

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΜΕ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗ
ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ
ΑΠΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΕΜΦΑΝΙΖΟΥΝ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ
ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ (ΣΔ ΙΙ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗ)**

ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ Σ. ΣΤΑΜΠΕΡΝΑ

MSc 2019

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΜΕ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗ
ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ
ΑΠΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΕΜΦΑΝΙΖΟΥΝ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ
ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ (ΣΔ ΙΙ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗ)**

Της

Αλεξάνδρας Σ. Σταμπέρνα MD

Μεταπτυχιακή διατριβή που υποβάλλεται στο καθηγητικό σώμα για τη μερική εκπλήρωση των υποχρεώσεων απόκτησης του μεταπτυχιακού τίτλου του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Άσκηση και Υγεία» του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Εγκεκριμένο από το καθηγητικό σώμα:

Τζιαμούρτας Αθανάσιος

Φατούρος Ιωάννης

Δελή Χαρίκλεια

Επιστημονικός Υπεύθυνος: Τζιαμούρτας Αθανάσιος

2019

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της διατριβής.

Αρχικά θα ήθελα να εκφράσω τις πιο θερμές ευχαριστίες μου στον κ. Θανάση Τζιαμούρτα, ο οποίος ήταν ο εμπνευστής και ο επιστημονικός υπεύθυνος αυτής της διατριβής. Χάρη στις πολύτιμες συμβουλές του έφθασα στο τέλος αυτής της διαδρομής, που οφείλω να ομολογήσω ήταν μια σπουδαία εμπειρία για μένα.

Επίσης, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην Γεωργακούλη Καλλιόπη για την υπομονή της και τη σημαντική βοήθεια της.

Θα ήθελα, ακόμη, να ευχαριστήσω, τα άλλα δυο μέλη της τριμελούς επιτροπής για τη βοήθεια τους.

Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω τον υπεύθυνο της Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας κ. Χρήστο Ζήση, που μου επέτρεψε με μεγάλη προθυμία να εξετάσω τους ασθενείς του, και το νοσηλευτικό προσωπικό της. Επιπλέον, οφείλω να ευχαριστήσω τη μητέρα μου, κα Ευθυμία Δημητριάδου, αιματολόγο για την υπομονή της και για την προσφορά των αρχείων της και των γνώσεών της.

Τέλος, θα ήθελα να πω ένα ευχαριστώ στους πάσχοντες, που συμμετείχαν στη μελέτη, για τον χρόνο που μου αφιέρωσαν, την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν και την πολύ αποδοτική συνεργασία που είχα μαζί τους.

Σας ευχαριστώ πολύ όλους

Σταμπέρνα Αλεξάνδρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μείζονα μεσογειακή αναιμία ανήκει στις κληρονομικές διαταραχές της αιμοσφαιρίνης και εκδηλώνεται από τους πρώτους μήνες της ζωής των ατόμων με αναποτελεσματική ερυθροποίηση, χρόνια αιμολυτική αναιμία, υπερσιδήρωση λόγω των τακτικών μεταγγίσεων και επακόλουθη πολυοργανική ανεπάρκεια. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια συχνή επιπλοκή της υπερφόρτωσης του παγκρέατος με σίδηρο. Αποτελεί μια πολυπαραγοντική νόσο, που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών, οφειλόμενη στην ανεπαρκή παραγωγή και δράση της ινσουλίνης, στην αυξημένη παραγωγή γλυκόζης και στην αντίσταση ιστών στην ινσουλίνη. Από την άλλη, είναι καλά τεκμηριωμένες οι ευεργετικές ιδιότητες της άσκησης σε ασθενείς με μεταβολικές νόσους, ωστόσο ελάχιστες είναι οι μελέτες που έχουν εξετάσει την επίδραση της άσκησης σε δείκτες υγείας ασθενών με μείζονα μεσογειακή αναιμία.

Σκοπός: Να εξεταστεί η επίδραση της άσκησης στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία σε πάσχοντες μείζονος μεσογειακής αναιμίας, που εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη.

Μέθοδος: Στη μελέτη συμμετείχαν 6 ασθενείς, ηλικίας από 25 έως 55 ετών. Το πρωτόκολλο άσκησης, 45' μετά την κατανάλωση συγκεκριμένου πρωινού, απαρτιζόταν από 10' προθέρμανση σε διάδρομο με σταδιακά αυξανόμενη ταχύτητα, στη συνέχεια πιέσεις σε πρέσα ποδιών από καθιστή θέση και προσαγωγή χεριών στο στήθος με τους αγκώνες σε κάμψη 90°, και τέλος 10' αποθεραπεία. Παράλληλα, έγιναν αιμοληψίες σε 6 χρονικές στιγμές για προσδιορισμό γλυκόζης, ολικής χοληστερόλης, HDL, LDL και τριγλυκεριδίων. Τα αποτελέσματα των τιμών αυτών συγκρίθηκαν στα ίδια άτομα με και χωρίς την παρέμβαση (συνθήκη ελέγχου).

Αποτελέσματα: Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο συνθηκών σε κανέναν από τους βιοχημικούς δείκτες. Ωστόσο, παρατηρήθηκε κορύφωση της γλυκόζης 45' μετά το πρωινό και επαναφορά της στα αρχικά επίπεδα 2 ώρες μετά την παρέμβαση.

