



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΚΛΑΣΙΚΟΥ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ  
ΩΣ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΗ ΤΗΣ ΕΞΑΛΕΠΤΗΣ ΒΑΔΙΣΗΣ ΣΕ  
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΡΟΜΠΡΕ ΕΝΗΛΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ**

**Νεκταρία Καράλη**

**Επιβλέπων Καθηγητής: Τερζής Γεράσιμος, Καθηγητής**

**ΑΠΡΙΛΙΟΣ, 2023**

© Copyright

Νεκταρία Καράλη

Σημείωμα Συγγραφέα

Το δοκίμιο αυτό αποτελεί πτυχιακή εργασία που συντάχθηκε για το Προπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών του ΤΕΦΑΑ στη Σχολή Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του ΕΚΠΑ και υποβλήθηκε τον Απρίλιο του 2023.

Ο/Η συγγραφέας βεβαιώνει ότι το περιεχόμενο του παρόντος έργου είναι αποτέλεσμα προσωπικής εργασίας και ότι έχει γίνει η κατάλληλη αναφορά στην εργασία τρίτων -όπου κάτι τέτοιο ήταν απαραίτητο-, σύμφωνα με τους κανόνες της ακαδημαϊκής δεοντολογίας.

**ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ ΩΣ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΗ ΤΗΣ ΕΞΑΛΕΠΤΗΣ ΒΑΔΙΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ POMPE ΕΝΗΛΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ**

**Περίληψη**

Η Pompe είναι μια νευρομυϊκή νόσος στην οποία οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από μυϊκή αδυναμία των κάτω άκρων και αναπνευστικές δυσλειτουργίες. Προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο GAA, που οδηγεί στην έλλειψη του λυσοσωμικού ενζύμου όξινη α-γλυκοσιδάση. Το ένζυμο αυτό είναι υπεύθυνο για τη διάσπαση του γλυκογόνου σε γλυκόζη και έλλειψή του οδηγεί στη συσσώρευση γλυκογόνου στα λυσοσώματα των κυττάρων προκαλώντας δυσλειτουργίες. Για τη μακροχρόνια παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης των ασθενών, χρησιμοποιούνται ποικίλες δοκιμασίες με τις οποίες εκτιμάται η λειτουργική τους ικανότητα. Η πιο σημαντική είναι η δοκιμασία βάδισης έξι λεπτών, κατά την οποία ο ασθενής βαδίζει παλίνδρομα απόσταση είκοσι μέτρων και καταγράφεται η συνολική απόσταση που διένυσε. Άτομα όμως με σοβαρή μυϊκή αδυναμία των κάτω άκρων δεν μπορούν να υποφέρουν τη συγκεκριμένη δοκιμασία. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ της εξάλεπτης δοκιμασίας βάδισης και τριών άλλων πιο σύντομων δοκιμασιών ελέγχου λειτουργικής ικανότητας, σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής. Οι δοκιμασίες που επιλέχθηκαν ήταν η *βάδιση δέκα μέτρων*, η *έγερση από κάθισμα*, *βάδιση τριών μέτρων επιστροφή* και η *δοκιμασία ανέβασμα σκάλας*. Συμμετείχαν συνολικά δεκαπέντε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής, ηλικίας δεκατεσσάρων (14) έως πενήντα-έξι (56) ετών, με σωματικό ανάστημα M=168,67cm (9,66cm) και σωματικό βάρος M=71,59kg (15,58kg). Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Pearson r, με επίπεδο σημαντικότητας  $p < 0,05$ . Φάνηκε ότι όλες οι δοκιμασίες εμφάνιζαν σημαντική συσχέτιση με την εξάλεπτη βάδιση ( $p < 0,05$ ), με τη δοκιμασία βάδισης 10 μέτρων να εμφανίζει την υψηλότερη συσχέτιση με  $r=0,94$ ,  $p < 0,05$ . Το αποτέλεσμα αυτό, φανερώνει ότι η δοκιμασία βάδισης 10 μέτρων μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική της εξάλεπτης βάδισης σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής. Πρόσφατη μελέτη ωστόσο

*Δοκιμασίες ελέγχου λειτουργικής ικανότητας ως εναλλακτική της εξάλειπτης βάρδιας σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής*

επισήμανε ότι η δοκιμασία των δέκα μέτρων δεν είναι ικανός δείκτης εκτίμησης λειτουργικής ικανότητας στους συγκεκριμένους ασθενείς.

Λέξεις κλειδιά: Μυϊκή αδυναμία, Γλυκογόνο, Λυσοσώματα, Θεραπεία Ενζυμικής Υποκατάστασης

## **MOTOR FUNCTION TESTS AS AN ALTERNATIVE TO SIX-MINUTE WALKING TEST IN PATIENTS WITH LATE-ONSET POMPE DISEASE**

### **Abstract**

Pompe is a neuromuscular disorder characterized by muscle weakness of the lower limbs and respiratory insufficiency. It is caused by mutations of the GAA gene, leading to a deficiency of the lysosomal enzyme acid  $\alpha$ -glucosidase. This enzyme manages the breakdown of glycogen to glucose, the deficiency of which leads to a build-up of glycogen in the cells causing malfunctions. For long-term clinical follow-up, clinicians use many tests to assess patients motor function. The most important is the six-minute walking test. The patient walks palindromic at twenty meters distance and is assessed the total distance that he walked. Individuals with severe muscle weakness in the lower limbs cannot bear the test. This study aimed to investigate the correlation between the 6-minute walking test and three shorter in time motor function tests in patients with late-onset Pompe disease. The selected tests were the *10 meters walking test*, *timed up and go*, and the *4-stair climb test*. A total of 15 patients with late-onset Pompe disease, aged between 14 to 56 years (body height  $168,67 \pm 9,66$ cm and body mass  $71,59 \pm 15,58$ kg) took part. Pearson's correlation coefficient  $r$ , with a significance level of  $p < 0.05$  was used for statistical analysis of the data. All tests showed a significant correlation with the six-minute walk ( $p < 0.05$ ), with the 10-meter walking test showing the highest correlation with  $r = 0.94$ ,  $p < 0.05$ . This result suggests that the 10-meter walking test can be used as an alternative to the six-minute walking in patients with late-onset Pompe disease. A recent study nevertheless stated that the 10-meter test is not a good indicator of functional capacity in these patients.

