόμα και η ασθενής με τη χαμηλότερη αρχική επίδοση στην εξάλεπτη δοκιμασία δεν βελτίωσε παρά μόνο ελάχιστα την ικανότητά της στη δοκιμασία αυτή. Αυτό επιβεβαιώνει την αδυναμία της παρέμβασης να αυξήσει την ικανότητα βάρδισης στους ασθενείς αυτούς. Επίσης, οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη, είχαν πολύ χαμηλότερη αρχική μυϊκή δύναμη σε σχέση με υγιείς συνομήλικους τους. Συνεπώς, θα ήταν αναμενόμενο να βελτιωθεί η μυϊκή τους δύναμη σημαντικά μετά από μια αποτελεσματική παρέμβαση, κάτι όμως το οποίο δεν παρατηρήθηκε. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνει και πάλι την αδυναμία της πειραματικής παρέμβασης (άσκηση κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου) να βελτιώσει την λειτουργική ικανότητα

ασθενών με νόσο Pompe ενήλικης μορφής.

Ένας τελευταίος πιθανός παράγοντας που μπορεί να συνέβαλε στην μη αποτελεσματικότητα του προγράμματος άσκησης κατά την διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης ίσως είναι ο περιορισμένος αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν στον πειραματικό σχεδιασμό. Όπως έχει αναφερθεί στην Ελλάδα έχουν διαγνωσθεί 20 ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής. Από τους 20 αυτούς ασθενείς οι 4 έχουν αποβιώσει, οι 6 δεν ακολουθούν καμία θεραπευτική ή υποστηρικτική αντιμετώπιση γιατί είναι ασυμπτωματικοί ή δεν επιθυμούν να ενταχθούν σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης καθώς και σε συστηματική άσκηση, οι άλλοι 5 ακολουθούν μόνο θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης είτε γιατί βρίσκονται εκτός Αθηνών και δεν έχουν πρόσβαση σε εξειδικευμένο πρόγραμμα άσκησης με επίβλεψη είτε γιατί δεν επιθυμούν τη συμμετοχή τους σε συστηματικό πρόγραμμα άσκησης 3 φορές την εβδομάδα. Έτσι οι απομείναντες 5 ασθενείς ακολουθούν συστηματικό πρόγραμμα άσκησης 3 φορές την εβδομάδα και θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης κάθε δεύτερη εβδομάδα. Για την ένταξη των ασθενών στον πειραματικό σχεδιασμό βασική προϋπόθεση ήταν οι ασθενείς αυτοί να είναι ήδη ενταγμένοι σε συστηματική άσκηση 3 φορές την εβδομάδα και σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης. Αυτοί οι δύο βασικοί περιορισμοί κάνουν την παρούσα μελέτη μοναδική όσο αφορά τον πειραματικό σχεδιασμό καθώς τα αποτελέσματα που προέκυψαν δεν μπορούν να γενικευθούν στον ευρύτερο πληθυσμό των ασθενών με νόσο Pompe ενήλικης μορφής γιατί πουθενά στον κόσμο οι ασθενείς αυτοί δεν ακολουθούν συστηματικό πρόγραμμα άσκησης 3 φορές την εβδομάδα με επίβλεψη. Συνεπώς ο

αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν στον πειραματικό σχεδιασμό ήταν αρκετά σημαντικός και επαρκής για την διεξαγωγή συμπερασμάτων που σχετίζονται με ασθενείς με νόσο Pompe που ασκούνται συστηματικά εβδομαδιαίως με επίβλεψη και ακολουθούν θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης.

VI. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξετάσει την επίδραση της άσκησης κατά την θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής οι οποίοι ακολουθούν παράλληλα και συστηματικό πρόγραμμα άσκησης με επίβλεψη 3 φορές την εβδομάδα. Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα που προέκυψαν συμπεραίνεται ότι η άσκηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης δεν επιφέρει καμία στατιστικά σημαντική αλλαγή στη μέγιστη ισομετρική δύναμη, στην εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης καθώς και στην σύσταση του σώματος μετά από 26 εβδομάδες παρέμβασης. Πιθανόν η αιματική ροή προς τους σκελετικούς μυς δεν φαίνεται να αποτελεί τον περιοριστικό παράγοντα για την μεγιστοποίηση της απορρόφησης του ενζύμου όξινη α-γλυκοσιδάσης από τους σκελετικούς μυς καθώς η λειτουργική ικανότητα των ασθενών δεν βελτιώθηκε μετά την τετράμηνη παρέμβαση άσκησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης. Ίσως κάποιοι άλλοι πιθανοί μηχανισμοί μπορεί να ευθύνονται για την απορρόφηση του ενζύμου, ωστόσο στην παρούσα έρευνα δεν εξετάσαμε φυσιολογικούς μηχανισμούς που πιθανόν να εμπλέκονται στο φαινόμενο αυτό. Τα ευρήματα είναι σε συμφωνία με μια πρόσφατη μελέτη σε πειραματόζωα (Nilsson et al., 2011). Η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί την αφετηρία αναζητήσεων του κατάλληλου προπονητικού ερεθίσματος για τη μεγιστοποίηση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών με νόσο Pompe ενήλικης μορφής, καθώς και τον πιθανόν μηχανισμό που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της νόσου έτσι ώστε η άσκηση κατά την διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης να είναι πιο

