



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ



Διπλωματική εργασία

Τίτλος εργασίας

**ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ
ΚΑΙ ΤΗΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΑΣΚΗΣΗ ΣΕ LONG-POST-COVID ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

Ταχούλας Κωνσταντίνος
Πτυχιούχος Φυσικής Αγωγής

**ASSOCIATION OF REACTION TIME WITH COGNITIVE FUNCTION AND
EXERCISE CAPACITY IN LONG-POST-COVID PATIENTS**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων

Σταύρου Βασίλειος, Διδάσκων ΔΜΠΣ «Άσκηση, Εργοσπιρομετρία και Αποκατάσταση» Εργοφυσιολόγος,
Εργαστήριο Εργοσπιρομετρίας και Πνευμονικής Αποκατάστασης, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,

Δανιήλ Ζωή, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,

Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες σε όλους όσους με υποστήριξαν καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη οφείλω στον επιβλέποντα καθηγητή μου για την πολύτιμη καθοδήγηση, τη διαρκή υποστήριξη και τις εύστοχες παρατηρήσεις του, που συνέβαλαν καθοριστικά στην ολοκλήρωση της εργασίας.

Ευχαριστώ επίσης την οικογένειά μου για την αδιάκοπη ενθάρρυνση και τη σταθερή παρουσία της σε κάθε στάδιο αυτής της προσπάθειας.

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο SARS-CoV-2 είναι ένας ιός που πρωτοεμφανίστηκε το 2019 και προκαλεί το νόσημα COVID-19. Ασθενείς με COVID-19 εκδηλώνουν μια πληθώρα συμπτωμάτων τα οποία προσβάλλουν κυρίως το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα. Πιο σημαντικά σε κάποιους ασθενείς τα συμπτώματα επιμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τη λοίμωξη προκαλώντας την ασθένεια long-COVID η οποία επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής τους.

Μεθοδολογία: 119 ασθενείς με long-COVID εξετάστηκαν ως προς τη γνωστική τους ικανότητα, την ικανότητα για άσκηση και την αναπνευστική τους λειτουργία. Ταυτόχρονα καταγράφηκε μια πληθώρα βιοδεικτών που αφορούν σωματομετρικά χαρακτηριστικά, καρδιαγγειακή λειτουργία και οξειδωτικό στρες. Οι παραπάνω παράμετροι αξιολογήθηκαν συγκριτικά στους άνδρες και της γυναίκες ασθενείς ενώ επίσης πραγματοποιήθηκε ανάλυση συσχέτισης.

Αποτελέσματα: Από τους 119 ασθενείς της μελέτης οι 81 ήταν άνδρες με μέση ηλικία τα 58,5 έτη και οι 38 γυναίκες με μέση ηλικία τα 53,4 έτη. Παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο φύλων ως προς τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, την αναπνευστική λειτουργία, τον χρόνο αντίδρασης και την ικανότητα για άσκηση. Πιο σημαντικά, η φυσική δραστηριότητα των ασθενών συσχετίστηκε θετικά με διάφορες παραμέτρους συμπεριλαμβανομένου της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου, της μέσης χειροδυναμομέτρησης και της γνωστικής λειτουργίας ενώ επίσης συσχετίστηκε αρνητικά με την εμφάνιση κόπωσης και δύσπνοιας. Επιπλέον ανάλυση της γνωστικής ικανότητας των ασθενών έδειξε σημαντική συσχέτιση με παραμέτρους όπως η αναπνευστική λειτουργία, η χειροδυναμομέτρηση και η ηλικία.

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς με long-COVID εμφανίζουν σημαντικά συμπτώματα που σχετίζονται με την γνωσιακή έκπτωση, την ικανότητα για άσκηση καθώς και την αναπνευστική λειτουργία.

Λέξεις κλειδιά: long-COVID, COVID-19, φυσική δραστηριότητα, γνωστική ικανότητα

Abstract

Introduction: SARS-CoV-2 is a virus that first appeared in 2019 and causes the COVID-19 disease. Patients with COVID-19 manifest a multitude of symptoms that mainly affect the upper respiratory system. More importantly, in some patients, the symptoms persist for a long time after infection, causing long-COVID disease, which greatly affects their quality of life.

Methodology: 119 patients with long-COVID were enrolled and examined in terms of their cognitive ability, exercise capacity and respiratory function. At the same time, a multitude of biomarkers were recorded regarding somatometric characteristics, cardiovascular function and oxidative stress. The above parameters were evaluated comparatively in male and female patients, while a correlation analysis was also performed.

Results: Of the 119 patients in the study, 81 were men with a mean age of 58.5 years and 38 were women with a mean age of 53.4 years. Significant differences were observed between the two sexes in terms of somatometric characteristics, respiratory function, reaction time and exercise capacity. Most importantly, the physical activity of the patients was positively correlated with several parameters including maximal oxygen uptake, average handgrip dynamometry and cognitive function while it was also negatively correlated with the occurrence of fatigue and dyspnea. Further analysis of the patients' cognitive capacity showed a significant correlation with parameters such as respiratory function, handgrip dynamometry and age.

Conclusions: The results of the present study showed that patients with long-COVID show significant symptoms related to cognitive decline, exercise capacity and respiratory function.

Keywords: long-COVID, COVID-19, physical activity, cognitive ability

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	5
Abstract.....	6
Κατάλογος εικόνων	9
Κατάλογος πινάκων	10
1.Εισαγωγή	12-27
1.1 Νόσημα COVID-19.....	12
1.2 Συμπτώματα COVID 19.....	13
1.3 Αναπνευστικές δυσλειτουργίες μετά τον COVID-19.....	18
1.4 Καρδιαγγειακές βλάβες μετά τον COVID-19.....	19
1.5 Φυσική δραστηριότητα	20
1.6 Αξιολόγηση φυσικής δραστηριότητας.....	23
1.7 Οξειδωτικό στρες (d-ROMs)	24
1.8 Γνωστική λειτουργική αξιολόγηση	26
2. Σκοπός και υποθέσεις.....	28
3. Μεθοδολογία.....	29-33
3.1 Συμμετέχοντες.....	29
3.2 Κριτήρια αποκλεισμού	29
3.3 Σχεδιασμός μελέτης.....	30
3.4 Συλλογή δεδομένων.....	30
3.4.1 Σωματομετρικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά.....	30
3.4.2 Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	30
3.4.3 Ερωτηματολόγια.....	31

3.4.4	Λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού.....	32
3.4.5	Reaction time.....	32
3.4.6	Ικανότητα για άσκηση.....	32
3.4	Στατιστική ανάλυση.....	33
4.	Αποτελέσματα	34-42
4.1	Ανθρωπομετρικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά	34
4.2	Ανάλυση της γνωστικής λειτουργίας	34
4.3	Αξιολόγηση της ποιότητας του ύπνου.....	35
4.4	Λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού.....	35
4.5	Αξιολόγηση του χρόνου αντίδρασης.....	36
4.6	Αξιολόγηση της ικανότητας για άσκηση.....	36
4.7	Μεταβολές σε βιολογικούς παράγοντες κατά την άσκηση.....	37
4.8	Οξειδωτικό στρες και αντιοξειδωτική ικανότητα	38
4.9	Συσχέτιση φυσικής δραστηριότητας	38
4.10	Συσχέτιση της γνωστικής λειτουργίας	41
5.	Συμπεράσματα – Συζήτηση	43
6.	Βιβλιογραφία	45

Κατάλογος Εικόνων – Γραφημάτων

Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση της δομής του ιού SARS-CoV-2 που προκαλεί το νόσημα COVID-19

Εικόνα 2. Επικρατέστερες παραλλαγές του ιού SARS-CoV-2 σε διαφορετικές χώρες από τον Μάρτιο του 2021 έως τον Αύγουστο του 2024

Εικόνα 3. Συμπτώματα και επιπτώσεις του PCC

Εικόνα 4. Η άσκηση ως εργαλείο ρύθμισης των καρδιοπνευμονικών, μεταβολικών και γνωστικών διαταραχών σε ασθενείς με ΣΑΑΥ

Εικόνα 5. Ανισορροπία οξειδοαναγωγής στις λοιμώξεις από κορωνοϊό. Η μόλυνση από κορωνοϊό πυροδοτεί μια ανισορροπία μεταξύ της αυξημένης παραγωγής αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) που οδηγεί σε αυξημένο οξειδοαναγωγικό στρες στο κύτταρο ξενιστή. Το αυξημένο οξειδοαναγωγικό στρες προκαλεί φλεγμονή, απόπτωση και τελικά βλάβη των ιστών και νόσο των τελικών οργάνων

Εικόνα 6. (Α) Σύγκριση της γνωστικής λειτουργίας μεταξύ ανδρών και γυναικών και αριθμός ασθενών με τιμές score κάτω και άνω του 26 για (Β) όλους τους ασθενείς, (Γ) τους άνδρες και (Δ) τις γυναίκες.

Εικόνα 7. Χρόνος αντίδρασης σε ms των ασθενών της μελέτης.

Εικόνα 8. Τιμές οξειδωτικού στρες και αντιοξειδωτικής ικανότητας μεταξύ ανδρών και γυναικών της μελέτης

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Ανθρωπομετρικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης.

Πίνακας 2. Ανάλυση της ποιότητας του ύπνου των ασθενών με βάση το ερωτηματολόγιο PSQI.

Πίνακας 3. Σύγκριση των τιμών ελέγχου της λειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών της μελέτης.

Πίνακας 4. Δοκιμασίες ικανότητας για άσκηση των ασθενών της μελέτης.

Πίνακας 5. Τιμές καρδιακής συχνότητας, κορεσμού του αρτηριακού οξυγόνου καθώς και συστολικής και διαστολικής πίεσης των ασθενών κατά τη δοκιμασία άσκησης.

Πίνακας 6. Τιμές που σχετίζονται με το αίσθημα κόπωση των ασθενών κατά τη διάρκεια της άσκησης.

Πίνακας 7. Τιμές συσχέτισης μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (1)

Πίνακας 8. Τιμές συσχέτισης μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (2)

Πίνακας 9. Τιμές συσχέτισης μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (3)

Πίνακας 10. Τιμές συσχέτισης μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (4)

Πίνακας 11. Τιμές συσχέτισης μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (5)

Πίνακας 12. Τιμές συσχέτισης μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (6)

Πίνακας 13. Τιμές συσχέτισης μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (7)

Πίνακας 14. Τιμές συσχέτισης μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (8)

Πίνακας 15. Τιμές συσχέτισης μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (9)

Πίνακας 16. Τιμές συσχέτισης μεταξύ των αποτελεσμάτων του τεστ MoCA που πραγματοποίησαν οι ασθενείς και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (1)

Πίνακας 17. Τιμές συσχέτισης μεταξύ των αποτελεσμάτων του τεστ MoCA που πραγματοποίησαν οι ασθενείς και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (2)

Πίνακας 18. Τιμές συσχέτισης μεταξύ των αποτελεσμάτων του τεστ MoCA που πραγματοποίησαν οι ασθενείς και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (3)

Πίνακας 19. Τιμές συσχέτισης μεταξύ των αποτελεσμάτων του τεστ MoCA που πραγματοποίησαν οι ασθενείς και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (4)

Πίνακας 20. Τιμές συσχέτισης μεταξύ των αποτελεσμάτων του τεστ MoCA που πραγματοποίησαν οι ασθενείς και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (5)

Πίνακας 21. Τιμές συσχέτισης μεταξύ των αποτελεσμάτων του τεστ MoCA που πραγματοποίησαν οι ασθενείς και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (6)

Πίνακας 22. Τιμές συσχέτισης μεταξύ των αποτελεσμάτων του τεστ MoCA που πραγματοποίησαν οι ασθενείς και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (7)

Πίνακας 23. Τιμές συσχέτισης μεταξύ των αποτελεσμάτων του τεστ MoCA που πραγματοποίησαν οι ασθενείς και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (8)

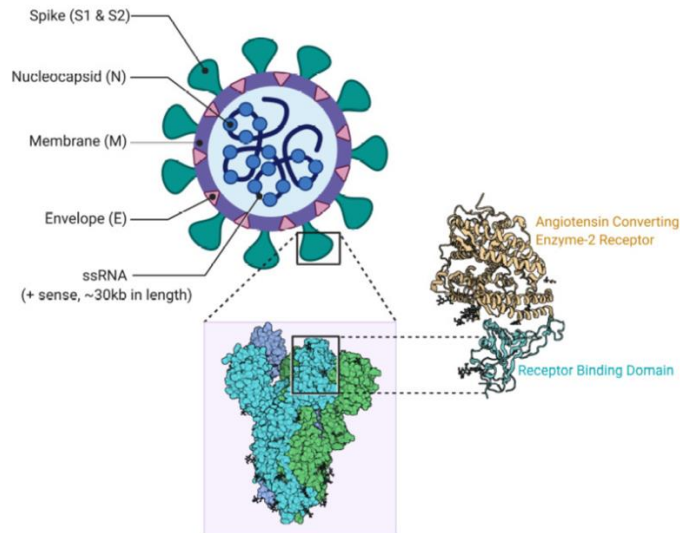
Πίνακας 24. Τιμές συσχέτισης μεταξύ των αποτελεσμάτων του τεστ MoCA που πραγματοποίησαν οι ασθενείς και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (9)

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Νόσημα COVID-19

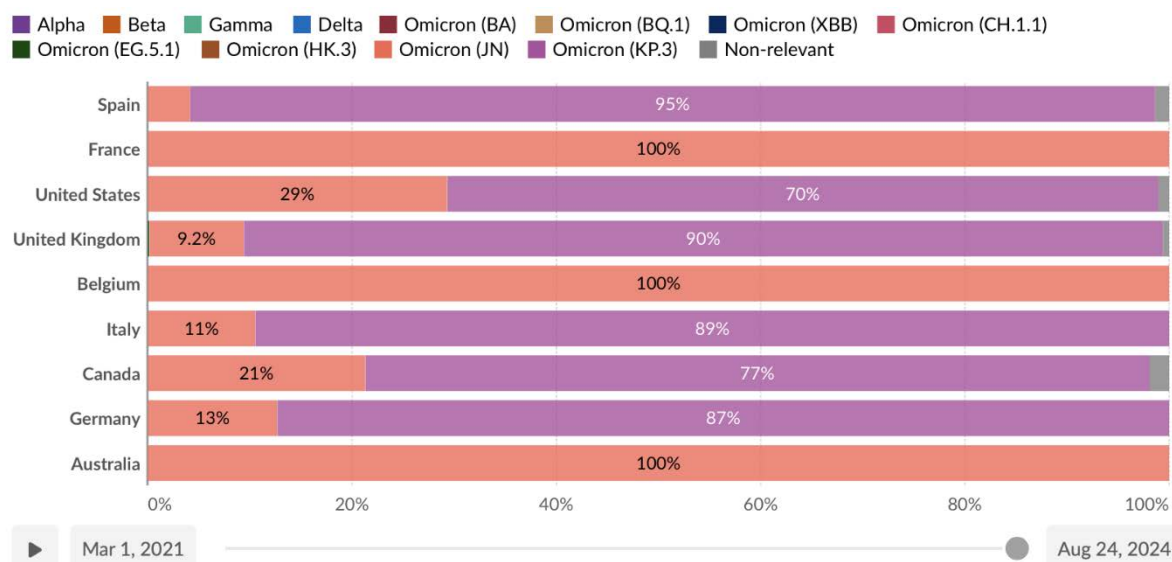
Τον Δεκέμβριο του 2019, ένα τοπικό ξέσπασμα πνευμονίας αρχικά άγνωστης αιτίας εντοπίστηκε στη Γουχάν (Χουμπέι, Κίνα) και γρήγορα διαπιστώθηκε ότι προκλήθηκε από έναν νέο κορονοϊό, συγκεκριμένα από τον κορονοϊό που προκαλεί σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) (1). Έκτοτε, η επιδημία εξαπλώθηκε σε κάθε επαρχία της ηπειρωτικής Κίνας και διαδόθηκε γρήγορα σε όλο τον κόσμο αναγκάζοντας τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) να την κηρύξει παγκόσμια πανδημία στις 11 Μαρτίου 2020 (2). Χαρακτηριστικό είναι ότι έως τις 24 Μαΐου 2022 καταγράφηκαν περισσότερα από 528.387.692 κρούσματα προκαλώντας 6.301.922 θανάτους παγκοσμίως (3).