Keywords: Muscle Weakness, Glycogen, Lysosomes, Enzyme Replacement Therapy

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη στην ελληνική γλώσσα.....σελ. i	σελ. i
Περίληψη στην αγγλική γλώσσα.....σελ. iii	σελ. iii
Πίνακας Περιεχομένων.....σελ. iv	σελ. iv
Κατάλογος Σχημάτων.....σελ. v	σελ. v
Κατάλογος Πινάκων.....σελ. v	σελ. v
Αρκτικόλεξο Συντομογραφιών.....σελ. vi	σελ. vi
<b>I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....σελ. 1</b>	σελ. 1
<b>II. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....σελ. 5</b>	σελ. 5
2.1. Συμμετέχοντες.....σελ. 5	σελ. 5
2.2. Δοκιμασίες.....σελ. 5	σελ. 5
2.2.1. Εξάλεπτη Βάρδιση (6MWT).....σελ. 5	σελ. 5
2.2.2. Ανέβασμα Σκάλας (4SCT).....σελ. 6	σελ. 6
2.2.3. Έγερση από κάθισμα, βάρδιση 3 μέτρων επιστροφή (TUG).....σελ. 6	σελ. 6
2.2.4. Βάρδιση 10 μέτρων (10mWT).....σελ. 7	σελ. 7
2.3. Στατιστική Ανάλυση.....σελ. 7	σελ. 7
<b>III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....σελ. 8</b>	σελ. 8
3.1. Περιγραφικά Χαρακτηριστικά Ασθενών με Νόσο Rompre Ενήλικης Μορφής.....σελ. 8	σελ. 8
3.2. Αποτελέσματα Δοκιμασιών.....σελ. 8	σελ. 8
<b>IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....σελ. 12</b>	σελ. 12
<b>V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....σελ. 14</b>	σελ. 14
<b>VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....σελ. 15</b>	σελ. 15

### Κατάλογος Σχημάτων

**Σχήμα 3.1.** Συσχέτιση απόστασης βάρδιας 6 λεπτών και χρόνου ανεβάσματος σκάλας, σε 15 ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής.....σελ. 9

**Σχήμα 3.2.** Συσχέτιση απόστασης βάρδιας 6 λεπτών και χρόνου έγερσης από κάθισμα, βάρδια 3 μέτρων επιστροφή (TUG), σε 13 ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής.....σελ. 10

**Σχήμα 3.3.** Συσχέτιση απόστασης βάρδιας 6 λεπτών και του χρόνου βάρδιας απόστασης 10 μέτρων, σε 15 ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής.....σελ. 11

### Κατάλογος Πινάκων

**Πίνακας 3.1** Περιγραφικά χαρακτηριστικά 15 ασθενών με νόσο Pompe ενήλικης μορφής .....σελ. 8

**Πίνακας 3.2.** Συσχετίσεις μεταξύ της εξάλεπτης δοκιμασίας βάρδιας (6MWT) και των δοκιμασιών: Ανέβασμα σκάλας (4SCT), Έγερση από κάθισμα, βάρδια 3 μέτρων επιστροφή (TUG) και Βάρδια 10 μέτρων (10mWT), σε 15 ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής.....σελ. 9

## Αρκτικόλεξο Συντομογραφιών

<b>ERT</b>	Enzyme Replacement Therapy
<b>6MWT</b>	6-Minute Walking Test
<b>4SCT</b>	4 Stair Climb Test
<b>TUG</b>	Timed Up and Go
<b>10mWT</b>	10 meters Walking Test
<b>ΔΜΣ</b>	Δείκτης Μάζας Σώματος
<b>DMD</b>	Duchenne Muscular Dystrophy



## **I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η Pompe είναι μια νευρομυϊκή νόσος η οποία μπορεί να εκδηλωθεί σε διαφορετικά στάδια της ζωής. Εμφανίζεται είτε κατά τους πρώτους μήνες μετά τη γέννηση, είτε αργότερα σε μεγαλύτερη ηλικία. Έτσι, διαχωρίζεται στη βρεφική και την ενήλικη μορφή αντίστοιχα (Claeys K. G., D'Hondt, A., Fache, L., Peers, K., & Deruydt, C. E., 2022). Η συχνότητα εμφάνισής της είναι 1:40.000 γεννήσεις (Marques, J. S. 2022). Κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο (Dhillon, S., 2021) και προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο GAA, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17 (van der Ploeg, A. T., & Reuser, A. J., 2008). Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί το ένζυμο όξινη α-γλυκοσιδάση (GAA), το οποίο βρίσκεται στα λυσοσώματα των κυττάρων και είναι υπεύθυνο για τη διάσπαση του γλυκογόνου σε γλυκόζη (Malicdan, M. C. V., & Nishino, I., 2012). Έλλειψή του, οδηγεί στη συσσώρευση του γλυκογόνου στα λυσοσώματα των κυττάρων (Díaz-Manera, J., Walter, G., & Straub, V., 2021), κάτι το οποίο προκαλεί τη δυσλειτουργία τους (Marques J. S., 2022).

Τα συμπτώματα και η εξέλιξη της ασθένειας, εξαρτώνται από τον βαθμό λειτουργικότητας της διαθέσιμης ποσότητας του ενζύμου (GAA) στα κύτταρα (Claeys K. et al, 2022). Παρόλο που το ένζυμο αυτό βρίσκεται σχεδόν σε όλα τα είδη κυττάρων του οργανισμού, παθολογικές καταστάσεις εμφανίζονται κυρίως στους σκελετικούς μύες, στα κύτταρα της καρδιάς (Marques J. S., 2022) και στους νευρώνες (Bolano-Díaz, C., & Díaz-Manera, J., 2022). Αυτό πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι οι ιστοί αυτοί έχουν αυξημένη ανάγκη για γλυκόζη (Bolano-Díaz, C. et al, 2022). Η ηλικία έναρξης της νόσου σε κάθε ασθενή, θα έχει καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη της κλινικής του κατάστασης (Terzis, G., Papadimas, G., Kruse, A., Kontou, E., Arnaoutis, I., 2022).