Συμπεράσματα: Δεν μπόρεσαν να εξαχθούν σημαντικά συμπεράσματα πιθανώς λόγω του μικρού δείγματος, της οξείας φύσης της συνεδρία άσκησης και της ιδιαιτερότητα της συγκεκριμένης ομάδας ατόμων. Ωστόσο, μελλοντικές μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα θα μπορούσαν να αναδείξουν τα οφέλη της άσκησης στην υγεία αυτών των ασθενών.

Λέξεις-κλειδιά: μεταβολισμός, διατροφή, αίμα, αιμοσφαιρινοπάθεια, ινσουλίνη

THE EFFECT OF RESISTANCE EXERCISE ON GLUCOSE METABOLISM IN PATIENTS WITH BETA-THALASSEMIA MAJOR EXHIBITING INSULIN RESISTANCE

ABSTRACT

Beta-thalassemia major is an inherited hemoglobin disorder that manifests within the first few months of life with ineffective erythropoiesis, chronic hemolytic anemia, iron overload due to regular transfusions and subsequent multiple organ failure. Diabetes mellitus is a common complication in patients with beta-thalassemia (6-14%), because of pancreatic iron overload. Diabetes mellitus is a multifactorial metabolic disease which is characterized by high blood glucose levels, carbohydrate, fat and protein metabolism disorder due to inadequate production and action of insulin, increased glucose production and resistance of certain tissues to insulin. On the other hand, the beneficial properties of exercise in patients with metabolic diseases are well documented, but few studies have examined the effect of exercise on health parameters in patients with beta thalassemia major.

Purpose: To examine the effectiveness of resistance exercise on postprandial hyperglycemia in patients with beta thalassemia major, who have developed insulin resistance.

Methods: The study involved 6 patients, aged 25 to 55 years old. The exercise protocol, 45min after the consumption of specific breakfast consisted of 10min warm up in a gradually increasing treadmill, followed by leg presses from a sitting position and hand presses in front of the chest with elbows bent at 90° and finally 10min recovery. At the same time, blood samples were taken at 6 time points to determine glucose, total cholesterol, HDL, LDL and triglycerides. The results were compared in the same subjects with and without intervention (control condition).

Results: There was no statistically significant difference between the two conditions in any of the biochemical markers. However, glucose peaked at 45min after breakfast and returned to baseline levels 2 hours after intervention.

Conclusions: No significant conclusions could be drawn possibly due to the small sample size, the acute exercise protocol, and the uniqueness of this group of patients. However, future studies with a larger sample could highlight the health benefits of exercise in these patients.

Key words: metabolism, nutrition, blood, hemoglobinopathy, insulin

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ABSTRACT.....	6
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	3
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	13
1.1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	16
1.2. ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	16
1.3. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	17
2. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ.....	18
2.1. ΑΙΜΑ.....	18
2.1.1 ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΤΟΥ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΟΥ.....	19
2.1.2. ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.....	20
2.1.2.1. ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....	22
2.1.2.2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	24
2.1.2.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.....	25
2.1.2.4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	26
2.1.2.5. ΕΠΠΛΟΚΕΣ.....	28
2.2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ (ΣΔ).....	31
2.2.1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	32
2.2.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	33
2.2.3. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΣΔ (R.).....	34
2.2.4. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	35
2.2.5. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ.....	38
2.2.6. ΕΠΠΛΟΚΕΣ ΣΔ.....	39
2.2.7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΔ.....	43
2.3. ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ.....	44
2.3.1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ (ΣΔ).....	45
2.3.2. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ.....	48
2.3.3. ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ.....	49
2.3.4. ΚΑΡΚΙΝΟΣ.....	50
2.3.5. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	51
2.4. ΣΚΟΠΟΣ.....	54
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	56
3.1. ΠΕΙΡΑΜΑΤΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ.....	57

3.2. ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ	58
3.3. ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	58
3.4. ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ.....	59
3.5. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΣΚΗΣΗΣ	60
3.6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	60
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	61
4.1. ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	61
4.2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ	61
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	64
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	66
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	67

ΛΙΣΤΑ ΜΕ ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1. Ταξινόμηση δείκτη μάζας σώματος και κίνδυνος νοσηρότητας.....	66
Πίνακας 2. Κριτήρια μεταβολικού συνδρόμου.....	μμ
Πίνακας 3. Ανθρωπομετρικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων πριν από κάθε συνθήκη.....	μμ

ΛΙΣΤΑ ΜΕ ΕΙΚΟΝΕΣ

Εικόνα 1. Συστατικά του αίματος	Μμ
Εικόνα 2. Γεωγραφική κατανομή διαφόρων τύπων αναιμιών	μμ
Εικόνα 3. Β-Θαλασσαιμία και θεραπευτικές ανάγκες.....	μμ
Εικόνα 4. Νέοι θεραπευτικοί στόχοι στη μεταγγισιοεξαρτώμενη και μη μεταγγισιοεξαρτώμενη θαλασσαιμία.....	μμ
Εικόνα 5. Παράγοντες πρόκλησης σακχαρώδη διαβήτη και επιπλοκές	μμ
Εικόνα 6. Θεραπευτικές παρεμβάσεις με οδηγό την παθοφυσιολογία του σακχαρώδη διαβήτη σε ασθενείς που δεν ρυθμίζονται με μετφορμίνη	μμ
Εικόνα 7. Συμπτώματα σακχαρώδους διαβήτη.....	μμ