Ο ιός SARS-CoV-2 που προκαλεί το νόσημα COVID-19, είναι ένας μονόκλωνος RNA ιός με θετική πολικότητα και έχει μέγεθος γονιδιώματος που κυμαίνεται από 26–32 kb. Ανήκει στην οικογένεια των κορονοϊών και διαθέτει 29 γονίδια τα οποία κωδικοποιούν για 16 μη δομικές και 4 δομικές πρωτεΐνες τις S,E,N και M. Η λυκοπρωτεΐνη S συνδέεται με τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου 2 (ACE2) της αγγειοτενσίνης επιτρέποντας την είσοδο στα κύτταρα του ξενιστή. Ως επακόλουθο, το RNA του ιού που απελευθερώνεται χρησιμοποιεί τους μηχανισμούς των κυττάρων του ξενιστή για την αντιγραφή του και κατ' επέκταση για την ταχύτατη εξάπλωσή του (3).



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση της δομής του ιού SARS-CoV-2 που προκαλεί το νόσημα COVID-19 (Πηγή: (4)).

Πολυάριθμες παραλλαγές του ιού SARS-CoV-2 έχουν εντοπιστεί μετά την έναρξη της πανδημίας COVID-19. Υπάρχουν πολλοί λόγοι για τους οποίους προέκυψαν νέες παραλλαγές όπως λόγω φυσικής επιλογής, υποτροπιαζουσών λοιμώξεων ατόμων με ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος, τυχαίων συμβάντων κ.α (5). Ανεξαρτήτως της αιτίας εμφάνισης, οι παραλλαγές του ιού SARS-CoV-2 έχουν χωριστεί σε δύο ομάδες τις παραλλαγές ενδιαφέροντος (VOI) και τις παραλλαγές ανησυχίας (VOC). Από τις παραλλαγές ανησυχίας πέντε έχουν ταξινομηθεί από τον ΠΟΥ καθώς είναι υπεύθυνες για την αύξηση της μεταδοτικότητας, τη σοβαρή έκβαση της νόσου, την αύξηση της θνητότητας και τη διαφυγή τους από τα αντισώματα εξουδετέρωσης. Αυτές είναι οι Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P1), Delta (B.1.617.2), Omicron (B.1.1.529) οι οποίες μαζί με τις υποπαραλλαγές τους αναφέρονται επί του παρόντος ως VOC (3).



Εικόνα 2. Επικρατέστερες παραλλαγές του ιού SARS-CoV-2 σε διαφορετικές χώρες από τον Μάρτιο του 2021 έως τον Αύγουστο του 2024 (Πηγή: (6)).

1.2 Συμπτώματα COVID 19

Τα πιο σημαντικά κλινικά συμπτώματα των ασθενών με COVID-19 είναι πυρετός, βήχας, πτύελα, πονοκέφαλος, έμετος, διάρροια, κόπωση, ρινόρροια και πόνος στο στήθος, μεταξύ των οποίων ο πυρετός, ο βήχας και η δύσπνοια να είναι οι πιο συχνές εκδηλώσεις. Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τον επιπολασμό του πυρετού και του βήχα σε ασθενείς με COVID-19 (7,8). Για παράδειγμα, οι Shi et al. ανέφεραν επιπολασμό 72,8% για πυρετό και 59,2% για βήχα (9). Οι Tian et al. ανέφεραν επιπολασμό 82% και 45,8% για πυρετό και βήχα, αντίστοιχα (10). Επιπλέον, στη μελέτη των Song et al., ο επιπολασμός του πυρετού και του βήχα αναφέρεται σε 96% και 47%, αντίστοιχα (11). Ως εκ τούτου, μπορεί να υποστηριχθεί ότι διάφορες μελέτες έχουν αναφέρει διαφορετικά ποσοστά επικράτησης για πυρετό και βήχα, ως τα πιο κοινά συμπτώματα του COVID-19.

Σύμφωνα με το British Medical Journal, τα πιο κοινά συμπτώματα διάγνωσης του COVID-19 περιλαμβάνουν πυρετό (83%-98%), ο οποίος μπορεί να σχετίζεται με ρίγος, ξηρό βήχα (57%-82%), δύσπνοια (18%-55%), της οποίας η διάμεση διάρκειά της είναι 5-8 ημέρες μετά τη μόλυνση. Επίσης μείωση ή απώλεια της όσφρησης παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με ήπια ή μέτριας σοβαρότητας νόσο, η οποία μπορεί να παρουσιαστεί στα αρχικά στάδια της νόσου (12). Σε μια πολυκεντρική μελέτη στην Ευρώπη η οποία συμπεριέλαβε 417 ασθενείς με ήπια έως μέτρια νόσο, το 86% αυτών παρουσίασε ανοσμία (13). Άλλα συμπτώματα της νόσου

περιλαμβάνουν επιπεφυκίτιδα, γαστρεντερικά συμπτώματα, ζάλη, σύγχυση, πονοκέφαλο, αδυναμία και μυαλγία ή μυϊκό πόνο και ανορεξία που συνήθως εκδηλώνεται στα αρχικά στάδια της νόσου (14).

Πιο σημαντικά, μακροπρόθεσμα συμπτώματα γνωστά ως «μακροχρόνιος COVID, long COVID» και «καταστάσεις μετά τον COVID-19, post COVID-19 conditions (PCCs)» αναφέρονται συχνά σε ένα υποσύνολο ασθενών που αναρρώνουν. Τα συστηματικά, νευροψυχιατρικά, καρδιοαναπνευστικά και γαστρεντερικά συμπτώματα είναι τα πιο διαδεδομένα. Οι καταστάσεις PCC περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα σημείων και συμπτωμάτων που επιμένουν ή επιδεινώνονται για περισσότερες από 12 εβδομάδες μετά από μια οξεία λοίμωξη SARS-CoV-2. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να εκδηλωθούν μεμονωμένα ή σε διάφορους συνδυασμούς, συχνά αλληλεπικαλυπτόμενα και μπορεί να είναι παροδικά, σταθερά ή κυμαινόμενα με την πάροδο του χρόνου, επηρεάζοντας οποιοδήποτε σύστημα του σώματος. Ενώ οι PCC αντιπροσωπεύουν μια συνεχιζόμενη ασθένεια, δεν υπάρχει επί του παρόντος κανένας παγκοσμίως αποδεκτός ορισμός για αυτήν την πάθηση (15,16).

Η ακριβής εκτίμηση του αριθμού των περιπτώσεων COVID-19 με PCCs αποτελεί πρόκληση λόγω πολλών και διαφορετικών παραγόντων όπως διαφορές στη διαγνωστική ακρίβεια, το μέγεθος του πληθυσμού, η ικανότητα υγειονομικής περίθαλψης και τη μεθοδολογία για κάθε ασθενή με αποτέλεσμα να υπάρχουν σημαντικές αποκλίσεις στις επιδημιολογικές μελέτες (17). Ο επιπολασμός των συμπτωμάτων μεταξύ των ασθενών με PCC είναι περίπου 2% μεταξύ των εφήβων και 50% μεταξύ των ενηλίκων παγκοσμίως. Η διάρκεια των PCC εξαρτάται από τη διάρκεια της παρακολούθησης καθώς και από τα υπό διερεύνηση συμπτώματα. Για παράδειγμα, μελέτες έχουν δείξει ότι το 33% των ασθενών δεν είχε επιστρέψει στην κανονική κατάσταση της υγείας του τρεις έως έξι εβδομάδες μετά τη διάγνωση, ενώ τα ποσοστά κυμαίνονταν από 32,6% έως 87% στις 60 ημέρες, 96% στις 90 ημέρες, 76% στους έξι μήνες και 30% στους εννέα μήνες. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 85% των ερωτηθέντων σε αυτές τις μελέτες ήταν μη νοσηλευόμενοι ασθενείς με ήπιες παθήσεις (18). Το Γραφείο Εθνικής Στατιστικής του Ηνωμένου Βασιλείου ανέφερε ότι μία στις 10 περιπτώσεις COVID-19 μπορεί να εμφανίσει συμπτώματα για τρεις μήνες ή περισσότερο, με το 22% να εξακολουθεί να παρουσιάζει συμπτώματα μετά από πέντε εβδομάδες και το 9,9% στους τρεις μήνες. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι ασθενείς έδειξαν ότι πάνω από το 32% είχαν συμπτώματα τα οποία επέμεναν (19,20).

Γενικά είναι αποδεκτό ότι οι ασθενείς μπορούν να θεωρηθούν ότι πάσχουν από PCCs όταν παρουσιάζονται συμπτώματα όπως επίμονες καταστάσεις που εμφανίζονται κατά την έναρξη της οξείας λοίμωξης, νέα έναρξη συμπτωμάτων και όψιμες συνέπειες που εμφανίζονται μετά την ασυμπτωματική φάση ή την υποχώρηση των οξέων συμπτωμάτων και εξελισσόμενα συμπτώματα και καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από την προσθήκη νέων συμπτωμάτων με την πάροδο του χρόνου (π.χ. απώλεια μνήμης) παράλληλα με την επιμονή ορισμένων αρχικών συμπτωμάτων (π.χ. δύσπνοια) κατά τη διάρκεια της νόσου COVID-19 ή της περιόδου ανακούφισης μετά από οξέα συμπτώματα (21). Παρά τις σημαντικές προσπάθειες για την εξήγηση των διαφορετικών συμπτωμάτων των PCC, η τρέχουσα γνώση εξακολουθεί να είναι περιορισμένη και να μην καλύπτει με ακρίβεια όλο το φάσμα αυτών. Έως σήμερα γνωρίζουμε ότι οι ασθενείς με PCC χαρακτηρίζονται από λειτουργικές βλάβες και οι οποίες περιλαμβάνουν ψυχολογικές, σωματικές και κοινωνικές επιπτώσεις που επηρεάζουν σημαντικά την υγεία και τη συνολική ευημερία των προσβεβλημένων ατόμων. Οι κλινικές εκδηλώσεις των μετα-οξέων επακόλουθων της λοίμωξης SARS-CoV-2 (PASC) σε πολλαπλά όργανα έχουν τεκμηριωθεί στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 3. Αυτές οι παρατηρήσεις υπογραμμίζουν το ποικίλο φάσμα των κλινικών συνεπειών που σχετίζονται με το σύνδρομο (21).

Πιο συγκεκριμένα, τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα σε άτομα με PCCs περιλαμβάνουν κόπωση και δύσπνοια. Ωστόσο, υπάρχουν διάφορα πρόσθετα συμπτώματα που μπορούν να εκδηλωθούν. Αυτά περιλαμβάνουν, τα ακόλουθα:

(1) γενικά συμπτώματα περιλαμβάνουν κόπωση, ανεπάρκεια βιταμίνης D, απώλεια βάρους, δυσαυτονομίες, αλλεργίες, συμπτώματα ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων (MACS), επιδείνωση υφιστάμενων συννοσηροτήτων, επανενεργοποίηση άλλων ιών, σύνδρομο πόνου, περιορισμούς στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (ADLs) όπως το περπάτημα, το μπάνιο ή το ντύσιμο, καθώς και μυοσκελετικοί πόνοι στις αρθρώσεις, μυϊκός πόνος και πυρετός

(2) Οι πνευμονικές διαταραχές περιλαμβάνουν διάμεση πνευμονοπάθεια, δύσπνοια και αντιδραστική νόσο των αεραγωγών

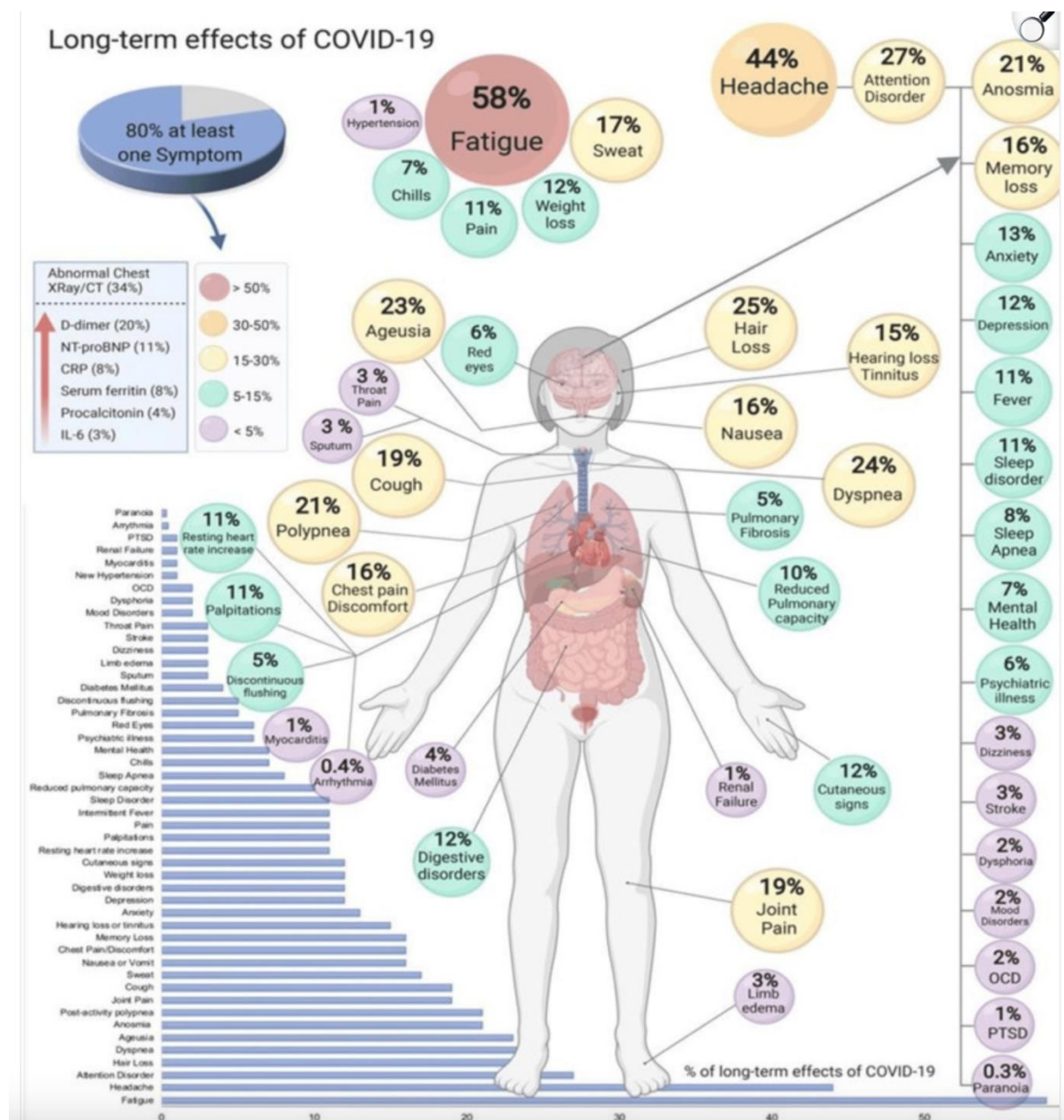
(3) Τα προβλήματα του καρδιαγγειακού συστήματος περιλαμβάνουν πόνο στο στήθος, αίσθημα παλμών (δυνατούς ή γρήγορους καρδιακούς παλμούς), σφίξιμο στο στήθος, μυοκαρδίτιδα, καρδιακή ανεπάρκεια, περικαρδίτιδα και ορθοστατική δυσανεξία, όπως το σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας (POTS)

(4) Οι νευρολογικές βλάβες περιλαμβάνουν αδυναμία συγκέντρωσης ή εστίασης (συνήθως αναφέρεται ως ομίχλη του εγκεφάλου), προβλήματα μνήμης, πονοκεφάλους, οσφρητική και γευστική δυσλειτουργία, δυσκολίες ύπνου, μούδιασμα, μυρμηκίαση και παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή εγκεφαλικό

(5) Οι γαστρεντερικές και ηπατικές διαταραχές περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία και απώλεια όρεξης

(6) Οι ουρολογικές και οι νεφρικές διαταραχές περιλαμβάνουν ακράτεια, χρόνια νεφρική νόσο και σεξουαλική δυσλειτουργία

(7) Οι μεταβολικές και ενδοκρινικές διαταραχές περιλαμβάνουν διαβήτη τύπου 2 και υποθυρεοειδισμό



Εικόνα 3. Συμπτώματα και επιπτώσεις του PCC (Πηγή: (21)).