αποδοτική. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν θετικά στην άσκηση κατά την έγχυση του φαρμάκου, κυρίως γιατί αξιοποιούσαν αποτελεσματικά το χρόνο τους στο νοσοκομείο και είχαν ένα αίσθημα ευεξίας κατά την αποχώρηση τους από τον νοσοκομειακό χώρο.

Η ανάγκη βελτιστοποίησης της προπονητικής παρέμβασης για τους ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής επιβάλλει την καινότερη σκέψη και την καινοτόμα εφαρμογή προπονητικών προγραμμάτων που θα επιφέρουν την μεγιστοποίηση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών έτσι ώστε η ποιότητα και το προσδόκιμο ζωής να αυξάνεται. Μέσω της άσκησης ίσως γίνουν κατανοητοί κάποιοι μηχανισμοί που πιθανόν να βελτιώσουν την θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με νόσο Pompe ενήλικης μορφής. Η χρήση νέων προπονητικών προγραμμάτων ή ακόμη και η βελτιστοποίηση των είδη υπάρχοντων προπονητικών προγραμμάτων (π.χ. ένταξη αναπνευστική άσκησης κατά την διάρκεια του συστηματικού προπονητικού προγράμματος που ακολουθούν οι ασθενείς) ίσως επιφέρουν θετικά αποτελέσματα στην λειτουργική ικανότητα των ασθενών, με στόχο η άσκηση να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της θεραπευτικής αντιμετώπισής της νόσου Pompe σε ασθενείς με την ενήλική μορφή της πάθησης. Η δυσκολία επιβεβαίωσης ή και απόρριψης των υπάρχοντων ερευνητικών υποθέσεων αποτελεί μέρος του μακρύ αγώνα για την αναζήτηση νέων προπονητικών παρεμβάσεων προς όφελος της βελτίωσης της ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ

- Μαργαρίτης Χ. (2004) Βιολογία του κυττάρου. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας.
- Walter F.B., Emile L.B (2006) Ιατρική Φυσιολογία, Κυτταρική & Μοριακή Προσέγγιση. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα.
- Vander A., Sherman J., Luciano D., (2001) Φυσιολογία του ανθρώπου. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα.

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ

- Alfred, E., Slonim, M., Bulone, L., Goldberg, T., Minikes, J., Slonim, E., Galanko, J., Martiniuk, F., (2007) Modification of the natural history of adults-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle & Nerve* 35: 70-77
- Anrep GV, Cerqua S, Samaan A., (1933) The effect of muscular contraction upon the blood flow in the skeletal muscle, in the diaphragm and in the small intestine. *Proc R Soc Lond Biol Sci* 114: 245-57
- Bijvoit, A.G., Van der Kamp, E.H., Kroos, M., (1998) Generalized glycogen storage and cardiomegaly in a knockout model of Pompe disease. *Hum Mol Genet* 7: 53-62
- Brettschneider, J., Sperfeld, AD., Ludolph, AC., Kassubek, J., (2008) Intracerebral Hemorrhage In a Patient With Glycogenosis Type II (Pompe Disease) Is There A Pathophysiological Relationship? *Muscle Nerve* 1211-2
- Bembi, B., Cerini, E., Danesino, C., Donati, MA., Gasperini, S., Morandi, L., (2008) Management and treatment of glycogenosis type II. *Neurology* 71: 12-36
- Burrow, TA., Hopkin, RJ., Leslie, ND., Tinkle, BT., Grabowski, GA., (2007) Enzyme reconstitution/replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Curr Opin Pediatr* 19: 628-35
- Case, LE., Hanna, R., Frush, DP., Krishnamurthy, V., DeArme, S., Mackey, J., (2007) Fractures in children with Pompe disease: a potential long-term complication. *Pediatr Radiol* 37: 437-45
- Case, LE., Koeberl, DD., Young, SP., Bali, D., DeArme, S., Mackey, J., (2008) Improvement with ongoing Enzyme Replacement Therapy in advanced late-onset Pompe disease: A case study. *Mol Genet Metab* 10: 1001 – 1016
- Case, L.E., Kishnani, P.S., (2006) Physical therapy management of Pompe disease. *Gent Met* 5: 318-327
- Cardone, M., Porto, C., Tarallo, A., Vicinanza, M., Rossi, B., Polishchuk, E., (2008) Abnormalmannose-6-phosphate receptor trafficking impairs recombinant alpha-glucosidase uptake in Pompe disease fibroblasts. *Patho Genetics* 6: 1186
- Drost, M.R., Schaart, G., Van Dijk, P., Van Capelle, C.I., Van Der Vusse, G.J., Delhaas, T., (2008) Both Type 1 And Type 2a Muscle Fibers Can Respond To Enzyme Therapy In Pompe Disease. *Muscle Nerve* 37:251-5
- Engel, A.G., Seybold, M.E., Lamdert, E.H., Gomez, M.R., (1970) Acid maltase deficiency comparison of infantile, childhood and adult types. *Neurology* 20: 382
- Faysoil, A., (2008) Cardiomyopathy in Pompe's disease. *Eur J Intern Med* 19: 57-9
- Fukuda, T., Roberts, A., Ahearn, M., Zaal, K., Ralston, E., Plotz, PH., (2006) Autophagy and Lysosomes in