ΛΙΣΤΑ ΜΕ ΣΧΗΜΑΤΑ

Εικόνα 1. Επίδραση της άσκησης σε μεταβολικούς δείκτες (Α) Γλυκόζη, (Β) Τριγλυκερίδια, (Γ) Ολική χοληστερόλη, (Δ) HDL, (Ε) LDL μετά την κατανάλωση πρωινού..... μμ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες αποτελούν τις πιο συχνές κληρονομούμενες διαταραχές στην Ελλάδα. Σύμφωνα με την Εθνική Καταγραφή Αιμοσφαιρινοπαθειών του 2019, οι πάσχοντες ανέρχονται στους 4.032, ενώ ο αριθμός των νεογνών που πάσχουν έχει μειωθεί αισθητά, εξαιτίας του επιτυχημένου προγράμματος πρόληψης που εφαρμόζεται τα τελευταία 35 χρόνια (Voskaridou E., 2019). Οι βασικοί εκπρόσωποί τους είναι η β μεσογειακή αναιμία και η δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Η β μεσογειακή αναιμία είναι μια ομάδα αιματολογικών διαταραχών που κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Υψηλή συχνότητα παρατηρείται στις χώρες της Μεσογείου και Μέσης Ανατολής, με υψηλότερο ποσοστό στην Κύπρο και τη Σαρδηνία. Χαρακτηρίζονται από ελαττωμένη ή και καθόλου παραγωγή των β αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης. Χωρίζονται σε 3 κατηγορίες: μείζονα, ενδιάμεση και ελάσσονα β μεσογειακή αναιμία (Cao A., 2010).

Η μείζονα μεσογειακή αναιμία εκδηλώνεται από τους πρώτους 6 μήνες της ζωής με σοβαρή αναιμία και χρειάζεται συστηματικές μεταγγίσεις, συστηματική αποσιδήρωση και τακτική παρακολούθηση για την αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου εφ' όρου ζωής. Οι επιπλοκές οφείλονται στη μη αποδοτική ερυθροποίηση και στην υπερσιδήρωση λόγω των μεταγγίσεων. Οι ασθενείς εμφανίζουν διαταραχή ανάπτυξης και θρέψης, σκελετικές ανωμαλίες, σπληνομεγαλία, καρδιακή ανεπάρκεια, ίνωση και κίρρωση ήπατος, υποθυρεοειδισμό, υπογοναδισμό και σακχαρώδη διαβήτη. Η κύρια αιτία θανάτου των ασθενών με μείζονα θαλασαιμία είναι η καρδιακή ανεπάρκεια λόγω της υπερφόρτωσης με σίδηρο από τις μεταγγίσεις (Pennel DJ., 2013). Η ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία έχει πιο ήπιες εκδηλώσεις και συνήθως δεν χρειάζεται εξαρχής μεταγγίσεις. Η ελάσσονα είναι ασυμπτωματική ή εκδηλώνεται με ήπια αναιμία (Munchie J., 2009).

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι μια χρόνια νόσος που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών, οφειλόμενη στην ανεπαρκή παραγωγή και δράση της ινσουλίνης, στην αυξημένη παραγωγή γλυκόζης και στην αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη. Αποτελεί μια παγκόσμια απειλή με προοδευτικά αυξανόμενες διαστάσεις. Παράλληλα, ο προδιαβήτης, ή αλλιώς ενδιάμεση υπεργλυκαιμία, αποτελεί μια κατάσταση υψηλού κινδύνου για τη μετέπειτα εμφάνιση ΣΔ. Ορίζεται από τιμές γλυκόζης υψηλότερες από τα φυσιολογικά επίπεδα, αλλά χαμηλότερες από τα διαγνωστικά όρια του ΣΔ (Tabak AG., 2012). Σύμφωνα με τα Διεθνή Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC), το 2014, 86 εκατομμύρια Αμερικανοί εμφάνιζαν προδιαβήτη και 29,1 εκατομμύρια άτομα διαγνώστηκαν με ΣΔ (Okonkwo UA., 2017).

Για τη διευκόλυνση της κατανόησης και της μελέτης της νόσου, ο ΣΔ ταξινομήθηκε σε 4 κατηγορίες με κύριους τύπους το ΣΔ Τύπου I και Τύπου II. Στο ΣΔ I παρουσιάζεται ανεπάρκεια ινσουλίνης, ως αποτέλεσμα της καταστροφής των β παγκρεατικών κυττάρων. Με βάση την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία, στην αιτιοπαθογένεια του τύπου αυτού κατατάσσονται διάφοροι πολυμορφισμοί των HLA γονιδίων, λοιμώδεις παράγοντες, καθώς και περιβαλλοντικοί και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες (Monaghan M., 2016). Αντίθετα, η υπεργλυκαιμία του ΣΔ II οφείλεται στη σχετική (όχι απόλυτη) έλλειψη ινσουλίνης, αλλά και στην αντίσταση που παρουσιάζουν διάφοροι ιστοί στην ινσουλίνη. Αποτελεί μια πολυγονιδιακή διαταραχή που περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (παχυσαρκία, στρες, καθιστική ζωή, αρτηριακή υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία) (Kao KT., 2016). Πρόκληση αποτελεί η αντιμετώπιση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας, καθώς είναι αυτή που διαταράσσει τον γλυκαιμικό έλεγχο των διαβητικών. Έχει βρεθεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της κορύφωσης της μεταγευματικής γλυκόζης και του καρδιομεταβολικού κινδύνου.