(8) Οι δερματολογικές διαταραχές περιλαμβάνουν δερματικά προβλήματα, εξανθήματα και τριχόπτωση

(9) Οι καταστάσεις ψυχικής υγείας περιλαμβάνουν εναλλαγές διάθεσης, άγχος, θλίψη, διαταραχή μετατραυματικού στρες (PTSD) και ψύχωση

(10) Οι διαταραχές του αυτιού, της μύτης και του λαιμού περιλαμβάνουν απώλεια όσφρησης και γεύσης, πόνο στο αυτί και πονόλαιμο και

(11) Οι αιματολογικές διαταραχές περιλαμβάνουν πνευμονική εμβολή, αρτηριακή θρόμβωση, φλεβική θρομβοεμβολή και άλλα υπερπηκτικά επακόλουθα

Τα παραπάνω συμπτώματα έχουν αντίκτυπο στην υγεία και την ποιότητα ζωής των ατόμων (21).

1.3 Αναπνευστικές δυσλειτουργίες μετά τον COVID-19

Ανεξάρτητα από την παρουσία οξέων αναπνευστικών συμπτωμάτων ή τη βαρύτητα της νόσου, δύσπνοια έχει αναφερθεί σε περίπου 4,6% των ασθενών πέντε εβδομάδες μετά την έναρξη της λοίμωξης, η οποία αυξήθηκε σε 43,4% δύο μήνες μετά τη μόλυνση. Περίπου το 64% των ασθενών τρεις μήνες αργότερα εξακολουθούν να παρουσιάζουν συμπτώματα με το 71% να παρουσιάζει ανωμαλίες στους πνεύμονές τους. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών εμφανίζουν μακροχρόνια πνευμονική βλάβη και λειτουργικές ανωμαλίες. Τα ηλικιωμένα άτομα, τα άτομα με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο και προϋπάρχουσες πνευμονικές ανωμαλίες είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν ινωτικές αλλαγές στον πνευμονικό ιστό. Ακόμη και μετά την εκκαθάριση της λοίμωξης, τα αυξημένα επίπεδα προφλεγμονώδων κυτοκινών οδηγούν σε πνευμονική ίνωση. Όταν ο SARS-CoV-2 αναπαράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, το ανοσοποιητικό σύστημα και οι φλεγμονώδεις διεργασίες προκαλούν σοβαρή βλάβη στους πνεύμονες και την αναπνευστική οδό.

Ως εκ τούτου τα κύρια συμπτώματα που δύναται να παρατηρηθούν περιλαμβάνουν χρόνια βήχα ή δύσπνοια, πόνο στο στήθος, μειωμένη ικανότητα άσκησης ή οξείες αναπνευστικές ασθένειες όπως ινωτική πνευμονοπάθεια, βρογχεκτασίες ή πνευμονική αγγειακή νόσο. Τα σημάδια περιλαμβάνουν πρησμένους, συμφορημένους πνεύμονες με κυψελίτιδα,

πνευμονία, μονοπύρηννα φλεγμονώδη κύτταρα, φλεγμονώδες οίδημα στον αναπνευστικό βλεννογόνο και στο κυψελιδικό τοίχωμα. Παρατηρούνται επίσης θρόμβοι και νεκρωτική βρογχολίτιδα (22, 23). Έτσι παρατηρούνται διαφορετικές ανωμαλίες των πνευμόνων που περιλαμβάνουν τροποποίηση της συνολικής πνευμονικής χωρητικότητας, τον εξαναγκασμένο εκπνευστικό όγκο στο πρώτο δευτερόλεπτο, την ικανότητα διάχυσης μονοξειδίου του άνθρακα, τη μικρή λειτουργία των αεραγωγών και την εξαναγκασμένη ζωτική ικανότητα. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να πραγματοποιούνται αξιολογήσεις κατά τη στιγμή του εξιτηρίου και ένα μήνα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19.

1.4 Καρδιαγγειακές Βλάβες μετά τον COVID-19

Μελέτες έχουν δείξει ότι περίπου το 78% των ατόμων εμφάνισε μη φυσιολογικά ευρήματα στην καρδιαγγειακή μαγνητική τομογραφία (CMR). Ο επιπολασμός αυτών των ανωμαλιών φαίνεται να αυξάνεται 71 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων του COVID-19, ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της νόσου, τις προϋπάρχουσες καταστάσεις, τον χρόνο από τη διάγνωση ή τα καρδιακά συμπτώματα. Η μετα-οξεία λοίμωξη COVID-19 ενέχει αυξημένο κίνδυνο σημαντικών καρδιακών προβλημάτων τόσο κατά την πρώιμη φάση της ανάρρωσης όσο και μακροπρόθεσμα (24).

Η άμεση ιική εισβολή στους καρδιακούς ιστούς μέσω του υποδοχέα ACE2 επηρεάζει διάφορους τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένου αυτών της καρδιάς. Τα μολυσμένα καρδιομυοκύτταρα παρουσιάζουν διάσπαση σαρκομερίων, εκπυρήνωση, μεταγραφικές αλλαγές και ισχυρές ανοσολογικές αντιδράσεις. Η φλεγμονή και οι ανωμαλίες της πήξης του αίματος συμβάλλουν σε θρομβωτικά επεισόδια. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία επηρεάζει την ακεραιότητα του μυοκαρδίου και του περικαρδίου, οδηγώντας δυνητικά σε καρδιαγγειακή νόσο και βλάβη σε άλλα όργανα. Επίσης, οι ιστολογικές ανωμαλίες στην καρδιά ατόμων με χρόνιες παθήσεις ενισχύουν την εμφάνιση καρδιακών προβλημάτων μετά από νόσηση με COVID-19 (24).

Έτσι, τα κύρια συμπτώματα προσβολής του καρδιαγγειακού συστήματος από COVID περιλαμβάνουν πόνο στο στήθος, αίσθημα παλμών, κοιλιακή δυσλειτουργία, μυοκαρδίτιδα, μυοκαρδιοπάθεια, καρδιακές αρρυθμίες, κ.λπ. τα οποία μπορεί να επιμείνουν ή να εξελιχθούν σε καρδιακά προβλήματα που σχετίζονται με τη μετά COVID-19 λοίμωξη. Τέτοιου

είδους προβλήματα μπορεί να είναι αυξημένες καρδιομεταβολικές απαιτήσεις, συστολική ή διαστολική δυσλειτουργία, ισχαιμική ή μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, μυοκαρδιακή ίνωση, επίμονη σιωπηλή μυοκαρδίτιδα, πρόωρες κοιλιακές συσπάσεις και κοιλιακή μαρμαρυγή (25).

Η διάγνωση περιλαμβάνει ανίχνευση υψηλών επιπέδων τροπονίνης I, ανωμαλίες στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) στην καρδιακή απεικόνιση, τα οποία μπορεί να υποδηλώνουν βλάβη του μυοκαρδίου. Η χρήση απεικόνισης CMR συνιστάται. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι μπορεί να διαγνώσει τα επακόλουθα οξείας και χρόνιας φλεγμονής του μυοκαρδίου και να δώσει μια πιο λεπτομερή κατανόηση του παθοφυσιολογικού φαινομένου, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση των ασθενών με βάση τον κίνδυνο και τη βελτίωση της φροντίδας τους (25).

Σήμερα, δεν υπάρχει ενιαία αποτελεσματική θεραπεία ή ειδική φαρμακολογική θεραπεία για καρδιακά προβλήματα που σχετίζονται με τη μετά τον COVID-19 λοίμωξη. Η αποκατάσταση μπορεί να μην είναι κατάλληλη για ασθενείς που έχουν σημαντική καρδιακή ανεπάρκεια. Ασθενείς των οποίων ο καρδιακός ρυθμός ηρεμίας είναι μεγαλύτερος από 100 παλμούς ανά λεπτό, των οποίων η αρτηριακή πίεση είναι μικρότερη από 90/60 ή μεγαλύτερη από 140/90 mmHg ή των οποίων ο κορεσμός οξυγόνου είναι μικρότερος από 95% θα πρέπει να αποκλείονται (24, 25).

1.5 Φυσική δραστηριότητα

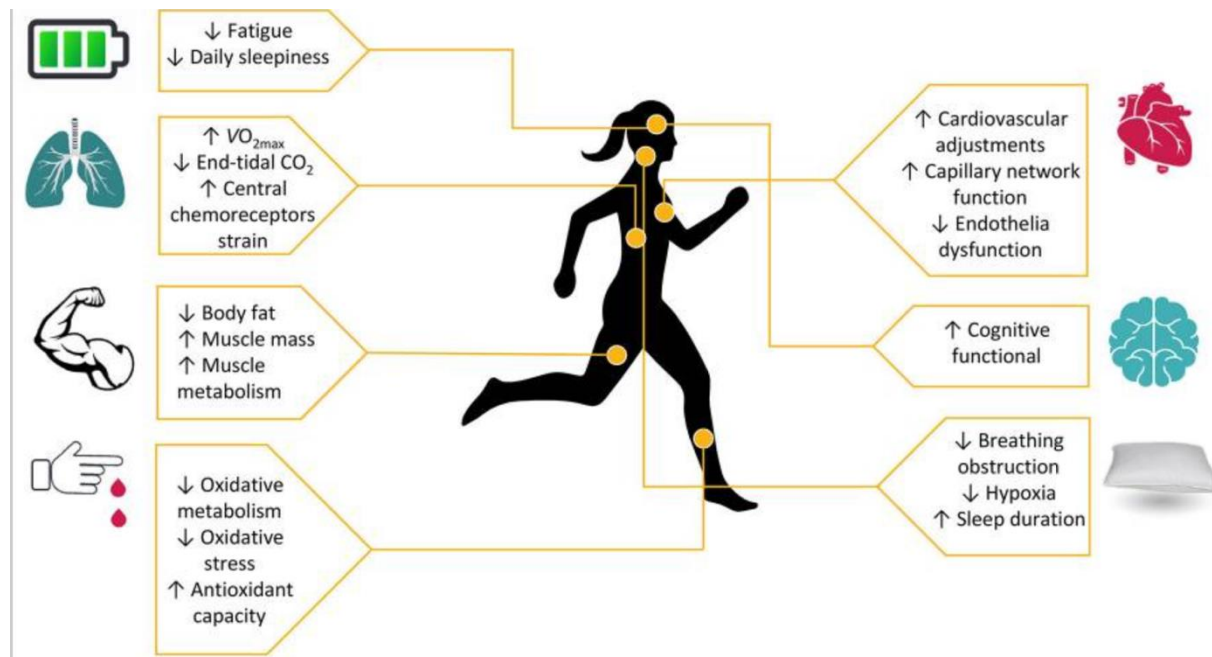
Η σωματική ή φυσική δραστηριότητα θεωρείται μία σημαντική πρακτική του τρόπου ζωής που προάγει την υγεία ταυτόχρονα προλαμβάνει την εμφάνιση διαφόρων νοσημάτων όπως αναπνευστικά, καρδιαγγειακά και νευρολογικά νοσήματα. Η άσκηση θεωρείται επίσης σημαντική για τη λειτουργική αποκατάσταση πασχόντων από διάφορα νοσήματα. Για τον γενικό πληθυσμό, είναι απαραίτητο συστατικό της καθημερινής ζωής, ενώ στους ασθενείς, με βάση την υποκείμενη πάθησή τους, είναι κρίσιμο να συνταγογραφείται η άσκηση συμπληρωματικά στην κύρια θεραπεία, ανάλογα με τις δυνατότητές τους.

Σήμερα υπάρχουν πολλαπλές μελέτες στις οποίες περιγράφονται διαφορετικοί τρόποι αξιολόγησης της ικανότητας άσκησης. Σχετικά με τα καρδιαγγειακά νοσήματα ένας αριθμός μελετών καταδεικνύει σταθερά ευεργετικές επιδράσεις της άσκησης στην υπέρταση με

μειώσεις τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης με μειώσεις έως και 5-7 mmHg μειώσεις σε άτομα με υπέρταση. Η πιο συχνή ή χρόνια άσκηση έχει ως αποτέλεσμα πιο παρατεταμένες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης που αναφέρεται ως η απόκριση προπόνησης στην άσκηση. Αν και η ηλικία, το φύλο ή η εθνικότητα δεν φαίνεται να αλλάζουν την απόκριση της αρτηριακής πίεσης στην άσκηση, θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι περισσότερες μελέτες έχουν περιοριστεί κυρίως μελετώντας μόνο πληθυσμούς μεσήλικων ανδρών ευρωπαϊκής καταγωγής (26). Η μείωση της αρτηριακής πίεσης με τη φυσική δραστηριότητα πιστεύεται ότι οφείλεται στην εξασθένηση της περιφερικής αγγειακής αντίστασης, η οποία μπορεί να οφείλεται σε νευροορμονικές και δομικές αποκρίσεις με μειώσεις στη δραστηριότητα του συμπαθητικού νεύρου και αύξηση της διαμέτρου του αρτηριακού αυλού. Άλλοι προτεινόμενοι μηχανισμοί για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης περιλαμβάνουν ευνοϊκές αλλαγές στο οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή, την ενδοθηλιακή λειτουργία, την αρτηριακή συμμόρφωση, τη μάζα σώματος, την παρασυμπαθητική δραστηριότητα, τη νεφρική λειτουργία και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Οι μηχανισμοί που διέπουν τη μείωση της αρτηριακής πίεσης με την άσκηση και τα σχετικά αποτελέσματά της βρίσκονται ακόμη υπό διερεύνηση με πολλές μελέτες περιορισμένες ως προς το μέγεθος και την έντονη ετερογένεια (27).