Ασθενείς με την ενήλικη μορφή της ασθένειας (late-onset), χαρακτηρίζονται κυρίως από προοδευτική μυϊκή αδυναμία των κάτω άκρων (Angelini, C., Semplicini, C., Ravaglia, S., Moggio, M., Comi, 2012). Η πρόοδος της ασθένειας είναι αργή (Terzis G. et al, 2022). Τα άτομα αυτά εμφανίζουν μειωμένη λειτουργική ικανότητα στην καθημερινή τους ζωή. Η ασταθής βάρδιση, η δυσκολία

στο ανέβασμα σκαλοπατιών (Marques J. S., 2022) ακόμη και η άνοδος από κάποιο κάθισμα (van der Ploeg, A. et al, 2008) αποτελούν κάποιες από τις καθημερινές τους προκλήσεις. Η πλειοψηφία των ασθενών αυτών, χαρακτηρίζεται επίσης από ανεπάρκεια του αναπνευστικού συστήματος (Angelini C. et al, 2012), και μπορεί να οδηγηθούν ακόμη και σε μηχανική αναπνευστική υποστήριξη (Terzis G. et al, 2022).

Το 2006 αναπτύχθηκε, η μόνη εγκεκριμένη έως σήμερα, θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης (ERT), με αλγλυκοσιδάση άλφα (Myozyme/Lumizyme, Sanofi Genzyme, Cambridge, MA, USA) (Do, H. V., Khanna, R., & Gotschall, R., 2019), το ανασυνδυασμένο δηλαδή ανθρώπινο ένζυμο GAA (Terzis G. et al, 2022). Η θεραπεία αυτή χορηγείται ενδοφλέβια στους ασθενείς κάθε 15 ημέρες (Paradimas, G. K., Anagnostopoulos, C., Xirou, S., Michelakakis, H., Terzis, G., 2021). Παρόλο που εμφανίζουν βελτίωση στη λειτουργική τους ικανότητα τις πρώτες εβδομάδες χορήγησής της, στη συνέχεια φτάνουν σε ένα πλατό και μετά από μερικά χρόνια ακολουθεί ραγδαία πτώση (Bolano-Diaz, C. et al, 2022). Αυτό πιθανόν οφείλεται στη φτωχή ανταπόκριση των σκελετικών μυών στη θεραπεία καθώς, δεν μπορεί να εισέλθει στα κύτταρα ικανοποιητική ποσότητα του ανασυνδυασμένου ενζύμου μέσω της συστημικής κυκλοφορίας (Do, H. V., Khanna, R., & Gotschall, R., 2019). Αυτό έχει επιβεβαιωθεί από πειράματα σε ποντίκια, όπου φάνηκε πως λιγότερο από 1% της ολικής θεραπείας φτάνει στα μυϊκά κύτταρα (Do, H. V., Khanna, R., & Gotschall, R., 2019).

Όσων αφορά τους ανθρώπους, η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της θεραπείας και η εξέλιξη της νόσου, δεν είναι κάτι εύκολο να εκτιμηθεί (Berli, S., Brandi, G., Keller, E., Najia, N., Vitale, J., 2022). Ο κυριότερος λόγος είναι το μεγάλο εύρος των διαφορετικών φαινοτύπων μεταξύ των ασθενών (Berli S. et al, 2022). Έτσι, για να εκτιμηθούν τα παραπάνω, χρησιμοποιούνται διάφορες δοκιμασίες, οι οποίες προσομοιάζουν τις καθημερινές δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς και αξιολογείται η λειτουργική τους ικανότητα. Για παράδειγμα, όπως αναφέρθηκε και πριν, οι ασθενείς δυσκολεύονται να ανέβουν σκαλοπάτια (Marques J. S., 2022). Μία από τις δοκιμασίες είναι η δοκιμασία *ανέβασμα σκάλας* (4SCT), η οποία αφορά τον χρόνο ανόδου 4 σκαλοπατιών και

χρησιμοποιείται ευρέως σε ασθενείς με νευρομυϊκά νοσήματα προκειμένου να αξιολογηθεί η λειτουργική τους ικανότητα (Schorling, D. C., Rawer, R., Kuhlmann, I., Müller, C., Pechmann, A., & Kirschner, J., 2023).

Μία άλλη δοκιμασία που υπάρχει, είναι η δοκιμασία βάρδιας 6 λεπτών, η οποία θεωρείται η πιο σημαντική από όλες (Angelini C. et al, 2012). Εκτός από την ικανότητα βάρδιας, δίνει μια σφαιρική εικόνα για τα συστήματα οργάνων που ενεργοποιούνται σε οποιαδήποτε μορφής άσκησης, όπως είναι το καρδιοαναπνευστικό, το νευρομυϊκό και η συστηματική κυκλοφορία του αίματος (American Thoracic Society, 2002). Στη δοκιμασία αυτή κάποιος ασθενής βαδίζει μια δεδομένη απόσταση παλίνδρομα έξι συνεχόμενα λεπτά και καταγράφεται η συνολική απόσταση που κατάφερε να διανύσει (Agarwala, P., & Salzman, S. H., 2020). Τα 6 λεπτά όμως είναι αρκετά και πολλοί ασθενείς δε θέλουν να πραγματοποιήσουν τη δοκιμασία, όπως κατέγραψε και ο Paradimas G. με τους συνεργάτες του (2011), όπου ορισμένοι πάσχοντες αρνήθηκαν να συμμετάσχουν στη δεδομένη αξιολόγηση. Οι ασθενείς με σοβαρή μυϊκή αδυναμία των κάτω άκρων, δεν μπορούν να αντέξουν αυτή τη δοκιμασία (Anderson, L. K., Knak, K. L., Witting, N., & Vissing, J., 2016). Ωστόσο, υπάρχουν και άλλες δοκιμασίες εκτίμησης της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών με νόσο Pompe, οι οποίες είναι πιο σύντομες (Angelini C. et al, 2012, Claeys K. et al, 2022). Μια λιγότερο επίπονη και πιο σύντομη δοκιμασία είναι η βάρδια 10 μέτρων.