Η πολυδιάστατη αυτή οντότητα παραμένει συνήθως αδιάγνωστη για μεγάλο χρονικό διάστημα, καθώς ο μεν ΣΔ ΙΙ εμφανίζεται πολλές φορές με άτυπη συμπτωματολογία (πολυουρία, πολυδιψία, πολυφαγία, νυχτερινή ενούρηση, κόπωση), ενώ στη περίπτωση του ΣΔ Ι, απαιτείται καταστροφή τουλάχιστον του 80-90% των β-κυττάρων του παγκρέατος για να κάνει την οξεία εμφάνισή του με εμέτους, αδυναμία, απώλεια βάρους και διαταραχές του επιπέδου συνείδησης.

Η νόσος αυτή σχετίζεται με πληθώρα επιπλοκών, τόσο οξείες (υπογλυκαιμία, διαβητική κετοξέωση και υπερωσμωτική μη κετωτική κατάσταση/κόμα), όσο και χρόνιες, οι οποίες με τη σειρά τους υποδιαιρούνται σε μακροαγγειακές (στεφανιαία νόσος και διαβητικό πόδι) και μικροαγγειακές (διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, διαβητική νεφροπάθεια και νευροπάθεια) (Kautzky-Willer A., 2016).

Αδιαμφισβήτητα, ο ΣΔ αποτελεί πρόβλημα δημόσιας υγείας και η θεραπεία του θεωρείται παγκόσμια πρόκληση. Ένα ιδιαίτερο πρόβλημα στην προσπάθεια του γλυκαιμικού ελέγχου είναι η μεταγευματική υπεργλυκαιμία που κορυφώνεται 2 ώρες μετά το γεύμα. Η φαρμακοθεραπεία, είτε με ινσουλίνη, είτε με αντιδιαβητικά φάρμακα, και η αλλαγή του τρόπου ζωής (διατροφή, άσκηση, εκπαίδευση), αποτελούν τις πιθανές θεραπευτικές προσεγγίσεις. Όσον αφορά την επίδραση της άσκησης στους διαβητικούς ασθενείς, είναι πλέον επιβεβαιωμένο πως μειώνει τόσο τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα, όσο και τον ημερήσιο χρόνο υπεργλυκαιμιών (Heden T., 2018). Οι ασκήσεις με αντιστάσεις αυξάνουν την παραγωγή θερμότητας και την κατανάλωση οξυγόνου από τους μύες, αυξάνοντας έτσι τη μεταβολική δραστηριότητά τους και την πρόσληψη γλυκόζης από τους συγκεκριμένους μύες. Επιπλέον, βελτιώνουν το γλυκαιμικό έλεγχο, χωρίς να προκαλούν υπογλυκαιμίες και χωρίς να επηρεάζουν τη γλυκόζη νηστείας (Macleod S., 2013).

Μέχρι σήμερα, ελάχιστα έχει διερευνηθεί η επίδραση της άσκησης στους πάσχοντες από μεσογειακή αναιμία, ενώ δεν υπάρχουν μελέτες για την εφαρμογή της ως μέσο αντιμετώπισης της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας.

1.1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν:

- Να εξεταστεί η επιρροή της άσκησης με αντιστάσεις στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία και στο λιπιδαιμικό προφίλ σε άτομα που πάσχουν από μείζονα μεσογειακή αναιμία και εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη.
- Να συγκριθούν τα επίπεδα της γλυκόζης και το λιπιδαιμικό προφίλ στα ίδια άτομα χωρίς να έχει προηγηθεί το πρόγραμμα άσκησης.

1.2. ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Είναι γνωστό πως η μεταγευματική υπεργλυκαιμία αυξάνει τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο τόσο σε διαβητικούς, όσο και σε μη διαβητικούς. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με την επίδραση της άσκησης στα άτομα με μεσογειακή αναιμία, πόσο μάλλον την επίδραση της στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία αυτών. Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη προσπάθεια παρέμβασης με πρωτόκολλο οξείας άσκησης με αντιστάσεις και ταυτόχρονες αιμοληψίες για την καταγραφή τιμών γλυκόζης και άλλων βιοχημικών δεικτών σε θαλασσαιμικά άτομα με στόχο τη βελτίωσή τους. Απώτερος στόχος είναι να βρεθούν τα κατάλληλα πρωτόκολλα άσκησης για αυτό το πληθυσμό που θα αποφέρει τα μέγιστα οφέλη στην υγεία χωρίς παρενέργειες. Επιπλέον, η υιοθέτηση προγράμματος άσκησης ως μέρος της καθημερινότητας

τους, εκτός από σωματικά θα μπορούσε να προσφέρει και ψυχικά οφέλη στην ήδη επιβαρυνόμενη ψυχολογία των χρόνιων αυτών πασχόντων.

1.3. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Το δείγμα της μελέτης ήταν 6 άτομα (4 άνδρες, 2 γυναίκες), αρκετά μικρός αριθμός ώστε να μπορέσουν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα που να γενικεύονται σε όλο τον πληθυσμό των θαλασσαιμικών. Στην αρχική διαλογή του δείγματος, αποκλείστηκε ένας μεγάλος αριθμός εθελοντών λόγω των επιπλοκών της νόσου, που ήταν αποτρεπτικές για την συμμετοχή τους στη παρέμβαση (καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, οστικά άλγη και κατάγματα). Επίσης, η οξεία συνεδρία ίσως να μην επαρκεί, ώστε να επιφέρει αισθητά αποτελέσματα στην υπεργλυκαιμία των ατόμων αυτών.