Η άσκηση συνδέεται επίσης στενά με την ποιότητα του ύπνου και κατ' επέκταση με το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΑΥ). Αυτό, αποτελεί μια διαταραχή της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, με αποτέλεσμα τον κατακερματισμό του ύπνου ως αίτιο της απόφραξης των αεραγωγών. Ο επιπολασμός του ΣΑΑΥ είναι συνεχώς αυξανόμενος, καθώς συνδέεται με την παχυσαρκία, και κυμαίνεται σε 9–37% στους άνδρες και 4–50% στις γυναίκες, ανεξαρτήτως φυλής και εθνικότητας. Τα αποφρακτικά επεισόδια που συνοδεύονται από αναπνευστική προσπάθεια, προκαλούν μείωση της ροής αέρα στον ανώτερο αεραγωγό κατά τουλάχιστον 30% για 10 δευτερόλεπτα και αποκορεσμό οξυγόνου στο αίμα κατά τουλάχιστον 4% (υπόπνοια) ή πλήρη διακοπή (άπνοια) για 10 δευτερόλεπτα. Τα χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, οφείλονται στην πρώιμη κόπωση, την ημερήσια υπνηλία και τον αυξημένο ΔΜΣ. Μελέτες έχουν δείξει ότι η εφαρμογή προγράμματος πνευμονικής αποκατάστασης, με κύριο χαρακτηριστικό την άσκηση, μειώνει τα συμπτώματα των ασθενών ενώ, ταυτόχρονα, η άσκηση μειώνει τη

σοβαρότητα άλλων σχετιζόμενων διαταραχών και ασθενειών όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, η υπέρταση και η παχυσαρκία (28).



Εικόνα 4. Η άσκηση ως εργαλείο ρύθμισης των καρδιοπνευμονικών, μεταβολικών και γνωστικών διαταραχών σε ασθενείς με ΣΑΑΥ (Πηγή: 28).

Πιο σημαντικά, σήμερα γίνεται ευρέως κατανοητό ότι η σωματική αδράνεια θεωρείται παράγοντας κινδύνου για οξείες αναπνευστικές λοιμώξεις. Η σωματική δραστηριότητα μπορεί να αποτρέψει και να μειώσει τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων αναπνευστικής δυσλειτουργίας, τα οποία έχουν επισημάνθει έντονα στην εποχή της πανδημίας COVID-19. Η άσκηση έχει μακροπρόθεσμες ευεργετικές επιπτώσεις στο αναπνευστικό σύστημα. Αυτές οι επιδράσεις περιλαμβάνουν αυξημένη μηχανική εργασία λόγω αυξημένης δύναμης των αναπνευστικών μυών, αυξημένη αποτελεσματικότητα της πνευμονικής ανταλλαγής αερίων, αυξημένη παροχή οξυγόνου στα όργανα του σώματος και αυξημένη δραστηριότητα οξειδωτικών ενζύμων στους μύες. Η άσκηση έχει επίσης αναφερθεί ότι μειώνει τους προφλεγμονώδεις δείκτες και αυξάνει τους αντιφλεγμονώδεις δείκτες (29).

Έτσι, η τακτική σωματική δραστηριότητα σχετίζεται με χαμηλή πιθανότητα ανεπιθύμητων εκβάσεων του COVID-19. Μελέτες έχουν δείξει τα προστατευτικά αποτελέσματα της τακτικής σωματικής δραστηριότητας έναντι της λοίμωξης από SARS-COV-2, της νοσηλείας, της σοβαρής μορφής COVID-19 και του θανάτου (30,31). Επιπλέον υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι η εποπτευόμενη άσκηση χαμηλής και μέτριας έντασης 8 εβδομάδων είναι

αποτελεσματική για τη βελτίωση των συμπτωμάτων των ασθενών που πάσχουν από παρατεταμένο COVID-19, συμπεριλαμβανομένων δεικτών υγείας για την ποιότητα ζωής και την κόπωση, την ψυχολογική κατάσταση, την καρδιαγγειακή ικανότητα και τη μυϊκή δύναμη (32).

1.6 Αξιολόγηση φυσικής δραστηριότητας

Η αξιολόγηση της φυσικής κατάστασης και δραστηριότητας είναι μια σειρά από τεστ που μετρούν και παρακολουθούν το επίπεδο φυσικής κατάστασης των εξεταζόμενων. Η σειρά των δοκιμών αξιολογεί πέντε παραμέτρους της φυσικής κατάστασης που συνθέτουν τη συνολική φυσική κατάσταση: καρδιαγγειακή αντοχή, μυϊκή δύναμη, μυϊκή αντοχή, ευλυγισία και σύσταση σώματος. Οι εξεταζόμενοι μέσα από διάφορες δοκιμασίες, εξετάσεις και ερωτηματολόγια αξιολογούνται ως προς την φυσική τους κατάσταση. Προς αυτή την κατεύθυνση είναι σημαντική και η μέτρηση της σύστασης του σώματος. Η σύσταση σώματος είναι η ποσότητα λίπους σε σύγκριση με την μυϊκή μάζα, τα οστά και τα όργανα. Αυτό μπορεί να μετρηθεί χρησιμοποιώντας το ύψος και το βάρος των εξεταζόμενων. Η αξιολόγηση της σύστασης του σώματος είναι ένας από τους πιο ευαίσθητους τομείς των δοκιμών φυσικής κατάστασης. Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) είναι ένα δημοφιλές εργαλείο για τον έλεγχο της σύστασης σώματος, επειδή είναι απλό και μη επεμβατικό. Περιλαμβάνει την εισαγωγή του ύψους και του βάρους ενός μαθητή σε έναν τύπο που υπολογίζει τον ΔΜΣ.

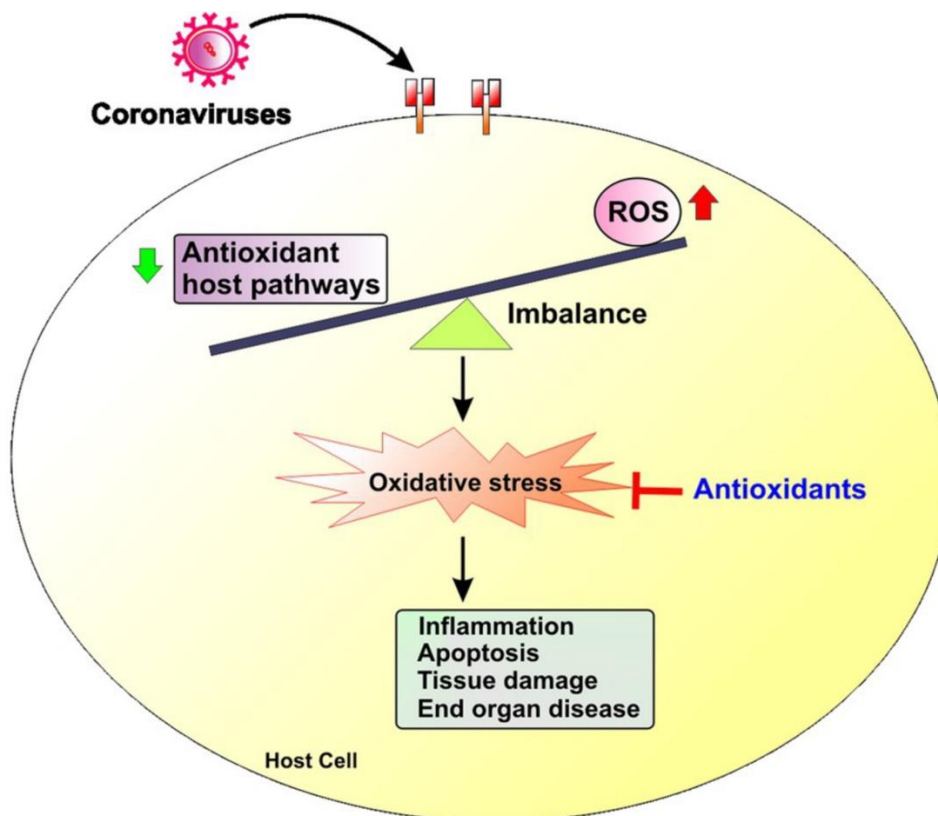
Σημαντική είναι επίσης η δοκιμασία καρδιοπνευμονικής άσκησης (CPET) η εργοσπιρομέτρηση. Είναι ένα μη επεμβατικό τεστ που αξιολογεί τη λειτουργία όχι μόνο της καρδιάς και των πνευμόνων, αλλά και ολόκληρου του σώματος, τόσο σε ηρεμία αλλά κυρίως κατά την άσκηση. Η εξέταση πραγματοποιείται σε διάδρομο και καταγράφονται μετρήσεις από το καρδιαγγειακό, το αναπνευστικό, το κυκλοφορικό και το μυοσκελετικό σύστημα. Συγκεκριμένα, μέσα σε ένα αυστηρά προκαθορισμένο πρωτόκολλο είτε με σταθερή αύξηση έργου σε στάδια είτε με συνεχή σταδιακή αύξηση της ικανότητας άσκησης (28).

Το τεστ έξι λεπτών περπατήματος (6 MWT) είναι ένα πρόσθετο εργαλείο αξιολόγησης της φυσικής κατάστασης των ασθενών. Το 6 MWT είναι ένα μη επεμβατικό τεστ που εξετάζει τις αποκρίσεις της άσκησης και αξιολογεί τις συνολικές και ολοκληρωμένες αποκρίσεις όλων των συστημάτων που εμπλέκονται κατά τη διάρκεια της άσκησης, συμπεριλαμβανομένων των πνευμονικών και καρδιαγγειακών συστημάτων, της συστηματικής κυκλοφορίας, της περιφερικής κυκλοφορίας, του αίματος, των νευρομυϊκών μονάδων και τον μεταβολισμό

των μυών. Η εξέταση πραγματοποιείται σε 30 μέτρα σε επίπεδο διάδρομο με σκληρή επιφάνεια, χωρίς εξοπλισμό άσκησης και μετρά την απόσταση που μπορεί να περπατήσει γρήγορα ένας ασθενής σε διάστημα 6 λεπτών. Κατά τη διάρκεια των 6 MWT καταγράφονται το σύνολο των μέτρων, ο αρτηριακός κορεσμός O₂ (SpO₂), ο καρδιακός ρυθμός (HR), η αρτηριακή πίεση (BP) και η αυτοαξιολογημένη κόπωση κάτω άκρων (28).

1.7 Οξειδωτικό στρες (d-ROMs)

Το οξειδωτικό στρες είναι μια φυσική διαδικασία που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια του μεταβολισμού και παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ισορροπίας στα επίπεδα προοξειδωτικών-αντιοξειδωτικών στα κύτταρα, τους ιστούς και τα όργανα. Κατά τη διάρκεια μη φυσιολογικών συνθηκών, εμφανίζεται ανεξέλεγκτη παραγωγή ειδών οξυγόνου υψηλής αντίδρασης (ROS), προάγοντας έναν καταρράκτη βιολογικών γεγονότων που προκαλούν παθολογικές αποκρίσεις ξενιστή. Τα ROS επιτίθενται σε διάφορες κατηγορίες βιομορίων, συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών, του DNA και των λιπιδίων. Διαταραχές στην ισορροπία οξειδοαναγωγής έχουν παρατηρηθεί σε διάφορες φλεγμονώδεις και ιογενείς ασθένειες. Οι ιοί γενικά οδηγούν σε διαταραχή της ομοιόστασης οξειδοαναγωγής σε μολυσμένα κύτταρα και αυξημένη παραγωγή ROS σε ενεργοποιημένα φαγοκύτταρα. Επομένως, οι προσπάθειες για την αποκρυπτογράφηση της παθοφυσιολογίας της μόλυνσης από SARS-CoV-2 έχουν επίσης επικεντρωθεί στον ρόλο των ελεύθερων ριζών σε μηχανισμούς, όπως η αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα, η ιική αναπαραγωγή, η αλληλεπίδραση μεταξύ της κυτοκινών και ελεύθερων ριζών στην επαγόμενη από τον ιό υπερδραστική ανοσοαπόκριση και την επακόλουθη βλάβη των τελικών οργάνων. Έχει επίσης προταθεί ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που σχετίζεται με την υποξία μπορεί να συμβάλει στην παθογένεια του SARS-CoV-2. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με οποιαδήποτε αλλαγή στους βιοδείκτες του οξειδωτικού στρες σε σχέση με το μακροχρόνιο σύνδρομο COVID είναι πολύ περιορισμένα (28).



Εικόνα 5. Ανισορροπία οξειδοαναγωγής στις λοιμώξεις από κορωνοϊό. Η μόλυνση από κορωνοϊό πυροδοτεί μια ανισορροπία μεταξύ της αυξημένης παραγωγής αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) που οδηγεί σε αυξημένο οξειδοαναγωγικό στρες στο κύτταρο ξενιστή. Το αυξημένο οξειδοαναγωγικό στρες προκαλεί φλεγμονή, απόπτωση και τελικά βλάβη των ιστών και νόσο των τελικών οργάνων (Πηγή(34)).

Είναι γεγονός ότι το οξειδωτικό στρες έχει συσχετιστεί με αυξημένες τιμές σε διάφορες άλλες ασθένειες συμπεριλαμβανομένου των παθήσεων του αναπνευστικού συστήματος. Ως εκ τούτου το οξειδωτικό στρες σχετίζεται άμεσα με τις λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος όπως επίσης και με την αποφρακτική άπνοια ύπνου. Το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας ύπνου μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, λόγω του φαινομένου της υποξίας/επανοξυγόνωσης, καθώς η επανοξυγόνωση μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή αυτών των δραστικών ειδών οξυγόνου. Οι ασθενείς με σοβαρό ΣΑΑΥ έχουν μειωμένες τιμές αντιοξειδωτικής ικανότητας, ενώ η αντιοξειδωτική ικανότητα είναι δείκτης υπερβολικού οξειδωτικού στρες (57).

Μεμονωμένες μετρήσεις οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών μορίων χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του οξειδωτικού στρες και της αντιοξειδωτικής ικανότητας. Τα συνολικά

επίπεδα οξειδωτικών και τα ολικά επίπεδα αντιοξειδωτικών είναι δύο μετρήσεις που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της συνολικής κατάστασης του οξειδωτικού στρες στο σώμα. Αυτές οι παράμετροι βοηθούν στη μέτρηση της ισορροπίας μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών, παρέχοντας πληροφορίες για τα επίπεδα οξειδωτικού στρες εντός του οργανισμού. Η συνολική αντιοξειδωτική κατάσταση του σώματος διαπιστώνεται με τη δοκιμή TAS, ενώ η γενική κατάσταση οξείδωσης διαπιστώνεται με τη μέτρηση TOS. Η αναλογία TOS προς TAS χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του δείκτη οξειδωτικού στρες (OSI), ο οποίος μετρά πόσο καλά το σώμα εξισορροπεί τα επίπεδα οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών (35).

1.8 Γνωστική λειτουργική αξιολόγηση

Η γνωστική αξιολόγηση είναι χρήσιμη για τον έλεγχο της γνωστικής εξασθένησης δηλαδή έλλειψη γνώσης και μειωμένη ικανότητα σκέψης ή κρίσης. Οι ψυχίατροι συχνά εκτελούν γνωστικά τεστ κατά τη διάρκεια της Εξέτασης Ψυχικής Κατάστασης. Ωστόσο, όταν υπάρχει υποψία γνωστικής εξασθένησης, η γνωστική αξιολόγηση μπορεί να αποκτήσει μια πιο λεπτομερή ανάλυση ερευνώντας τους νευροψυχολογικούς τομείς. Αυτή η λεπτομερής διερεύνηση της γνωστικής λειτουργίας μπορεί να διαγνώσει μείζονα γνωστική έκπτωση (δηλ. άνοια) και ήπια γνωστική εξασθένηση, να αξιολογήσει τραυματικές βλάβες στον εγκέφαλο, να βοηθήσει στον προσδιορισμό της ικανότητας λήψης αποφάσεων και να ερευνήσει τη διανοητική δυσλειτουργία. Υπάρχουν πολλά καθιερωμένα εργαλεία που χρησιμοποιούνται για τη διεξαγωγή γνωστικών αξιολογήσεων. Κάθε ένα είναι προσεκτικά κατασκευασμένο για να αξιολογεί νευροψυχολογικούς τομείς όπως η μνήμη, η γλώσσα, η εκτελεστική λειτουργία, ο αφηρημένος συλλογισμός, η προσοχή και οι οπτικοχωρικές δεξιότητες.