- Pompe Disease. *Autophagy* (4): 318-20
- Fukuda, T., Ewan, L., Bauer, M., Mattaliano, R.J., Zaal, K., Ralston, E., (2006) Dysfunction of Endocytic and Autophagic Pathways in a Lysosomal Storage Disease. *Ann Neurol* 59: 700-8
- Fukuda, T., Ahearn, M., Roberts, A., Mattaliano, R.J., Zaal, K., Ralston, E., (2006) Autophagy and Mistargeting of Therapeutic Enzyme in Skeletal Muscle in Pompe Disease. *Mol Ther* 6: 831-9
- Garcia, P., Castelo, R., Barbose, M., Araujo, H., Ribeiro, V., Martins, F., Diogo, L., (2011) Muscular Strength and Function in Late-onset Pompe disease: Five- years follow-up of patients receiving enzyme replacement therapy. *Clin Ther* 33: S37
- Grill, R.W., (1979). Doppler with b-mode imaging for quantitative blood flow measurement. *Ultr. Med. Biol*, 5 223-235
- Howell, R.R., Byrne, B., Darras, B.T., Kishnani, P., Nicolino, M., Van der Ploeg, A., (2006) Diagnostic challenges for Pompe disease: an under-recognized cause of floppy baby syndrome. *Genet Med* 5: 289-96
- Hagemans, M.L.C., Van Schie, S.P.M., Janssens, A.C.J.W., Van Doorn, P.A., Reuser, A.J.J., Van der Ploeg, A.T., (2007) Fatigue: an important feature of late-onset Pompe disease. *J Neurol* 254: 941-5
- Hesselink, R.P., Schaart, G., Wagenmakers, A., Drost, M.R., Van der Vusse, G., (2005) Age-related morphological changes in skeletal muscle cells of acid alpha-glucosidase knockout mice. *Muscle & Nerve* 33: 505-513
- Huang, P.K., Wang, C.C., Chiu, S.N., Wu, E.T., Chien, Y.H., Hwu, W.L. (2008) Torsade de pointes ventricular tachycardia during elective intubation in a patient with Pompe disease. *Pediatr Anesth* 18:346-7
- Ing, R.J., Cook, D.R., Bengur, R.A., Williams, E.A., Eck, J., Dear Gde, L., (2004) Anaesthetic management of infants with glycogen storage disease type II: a physiological approach. *Paediatr Anaesth*.6: 514-9
- Jones, H., Moss, T., Edwards, L., Kishnani, P.S., (2011) Increased inspiratory and expiratory muscle strength following respiratory muscle strength training (RMST) in two patients with late-onset Pompe disease. *Molec Genet and Metabol* 104: 417-420
- Jack, R.M., Gordon, C., Scott, C.R., Kishnani, P.S., Bali, D., (2006) The use of acarbose inhibition in the measurement of acid alpha-glucosidase activity in blood lymphocytes for the diagnosis of Pompe disease. *Genet Med*.5: 307-12
- Kallwass, H., Carr, C., Gerrein, J., Titlow, M., Pomponio, R., Bali, D., (2007) Rapid diagnosis of late onset Pompe disease by fluorometric assay of alpha-glucosidase activities in dried blood spots. *Mol Genet Meta b*4: 449-52
- Kemper, A.R., Hwu, W.L., Lloyd-Puryear, M., Kishnani, P.S., (2007) Newborn Screening for Pompe Disease: Synthesis of the Evidence and Development of Screening Recommendations. *Pediatrics* 120: 1327-34
- Kishnani, P.S., Hwu, W.L., Mandel, H., Nicolino, M., Yong, F., Corzo, D., (2006) A retrospective

- multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset pompe disease. *J. Pediatr*, 148: 671-6
- Kishnani, PS., Steiner, RD., Bali, D., Berger, K., Byrne, BJ., Case, LE., (2006) Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 5: 267-88
- Katzin, LW., Amato, AA., (2008) Pompe Disease: A Review of the Current Diagnosis and Treatment Recommendations in the Era of Enzyme Replacement Therapy. *J Clin Neuromusc Dis* 9: 421-31
- Kayser, B., Hoppeler, H., Claassen, H., Cerretelli, P. (1991) Muscle structure and performance capacity. *J. Appl Physiol* 70: 1938-1940
- Kroos, M., Pomponio, RJ., Van Vliet, L., Palmer, RE., Phipps, M., Van der Helm, R., (2008). Update of the Pompe Disease Mutation Database with 107 Sequence Variants and a Format for Severity Rating. *Hum Mutat* 29:13-26
- Laughlin, M.H, Roseguini, B. (2008) Mechanisms for exercise training-induced increases in skeletal muscle blood flow capacity: differences with interval sprint training versus aerobic endurance training. *J. Physiol Pharmacol* 59: 71-88
- Lu, A., Yeane, G.A., Lacomis, D. (2008) Neuromuscular Pathology Case. *J ClinNeuromusc Dis* 9:361-363
- Laforêt, P., (2007). La maladie de Pompe de l'adulte. *La Revue de médecine interne* 28S:290-1
- Laforêt, P., Petiot, P., Nicolino, M., Orlikowski, D., Caillaud, C., Pellegrini, N., (2008) Dilative arteriopathy and basilar artery dolichoectasia complicating late-onset Pompe disease. *Neurology* 70:2063-6
- Mellies, U., Lofaso, F., (2009) Pompe disease: A neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. *Respir Med*, 103: 477-484
- McDowell, R., Li, JS., Benjamin, DK., Morgan, C., Becker, A., Kishnani, PS., Kanter, RJ., (2008) Arrhythmias in patients receiving enzyme replacement therapy for infantile Pompe disease. *Genet Med* 10:758-62
- Malicdan, MC., Noguchi, S., Nonaka, I., Saftig, P., Nishino, I., (2008) Lysosomal myopathies: An excessive build-up in autophagosomes is too much to handle. *Neuromusc Dis* 18:521-9
- Merk, T., Wibmer, T., Schumann, C., Kruger, S., (2009) Glycogen storage disease type II (Pompe disease) – influence of enzyme replacement therapy in adult. *Europ J of Neurol* 16: 247 – 271
- Mellies, U., Stehling, F., Dohna-Schwake, C., Ragette, R., Teshler, H., Voit, T., (2005) Respiratory failure in Pompe disease: Treatment with noninvasive ventilation. *Neurology* 64: 1465-1467
- McCready, M.E., Carson, N.L., Chakraborty, P., Clarke, J.T.R., Callahan, J.W., Skomorowski, M.A., (2007) Development of a clinical assay for detection of GAA mutations and characterization of the GAA mutation spectrum in a Canadian cohort of individuals with glycogen storage disease, type II. *Mol Genet Metab* 92:325-35
- Nascimbeni, AC., Fanin, M., Tasca, E., Angelini, C., (2008) Molecular pathology and enzyme processing in various phenotypes of acid