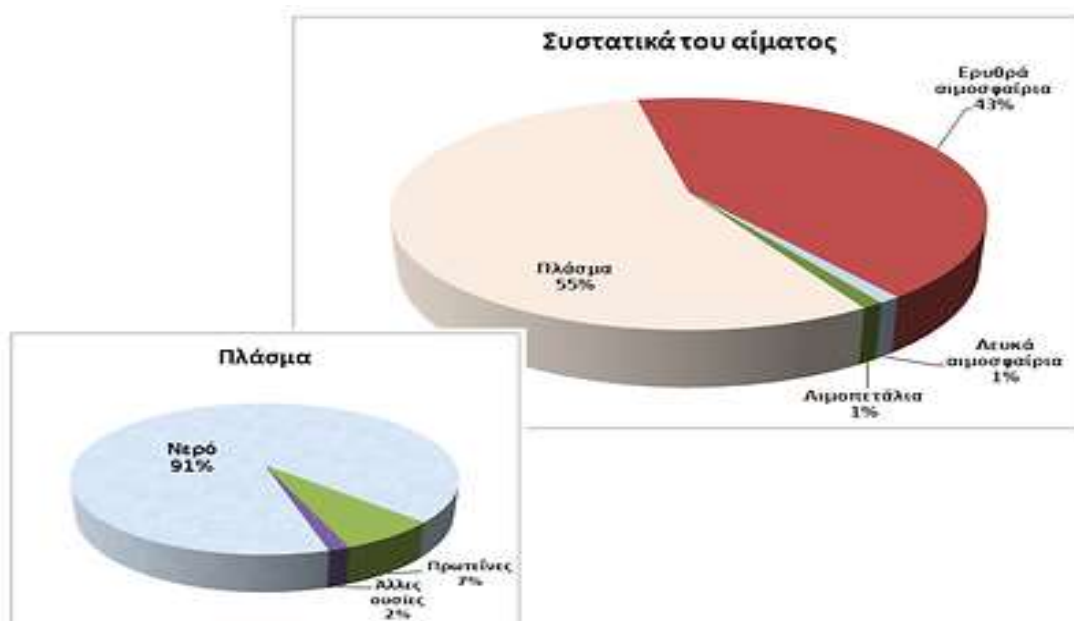
2. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

2.1. ΑΙΜΑ

Το αίμα από αρχαιοτάτων χρόνων θεωρείτο η ουσία της ζωής. Η αναγκαιότητα της ύπαρξης του αίματος για τη διατήρηση της ζωής ήταν γνωστή από την παλαιολιθική εποχή. Ο Ιπποκράτης το 400 π.Χ. περιέγραφε το σώμα σαν μια σύνθεση από τέσσερεις χυμούς: μαύρη χολή, αίμα, φλέγμα και κίτρινη χολή (McKenzie S., 1996).

Το αίμα είναι ένα από τα μεγαλύτερα όργανα του σώματος. Κυκλοφορεί σε όλο τον οργανισμό και βοηθά στη λειτουργία των διαφόρων οργάνων. Για να μπορέσει όμως να εκτελέσει το έργο του, χρειάζεται και αυτό τη λειτουργία άλλων οργάνων όπως η καρδιά, οι πνεύμονες και οι νεφροί.

Το αίμα αποτελείται από το πλάσμα και τα κυτταρικά στοιχεία. Τα κυτταρικά στοιχεία είναι τα λευκά αιμοσφαίρια, τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια.



Εικόνα 1. Συστατικά του αίματος (www.wikipedia.com).

Το πλάσμα καταλαμβάνει το 60% του όγκου του αίματος. Αποτελείται κατά κύριο λόγο από νερό, μέσα στο οποίο είναι διαλυμένα ηλεκτρολύτες, ορμόνες, βιταμίνες, συμπλήρωμα και ανοσοσφαιρίνες, συστατικά αναγκαία για την άμυνα του οργανισμού. Επιπλέον, περιέχει τόσο πρωτεΐνες απαραίτητες για τη μεταφορά ουσιών, όσο και πρωτεΐνες απαραίτητες για το μηχανισμό της αιμόστασης.

Τα κύτταρα του αίματος κυκλοφορούν μέσα στα αγγεία και φτάνουν σε όλους τους ιστούς. Αποτελούν το υπόλοιπο 40% του όγκου του αίματος. Τα λευκά αιμοσφαίρια είναι απαραίτητα για την αντίσταση του οργανισμού έναντι των λοιμώξεων. Διακρίνονται σε πολυμορφοπύρρηνα, λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, εωσινόφιλα και βασεόφιλα. Τα αιμοπετάλια παίζουν σπουδαίο ρόλο στην αιμόσταση. Εμπλέκονται επίσης και στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης (Pallister C., 1994). Τα ερυθρά με την αιμοσφαιρίνη που έχουν συντελούν στη μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς και διοξειδίου του άνθρακα από τους ιστούς στους πνεύμονες (Pallister C., 1994). Η αιμοσφαιρίνη αποτελείται από 1 τετραπυρολικό δακτύλιο αίμης και 4 πρωτεϊνικές αλυσίδες. Κάθε μόριο αιμοσφαιρίνης μπορεί να συνδέεται με 4 μόρια οξυγόνου. Η ευκολία με την οποία συνδέεται και ελευθερώνει οξυγόνο λέγεται συγγένεια με το οξυγόνο και επηρεάζεται από το pO_2 , pCO_2 , pH , 2,3DPG και τη θερμοκρασία (McKenzie S., 1996).