Ένα από αυτά είναι το Montreal Cognitive Assessment (MoCA) το οποίο σχεδιάστηκε από τον Nasreddine και τους συνεργάτες του ως εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου για ύπαρξη ήπιας γνωστικής εξασθένησης και σήμερα αποτελεί ένα δημοφιλές εργαλείο ελέγχου, επειδή είναι σύντομο και εύκολα χορηγούμενο ακόμη και από μη εξειδικευμένο προσωπικό. Είναι μια δοκιμή μονής σελίδας, 30 σημείων που αξιολογεί τις ακόλουθες λειτουργίες: Βραχυπρόθεσμη μνήμη (καθυστερημένη ανάκληση - 5 βαθμοί), οπτικοχωρική λειτουργία (αντιγραφή κύβου και σχέδιο ρολογιού - 4 σημεία), εκτελεστική λειτουργία (φωνηματική

ευχέρεια, αφαίρεση και τροποποιημένη δημιουργία διαδρομής-B εργασία - 4 βαθμοί), προσοχή, συγκέντρωση και μνήμη εργασίας (ανίχνευση στόχου με χτύπημα, σειριακή αφαίρεση, ψηφία προς τα εμπρός και προς τα πίσω - 6 βαθμοί), γλώσσα (ονομασία, επανάληψη προτάσεων - 5 βαθμοί), και προσανατολισμός (6 βαθμοί). Η χορήγηση του τεστ διαρκεί μόνο περίπου 10 λεπτά. Το MoCA τέστ έχει μεταφραστεί και είναι διαθέσιμο σε περισσότερες από 40 γλώσσες εκτός από τα αγγλικά. Η εγκυρότητά του ως εργαλείο αξιολόγησης γνωστικής δυσλειτουργίας είναι σημαντική και χρησιμοποιείται για διαφορετικά νοσήματα όπως Alzheimer, εγκεφαλικού επεισοδίου, αγγειακής άνοιας, τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης και της μετωποκροταφικής άνοιας (36).

Καθώς στη συμπτωματολογία των ασθενών με COVID συμπεριλαμβάνονται γνωστικές δυσλειτουργίες το τέστ MoCA έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του επιπολασμού της γνωστικής έκπτωσης σε πολλές μελέτες και χρησιμοποιείται συνήθως ως τεστ προσυμπτωματικού ελέγχου σε αυτόν τον πληθυσμό, ωστόσο, η εγκυρότητά του δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως. Σε μια μελέτη που εξέτασε τη γνωστική και ψυχολογική κατάσταση ασθενών με μακροπρόθεσμο COVID-19 διαπίστωσε ότι το 70–75% των συμμετεχόντων εμφάνισαν μειωμένη γνωστική ικανότητα στο MoCA τεστ (37). Μια άλλη μελέτη χρησιμοποίησε το MoCA για να εξετάσει τη γνωστική εξασθένηση μετά από ασυμπτωματική λοίμωξη COVID-19, εντοπίζοντας έκπτωση τόσο στη συνολική βαθμολογία όσο και σε συγκεκριμένους τομείς, δηλαδή οπτικοχωρική, ονοματοδοτική και λεκτική ευχέρεια (38). Μια μελέτη του 2022 από την πόλη της Νέας Υόρκης εξέτασε 215 ασθενείς 6 μήνες μετά τη μόλυνση από τον COVID-19 χρησιμοποιώντας μια τηλεφωνική έκδοση του MoCA, διαπιστώνοντας ότι το 49% είχε μη φυσιολογικά αποτελέσματα, με προβλεπόμενες μεταβλητές όπως μεγαλύτερη ηλικία, χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης, ανεργία πριν από τον COVID (39).

2. Σκοπός και υποθέσεις

Σκοπό της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η διερεύνηση του χρόνου αντίδρασης σε Post-Covid 119 ασθενείς συγκριτικά με τη γνωστική λειτουργία και την ικανότητα για άσκηση.

3. Μεθοδολογία

3.1 Συμμετέχοντες

Στην παρούσα έρευνα συμμετείχαν εκατόν δεκαεννέα (n=119) ασθενείς, οι οποίοι είχαν διαγνωστεί με λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2 και νοσηλεύτηκαν στην Πνευμονολογική Κλινική του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας κατά το χρονικό διάστημα από τον Δεκέμβριο του 2021 έως και τον Φεβρουάριο του 2022. Η συμμετοχή στην ερευνητική διαδικασία πραγματοποιήθηκε δύο μήνες μετά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο, χρονικό σημείο κατά το οποίο κλήθηκαν να αξιολογηθούν σύμφωνα με τα κριτήρια της μελέτης.

Πριν την έναρξη της διαδικασίας συλλογής δεδομένων, όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν αναλυτικά για τους στόχους, τη μεθοδολογία και την εθελοντική φύση της έρευνας και παρείχαν γραπτή συγκατάθεση συμμετοχής. Η μελέτη έλαβε επίσημη έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, σύμφωνα με το υπ' αριθμόν πρωτοκόλλου 345/07-02-2023.

3.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Τα κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν:

- ασθενείς οι οποίοι είχαν νοσηλευτεί στην ΜΕΘ
- ασθενείς οι οποίοι ήταν με πυρετό για τουλάχιστον 48 ώρες και ήταν απαραίτητη η υποστήριξη συμπληρωματικού οξυγόνου σε συνδυασμό με χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. [Stavrou και συν., 2022]
- αντενδείξεις για 6-λεπτη δοκιμασία βάδισης [Holland και συν., 2014] όπως επίσης απότομη διακοπή της δοκιμασίας εξαιτίας υψηλής δύσπνοιας, μυικών κραμπών και έντονου πόνου στο στήθος.
- ασθενείς που έχουν δείκτη μάζας σώματος $\geq 40 \text{ kg/m}^2$,
- ασθενείς που δεν συνεργάζονταν στις διαδικασίες αξιολόγησης.

- Συνθήκες που μπορούν να επηρεάσουν την ικανότητα των ατόμων αυτών για άσκηση (μυοσκελετικές διαταραχές – αδυναμίες) [Stavrou και συν., 2020],
- Ασθενείς με συμπτώματα υψηλής δύσπνοιας, πόνου στο στήθος και κόπωση των κάτω άκρων στην ηρεμία [Stavrou και συν., 2022] και
- γνωστές γνωστικές και ψυχικές ασθένειες [Astara και συν., 2022]

3.3 Σχεδιασμός μελέτης

Η μελέτη περιελάμβανε μια μέτρηση σε post-COVID-19 ασθενείς. Στη διαδικασία που ακολουθήθηκε συλλέχθηκαν τα σωματομετρία και μορφολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών, αξιολογήθηκε η ικανότητα για άσκηση, και πραγματοποιήθηκε λειτουργικός και αναπνευστικός έλεγχος.

3.4 Συλλογή δεδομένων

3.4.1 Σωματομετρικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά

Το ανάστημα έγινε με ακρίβεια cm και μετρήθηκε με αναστημόμετρο (Seca 700, Αμβούργο, Γερμανία). Η μάζα και η σύσταση σώματος πραγματοποιήθηκε με την μέθοδο βιοηλεκτρικής εμπέδησης με συσκευή Tanita MC-980 (Arlington Heights, ΗΠΑ) απο την οποία συλλέξαμε στοιχεία όπως η μάζα σώματος (kg), το ποσοστό σωματικού λίπους (%), το σπλαχνικό λίπος και το βασικό μεταβολικό ρυθμό (RMR). Ο υπολογισμός του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) έγινε από τον τύπο: $\text{[βάρους (kg) / ύψους}^2 \text{ (m)]}$. Η μέτρηση της περιμέτρου του λαιμού καθώς και η περίμετρος θώρακα έγινε με πλαστική μετροταινία [Norton και συν., 1996]. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από όρθια θέση. Η περίμετρος θώρακα μετρήθηκε σε μέγιστη εισπνοή και μέγιστη εκπνοή μεταξύ 6^{ης} και 7^{ης} πλευράς [Stavrou και συν., 2021]. Η μέτρηση της περιμέτρου μέσης έγινε στο ύψος της λαγόνιας ακρολοφίας ενώ η περίμετρος ισχύων στο ευρύτερο τμήμα των γλουτών [WHO, 2008].

3.4.2 Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία MoCA (Montreal Cognitive Assessment), ένα σύντομο και αξιόπιστο εργαλείο αξιολόγησης της γνωστικής λειτουργίας, το οποίο έχει σχεδιαστεί για την έγκαιρη ανίχνευση ήπιας γνωστικής διαταραχής (Mild Cognitive Impairment – MCI). Η χρήση του είναι ευρέως διαδεδομένη σε διεθνές επίπεδο, καθώς είναι μεταφρασμένο και διαθέσιμο σε σχεδόν 100 γλώσσες και θεωρείται ένα από τα πλέον έγκυρα και ευαίσθητα εργαλεία ελέγχου της γνωστικής κατάστασης.

Η αξιοπιστία του έχει τεκμηριωθεί τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και σε ηλικιωμένους ενήλικες, ενώ έχει επικυρωθεί και για διάφορες νευρολογικές διαταραχές, όπως η ήπια γνωστική εξασθένηση, η νόσος Alzheimer και η νόσος Parkinson (Nasreddine et al., 2005). Το τεστ αξιολογεί πολλαπλές διαστάσεις της γνωστικής λειτουργίας και έχει αποδειχθεί ότι διαθέτει καλές ψυχομετρικές ιδιότητες και σε πληθυσμούς με άλλες νευρολογικές παθήσεις.

Λόγω της ευαισθησίας και της διαγνωστικής του ακρίβειας, το MoCA αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για τον εντοπισμό ατόμων με ενδεχόμενη γνωστική δυσλειτουργία, τα οποία μπορεί να χρειάζονται περαιτέρω διαγνωστική διερεύνηση και κατάλληλη φροντίδα, συμβάλλοντας στην έγκαιρη παραπομπή τους σε εξειδικευμένες υπηρεσίες υγείας.

3.4.3 Ερωτηματολόγια

Ερωτηματολόγιο Pittsburg: Χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο «Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)» το οποίο είναι ένα αποτελεσματικό εργαλείο αυτοαξιολόγησης. Χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ποιότητας του ύπνου του ατόμου κατά τον τελευταίο μήνα και τον διακρίνει σε «καλής» και «κακής» ποιότητας. Το PSQI περιλαμβάνει 19 παραμέτρους οι οποίες διακρίνουν τον ύπνο σε «καλής» και «κακής» ποιότητας. Το πλέγμα των 19 παραμέτρων συνθέτει 7 κατηγορίες:

- υποκειμενική εκτίμηση ποιότητας ύπνου
- καθυστέρηση έλευσης ύπνου
- διάρκεια ύπνου
- διάρκεια πραγματικού νυχτερινού ύπνου και διαταραχές ύπνου

- χρήση υπνωτικών φαρμάκων
- καθημερινές δυσλειτουργίες κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα.

3.4.4 Λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού

Ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής καθώς και ο προσδιορισμός των πνευμονικών όγκων των συμμετεχόντων έγινε με τις κατευθυντήριες οδηγίες ATS/ERS [Miller και συν., 2005]. Με σπιρόμετρο τύπου MasterScreen έγινε η μέγιστη ροή όγκου (VIASYS HealthCare, Germany) με ανοιχτή βαλβίδα και με αισθητήρα Triple V. Οι εξεταζόμενοι, από καθιστή θέση και με γωνία κορμού - ισχίων στις 90°, πραγματοποίησαν τέσσερις ήρεμες αναπνοές και μετά μία μέγιστη προσπάθεια. Η ενέργεια αυτή πραγματοποιήθηκε τουλάχιστον τρεις φορές και μετρήθηκε η καλύτερη επίδοση. Για τον προσδιορισμό των FVC και FEV₁ εκτελέστηκαν τουλάχιστον τρεις προσπάθειες με απόκλιση μεταξύ τους <10% ενώ η μεγαλύτερη τιμή χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του λόγου FEV₁ προς FVC (FEV₁ / FVC). Η μέτρηση της ικανότητας διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO) πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ATS/ERS [Miller και συν., 2005].

3.4.5 Reaction time

Reaction time: Ο χρόνος αντίδρασης αξιολογήθηκε μέσω της εφαρμογής Reaction Time (έκδοση 1.12.5) και μετρήθηκε πόσο γρήγορα αντέδρασε κάθε ασθενής σε κάθε αλλαγή των χρωμάτων της οθόνης. Το κλικ στην οθόνη έγινε 5 φορές και στο τέλος βγήκε ο μέσος όρος των προσπαθειών. Η μέτρηση πραγματοποιήθηκε σε σκοτεινό χώρο και χωρίς την παρουσία άλλων απόμων.

3.4.6 Ικανότητα για άσκηση

6 λεπτή δοκιμασία βάδισης: Με την 6 λεπτή δοκιμασία βάδισης μετρήθηκε η μέγιστη απόσταση που καλύφθηκε από κάθε ασθενή σε μέτρα, σύμφωνα με τις οδηγίες για την λειτουργική κατάσταση και την ικανότητα των ασθενών για άσκηση [ATS, 2002]. Στην αρχή ,

κατά την διάρκεια και στο τέλος της δοκιμασίας καταγράφηκαν η καρδιακή συχνότητα και ο κορεσμός του αρτηριακού οξυγόνου με τη χρήση φορητής συσκευής Nonin 9590 Onyx Vantage (Plymouth, ΗΠΑ) [Stavrou και συν., 2021]. Η αρτηριακή πίεση (συστολική και διαστολική) μετρήθηκε πριν, στο πρώτο λεπτό της αποθεραπείας και στην ολοκλήρωση της 6ΛΔΒ με τη χρήση αναλογικού συγμομανόμετρου (Mac Check 501, Ιαπωνία). Με τη χρήση των κλιμάκων CR-10 Borg [Borg και συν., 2010] αυτο-αξιολογήθηκε η δύσπνοια και η κόπωση των κάτω άκρων πριν και μετά την δοκιμασία.

30s Sit-to-Stand: Με την δοκιμασία αυτή εκτιμήθηκε η ισχύς των κάτω άκρων και πραγματοποιήθηκε σύμφωνα τις οδηγίες προηγούμενης μελέτης των Reychler και συν. [2018]. Για 30 δευτερόλεπτα ο κάθε ασθενής απο καθιστή θέση πραγματοποίησε όσο το δυνατόν περισσότερες επαναλήψεις, χωρίς παρότρυνση και χωρίς τη χρήση χεριών [Stavrou και συν., 2022]. Πριν και μετά τη δοκιμασία καταγράφηκε η καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) και ο κορεσμός του αρτηριακού οξυγόνου στο αίμα (SpO_2) με τη χρήση φορητής συσκευής Nonin 9590 Onyx Vantage (Plymouth, ΗΠΑ)

Χειροδυναμομέτρηση: Η δύναμη λαβής πραγματοποιήθηκε με ένα ηλεκτρονικό δυναμόμετρο (Camry, EH 101, ΗΠΑ) που ο κάθε ασθενής εκτελούσε μία μέγιστη ισομετρική προσπάθεια για 5 δευτερόλεπτα και στα δύο χέρια εναλλάξ από καθιστή θέση με γωνία κορμού – ισχίων στις 90°, βραχίονα εφαπτόμενο στο σώμα και αγκώνα στις 90°. [Stavrou και συν., 2022].