Κατά τη βάρδια των 10 μέτρων αξιολογείται ο χρόνος που θα καταφέρει ο ασθενής να διανύσει τη συγκεκριμένη απόσταση, αξιολογείται δηλαδή η ταχύτητα βάρδιας του. Ο Patrizio και οι συνεργάτες του (2021), δήλωσαν ότι η ταχύτητα βάρδιας είναι ένας πολύ ισχυρός δείκτης για την πρόβλεψη της υγείας. Πολλοί ερευνητές και κλινικοί ιατροί χρησιμοποιούν τις διάφορες δοκιμασίες ταχύτητας βάρδιας για να αξιολογήσουν τη λειτουργική ικανότητα ανθρώπων τρίτης ηλικίας ή την κλινική κατάσταση των ασθενών τους (Patrizio, E., Calvani, R., Marzetti, E., & Cesari, M., 2021). Σε μια πρόσφατη μελέτη (Clays et al, 2022) όμως, οι ερευνητές κατέληξαν ότι η δοκιμασία των 10 μέτρων δεν είναι καλός δείκτης για την αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών με νόσο Pompe ενήλικης μορφής. Η αλλαγή στην επίδοση τους δεν ήταν κλινικά ή στατιστικά

σημαντική μετά από δύο χρόνια παρακολούθησης, σε σύγκριση με την εξάλεπτη βάρδιση όπου εμφάνισε κλινικά σημαντικές αλλαγές. Ωστόσο, δεν έκαναν κάποια συσχέτιση μεταξύ των δοκιμασιών.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ της επίδοσης στη δοκιμασία βάρδισης των έξι λεπτών (6MWT) και της επίδοσης τριών άλλων, πιο σύντομων, δοκιμασιών ελέγχου της λειτουργικής ικανότητας 15 ασθενών με νόσο Pompe ενήλικης μορφής. Οι δοκιμασίες που επιλέχθηκαν ήταν, η δοκιμασία βάρδισης 10 μέτρων (10mWT), η έγερση από κάθισμα, βάρδιση τριών μέτρων επιστροφή (TUG) και η δοκιμασία ανέβασμα σκάλας (4SCT).

## **II. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

### **2.1. Συμμετέχοντες**

Στη παρούσα μελέτη συμμετείχαν συνολικά 15 ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής, ηλικίας 14 έως 56 ετών (Άνδρες: n=9, Γυναίκες: n=6). Οι ασθενείς παρουσίαζαν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: ηλικία, M=40 έτη (15,35 έτη), σωματικό ανάστημα, M=168,67cm (9,66cm) και βάρος, M=71,59kg (15,58kg). Αξιολογήθηκαν συνολικά σε τέσσερις δοκιμασίες ελέγχου για τη λειτουργική τους ικανότητα. Όλοι οι ασθενείς, υπέγραψαν έντυπο συναίνεσης για τη συμμετοχή τους στις αξιολογήσεις, αφού πρώτα τους δόθηκαν αναλυτικές πληροφορίες για όλες τις διαδικασίες.

### **2.2. Δοκιμασίες**

#### **2.2.1. Εξάλεπτη Βάρδιση (6MWT)**

Η απόσταση βάρδισης 6 λεπτών αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία 6MWT. Η αξιολόγηση έγινε σε διάδρομο εσωτερικού χώρου. Στο έδαφος είχαν τοποθετηθεί σε απόσταση 20 μέτρων μεταξύ τους δύο πλαστικοί κώνοι. Οι ασθενείς είχαν ως στόχο να βαδίσουν παλίνδρομα 6 συνεχόμενα λεπτά τη δεδομένη απόσταση, με αριστερόστροφη κατεύθυνση. Οι οδηγίες που τους δόθηκαν ήταν να βαδίσουν όσα περισσότερα μέτρα μπορούσαν μέσα στα 6 λεπτά, με δικό τους ρυθμό. Η χρονομέτρηση ξεκίνησε με το παράγγελμα «Πάμε» του αξιολογητή και με τον ασθενή να βρίσκεται σε όρθια θέση πίσω από τον έναν από τους δύο κώνους. Μόλις τελείωσαν τα 6 λεπτά ο δοκιμαζόμενος έμεινε ακίνητος σε όποιο σημείο είχε βρεθεί και μετρήθηκε η συνολική απόσταση που διένυσε.

### **2.2.2. Ανέβασμα Σκάλας (4SCT)**

Ο χρόνος ανεβάσματος σκάλας έγινε με τη δοκιμασία 4SCT. Η δοκιμασία πραγματοποιήθηκε σε εσωτερικό χώρο, με εργαστηριακή κλίμακα 4 σκαλοπατιών (4 x 13cm) που διέθετε δύο κουπαστές δεξιά και αριστερά από τα σκαλοπάτια. Οι ασθενείς είχαν ως στόχο να ανέβουν τα 4 σκαλοπάτια όσο πιο γρήγορα μπορούσαν. Οι οδηγίες που δόθηκαν στους ασθενείς ήταν να σταθούν 15-20cm πριν το πρώτο σκαλί με τα χέρια δίπλα από τον κορμό. Με παράγγελμα του αξιολογητή, «Πάμε», ξεκίνησε η χρονομέτρηση και τους ζητήθηκε να ανέβουν τα σκαλοπάτια όσο πιο γρήγορα και με ασφάλεια μπορούσαν. Μόλις έφτασαν στο κεφαλόσκαλο σταμάτησαν και στάθηκαν όρθιοι με τα χέρια δίπλα από τον κορμό, «σαν στρατιώτες» και η χρονομέτρηση σταμάτησε.