2.1.1 ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΤΟΥ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΟΥ

Οι ασθένειες των ερυθρών αιμοσφαιρίων χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τις αναιμίες και την πολυκυτταραιμία.

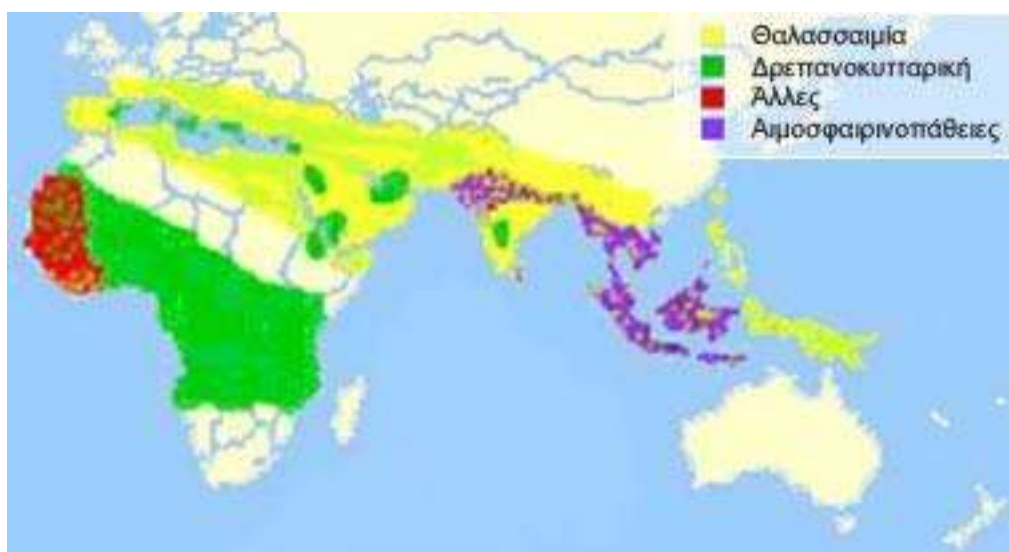
- **Αναιμίες:** ανάλογα με το μέγεθος των ερυθρών αιμοσφαιρίων διακρίνονται σε μικροκυτταρικές, ορθοκυτταρικές και μακροκυτταρικές. Μπορεί να είναι συγγενείς η

επίκτητες. Η αναιμία προκαλείται είτε από ανεπαρκή παραγωγή των ερυθρών είτε από βράχυνση της ζωής των ερυθρών. Η βραχύτερη επιβίωση μπορεί να οφείλεται σε ενδογενή βλάβη των ερυθρών ή σε κάποιον εξωτερικό παράγοντα.

- **Πολυκυτταραιμία:** χαρακτηρίζεται από πολύ μεγάλη αύξηση των ερυθρών (Bain B., 1990)

2.1.2. ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Η μεσογειακή αναιμία είναι μια ετερογενής ομάδα γενετικών ανωμαλιών που έχουν σαν αποτέλεσμα τη μείωση ή/και την απουσία σύνθεσης των α ή β αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης. Η αιμοσφαιρίνη είναι ο μεταφορέας του οξυγόνου στους ιστούς. Αποτελείται από δύο πρωτεΐνες, την α και τη β. Εάν το σώμα αδυνατεί να συνθέσει τη μια ή την άλλη πρωτεΐνη, τότε τα ερυθρά αιμοσφαίρια αδυνατούν να μεταφέρουν οξυγόνο στους ιστούς, λόγω της αναιμίας. Η αναιμία αυτή αρχίζει από τη νεαρή ηλικία και κρατά ολόκληρη τη ζωή του πάσχοντος. Διακρίνεται σε α και β μεσογειακή αναιμία (Bajwa H., 2019).