3.5 Στατιστική ανάλυση

Για την αξιολόγηση της κανονικότητας της κατανομής των συνεχών μεταβλητών εφαρμόστηκε το τεστ Kolmogorov–Smirnov. Η συμμόρφωση των δεδομένων με την κανονική κατανομή αποτέλεσε κριτήριο για την επιλογή παραμετρικών στατιστικών μεθόδων. Για τη διερεύνηση πιθανών διαφορών μεταξύ ανδρών και γυναικών στις παραμέτρους ελέγχου, χρησιμοποιήθηκε t-test για ανεξάρτητα δείγματα. Η ίδια δοκιμή αξιοποιήθηκε και για τον καθορισμό σημείων διατομής όπου κρίθηκε απαραίτητο. Η σχέση μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών εξετάστηκε με τη δοκιμή χ^2 (chi-square), ενώ για τη μελέτη της συσχέτισης μεταξύ συνεχών μεταβλητών εφαρμόστηκε η ανάλυση Pearson. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0,05$. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέσες

τιμές με τυπική απόκλιση (mean $\pm$ SD), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές αποδόθηκαν με ποσοστά. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με χρήση του προγράμματος **IBM SPSS Statistics**

4. Αποτελέσματα

4.1 Ανθρωπομετρικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά

Αρχικά αναλύθηκαν τα ανθρωπομετρικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών τα οποία παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Από τους ασθενείς, οι 81 ήταν άνδρες με μέση ηλικία τα 58,5 έτη και οι 38 γυναίκες με μέση ηλικία τα 53,4 έτη. Συγκριτική ανάλυση των ανθρωπομετρικών και μορφολογικών χαρακτηριστικών μεταξύ ανδρών και γυναικών έδειξε σημαντικές διαφορές. Οι άνδρες φάνηκε να έχουν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές στο βάρος, στο ύψος, στην μυϊκή μάζα, στο σπλαχνικό λίπος, στο βασικό μεταβολικό ρυθμό, στην περίμετρο λαιμού, στο λόγο μέσης ισχύων καθώς και στην περίμετρο θώρακα σε μέγιστη εισπνοή και εκπνοή σε σχέση με τις γυναίκες. Από την άλλη πλευρά οι γυναίκες φάνηκε να έχουν σημαντικά υψηλότερο σωματικό λίπος σε σχέση με τους άνδρες (Πίνακας 1).

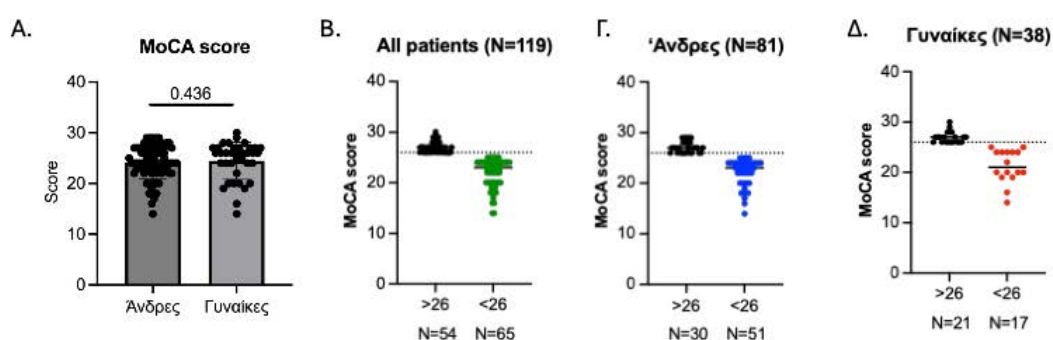
Πίνακας 1. Ανθρωπομετρικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης.

Χαρακτηριστικό	M +/- Sd	Άνδρας (N=81)	Γυναίκα (N=38)	Άνδρες vs Γυναίκες
	Σύνολο ασθενών (N=119)			p value
Ηλικία	57,03 $\pm$ 10,79	58,52 $\pm$ 10,93	53,43 $\pm$ 10,88	0.035
Ύψος (cm)	171,6 $\pm$ 8,52	175,7 $\pm$ 6,09	163 $\pm$ 6,12	< 0.0001
Βάρος (kg)	86,06 $\pm$ 14,81	88,89 $\pm$ 13,87	80,14 $\pm$ 15,27	0.0009
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m ²)	28,96 $\pm$ 5.15	28,41 $\pm$ 4.99	30,16 $\pm$ 5.34	0.2694
Σωματικό λίπος (%)	32,09 $\pm$ 8.46	27,94 $\pm$ 5.42	41,56 $\pm$ 6.14	< 0.0001
Μυϊκή μάζα (%)	30,37 $\pm$ 6.97	32,66 $\pm$ 7.11	25,26 $\pm$ 2.83	< 0.0001
Σπλαχνικό λίπος (score)	12,61 $\pm$ 4.67	13,8 $\pm$ 4.47	10 $\pm$ 4.13	0.0001
Βασικός μεταβολικός ρυθμός	1712 $\pm$ 234	1794 $\pm$ 198	1531 $\pm$ 210	< 0.0001
Περίμετρος λαιμού (cm)	39,36 $\pm$ 4.09	40,93 $\pm$ 2.91	35,91 $\pm$ 4.02	< 0.0001
Λόγος μέσης - ισχύων	0,9539 $\pm$ 0.12	0,9814 $\pm$ 0.12	0,8941 $\pm$ 0.11	< 0.0001
Περίμετρος θώρακα σε μέγιστη εισπνοή	103,5 $\pm$ 10.39	106,7 $\pm$ 8.63	96,62 $\pm$ 10.82	< 0.0001
Περίμετρος θώρακα σε μέγιστη εκπνοή	98,4 $\pm$ 10.58	101,2 $\pm$ 9.04	92,31 $\pm$ 11.35	< 0.0001

4.2 Ανάλυση της γνωστικής λειτουργίας

Για την ανίχνευση της ήπιας γνωστικής εξασθένησης (MCI) των ασθενών χρησιμοποιήθηκε το MoCA test. Η σύγκριση των score μεταξύ των ανδρών και γυναικών ασθενών της μελέτης δεν έδειξε κάποια σημαντική διαφορά (Εικόνα 6Α). Ακολούθως αναλύθηκε το ποσοστό των

ασθενών με τιμές score κάτω του 26, καθώς για τον γενικό πληθυσμό το κατώφλι της δοκιμασίας είναι 26. Η ανάλυση έδειξε ότι το 53,7% (65/119) των ασθενών είχαν τιμές score κάτω του 26 ενώ το 46,3% (54/119) είχαν τιμές score άνω του 26 (Εικόνα 6B). Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε ανάλυση των τιμών score του MoCA test μεταξύ των δύο φύλων. Για τους άνδρες, το 37% (30/81) είχαν τιμές score άνω του 26 ενώ το 82,9% (51/81) είχαν τιμές score κάτω του 26 (Εικόνα 6Γ). Για τις γυναίκες το 55,2% (21/38) είχαν τιμές score άνω του 26 ενώ το 44,7% (17/38) είχαν τιμές score κάτω του 26 (Εικόνα 6Δ).



Εικόνα 6. (Α) Σύγκριση της γνωστικής λειτουργίας μεταξύ ανδρών και γυναικών και αριθμός ασθενών με τιμές score κάτω και άνω του 26 για (Β) όλους τους ασθενείς, (Γ) τους άνδρες και (Δ) τις γυναίκες.

4.3 Αξιολόγηση της ποιότητας του ύπνου

Η αξιολόγηση της ποιότητας του ύπνου των ασθενών πραγματοποιήθηκε για 84 ασθενείς της μελέτης χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο ερωτηματολόγιο «Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)». Οι ασθενείς στο σύνολό τους εμφάνισαν τιμές χαμηλότερες του φυσιολογικού (score 5). Όταν αναλύθηκαν οι διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών η ανάλυση υπέδειξε σημαντικά μεγαλύτερο score ($p=0.046$), στα πλαίσια του φυσιολογικού για τις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες οι οποίοι εμφάνισαν μέση τιμή 3,33 που ανήκει στην κατηγορία του μη φυσιολογικού.

Πίνακας 2. Ανάλυση της ποιότητας του ύπνου των ασθενών με βάση το ερωτηματολόγιο PSQI.

Χαρακτηριστικό	M +/- Sd			Άνδρες vs Γυναίκες p value
	Σύνολο ασθενών (N=82)	Άνδρας (N=59)	Γυναίκα (N=23)	
PSQI score	4,049 $\pm$ 3,2	3,339 $\pm$ 2,5	5,87 $\pm$ 4,1	0.046

4.4 Λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού

Από την ανάλυση των τιμών 103 ασθενών της μελέτης σχετικά με το λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού συστήματος προέκυψε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ

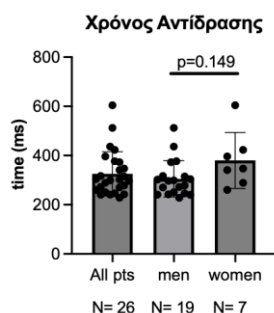
ανδρών και γυναικών αναφορικά με την τιμή DLCO /VA (Πίνακας 3). Η σύγκριση των τιμών FEV1, FVC, PEF και DLCO SB δεν υπέδειξε κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 φύλων.

Πίνακας 3. Σύγκριση των τιμών ελέγχου της λειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών της μελέτης.

Χαρακτηριστικό (% του προβλεπόμενου)	M +/- Sd			Άνδρες vs Γυναίκες
	Σύνολο ασθενών (N=103)	Άνδρας (N=69)	Γυναίκα (N=34)	p value
FEV1	94,86± 17,75	93,37± 16,54	97,9 ± 19,89	0.568
FVC	94,13 ± 17,29	90,64± 15,87	101,2 ± 18,11	0.066
PEF	109,3± 27.38	112,8± 26.22	102,3± 28.73	0.271
DLCO SB	77,36± 17.35	77,02 ± 18.52	78,13± 14,71	0.95
DLCO /VA	97,28 ± 18.27	100,7± 15.38	92,84± 14.51	0.0051

4.5 Αξιολόγηση του χρόνου αντίδρασης

Ο χρόνος αντίδρασης αξιολογήθηκε για 26 ασθενείς της μελέτης. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών της μελέτης (Εικόνα 7).



Εικόνα 7. Χρόνος αντίδρασης σε ms των ασθενών της μελέτης.

4.6 Αξιολόγηση της ικανότητας για άσκηση

Η ανάλυση των δοκιμασιών ικανότητας άσκησης των ασθενών της μελέτης έδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών. Οι άνδρες ασθενείς, διάνυσαν κατά μέσο όρο 525,7 μέτρα στην εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης, σημαντικά περισσότερα από τις γυναίκες οι οποίες διάνυσαν κατά μέσο όρο 451,8 μέτρα (Πίνακας 4). Σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν επίσης στη χειροδυναμομέτρηση τόσο στο σύνολό τους όσο και στα κιλά ανά χέρι, με τους άνδρες ασθενείς να τα καταφέρνουν σημαντικά καλύτερα με περισσότερα κιλά (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Δοκιμασίες ικανότητας για άσκηση των ασθενών της μελέτης.

Χαρακτηριστικό	M +/- Sd	Άνδρας (N=81)	Γυναίκα (N=38)	Άνδρες vs Γυναίκες
	Σύνολο ασθενών (N=119)			p value
6λεπτη δοκιμασία βάδισης (μέτρα)	502,6 ± 109,9	525,7 ± 105,6	451,8 ± 103	0.0027
% του προβλεπόμενου	89,81 ± 19,15	92,95 ± 16,89	83,11 ± 22,02	0.0019
30 δευτ. Sit to stand (επανάληψεις)	12,89 ± 3.57	13,57 ± 3.69	11,41 ± 2.81	0.016
Χειροδυναμομέτρηση (κιλά)	33,89 ± 11.19	38,82 ± 9.28	23,38 ± 6.79	<0.0001

4.7 Μεταβολές σε βιολογικούς παράγοντες κατά την άσκηση

Αρχικά ελέγχθηκαν παράγοντες που σχετίζονται με την καρδιακή λειτουργία των ασθενών κατά την δοκιμασία άσκησης. Για το σκοπό αυτό μετρήθηκαν η καρδιακή συχνότητα, ο κορεσμός του αρτηριακού οξυγόνου καθώς και η συστολική και διαστολική πίεση σε τρία χρονικά σημεία. Το πρώτο αφορούσε τους δείκτες σε κατάσταση ηρεμίας, το δεύτερο με το τέλος της εξάλεπτης δοκιμασίας βάδισης ενώ το τρίτο χρονικό σημείο αφορούσε τη μέτρηση μετά από 1 λεπτό ηρεμίας. Συγκριτική ανάλυση των παραπάνω τιμών σε όλα τα χρονικά σημεία μεταξύ ανδρών και γυναικών δεν υπέδειξε καμία σημαντική διαφορά (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Τιμές καρδιακής συχνότητας, κορεσμού του αρτηριακού οξυγόνου καθώς και συστολικής και διαστολικής πίεσης των ασθενών κατά τη δοκιμασία άσκησης.

Χαρακτηριστικό		M +/- Sd	Άνδρας (N=81)	Γυναίκα (N=38)	Άνδρες vs Γυναίκες
		Σύνολο ασθενών (N=119)			p value
Καρδιακή Συχνότητα	Ηρεμίας	77,36 ± 14.2	77,7 ± 15.42	76,63 ± 11.29	0.848
	6 λεπτική βαδισή	118,3 ± 18.78	118,9 ± 19.6	117 ± 17.06	0.538
	1 λεπτό αποθεραπείας	93,86 ± 16.47	94,99 ± 17.35	91,41 ± 14.26	0.429
Κορεσμός αρτηριακού O ₂	Ηρεμίας	97,26 ± 1.65	97,09 ± 1.69	97,63 ± 1.53	0.169
	6 λεπτική βαδισή	94,76 ± 3.84	94,33 ± 4.17	95,68 ± 2.84	0.305
	1 λεπτό αποθεραπείας	96,93 ± 2.11	96,79 ± 2.18	97,24 ± 1.91	0.769
Συστολική αρτηριακή πίεση	Ηρεμίας	131,9 ± 15.23	132,4 ± 14.23	130,9 ± 17.33	0.721
	6 λεπτική βαδισή	148,7 ± 20.05	150,6 ± 19.6	144,7 ± 20.69	0.419
	1 λεπτό αποθεραπείας	134,6 ± 17.07	135,5 ± 15.44	132,8 ± 20.31	0.591
Διαστολική αρτηριακή πίεση	Ηρεμίας	80,25 ± 8.87	80,26 ± 8.79	80,24 ± 9.17	0.948
	6 λεπτική βαδισή	84,47 ± 9.05	84,58 ± 9.12	84,22 ± 9.01	0.994
	1 λεπτό αποθεραπείας	81,16 ± 8.59	81,37 ± 8.28	80,7 ± 9.34	0.995
Μέση αρτηριακή πίεση	Ηρεμίας	97,43 ± 9.89	97,6 ± 9.81	97,05 ± 10.22	0.996
	6 λεπτική βαδισή	105 ± 14.91	106,6 ± 11.06	101,6 ± 20.67	0.569
	1 λεπτό αποθεραπείας	98,18 ± 13.65	99,4 ± 9.46	95,58 ± 19.76	0.313

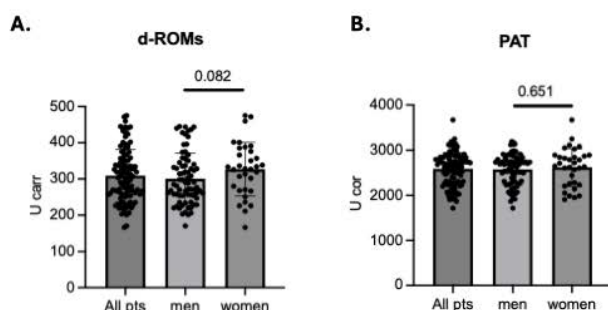
Επιπλέον αναλύθηκαν τιμές που σχετίζονται με την αίσθηση κόπωσης κατά τη διαδικασία άσκησης. Παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες ασθενείς έχουν σημαντικά υψηλότερη δύσπνοια μετά την άσκηση σε σχέση με τους άνδρες (Πίνακας 6).