### **2.2.3. Έγερση από κάθισμα, βάρδιση 3 μέτρων επιστροφή (TUG)**

Ο χρόνος έγερσης από κάθισμα, βάρδιση τριών μέτρων και επιστροφή στο κάθισμα, έγινε με τη δοκιμασία TUG. Η δοκιμασία πραγματοποιήθηκε σε εσωτερικό χώρο. Κάθισμα ύψους 46cm με 65cm ύψος μπράτσων, ήταν τοποθετημένο στο έδαφος και ακουμπούσε στο τοίχο. Σε απόσταση 3 μέτρων είχε τοποθετηθεί στο έδαφος χαρτοταινία και ένας κώνος. Ο ασθενής είχε ως στόχο να σηκωθεί από το κάθισμα και να βαδίσει παλίνδρομα την απόσταση 3 μέτρων, αριστερόστροφα, όσο πιο γρήγορα μπορούσε και να ξανακαθίσει στο κάθισμα. Οι οδηγίες που τους δόθηκαν ήταν να εκτελέσουν την δοκιμασία όσο πιο γρήγορα αλλά με ασφάλεια μπορούσαν. Η χρονομέτρηση ξεκίνησε τη στιγμή που ο αξιολογητής είπε «Πάμε» και σταμάτησε τη στιγμή που ο ασθενής ακούμπησε τα ισχία του στο κάθισμα. Δύο ασθενείς δεν κατάφεραν να πραγματοποιήσουν τη δοκιμασία.

#### **2.2.4. Βάρδιση 10 μέτρων (10mWT)**

Ο χρόνος βάρδισης απόστασης 10 μέτρων αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία 10mWT. Η δοκιμασία πραγματοποιήθηκε σε διάδρομο εσωτερικού χώρου. Στο έδαφος είχαν τοποθετηθεί σε απόσταση 10m μεταξύ τους γραμμές από αυτοκόλλητη ταινία. Ο δοκιμαζόμενος είχε ως στόχο να βαδίσει τη δεδομένη απόσταση όσο πιο γρήγορα μπορούσε χωρίς να τρέξει. Από όρθια στάση μπροστά από τη μία γραμμή ο ασθενής ξεκίνησε τη δοκιμασία ύστερα από παράγγελμα. Η χρονομέτρηση ξεκίνησε τη στιγμή που δόθηκε το παράγγελμα «Πάμε» και σταμάτησε μόλις έφτασε στη δεύτερη γραμμή.

#### **2.3. Στατιστική Ανάλυση**

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, πραγματοποιήθηκε ανάλυση συσχέτισης με τη χρήση του συντελεστή Pearson r. Ελέγχθηκε η σχέση μεταξύ της δοκιμασίας «Εξάλεπτη βάρδιση» και των υπόλοιπων τριών δοκιμασιών, «Ανέβασμα σκάλας», «Βάρδιση 10 μέτρων» και «Εγερση από κάθισμα, βάρδιση 3 μέτρων επιστροφή». Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε ως  $p < 0,05$ . Οι αναλύσεις έγιναν με τη χρήση της εφαρμογής Microsoft Excel.

### III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 3.1. Περιγραφικά Χαρακτηριστικά Ασθενών με Νόσο Pompe Ενήλικης Μορφής

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 9 άντρες (60%) και 6 γυναίκες (40%) με νόσο Pompe ενήλικης μορφής. Η μέση ηλικία ένταξης στη μελέτη ήταν 34,11 έτη (εύρος 14-55 έτη) για τους άντρες και 50 έτη (εύρος 41-56 έτη) για τις γυναίκες αντίστοιχα. Κατά τη διεξαγωγή της μελέτης όλοι οι ασθενείς ήταν περιπατητικοί. Στον πίνακα 3.1. απεικονίζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των 15 ασθενών, με νόσο Pompe ενήλικης μορφής, που συμμετείχαν στη μελέτη.

**Πίνακας 3.1** Περιγραφικά χαρακτηριστικά 15 ασθενών με νόσο Pompe ενήλικης μορφής.

	Γυναίκες (n=6)	Άντρες (n=9)
Ηλικία (έτη)	50 ± 5,23	34,11 ± 16,54
Ύψος (cm)	162,5 ± 8,12	172,78 ± 8,32
Βάρος (kg)	70,02 ± 14,47*	72,46 ± 16,09
ΔΜΣ	25,97 ± 4,95*	24,16 ± 4,45

\*Μία ασθενής δεν παρευρέθηκε την ημέρα των σωματομετρήσεων

#### 3.2. Αποτελέσματα Δοκιμασιών

Φάνηκε ότι η συσχέτιση μεταξύ των δοκιμασιών: 4SCT, TUG και 10mWT, με τη δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών (6MWT), ήταν στατιστικά σημαντική. Στον πίνακα 3.2 απεικονίζεται ο συντελεστής συσχέτισης Pearson r που εμφάνισε κάθε δοκιμασία με την 6MWT.

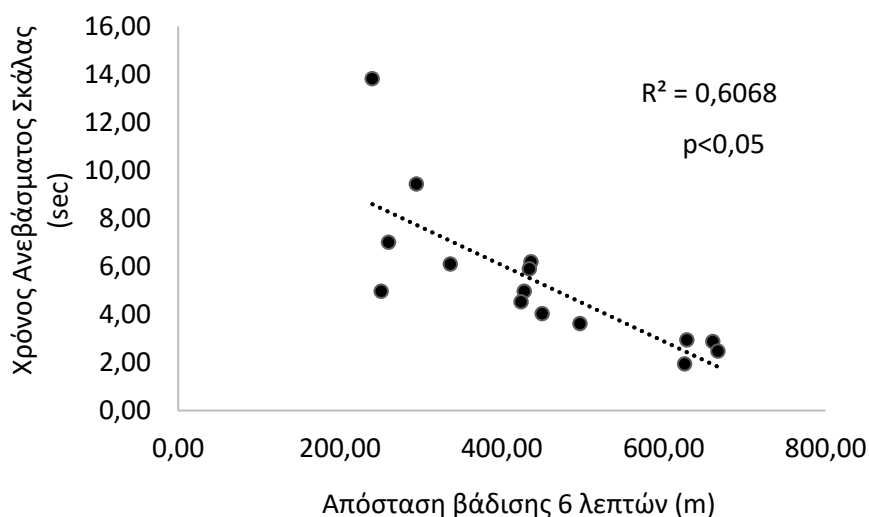


**Πίνακας 3.2.** Συσχετίσεις μεταξύ της εξάλεπτης δοκιμασίας βάρδιας (6MWT) και των δοκιμασιών: Ανέβασμα σκάλας (4SCT), Έγερση από κάθισμα, βάρδια 3 μέτρων επιστροφή (TUG) και Βάρδια 10 μέτρων (10mWT), σε 15 ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής.