- maltase deficiency. *Neurology* 70: 617-26
- Nishino, I., (2006) Autophagic Vacuolar Myopathy. *SeminPediatrNeurol*13: 90-95
- Nilsson MI, Ali T, Brandt L, Patel N; Amon J, Ansari MU, Hazari H, Mark A.Tarnopolsky (2011). Exercise as an Adjunctive Therapy to Enzyme Replacement in Pompe mice.3rd *Pompe European Conference, Budapest*.
- Nicolino, M., Byrne, B., Wraith, JE., Leslie, N., Mandel, H., Freyer, DR., (2009) Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidasealfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med* 3: 210-9
- Orliwski, D., Pallegriani, N., Prigent, H., Laforet, P., Carlier, R., Carlier, P., Eymard, B., Lafaso, F., Annane, D., (2011) Recombinant human acid alpha glucosidase (rhGAA) in adults with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromus Disord* 21: 477-482
- Platt, F., Lachmann, R., (2009) Treating lysosomal storage disorders: current practice and future prospects. *Biochim Biophys Acta*. 4: 737-45
- Pereira, SJ.,Berditchevsky Marie S., (2008) Report of the first Brazilian infantile Pompe disease patient to be treated with recombinant human acid alpha-glucosidase. *J Pediatr (Rio J)* 3: 272-5
- Pette, D and Staron, R. (1997) Mammalian skeletal muscle fiber type transition. *Intern Review of Cytol* 170: 143 -159
- Papadimas, G., Spengos, K., Konstantinopoulou, A., Vassilopoulou, S., Vontzalidis, A., Papadopoulos, C., Michelakakis, H., Manta, P., (2010) Adult Pompe disease: Clinical manifestations and outcome of the first Greek patients receiving enzyme replacement therapy. *Clinical Neurol and Neurosurg* 113: 303-307
- Reuser, A., Kroos, M., Hermans, M., Bijvoet, A., Verbeet, M., Van Diggelen, O., Kleijer, W., Van der Ploeg, A., (1995) Glycogenosis Type II (AcidMaltase Deficiency). *Muscle & Nerve* 3: S61-S69
- Refai, D., Lev, R., Cross, DT., Shimony, JS., Leonard, JR.,(2008) Thrombotic complications of a basilar artery aneurysm in a young adult with Pompe disease. *Surg Neurol* 70: 518-20
- Raben, N., Takikita, S., Pittis, MG., Bembi, B., Marie, S., Roberts, A., (2007) Deconstructing Pompe Disease by Analyzing Single Muscle Fibers "To See a World in a Grain of Sand" *Autophagy* 6: 546-52
- Raben, N., Baum, R., Schreiner, C., Takikita, S., Mizushima, N., Ralston, E., (2009). When more is less: Excess and deficiency of autophagy coexist in skeletal muscle in Pompe disease. *Autophagy* 1: 111-3
- Raben, N., Hill, V., Shea, L., Takikita, S., Baum, R., Mizushima, N. (2008) Suppression of autophagy in skeletal muscle uncovers the accumulation of ubiquitinated proteins and their potential role in muscle damage in Pompe disease. *Hum Mol Genet* 17: 3897-908
- Radegran, G.(1997) Ultrasound Doppler estimates of femoral artery blood flow during dynamic knee extensor exercise in man. *J. Appl Physiol* 83: 1383-1388

- Radegran G, Saltin B. (1998) Muscle blood flow at onset of dynamic exercise in humans. *Am J Physiol* 274: H314-22 26.
- Rowell, L.B (2004) Ideas about control of skeletal and cardiac muscle blood flow cycles of revision and new vision. *J. Appl Physiol* 97: 384-388
- Savard, G.K, Kiens, B and Saltin, B. (1987) Limb blood flow in prolonged exercise: magnitude and implication for cardiovascular control during muscular work in men. *Can. J. Appl. Sport Scie* S89-S101
- Sabah, N.A, Hussain, A.S.C Regulation of skeletal muscle blood flow during exercise. *Sport Physio Chapter 48*
- Saltin, B., Radegran, G., Koskolou, M., Roach, R.C. (1998) Skeletal muscle blood flow in humans and its regulation during exercise. *Acta Phys Scand* 162: 421-436
- Soliman, OII., Van der Beek, N., Van Doorn, P.A., Vletter, W.B., Nemes, A., Van Dalen, B.M., (2008) Cardiac involvement in adults with Pompe disease. *J Intern Med* 264: 333-9.
- Slonim, A.E., Bulone, L., Minikes, J., (2006). Benign course of glycogen storage disease type IIb in two brothers: nature or nurture? *Muscle Nerve* 33: 571-4.
- Sands, M.S., Davidson, B.L., (2006) Gene Therapy for Lysosomal Storage Diseases. *Mol Ther* 13 (5): 839-49
- Slonim, A.E., Bulone, L., Goldberg, T., (2006) Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve* 35: 70-7
- Sugawara, K., Saito, S., Sekijima, M., Ohno, K., Tajima, Y., Kroos, M.A., (2009) Structural modeling of mutant alpha-glucosidases resulting in a processing/transport defect in Pompe disease. *J Hum Genet* 10: 038
- Smith, D.R., Quinlan, A.R., Peckham, H.E., Makowsky, K., Tao, W., Woolf, B., (2008) Rapid wholegenome mutational profiling using next-generation sequencing technologies. *Genome Res* 18:163-167
- Smith, D.R., Quinlan, A.R., Peckham, H.E., Makowsky, K., Tao, W., Woolf, B., (2008) Rapid wholegenome mutational profiling using next-generation sequencing technologies. *Genome Res* 18:163-167
- Schoser, B., Hill, V., Raben, N., (2008) Therapeutic approaches in glycogen storage disease type II/Pompe Disease. *Neurotherapeutics* 4: 569-78
- Shea, L., Raben, N., (2009) Autophagy in skeletal muscle: Implications for Pompe disease. *Int J Clin Pharmacol Ther* 47: S42- S47
- Terzis, G., Dimopoulos, F., Papadimas, G., Papadopoulos, C., Spengos, K., Fatouros, I., Kavouras, S., Manta, P., (2011) Effect of aerobic and resistance exercise training on late-onset Pompe disease patients receiving enzyme replacement therapy. *Molecular Genetics and Metab* 104: 279-283
- Thurberg, B.L., Lynch Maloney, C., Vaccaro, C., (2006) Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Lab Invest* 38: 1208-1220
- Van der Ploeg AT, Reuser A.J.J., (2008) Pompe's disease. *Lancet*, 372: 1342-53
- Van der Beek, Soliman, OII., Van Capelle, C.I., Geleijnse, M.L., Vletter, W.B., Kroos, M.A., (2008).