Πίνακας 6. Τιμές που σχετίζονται με το αίσθημα κόπωση των ασθενών κατά τη διάρκεια της άσκησης.

Χαρακτηριστικό		M +/- Sd	Ανδρας (N=81)	Γυναίκα (N=38)	Ανδρες vs Γυναίκες
		Σύνολο ασθενών (N=119)			p value
Κόπωση κάτω άκρων	Ηρεμίας	0,5385 ± 0.89	0,3544 ± 0.69	0,9211 ± 1.12	0.087
	6 λεπτή βαδισή	1,386 ± 1.31	1,179 ± 1.15	1,833 ± 1.51	0.183
Δύσπνοια	Ηρεμίας	0,4188 ± 0.79	0,3544 ± 0.69	0,5526 ± 0.95	0.987
	6 λεπτή βαδισή	1,649 ± 1.44	1,487 ± 1.56	2 ± 1.09	0.003

4.8 Οξειδωτικό στρες και αντιοξειδωτική ικανότητα

Τέλος μελετήθηκαν οι τιμές του οξειδωτικού στρες και της αντιοξειδωτικής ικανότητας των ασθενών. Σύγκριση των τιμών μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών της μελέτης δεν έδειξε κάποια σημαντική διαφορά (Εικόνα 8).



Εικόνα 8. Τιμές οξειδωτικού στρες (d-ROMs) και αντιοξειδωτικής ικανότητας (PAT) μεταξύ ανδρών και γυναικών της μελέτης

4.9 Συσχέτιση φυσικής δραστηριότητας

Καθώς αρκετές από τις παραμέτρους που αξιολογήθηκαν στην παρούσα εργασία φάνηκε να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των ασθενών της μελέτης, ακολούθησε ανάλυση συσχέτισης μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν. Ανάλυση συσχέτισης της συνολικής απόστασης βαδίσματος που κάλυψαν οι ασθενείς στην 6λεπτη δοκιμασία βαδίσματος καθώς και της δοκιμασίας επαναλήψεων 30 δευτερολέπτων sit to stand με διαφορετικούς βιολογικούς δείκτες και παραμέτρους υπέδειξαν σημαντικές συσχετίσεις.

Πιο συγκεκριμένα η συνολική απόσταση βαδίσματος συσχετίστηκε θετικά με την καρδιακή συχνότητα ($p=0.0057$) (Πίνακας 8), με τη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου ($p<0.0001$) (Πίνακας 10), με τη μέση χειροδυναμομέτρηση ($p<0.0001$) (Πίνακας 11) καθώς και με αυτή του κάθε χεριού χωριστά ($p<0.0001$) (Πίνακας 11), με το ύψος των ασθενών ($p<0.0001$) (Πίνακας 12) με τη μυϊκή μάζα ($p=0.0162$) (Πίνακας 13), με το μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας ($p=0.09$) (Πίνακας 13), με όλες τις τιμές της αναπνευστικής λειτουργίας ($p<0.0001$) (Πίνακας 14) πλην της τιμής VLCO/VA καθώς και με τη γνωστική λειτουργία ($p=0.0003$) (Πίνακας 15). Από την άλλη πλευρά, η συνολική απόσταση βαδίσματος συσχετίστηκε αρνητικά με την κόπωση των

άκρων στην ηρεμία ($p<0.0063$) (Πίνακας 10) και μετά τη δοκιμασία της 6λεπτης βάρδισης ($p<0.012$) (Πίνακας 10), τη δύσπνοια μετά τη δοκιμασία της 6λεπτης βάρδισης ($p<0.039$) (Πίνακας 10), την ηλικία ($p<0.0001$) (Πίνακας 12) και το συνολικό ποσοστό του λίπους σώματος ($p=0.0001$) (Πίνακας 13).

Ο αριθμός των επαναλήψεων 30 δευτερολέπτων sit to stand βρέθηκε επίσης να συσχετίζεται τόσο θετικά όσο και αρνητικά με διάφορες παραμέτρους. Η στατιστική ανάλυση έδειξε θετική συσχέτιση με τη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου ($p<0.0001$) (Πίνακας 10), με τη μέση χειροδυναμομέτρηση ($p<0.0001$) (Πίνακας 11) καθώς και με αυτή του κάθε χεριού χωριστά ($p<0.0001$) (Πίνακας 11), με το ύψος ($p=0.0017$) (Πίνακας 12), το βάρος ($p=0.024$) (Πίνακας 12), την τιμή BSA ($p=0.020$) (Πίνακας 12), την τιμή LBM ($p=0.019$) (Πίνακας 12), με τη μυϊκή μάζα ($p=0.007$) (Πίνακας 13), με το μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας ($p=0.001$) (Πίνακας 13), με όλες τις τιμές της αναπνευστικής λειτουργίας (Πίνακας 14) πλην της τιμής VLCO/VA και με τη γνωστική λειτουργία ($p=0.0009$) (Πίνακας 15). Αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ του αριθμού των επαναλήψεων 30 δευτερολέπτων sit to stand και την κόπωση των άκρων στην ηρεμία ($p=0.026$) (Πίνακας 10), την ηλικία ($p=0.0012$) (Πίνακας 12), το συνολικό ποσοστό του λίπους σώματος ($p=0.003$) (Πίνακας 13) και με την ποιότητα του ύπνου ($p=0.020$) (Πίνακας 15).

Πίνακας 7. Τιμές συσχέτισης μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (1)

		Τιμές πριν τη δοκιμασία 6λεπτης βάρδισης					
		HR	SpO2	SBP	DBP	MAP	
		bpm	%pred	%	mmHg	mmHg	mmHg
6λεπτη βάρδιση	Pearson r	-0,1081	-0,1785	0,1194	-0,07597	-0,114	-0,1041
	p	0,2439	0,0531	0,1977	0,4135	0,2189	0,2621
3 λεπτη sit to stand	Pearson r	-0,04328	-0,03874	0,004752	0,03028	-0,01348	0,006917
	p	0,6417	0,677	0,9593	0,7448	0,8848	0,9407

Πίνακας 8. Τιμές συσχέτισης μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (2)

		Τιμές μετά τη δοκιμασία 6λεπτης βάρδισης					
		HR	SpO2	SBP	DBP	MAP	
		bpm	%pred	%	mmHg	mmHg	mmHg
6λεπτη βάρδιση	Pearson r	0,2531	0,1644	0,1754	0,006299	-0,1575	-0,0793
	p	0,0057	0,0752	0,0575	0,946	0,0886	0,3933
3 λεπτη sit to stand	Pearson r	0,175	0,1725	0,06696	0,06198	-0,08094	0,04506
	p	0,0591	0,0618	0,4713	0,5068	0,3857	0,628

Πίνακας 9. Τιμές συσχέτισης μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (3)

		Τιμές μετά το 1 λεπτό recovery					
		HR		SpO2	SBP	DBP	MAP
		bpm	%pred	%	mmHg	mmHg	mmHg
6λεπτη βάδιση	Pearson r	0,1396	0,06431	0,1047	0,03552	-0,08112	-0,02874
	p	0,1317	0,489	0,2592	0,7026	0,3825	0,7574
3 λεπτη sit to stand	Pearson r	0,142	0,1512	0,08484	0,03763	-0,02825	0,05062
	p	0,1267	0,1023	0,3631	0,6871	0,7624	0,5862

Πίνακας 10. Τιμές συσχέτισης μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (4)

		Κόπωση κάτω άκρων		Δύσπνοια		VO2max	
		Ηρεμία	6λ. βάδιση	Ηρεμία	6λ. βάδιση	VO2max	METs
6λεπτη βάδιση	Pearson r	-0,2523	-0,1762	-0,2304	-0,1927	0,9999	0,9994
	p	0,0063	0,0608	0,0129	0,0399	<0,0001	<0,0001
3 λεπτη sit to stand	Pearson r	-0,2063	-0,1768	-0,05155	-0,1487	0,4834	0,4805
	p	0,0263	0,0611	0,5826	0,1159	<0,0001	<0,0001

Πίνακας 11. Τιμές συσχέτισης μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (5)

		Handgrip			d-ROMs U carr	PAT U cor
		R kg	L kg	Mean		
6λεπτη βάδιση	Pearson r	0,4829	0,5182	0,4377	-0,09025	0,063
	p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,3575	0,5212
3 λεπτη sit to stand	Pearson r	0,4721	0,4868	0,4695	0,06211	-0,1181
	p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,527	0,228

Πίνακας 12. Τιμές συσχέτισης μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (6)

		Ηλικία yrs	Υψος m	Βάρος kg	BMI kg/m ²	BSA m ²	LBM kg
6λεπτη βάδιση	Pearson r	-0,3542	0,3776	0,1411	-0,1347	0,1558	0,1744
	p	<0,0001	<0,0001	0,1292	0,1459	0,092	0,0589
3 λεπτη sit to stand	Pearson r	-0,294	0,2852	0,2082	-0,009745	0,2129	0,2152
	p	0,0012	0,0017	0,0243	0,9166	0,0206	0,0193

Πίνακας 13. Τιμές συσχέτισης μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (7)

		Body fat %	Muscle %	Visceral fat score	RMR kcal	Neck cm	Waist cm	Hip cm
6λεπτη βάδιση	Pearson r	-0,3508	0,2228	-0,06151	0,2421	0,1066	-0,04268	0,06855
	p	0,0001	0,0162	0,5137	0,0091	0,2505	0,6463	0,4608
3 λεπτη sit to stand	Pearson r	-0,2714	0,2466	0,08017	0,2936	0,1228	0,006304	-0,0786
	p	0,0032	0,0076	0,3944	0,0015	0,1853	0,946	0,3975

Πίνακας 14. Τιμές συσχέτισης μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (8)

		FEV1 τιμή	FVC τιμή	PEF τιμή	DLCO SB τιμή	DLCO/VA τιμή
6λεπτη βάδιση	Pearson r	0,5062	0,5009	0,5023	0,475	0,106
	p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,2989
3 λεπτη sit to stand	Pearson r	0,3598	0,3422	0,4468	0,2645	0,05208
	p	0,0002	0,0004	<0,0001	0,0085	0,6105

Πίνακας 15. Τιμές συσχέτισης μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (9)

		Χρόνος αντίδρασης	Ποιότητα ύπνου	MoCA
6λεπτη βάδιση	Pearson r	-0,1758	-0,2012	0,3247
	p	0,3904	0,0682	0,0003
3 λεπτη sit to stand	Pearson r	-0,231	-0,2527	0,2368
	p	0,2665	0,0204	0,0098

4.10 Συσχέτιση της γνωστικής λειτουργίας

Στα πλαίσια της παρούσας μελέτης πραγματοποιήθηκε επίσης ανάλυση συσχέτισης της γνωστικής λειτουργίας των ασθενών, όπως αυτή προέκυψε από το τεστ MoCA με τις διαφορετικές παραμέτρους που αναλύθηκαν. Τα αποτελέσματα του τεστ συσχετίστηκαν θετικά με το ποσοστό του SpO2 πριν ($p=0.0005$) (Πίνακας 16) και μετά ($p=0.0015$) (Πίνακας 17) την εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης καθώς με μετά το 1 λεπτό recovery ($p=0.0039$) (Πίνακας 18). Θετικά συσχετίστηκαν επίσης με τη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου ($p<0.0001$) (Πίνακας 19), με τη μέση χειροδυναμομέτρηση ($p=0.025$) (Πίνακας 20) καθώς και με αυτή του κάθε χεριού χωριστά ($p=0.026$) (Πίνακας 20), με το ύψος ($p=0.023$) (Πίνακας 21) καθώς και με όλες τις τιμές της αναπνευστικής λειτουργίας (Πίνακας 23). Τα αποτελέσματα του τεστ MoCA συσχετίστηκαν αρνητικά με την κόπωση των κάτω άκρων στην ηρεμία ($p=0.039$) (Πίνακας 19) και την ηλικία των ασθενών ($p<0.0001$) (Πίνακας 21).

Πίνακας 16. Τιμές συσχέτισης μεταξύ των αποτελεσμάτων του τεστ MoCA που πραγματοποίησαν οι ασθενείς και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (1)

		Τιμές πριν τη δοκιμασία 6λεπτης βάδισης					
		HR bpm	%pred	SpO2 %	SBP mmHg	DBP mmHg	MAP mmHg
MoCa	Pearson r	0,01132	-0,1036	0,314	0,05468	0,01521	0,03562
	p	0,9028	0,262	0,0005	0,5547	0,8696	0,7005

Πίνακας 17. Τιμές συσχέτισης μεταξύ των αποτελεσμάτων του τεστ MoCA που πραγματοποίησαν οι ασθενείς και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (2)

		Τιμές μετά τη δοκιμασία 6λεπτης βάδισης					
		HR bpm	%pred	SpO2 %	SBP mmHg	DBP mmHg	MAP mmHg
MoCa	Pearson r	0,178	0,1178	0,2887	0,0302	-0,0422	0,08393
	p	0,0538	0,2021	0,0015	0,7454	0,65	0,3641

Πίνακας 18. Τιμές συσχέτισης μεταξύ των αποτελεσμάτων του τεστ MoCA που πραγματοποίησαν οι ασθενείς και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (3)

		Τιμές μετά το 1 λεπτό recovery					
		HR bpm	%pred	SpO2 %	SBP mmHg	DBP mmHg	MAP mmHg
MoCa	Pearson r	0,04636	0,003902	0,2636	0,06164	-0,02294	0,1098
	p	0,6181	0,9664	0,0039	0,5073	0,8052	0,2345

Πίνακας 19. Τιμές συσχέτισης μεταξύ των αποτελεσμάτων του τεστ MoCA που πραγματοποίησαν οι ασθενείς και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (4)

		Κόπωση κάτω άκρων		Δύσπνοια		VO2max	
		Ηρεμία	6λ. βάρδια	Ηρεμία	6λ. βάρδια	VO2max	METs
MoCa	Pearson r	-0,1908	-0,1083	-0,01114	-0,05041	0,3516	0,3479
	p	0,0394	0,2512	0,9052	0,5943	<0,0001	0,0001

Πίνακας 20. Τιμές συσχέτισης μεταξύ των αποτελεσμάτων του τεστ MoCA που πραγματοποίησαν οι ασθενείς και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (5)

		Handgrip			d-ROMs U carr	PAT U cor
		R kg	L kg	Mean		
MoCa	Pearson r	0,2055	0,245	0,2044	-0,05679	0,003305
	p	0,0263	0,0077	0,0258	0,5613	0,973

Πίνακας 21. Τιμές συσχέτισης μεταξύ των αποτελεσμάτων του τεστ MoCA που πραγματοποίησαν οι ασθενείς και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (6)

		Ηλικία yrs	Υψος m	Βάρος kg	BMI kg/m ²	BSA m ²	LBM kg
MoCa	Pearson r	-0,3609	0,2082	0,1758	-0,008441	0,1483	0,1493
	p	<0,0001	0,0231	0,0569	0,9274	0,1075	0,105

Πίνακας 22. Τιμές συσχέτισης μεταξύ των αποτελεσμάτων του τεστ MoCA που πραγματοποίησαν οι ασθενείς και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (7)

		Body fat %	Muscle %	Visceral fat score	RMR kcal	Neck cm	Waist cm	Hip cm
MoCa	Pearson r	-0,003795	0,06318	-0,1206	0,1501	0,03291	-0,05221	0,05898
	p	0,9676	0,4986	0,1973	0,1077	0,7223	0,5728	0,524

Πίνακας 23. Τιμές συσχέτισης μεταξύ των αποτελεσμάτων του τεστ MoCA που πραγματοποίησαν οι ασθενείς και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (8)

		FEV1 τιμή	FVC τιμή	PEF τιμή	DLCOSB τιμή	DLCO/VA τιμή
MoCa	Pearson r	0,3331	0,3372	0,2588	0,3914	0,3082
	p	0,0006	0,0005	0,0083	<0,0001	0,0019

Πίνακας 24. Τιμές συσχέτισης μεταξύ των αποτελεσμάτων του τεστ MoCA που πραγματοποίησαν οι ασθενείς και των διαφόρων παραμέτρων που εξετάστηκαν (9)

		Χρόνος αντίδρασης	Ποιότητα ύπνου
MoCa	Pearson r	0,04919	-0,1051
	p	0,8114	0,3414

5. Συμπεράσματα – Συζήτηση

Σκοπό της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η διερεύνηση του χρόνου αντίδρασης σε Post-Covid ασθενείς συγκριτικά με τη γνωστική λειτουργία και την ικανότητα για άσκηση. Για το λόγο αυτό εντάχθηκαν 119 ασθενείς με συμπτώματα Post-Covid οι οποίοι είχαν νοσηλευτεί στο ΠΓΝΛ χωρίς να βρίσκονται σε κλίνη εντατικής θεραπείας. Όλοι οι παράμετροι της μελέτης καταγράφηκαν 60 μέρες μετά την αποχώρηση του ασθενή.