Δοκιμασίες	Συντελεστής Συσχέτισης (Pearson r) με 6MWT
Ανέβασμα σκάλας (4SCT)	0,83*
Έγερση από κάθισμα, βάρδια 3 μέτρων επιστροφή (TUG)	0,87*
Βάρδια 10 μέτρων (10mWT)	0,94*

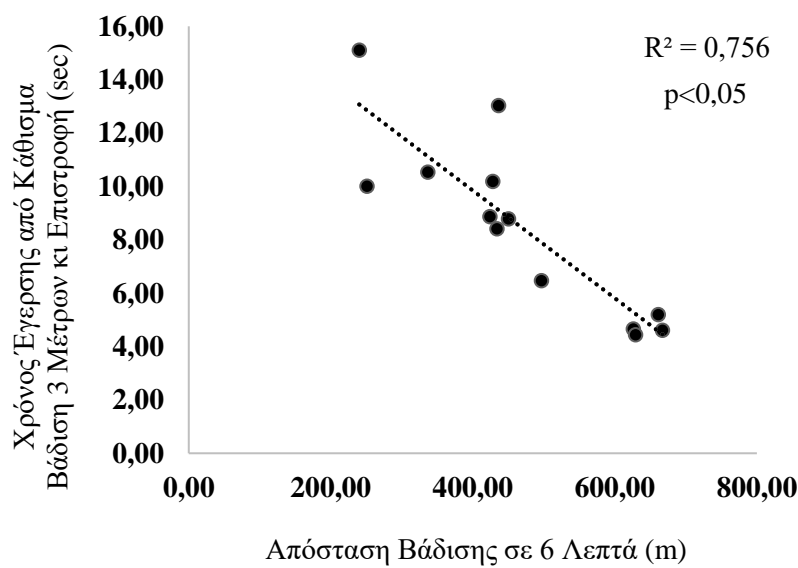
\* $p < 0,05$

Η απόσταση βάρδιας στα 6 λεπτά είχε σημαντική συσχέτιση με την επίδοση στη δοκιμασία «Ανέβασμα σκάλας» ( $r=0,78$ ),  $p < 0,05$ . Δηλαδή, ο χρόνος που χρειάστηκε κάποιος ασθενής να ανέβει 4 σκαλοπάτια, συσχετιζόταν με την απόσταση που διένυσε μέσα σε 6 λεπτά.



**Σχήμα 3.1.** Συσχέτιση απόστασης βάρδιας 6 λεπτών και χρόνου ανεβάσματος σκάλας, σε 15 ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής.

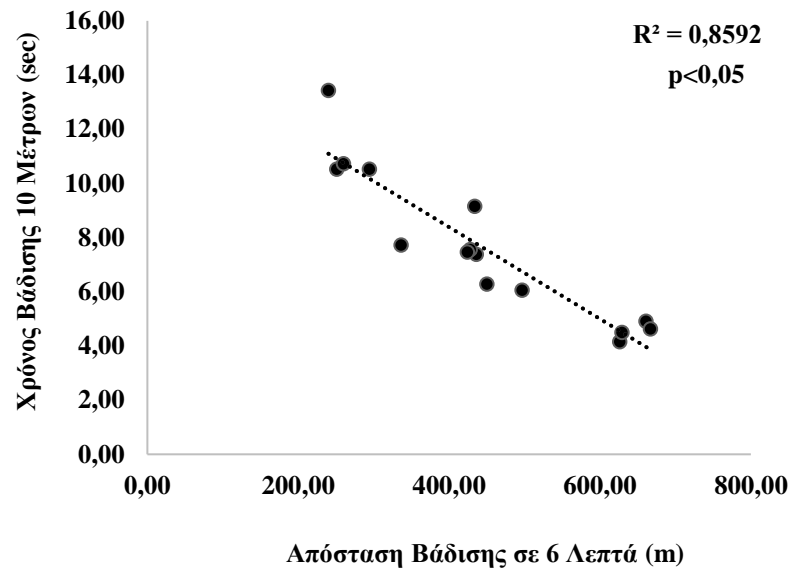
Η απόσταση βάρδιας στην εξάλεπτη δοκιμασία είχε επίσης μεγάλη συσχέτιση με την επίδοση στη δοκιμασία TUG ( $r=0,87$ ),  $p<0,05$ . Ο χρόνος που χρειάστηκε κάποιος ασθενής να σηκωθεί από το κάθισμα, να βαδίσει 3 μέτρα και να επιστρέψει πίσω στην καθιστή αρχική του θέση, είχε σχέση με την συνολική απόσταση που κατάφερε να διανύσει μέσα σε έξι λεπτά. Για δύο ασθενείς η πραγματοποίηση της δοκιμασίας ήταν αδύνατη.



**Σχήμα 3.2.** Συσχέτιση απόστασης βάρδιας 6 λεπτών και χρόνου έγερσης από κάθισμα, βάρδια 3 μέτρων επιστροφή (TUG), σε 13 ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής.

Τέλος, τη μεγαλύτερη συσχέτιση εμφάνισε η επίδοση στη δοκιμασία βάρδιας 10 μέτρων ( $r=0,94$ ),  $p<0,05$  με την επίδοση στην 6MWT. Ο χρόνος που χρειάστηκε για να διανύσει κάποιος ασθενής μια απόσταση 10 μέτρων εμφάνισε πολύ μεγάλη συσχέτιση, με την απόσταση που διένυσε σε 6 λεπτά.

Δοκιμασίες ελέγχου λειτουργικής ικανότητας ως εναλλακτική της εξάλεπτης βάρδιας σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής



**Σχήμα 3.3.** Συσχέτιση απόστασης βάρδιας 6 λεπτών και του χρόνου βάρδιας απόστασης 10 μέτρων, σε 15 ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής.

#### **IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ της επίδοσης στην εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης (6MWT) και των επιδόσεων τριών πιο σύντομων δοκιμασιών ελέγχου λειτουργικής ικανότητας, σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής. Οι δοκιμασίες που επιλέχθηκαν ήταν η 10mWT, η TUG και η 4SCT. Όλες οι δοκιμασίες εμφάνισαν υψηλή συσχέτιση ( $p < 0,05$ ) με τη 6MWT, με τη δοκιμασία βάδισης 10 μέτρων να εμφανίζει την υψηλότερη με  $r = 0,94$ ,  $p < 0,05$ . Το αποτέλεσμα αυτό αποτελεί και το κυριότερο εύρημα της μελέτης. Έτσι, η 10mWT μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική της 6MWT σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής για την αξιολόγηση της λειτουργικής τους ικανότητας.