- Cardiac evaluation in children and adults with Pompe disease sharing the common c.-32-13TNG genotype rarely reveals abnormalities. *J Neurol Sci* 10: 07-013
- Van Capelle, C.I., Winkel, L., Hagemans, M., Shapira, S., Arts, W., Van Doorn R., (2008) Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease. *Neuromusc Dis* 18: 447-52
- Van Capelle, C.I., Winkel, L.P.F., Hagemans, M.L.C., Shapira, S.K., Arts, W.F.M., Van Doorn, R.A. (2008) Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease. *Neuromusc Dis* 18:447-52
- Wesche, J. (1986) The time course and magnitude of blood flow changes in the human quadriceps muscle following isometric contraction. *J. Physiol* 377:445-462
- Wokke, J.H.J., Escolar, D.M., Pestronk, A., Jaffe, K.M., Carter GT., Van Den Berg, L.H., (2008) Clinical features of late-onset pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve* 38: 1236-45
- Winchester, B., Bali, D., Bodamer, O.A., Caillaud, C., Christensen, E., Cooper, A., (2008) Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: Report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab* 93: 275-81.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΣΚΗΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΝΖΥΜΙΚΗΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Ονοματεπώνυμο:
Φύλο:
Νόσος:
Ηλικία:
Βάρος:
Υψος:
Συχνότητα Άσκησης:
Διάρκεια Άσκησης:

ΑΣΚΗΣΕΙΣ	Εβδομάδα 1 ^η -3 ^η	Εβδομάδα 4 ^η -24 ^η	ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ
Καθιστό ποδήλατο	30 λεπτά, Επίπεδο 1	30 λεπτά	
¼ Ημικαθήματα στον τοίχο	1-2σετ/10επαν/50%10 MAE	3-4σετ/10επαν/50%10 MAE	
Κάμψη ισχίου με λυγισμένο πόδι	1-2σετ/10επαν/50%10 MAE	3-4σετ/10επαν/50%10 MAE	
Απαγωγή/Προσαγωγή Ισχίου	1-2σετ/10επαν/50%10 MAE	3-4σετ/10επαν/50%10 MAE	

* 1 συνεδρία/ 15 ημέρες

*διάλειμμα μεταξύ των ασκήσεων και των σετ: 2 λεπτά

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΣΚΗΣΗΣ

Ονοματεπώνυμο: Φύλο: Νόσος: Ηλικία: Βάρος: Υψος: Συχνότητα Άσκησης: Διάρκεια Άσκησης:			
ΑΣΚΗΣΕΙΣ		Εβδομάδα 1 ^η -3 ^η	Εβδομάδα 4 ^η -26 ^η
Καθιστό ποδήλατο		30 λεπτά	30 λεπτά
Διατάσεις		Ήπιες παθητικές διατάσεις (κύριες μυϊκές ομάδες)	Ήπιες παθητικές διατάσεις (κύριες μυϊκές ομάδες)
¼ Ημικαθήματα στον τοίχο		1-2σετ/10επαν/50%10 ΜΑΕ	3-4σετ/10επαν/50% 10 ΜΑΕ
Κάμψη ισχίου με λυγισμένο πόδι		1-2σετ/10επαν/50%10 ΜΑΕ	3-4σετ/10επαν/50% 10 ΜΑΕ
Εκτάσεις οπίσθιων μηριαίων		1-2σετ/10επαν/50%10 ΜΑΕ	3-4σετ/10επαν/50% 10 ΜΑΕ
Απαγωγή/Προσαγωγή Ισχίου		1-2σετ/10επαν/50%10 ΜΑΕ	3-4σετ/10επαν/50% 10 ΜΑΕΒ.Σ
Κάμψεις Αγκώνα		1-2σετ/10επαν/50%10 ΜΑΕ	3-4σετ/10επαν/50% 10 ΜΑΕ
Εκτάσεις Αγκώνα		1-2σετ/10επαν/50%10 ΜΑΕ	3-4σετ/10επαν/50% 10 ΜΑΕ
Κωπηλατική από καθιστή θέση		1-2σετ/10επαν/50%10 ΜΑΕ	3-4σετ/10επαν/50% 10 ΜΑΕ
Πιέσεις Θώρακα		1-2σετ/10επαν/50%10 ΜΑΕ	3-4σετ/10επαν/50% 10 ΜΑΕ
Κοιλιακούς		1-2σετ/10επαν/50%10 ΜΑΕ	3-4σετ/10επαν/50% 10 ΜΑΕ
Ραχιαίους		1-2σετ/10επαν/50%10 ΜΑΕ	3-4σετ/10επαν/50% 10 ΜΑΕ
Διατάσεις		Ήπιες παθητικές διατάσεις (κύριες μυϊκές ομάδες)	3-4σετ/10επαν/50% 10 ΜΑΕ