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων αποκάλυψε αρκετά ενδιαφέροντα ευρήματα. Αρχικά η σύγκριση μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών έδειξε στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές στο βάρος, στο ύψος, στην μυϊκή μάζα, στο σπλαχνικό λίπος, στο βασικό μεταβολικό ρυθμό, στην περίμετρο λαιμού, στο λόγο μέσης ισχύων καθώς και στην περίμετρο θώρακα σε μέγιστη εισπνοή και εκπνοή στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Από την άλλη πλευρά οι γυναίκες φάνηκε να έχουν σημαντικά υψηλότερο σωματικό λίπος σε σχέση με τους άνδρες. Παρόμοιες διαφορές μεταξύ των δύο φύλων έχουν αναφερθεί και στο παρελθόν σε ασθενείς που έχουν νοσηλευτεί λόγω Covid-19 (40). Μια πιθανή ερμηνεία για τις χαμηλές τιμές των ασθενών που σχετίζονται με τη σύσταση του σώματος είναι το γεγονός της απομόνωσης των ασθενών αυτών σε κλίνες λόγω της υψηλής μεταδοτικότητας της νόσου.

Παρατηρήθηκε επίσης σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλλων ως προς την έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας η οποία φάνηκε να είναι υψηλότερη στους άνδρες ασθενείς σε σχέση με τις γυναίκες. Διαταραχές στη γνωστική λειτουργία ασθενών με Post-Covid έχουν αναφερθεί από διαφορετικές μελέτες στο παρελθόν (41,42) η οποία φαίνεται να είναι ανεξάρτητη της σοβαρότητας της νόσου. Οι παθολογικοί μηχανισμοί που μπορεί να αποτελούν τη βάση της πιθανής γνωστικής εξασθένησης που σχετίζεται με τον COVID-19 είναι ακόμη ασαφείς, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν τις άμεσες επιδράσεις της κυτταρικής βλάβης λόγω ιικής εισβολής, δευτερογενείς φλεγμονώδεις αποκρίσεις, μειωμένη δραστηριότητα του μετατρεπτικού ενζύμου 2 (ACE2) της αγγειοτενσίνης που ρυθμίζει τη

νευροπροστατευτική και νευρο-ανοσοτροποποιητικές λειτουργίες, το οξειδωτικό στρες και την υποξία (42). Επίσης στην περίπτωση της μετα-COVID-19 γνωστικής εξασθένησης, αυτή η συσχέτιση είναι λιγότερο σαφής και είναι πιθανό να σχετίζεται με φτωχότερη πνευμονική λειτουργία υποδηλώνοντας ότι η μειωμένη παροχή οξυγόνου στον εγκέφαλο μπορεί να διαδραματίσει κάποιο ρόλο. Αναφορικά με την πνευμονική λειτουργία, στην παρούσα μελέτη η ανάλυση διαφορετικών παραμέτρων ελέγχου της λειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος υπέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών μόνο στην τιμή DLCO /VA, ενώ περεταίρω ανάλυση έδειξε σημαντική θετική συσχέτιση τόσο με την ικανότητα για άσκηση όσο και με τη γνωστική λειτουργία των ασθενών. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν τα ευρήματα που υποδηλώνουν τον εξαιρετικά σημαντικό ρόλο της αναπνευστικής λειτουργίας σε διάφορα συστήματα του οργανισμού.

Η αξιολόγηση της ποιότητας του ύπνου των ασθενών δεν φάνηκε να έχει σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων ενώ επιπλέον συσχετίστηκε αρνητικά με την 3λεπτη δοκιμασία sit to stand χωρίς ωστόσο να σχετίζεται σημαντικά με τη δοκιμασία της 6λεπτης βάδισης και τη γνωστική ικανότητα των ασθενών. Σε παρόμοιες μελέτες έχειδειχθεί ότι οι ασθενείς μετά την COVID-19 με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή, αναπνευστική και μεταβολική νόσο παρουσιάζουν ελαφρώς λιγότερη σωματική δραστηριότητα από τους ασθενείς μετά τη νόσο χωρίς αυτές τις συννοσηρότητες. Επιπλέον, οι γυναίκες ασθενείς και οι νεότεροι ασθενείς έδειξαν καλύτερη ποιότητα ύπνου (43).

Η ανάλυση της ικανότητας των ασθενών για άσκηση έδειξε να συσχετίζεται τόσο θετικά όσο και αρνητικά με διάφορες παραμέτρους. Από αυτές ξεχωρίζουν η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου καθώς και η καλύτερη αναπνευστική λειτουργία οι οποίες συσχετίζονται θετικά με την ικανότητα για άσκηση.

Τέλος η αξιολόγηση της γνωστικής ικανότητας των ασθενών έδειξε σημαντικές συσχετίσεις με διαφορετικές παραμέτρους συμπεριλαμβανομένου της φυσικής ικανότητας. Φάνηκε ότι όσο καλύτερη η φυσική δραστηριότητα τόσο υψηλότερη η βαθμολογία των ασθενών στο τεστ MoCA. Η γνωστική ικανότητα των ασθενών μετά την COVID-19 έχει φανεί και από άλλες μελέτες ότι συσχετίζεται με την φυσική ικανότητα των ασθενών καθώς και με τις διαταραχές στον ύπνο (44). Ωστόσο στην παρούσα μελέτη η γνωστική ικανότητα δεν φάνηκε να συσχετίζεται με διαταραχές του ύπνου. Αντιθέτως φάνηκε ότι οι περισσότεροι ασθενείς της μελέτης εμφάνισαν σκορ ύπνου μικρότερο του φυσιολογικού με τις γυναίκες να έχουν στατιστικά σημαντικό υψηλότερο σκορ σε σχέση με τους άνδρες.

6. Βιβλιογραφία

1. WHO statement regarding cluster of pneumonia cases in Wuhan, China, Date: Jan 9, 2020
2. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021 Jan 29;13(2)
3. Erkihun M, Ayele B, Asmare Z, Endalamaw K. Current Updates on Variants of SARS-CoV- 2: Systematic Review. *Health Sci Rep*. 2024 Nov 4;7(11):e70166. doi: 10.1002/hsr2.70166. PMID: 39502131; PMCID: PMC11534727.
4. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19), Marco Cascella; Michael Rajnik; Abdul Aleem; Scott C. Dulebohn; Raffaella Di Napoli. StatPearls
5. Gómez C. E., Perdiguero B., and Esteban M., “Emerging SARS-CoV-2 Variants and Impact in Global Vaccination Programs Against SARS-CoV-2/COVID-19,” *Vaccines* 9, no. 3 (2021): 243.
6. ourworldindata.org
7. Kazeminia M, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Khaledi-Paveh B, Salari N, Mohammadi M, et al. Fever and cough are two important factors in identifying patients with the COVID-19: A meta-analysis. *J Mil Med*. 2020;22:193–202.
8. Galougahi MK, Ghorbani J, Bakhshayeshkaram M, Naeini AS, Haseli S. Olfactory bulb magnetic resonance imaging in SARS-CoV-2-induced anosmia: The first report. *Acad Radiol*. 2020;27:892–3.

9. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:425–34.
10. Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect.* 2020;80:401–6.
11. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, et al. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology.* 2020;295:210–7.
12. Beeching N, Fletcher T, Fowler R. Coronovirus disease 2019 (COVID-19) [Accessed on: 25 March 2020];BMJ Best Practices. 2020
13. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2020;277:2251–61.
14. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) *J Gen Intern Med.* 2020;35:1545–9.
15. Long haulers-what is the evidence for post-Covid fatigue? Stengel A, Malek N, Zipfel S, Goepel S. *Front Psychiatry.* 2021;12:677934.
16. Covid symptoms, symptom clusters, and predictors for becoming a long-hauler: looking for clarity in the haze of the pandemic (Preprint) Huang Y, Pinto MD, Borelli JL, et al. *medRxiv.* 2021
17. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, Hober S, Thålin C. *JAMA.* 2021;325:2015–2016.
18. Late conditions diagnosed 1-4 months following an initial coronavirus disease 2019 (COVID-19) encounter: a matched-cohort study using inpatient and outpatient administrative data-United States, 1 March-30 June 2020. Chevinsky JR, Tao G, Lavery AM, et al. *Clin Infect Dis.* 2021;73:0.
19. Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study. Lund LC, Hallas J, Nielsen H, et al. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:1373–1382.
20. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. *Lancet.* 2021;397:220–232.

21. Assiri AM, Alamaa T, Elenezi F, Alsagheir A, Alzubaidi L, Tleyjeh I, Alhomod AS, Gaffas EM, Amer SA. Unveiling the Clinical Spectrum of Post-COVID-19 Conditions: Assessment and Recommended Strategies. *Cureus*. 2024 Jan 23;16(1):e52827.
22. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, et al. *JAMA Netw Open*. 2021;4:0.
23. Blockade of IL-6 Trans signaling attenuates pulmonary fibrosis. Le TT, Karmouty-Quintana H, Melicoff E, et al. *J Immunol*. 2014;193:3755–3768.
24. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1265–1273.
25. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Klok FA, Kruip MJ, van der Meer NJ, et al. *Thromb Res*. 2020;191:145–147.
26. Ash GI, Eicher JD, Pescatello LS. The promises and challenges of the use of genomics in the prescription of exercise for hypertension: the 2013 update. *Curr. Hypertens. Rev*. 2013;9:130–147.
27. Hegde SM, Solomon SD. Influence of Physical Activity on Hypertension and Cardiac Structure and Function. *Curr Hypertens Rep*. 2015 Oct;17(10):77. doi: 10.1007/s11906-015-0588-3.
28. Stavrou VT, Astara K, Tourlakopoulos KN, Papayianni E, Boutlas S, Vavougios GD, Daniil Z, Gourgoulisanis KI. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: The Effect of Acute and Chronic Responses of Exercise. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Dec 24;8:806924.
29. Denny Agustini Sih, Tri Wibawa, Demystifying roles of exercise in immune response regulation against acute respiratory infections: A narrative review, *Sports Medicine and Health Science*, Volume 6, Issue 2, 2024, Pages 139-153, ISSN 2666-3376
30. Y. Ezzatvar, R. Ramírez-Vélez, M. Izquierdo, A. Garcia-Hermoso, Physical activity and risk of infection, severity and mortality of COVID-19: a systematic review and non-linear dose–response meta-analysis of data from 1 853 610 adults *Br J Sports Med*, 56 (20) (2022), pp. 1188-1193
31. A.A. Mohamed, M. Alawna, The effect of aerobic exercise on immune biomarkers and symptoms severity and progression in patients with COVID-19: a randomized control trial. *J Bodyw Mov Ther*, 28 (2021), pp. 425-432

32. A. Jimeno-Almazán, F. Franco-López, Buendía-Romero Á, *et al.*, Rehabilitation for post-COVID-19 condition through a supervised exercise intervention: a randomized controlled trial, *Scand J Med Sci Sports*, 32 (12)
33. Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism*. (2000) 49(2 Suppl. 1):3–8. 10.1016/S0026-0495(00)80077-3
34. Gain Chandrima , Song Sihyeong , Angtuaco Tyler , Satta Sandro , Kelesidis Theodoros, The role of oxidative stress in the pathogenesis of infections with coronaviruses, *Frontiers in Microbiology*,13, 2023
35. Ilhan, Sirekbasan, Yiarimcan, Tosun. Investigating the relationship between COVID-19 and total oxidative stress and antioxidant capacity in individuals (2023) *Frontiers in Life Sciences and Related Technologies* 4(2)68-71
36. Krishnan, Syam; Justus, Sunitha¹; Meluveetil, Radhamani; Menon, Ramshekhar N.¹; Sarma, Sankara P.²; Kishore, Asha. Validity of Montreal Cognitive Assessment in Non-English speaking patients with Parkinson's disease. *Neurology India* 63(1):p 63-67
37. Pistarini C., Fiabane E., Houdayer E., Vassallo C., Manera M.R., Alemanno F. Cognitive and emotional disturbances due to covid-19: an exploratory study in the rehabilitation setting. *Front Neurol*. 2021;12
38. Amalakanti S., Arepalli K.V., Jillella J.P. Cognitive assessment in asymptomatic covid-19 subjects. *VirusDisease*. 2021;32(1):146–149.
39. Valdes E., Fuchs B., Morrison C., Charvet L., Lewis A., Thawani S., et al. Demographic and social determinants of cognitive dysfunction following hospitalization for covid-19. *J Neurol Sci*. 2022;120146
40. Stavrou VT, Vavougios GD, Astara K, Siachpazidou DI, Papayianni E, Gourgoulidis KI. The 6-Minute Walk Test and Anthropometric Characteristics as Assessment Tools in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. A Preliminary Report during the Pandemic. *J Pers Med*. 2021 Jun 16;11(6):563
41. Hadad R, Khoury J, Stanger C, Fisher T, Schneer S, Ben-Hayun R, Possin K, Valcour V, Aharon-Peretz J, Adir Y. Cognitive dysfunction following COVID-19 infection. *J Neurovirol*. 2022 Jun;28(3):430-437. doi: 10.1007/s13365-022-01079-y. Epub 2022 May 26.
42. Crivelli L, Palmer K, Calandri I, Guekht A, Beghi E, Carroll W, Frontera J, García-Azorín D, Westenberg E, Winkler AS, Mangialasche F, Allegri RF, Kivipelto M. Changes in

cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2022 May;18(5):1047-1066.

43. Poppele I, Ottiger M, Stegbauer M, Schlesinger T, Müller K. Device-assessed physical activity and sleep quality of post-COVID patients undergoing a rehabilitation program. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2024 May 29;16(1):122.
44. Varma P, Burge M, Meaklim H, Junge M, Jackson ML. Poor Sleep Quality and Its Relationship with Individual Characteristics, Personal Experiences and Mental Health during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health.* (2021) Jun 3;18(11):6030.