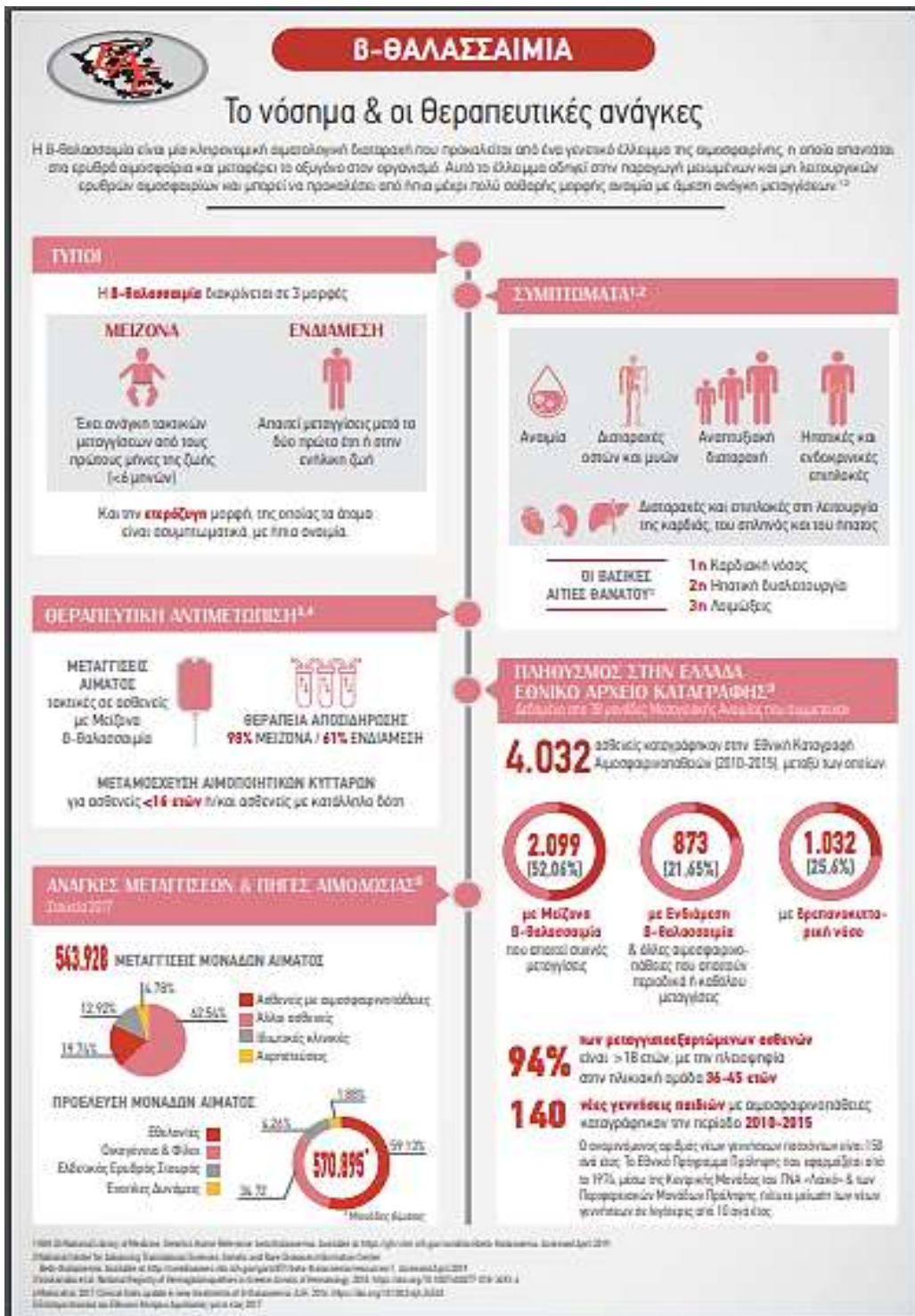


Εικόνα 2. Γεωγραφική κατανομή διαφόρων τύπων αναιμιών (Πανελλήνιος Σύλλογος Πάσχοντων από Μεσογειακή Αναιμία).

Συνώνυμο της μεσογειακής αναιμίας είναι η θαλασσαιμία από τις λέξεις θάλασσα και αίμα. Υψηλή συχνότητα της β μεσογειακής αναιμίας παρατηρείται στη Μεσόγειο, στη Μέση και Άπω Ανατολή και στην Κεντρική Ασία. Πιο συγκεκριμένα, το υψηλότερο ποσοστό παρατηρείται στην Κύπρο (14%), στη Σαρδηνία (12%) και στη Νοτιοανατολική Ασία. Αυτό ίσως σχετίζεται με την εκλεκτική ανάγκη προστασίας από το πλασμώδιο *falciparum*, καθώς η κατανομή του γονιδίου είναι παρόμοια με την κατανομή παρελθόντων και τωρινών ενδημιών ελονοσίας.

Σήμερα, εξ αιτίας της μετακίνησης των πληθυσμών, έχει αυξηθεί η συχνότητα εμφάνισης β θαλασσαιμίας στη Βόρεια και Νότια Αμερική, Καραϊβική και Αυστραλία (Cao A., 2010). Υπολογίζεται ότι 1.5% του παγκόσμιου πληθυσμού είναι φορείς της β θαλασσαιμίας (περίπου 80 με 90 εκατομμύρια άνθρωποι) με 60000 πάσχοντες να γεννιούνται ετησίως στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας, υπάρχουν καταγεγραμμένοι περίπου 200000 ασθενείς με β θαλασσαιμία σε όλο τον κόσμο (Galanello R., 2010).

Σύμφωνα με το εθνικό αρχείο καταγραφής αιμοσφαιρινοπαθειών και τα αποτελέσματα της τελευταίας καταγραφής (2010-2015) στην Ελλάδα, υπάρχουν 4032 πάσχοντες από αιμοσφαιρινοπάθειες, από τους οποίους 2099 έχουν μείζονα θαλασσαιμία, 873 ενδιάμεση θαλασσαιμία και 1032 δρεπανοκυτταρική αναιμία.



Εικόνα 3. Β-Θαλασσαιμία και θεραπευτικές ανάγκες (Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία, 2019).

2.1.2.1. ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Το 1925, ο Cooley παρουσίασε μια σειρά περιπτώσεων «ερυθροβλαστικής αναιμίας» στην Αμερικάνικη Παιδιατρική Κοινότητα. Η διαταραχή αυτή εκδηλωνόταν με ηπατοσπληνομεγαλία, ωχρότητα, αναιμία και αλλοιώσεις στα οστά του κρανίου και του προσώπου. Ο Cooley αναφερόταν σε αυτή τη διαταραχή με την ονομασία Μεσογειακή Αναιμία. Αργότερα, άλλοι συγγραφείς την ονόμαζαν αναιμία Cooley, κάτι που ο ίδιος δεν επιθυμούσε (Siddiqui S., 2017).