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ»

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΕΞΑΛΕΠΤΗΣ ΒΑΔΙΣΗΣ

Ονοματεπώνυμο:

Ημερομηνία:

Νόσος:

ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΕΞΑΛΕΠΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΒΑΔΙΣΗΣ					
ΛΕΠΤΑ (min)	ΜΕΤΡΑ(m)	ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΑΙΣΘΗΜΑ ΚΟΠΩΣΗΣ	ΑΙΣΘΗΜΑ ΔΥΣΠΝΟΙΑΣ	ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ
1 min					
2 min					
3 min					
4 min					
5 min					
6 min					
Σύνολο:					

Καρδιακή Συχνότητα Ηρεμίας:

Καρδιακή Συχνότητα Αποκατάστασης:

Γενικές Παρατηρήσεις:



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ»

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕΓΙΣΤΗΣ ΙΣΟΜΕΤΡΙΚΗΣ ΔΥΝΑΜΗΣ

Ονοματεπώνυμο:

Ημερομηνία:

Νόσος:

Συνθήκη:

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΕΚΤΕΙΝΟΝΤΩΝ ΓΟΝΑΤΟΣ	
1.	
2.	
3.	

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΚΑΜΠΗΤΡΩΝ ΙΣΧΙΟΥ	
1.	
2.	
3.	

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΚΑΜΠΗΤΡΩΝ ΑΓΚΩΝΑ	
1.	
2.	
3.	

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΘΩΡΑΚΙΚΩΝ ΜΥΩΝ	
1.	
2.	
3.	



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ»

ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΝΑΙΝΕΣΗΣ ΑΣΚΟΥΜΕΝΟΥ

Είναι γεγονός ότι τα τελευταία χρόνια ο κατάλογος των χρόνιων ασθενειών που επηρεάζονται θετικά από την άσκηση συνεχίζει να μεγαλώνει καθώς τα οφέλη της φυσικής δραστηριότητας και άσκησης άρχισαν να γίνονται αποδεκτά από την επιστημονική κοινότητα. Οι διαστάσεις της φυσικής δραστηριότητας και άσκησης στη βελτίωση της υγείας συμπεριλαμβάνει θετικά οφέλη σε ένα μεγάλο φάσμα φυσιολογικών, μεταβολικών και ψυχολογικών παραμέτρων καθώς και μείωσης του κινδύνου ανάπτυξης πολλών χρόνιων ασθενειών και πρόωρης θνησιμότητας. Είναι ξεκάθαρο ότι η φυσική δραστηριότητα και η άσκηση συμβάλουν στην βελτίωση της καρδιαγγειακής και αναπνευστικής λειτουργίας, μειώνουν τους προδιαθετικούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης χρόνιων ασθενειών, βελτιώνει τη σωματική και λειτουργική ικανότητα του ατόμου, μειώνει τα επίπεδα άγχους και κατάθλιψης, ενισχύει το αίσθημα της ευεξίας, κάνοντας το άτομο να έχει μια θετικότερη στάση απέναντι στη ζωή αυξάνοντας την απόδοση στην εργασία και στις δραστηριότητες αναψυχής και άθλησης. Όλοι πρέπει να γνωρίζουμε ότι ποτέ δεν είναι αργά για να συμπεριλάβουμε ένα πρόγραμμα φυσικής δραστηριότητας και άσκησης στην καθημερινότητα μας. Η ενεργοποίηση που μας παρέχει η φυσική δραστηριότητα και η άσκηση συνεισφέρει στη συνολική ποιότητα ζωής αυξάνοντας τη δυνατότητα του πνεύματος και του σώματος να λειτουργούν αποτελεσματικά και λειτουργικά.