Η εξάλεπτη βάδιση έχει γίνει παγκοσμίως αποδεκτή ως η σημαντικότερη και η πιο αξιόπιστη δοκιμασία ελέγχου της λειτουργικής ικανότητας, σε ασθενείς με νευρομυϊκά νοσήματα. Η τόσο υψηλή συσχέτιση που εμφάνισαν όλες οι δοκιμασίες με τη 6MWT, στην παρούσα μελέτη, υποδηλώνει ότι και οι υπόλοιπες είναι ικανοί δείκτες εκτίμησης της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών με τη συγκεκριμένη νόσο. Κατά την εξάλεπτη βάδιση το κινητικό μοτίβο και ο πρωταγωνιστικός ρόλος των μυών είναι ίδιος με τη 10mWT, με τη διαφορά ότι κατά τη 6MWT η ταχύτητα βάδισης θα είναι λίγο μικρότερη. Στις υπόλοιπες δοκιμασίες ο πρωταγωνιστικός ρόλος των μυών και το κινητικό μοτίβο είναι διαφορετικά γι' αυτό πιθανόν και ο συντελεστής συσχέτισης ήταν μικρότερος.

Σε μια πρόσφατη μελέτη (Claeys et al, 2022) ωστόσο, οι ερευνητές αμφισβητούν την καταλληλότητα της χρήσης της δοκιμασίας βάδισης δέκα μέτρων, σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής. Κατέληξαν στο συμπέρασμα αυτό καθώς η αλλαγή στην επίδοση των ασθενών, στη 10mWT, δεν ήταν στατιστικά σημαντική μετά από δύο χρόνια παρακολούθησής τους. Σε μελέτη όμως, με ασθενείς που είχαν μυϊκή δυστροφία Duchenne (Henricson, E., Abresch, R., Han, J. J., Nicorici, A., Keller, E. G. et al, 2013) φάνηκε ότι η επίδοση στη δοκιμασία βάδισης 10 μέτρων είχε σημαντική αλλαγή με την εξέλιξη της ασθένειας σε ένα χρόνο παρακολούθησής τους. Τα άτομα αυτά δυσκολεύονται ιδιαίτερα κατά τη βάδιση και όλοι οι ασθενείς καταλήγουν σε αναπηρικό αμαξίδιο στα πρώτα χρόνια ζωής.

Συνεπώς, γίνεται σύγκριση μεταξύ των παραπάνω μελετών, καθώς η αδυναμία των κάτω άκρων είναι ο κοινός παρονομαστής και στις δύο αυτές ασθένειες.

Στην μελέτη των Claeys και συνεργατών, οι ασθενείς μετά από 24 μήνες παρακολούθησης διένυσαν κατά μέσο όρο 368,1 μέτρα και είχαν μέση ταχύτητα βάδισης 1,03m/s στη 6MWT και 1,10 m/s στα 10 μέτρα αντίστοιχα. Στην μελέτη των Henricson, E. και συνεργατών, στους ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Duchenne (DMD), όπου αξιολογήθηκε επίσης η εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης, οι ασθενείς διένυσαν κατά μέσο όρο 369,5 μέτρα, είχαν μέση ταχύτητα βάδισης 1,03m/s στη 6MWT και 1,68m/s στα 10 μέτρα αντίστοιχα. Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς διένυσαν κατά μέσο όρο στην εξάλεπτη βάδιση 442,25 μέτρα, η ταχύτητα βάδισης ήταν 1,23m/s και 1,30m/s στα 10 μέτρα αντίστοιχα.

Συγκρίνοντας την ταχύτητα βάδισης στις δοκιμασίες, η οποία σύμφωνα με τον Patrizio και τους συνεργάτες του (2021) είναι ισχυρός δείκτης για την πρόβλεψη της υγείας, φαίνεται πως οι ασθενείς στην πρώτη μελέτη ήταν σε παρόμοια κατάσταση υγείας με τους ασθενείς με τη μυϊκή δυστροφία. Ωστόσο, οι ασθενείς με DMD ανέπτυξαν μεγαλύτερη ταχύτητα κατά τη δοκιμασία 10 μέτρων. Αυτό συνέβη επειδή οι ερευνητές επέτρεψαν σε όσους ασθενείς μπορούσαν, να τρέξουν τα 10 μέτρα σε αντίθεση με τις άλλες δύο έρευνες, όπου ο ασθενής έπρεπε να βαδίσει όσο πιο γρήγορα μπορούσε και όχι να τρέξει τα 10μ. Όσον αφορά τους ασθενείς της παρούσας μελέτης φαίνεται ότι ήταν σε καλύτερη κατάσταση υγείας και από τους ασθενείς του Claeys και από τους ασθενείς με DMD. Καταλήγουμε στο συμπέρασμα αυτό συγκρίνοντας την ταχύτητα βάδισης, αλλά και τα συνολικά μέτρα που διένυσαν κατά μέσο όρο στην εξάλεπτη δοκιμασία, καθώς στην 6MWT κλινικά σημαντική θεωρείται οποιαδήποτε αλλαγή  $\geq 30$  μέτρων.

Παρόλο που ο Claeys και οι συνεργάτες του δεν έκαναν κάποια συσχέτιση μεταξύ των δοκιμασιών, η δοκιμασία βάδισης 10 μέτρων μπορεί να χρησιμοποιηθεί κλινικά σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής που μπορούν αν διανύσουν κατά μέσο όρο 400 περίπου μέτρα. Η παραπάνω σχέση χρειάζεται να ερευνηθεί περαιτέρω σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής, οι οποίοι βρίσκονται σε προχωρημένη μυϊκή αδυναμία των κάτω άκρων, συνεπώς χειρότερη κλινική κατάσταση από τους ασθενείς της παρούσας μελέτης.

## **V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Όλες οι δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν στη παρούσα μελέτη, αποδείχθηκαν ικανοί δείκτες εκτίμησης της λειτουργικής ικανότητας σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής. Η 6MWT παρόλη τη σημαντικότητά της, είναι ιδιαίτερα χρονοβόρα και επίπονη για ασθενείς με νευρομυϊκές δυσλειτουργίες των κάτω άκρων. Συνεπώς, μια δοκιμασία πιο σύντομη και πιο εύκολη στην εκτέλεση για τους ασθενείς θα είχε κλινική σημασία.

Το κυριότερο εύρημα της μελέτης ήταν ότι η δοκιμασία βάρδισης 10 μέτρων εμφάνισε την υψηλότερη συσχέτιση από όλες τις δοκιμασίες με  $r=0,94$ ,  $p<0,05$ . Λαμβάνοντας υπόψιν την εξοικονόμηση του χρόνου και την ευκολία στην εκτέλεση της, η δοκιμασία βάρδισης 10 μέτρων, φαίνεται ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική της εξάλεπτης βάρδισης σε ασθενείς με νόσο Pompe ενήλικης μορφής, που βρίσκονται σε παρόμοια κλινική κατάσταση με τους ασθενείς της παρούσας μελέτης. Ωστόσο περεταίρω έρευνα σε ασθενείς που βρίσκονται σε χειρότερη κλινική κατάσταση, συνεπώς προχωρημένη μυϊκή αδυναμία των κάτω άκρων είναι σημαντική.

## VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Andersen, L. K., Knak, K. L., Witting, N., & Vissing, J. (2016). Two-and 6-minute walk tests assess walking capability equally in neuromuscular diseases. *Neurology*, 86(5), 442-445.
- Agarwala, P., & Salzman, S. H. (2020). Six-minute walk test: clinical role, technique, coding, and reimbursement. *Chest*, 157(3), 603-611.
- Angelini, C., Semplicini, C., Ravaglia, S., Moggio, M., Comi, G. P., Musumeci, O., ... & Italian Group on GSDII. (2012). New motor outcome function measures in the evaluation of Late-Onset Pompe disease before and after enzyme replacement therapy. *Muscle & nerve*, 45(6), 831-834.
- American Thoracic Society. (2002). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 166, 111-117.
- Berli, S., Brandi, G., Keller, E., Najia, N., Vitale, J., & Pagnamenta, A. (2022). Clinical efficacy of the enzyme replacement therapy in patients with late-onset Pompe disease: a systematic review and a meta-analysis. *Journal of Neurology*, 269(2), 733-741.
- Bolano-Diaz, C., & Diaz-Manera, J. (2022). Therapeutic Options for the Management of Pompe Disease: Current Challenges and Clinical Evidence in Therapeutics and Clinical Risk Management. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 1099-1115.
- Claeys, K. G., D'Hondt, A., Fache, L., Peers, K., & Depuydt, C. E. (2022). Six-Minute Walk Distance Is a Useful Outcome Measure to Detect Motor Decline in Treated Late-Onset Pompe Disease Patients. *Cells*, 11(3), 334.
- Dhillon, S. (2021). Avalglucosidase alfa: first approval. *Drugs*, 81(15), 1803-1809.
- Díaz-Manera, J., Walter, G., & Straub, V. (2021). Skeletal muscle magnetic resonance imaging in Pompe disease. *Muscle & Nerve*, 63(5), 640-650.
- Do, H. V., Khanna, R., & Gotschall, R. (2019). Challenges in treating Pompe disease: an industry perspective. *Annals of translational medicine*, 7(13).

- Henricson, E., Abresch, R., Han, J. J., Nicorici, A., Keller, E. G., de Bie, E., & McDonald, C. M. (2013). The 6-minute walk test and person-reported outcomes in boys with Duchenne muscular dystrophy and typically developing controls: longitudinal comparisons and clinically-meaningful changes over one year. *PLoS currents*, 5.
- Horvath, J. J., Austin, S. L., Case, L. E., Greene, K. B., Jones, H. N., Soher, B. J., ... & Bashir, M. R. (2015). Correlation between quantitative whole-body muscle magnetic resonance imaging and clinical muscle weakness in Pompe disease. *Muscle & nerve*, 51(5), 722-730.
- Malicdan, M. C. V., & Nishino, I. (2012). Autophagy in lysosomal myopathies. *Brain pathology*, 22(1), 82-88.
- Marques, J. S. (2022). The Clinical Management of Pompe Disease: A Pediatric Perspective. *Children*, 9(9), 1404.
- Papadimas, G. K., Anagnostopoulos, C., Xirou, S., Michelakakis, H., Terzis, G., Mavridou, I., ... & Papadopoulos, C. (2021). Effect of long term enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: a single-centre experience. *Neuromuscular Disorders*, 31(2), 91-100.
- Patrizio, E., Calvani, R., Marzetti, E., & Cesari, M. (2021). Physical functional assessment in older adults. *The Journal of frailty & aging*, 10, 141-149.
- Papadimas, G. K., Spengos, K., Konstantinopoulou, A., Vassilopoulou, S., Vontzalidis, A., Papadopoulos, C., ... & Manta, P. (2011). Adult Pompe disease: clinical manifestations and outcome of the first Greek patients receiving enzyme replacement therapy. *Clinical neurology and neurosurgery*, 113(4), 303-307.
- Schorling, D. C., Rawer, R., Kuhlmann, I., Müller, C., Pechmann, A., & Kirschner, J. (2023). Mechanographic analysis of the timed 4 stair climb test—methodology and reference data of healthy children and adolescents. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 23(1), 4.
- Terzis, G., Papadimas, G., Krase, A., Kontou, E., Arnaoutis, I., & Papadopoulos, C. (2022). Body composition and 6 minute walking ability



in late-onset pompe disease patients after 9 years of enzyme replacement therapy. *International Journal of Neuroscience*, 132(7), 699-705.

- Théo, M., Bonnyaud, C., Weill, C., Laforêt, P., & Cattagni, T. (2022). Motor Function Characteristics of Adults With Late-Onset Pompe Disease: A Systematic Scoping Review. *Neurology*.
- van der Ploeg, A. T., & Reuser, A. J. (2008). Pompe's disease. *The lancet*, 372(9646), 1342-1353.