Επεξήγηση δοκιμασιών

Πριν την έναρξη του βασικού προγράμματος άσκησης το οποίο θα έχει συχνότητα τρεις φορές την εβδομάδα διάρκειας μίας 1:90 θα εκτελέσετε τρεις δοκιμασίες αξιολόγησης. Η πρώτη δοκιμασία θα αφορά την αξιολόγηση της μέγιστης ισομετρικής δύναμης στις βασικότερες μυϊκές ομάδες (καμπτήρες ισχίου, εκτείνοντες γόνατος, καμπτήρες αγκώνα, θωρακικοί μύες). Η ένταση της δοκιμασίας καθορίζεται από τη δική σας προσπάθεια και μυϊκή δύναμη που θα εφαρμόζεται στη λαβή του

οργάνου μέτρησης. Η δεύτερη δοκιμασία που θα εκτελέσετε θα είναι η εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης μέσω του οποίου καθορίζεται η λειτουργική ικανότητα του ατόμου. Στη δοκιμασία αυτή θα σας ζητηθεί να περπατήσετε με το δικό σας ρυθμό για έξι λεπτά. Τέλος, με τη χρήση της απορροφησιομετρίας διπλής ενέργειας ακτίνων Χ (DXA) θα αξιολογηθεί η σωματική σας σύσταση. Οι δοκιμασίες αυτές θα πραγματοποιηθούν σε τρεις διαφορετικές χρονικές περιόδους.

Κίνδυνοι και ενοχλήσεις

Κατά τη διάρκεια της συμμετοχής σας στις δοκιμασίες αξιολόγησης καθώς και στο πρόγραμμα άσκησης, υπάρχει πιθανότητα να αισθανθείτε κάποιες ενοχλήσεις και αλλαγές στην φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού σας. Οι αλλαγές αυτές μπορεί να είναι αποτέλεσμα αύξησης ή μείωσης της αρτηριακής σας πίεσης, ακανόνιστο (γρήγορό ή αργό) καρδιακό ρυθμό, κόπωση ή αίσθημα πιασίματος των μυών σας, πόνος ή σφίξιμο στο στήθος, ζάλη και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να έχετε τάσεις για έμετο και λιποθυμία. Οποιαδήποτε αλλαγή και αν παρουσιαστεί στη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού σας θα καταβληθεί κάθε δυνατή προσπάθεια επαναφοράς του στα φυσιολογικά του επίπεδα. Η προσεκτική παρακολούθησή σας κατά τη διάρκεια των δοκιμασιών αξιολόγησης και του προγράμματος άσκησης θα ελαχιστοποιήσουν τις πιθανότητες ανάπτυξης κάποιου κινδύνου για τον οργανισμό σας. Διαθέσιμος εξοπλισμός και ειδικευμένο προσωπικό θα είναι στη διάθεσή σας για οποιαδήποτε επικίνδυνη κατάσταση μπορεί να παρουσιαστεί.

Προσδοκώμενα οφέλη

Το πρόγραμμά άσκησης που θα ακολουθήσετε θα έχει ως στόχο τη βελτίωση της φυσικής σας κατάστασης και της αποτελεσματικότητας σας στην εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων και υποχρεώσεων. Επίσης η επανάληψη των δοκιμασιών (μέγιστης δύναμης και 6λεπτης βάδισης) θα βοηθήσουν στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του προγράμματος άσκησης. Τέλος ο συνδυασμός φαρμακευτικής αγωγής και φυσικής δραστηριότητας και άσκησης μπορεί να είναι αποδοτικότερος στην βελτίωση της ποιότητας ζωής σας.

Ζήτηση πληροφοριών ή απορίες

Για οποιαδήποτε αμφιβολία ή απορίες σχετικά με τις δοκιμασίες αξιολόγησης και το πρόγραμμα άσκησης ενθαρρύνεστε να υποβάλετε τις ερωτήσεις σας και τους προβληματισμούς σας απευθείας σ'εμάς για περαιτέρω πληροφορίες. Να έχετε υπόψη σας και να θυμάστε ότι είστε ελεύθεροι να αποσυρθείτε οποιαδήποτε στιγμή και αν επιθυμητέ από το πρόγραμμα άσκησης.

Ελευθερία συναίνεσης

Έχω διαβάσει το παρόν έντυπο και έχω λάβει σαφείς γραπτές και προφορικές πληροφορίες για τις διαδικασίες των δοκιμασιών και του προγράμματος άσκησης. Γνωρίζοντας και κατανοώντας τις διαδικασίες και τις συνθήκες του προγράμματος άσκησης που θα υποβληθώ, καθώς και τους κινδύνους που πιθανότατα αντιμετωπίσω και διατηρώντας το δικαίωμα μου να αποσυρθώ από το πρόγραμμα άσκησης δηλώνω υπεύθυνα ότι επιθυμώ να συμμετάσχω στις πιο πάνω δοκιμασίες όπως επίσης και στο πρόγραμμα άσκησης.

Ημερομηνία

Υπογραφή Ασκούμενου

Ημερομηνία

Υπογραφή Μάρτυρα