Την περίοδο 1925-1950 έγινε προσπάθεια να βρεθεί η κατάλληλη ονομασία για την νόσο και να γίνει κατανοητή η κλινικοεργαστηριακή ετερογένεια και η γενετική βάση της νόσου. Τα ονόματα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν θαλασσαιμία, μεσογειακή αναιμία και αναιμία Cooley. Η θεραπεία που δίνονταν ήταν βιταμίνες χωρίς ουσιαστικό αποτέλεσμα.

Το 1950-1975 προσδιορίστηκε η δομή της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης με αποτέλεσμα να μελετηθεί η παθοφυσιολογία της νόσου. Μέχρι το 1964, δοκιμάστηκε ως θεραπεία η σπληνεκτομή και οι περιστασιακές μεταγγίσεις με προσωρινά όμως αποτελέσματα. Το 1964, ο Wolman πρότεινε τις συχνές μεταγγίσεις των ασθενών με σκοπό την διατήρηση της αιμοσφαιρίνης τους σε ανεκτά επίπεδα, κάτι που εφαρμόστηκε με την βοήθεια της Αιμοδοσίας η οποία οργανώθηκε στην Ελλάδα το 1952 (Kattamis C., 2011).

Από το 1964 έως και σήμερα, η ζωή των ασθενών έχει βελτιωθεί αισθητά εξαιτίας της βαθύτερης κατανόησης της μοριακής παθοφυσιολογίας της νόσου, της προσπάθειας για γονιδιακή θεραπεία και κυρίως της ουσιαστικής προόδου στο θέμα των μεταγγίσεων και της αποσιδήρωσης (Nathan DG., 2016). Εξαιτίας όμως των συχνών μεταγγίσεων, οι ασθενείς υπερφορτώνονταν με σίδηρο με αποτέλεσμα να δημιουργούνται σοβαρά προβλήματα στην λειτουργία των διαφόρων συστημάτων του οργανισμού τους. Και έτσι λοιπόν, το 1972 ξεκίνησε η εφαρμογή της αποσιδήρωσης, στην αρχή με δεσφεριοξαμίνη ενδομυϊκά και μετά υποδόρια ή ενδοφλέβια. Τέλος, από το 1999, εφαρμόστηκε η αποσιδήρωση με δεφεριπρόνη και δεφερασιρόξ από το στόμα. Η αποσιδήρωση από το στόμα βοήθησε στη βελτίωση της

ποιότητας ζωής των ασθενών και στην καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία. Ο κυριότερος όμως σταθμός στην θεραπεία ήταν η μεταμόσχευση του μυελού των οστών το 1982 που επέφερε και την οριστική θεραπεία της νόσου (Kattamis C., 2011).

2.1.2.2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η θαλασσαιμία κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Η αιμοσφαιρίνη αποτελείται από τον δακτύλιο της αίμης που περιέχει σίδηρο και τέσσερις αλυσίδες σφαιρίνης: δύο α και δύο μη α αλυσίδες. Η εμβρυική αιμοσφαιρίνη (HbF) έχει δυο α και δυο γ αλυσίδες. Η αιμοσφαιρίνη του ενήλικα είναι η HbA που έχει δυο α και δυο β αλυσίδες. Υπάρχει ακόμη σε μικρό ποσοστό και η αιμοσφαιρίνη HbA₂, η οποία έχει δύο α και δυο δ αλυσίδες.

Η α θαλασσαιμία είναι το αποτέλεσμα της ελάττωσης ή της απουσίας σύνθεσης των α αλυσίδων της σφαιρίνης με αποτέλεσμα την περίσσεια των β αλυσίδων. Η παραγωγή των αλυσίδων καθορίζεται από δυο γονίδια σε κάθε χρωμόσωμα 16. Αν έχουμε απουσία του ενός γονιδίου, το άτομο είναι άσυμπτωματικό με φυσιολογικά αιματολογικά ευρήματα. Η απουσία και των δυο γονιδίων, οδηγεί σε μικροκυττάρωση και όχι αναιμία. Αν έχουμε απαλοιφή τριών γονιδίων έχουμε την αιμοσφαιρινοπάθεια Η ή ενδιάμεση α θαλασσαιμία με αναιμία, αιμόλυση και σπληνομεγαλία. Η απαλοιφή και των τεσσάρων γονιδίων οδηγεί στην μείζονα α θαλασσαιμία που καταλήγει στον εμβρυικό ύδρωπα και τον θάνατο του ασθενούς (Farashi S., 2018).

Η β θαλασσαιμία είναι το αποτέλεσμα της μειωμένης παραγωγής ή της απουσίας σύνθεσης των β αλυσίδων, με συνέπεια την περίσσεια των α αλυσίδων της σφαιρίνης. Η ανισσοροπία μεταξύ της παραγωγής των α και β αλυσίδων οδηγεί σε ενδομυελική αιμόλυση και μη αποδοτική ερυθροποίηση. Το γονίδιο της σύνθεσης των β αλυσίδων βρίσκεται στο

χρωμόσωμα 11. Εάν το ένα γονίδιο είναι ελαττωματικό, τότε έχουμε το στίγμα της β μεσογειακής αναιμίας που είναι ασυμπτωματικό και έχει ήπια αναιμία. Εάν υπάρχει παθολογία και στα δυο γονίδια, τότε έχουμε την ενδιάμεση και την μείζονα β μεσογειακή αναιμία. Στην ενδιάμεση θαλασσαιμία έχουμε μικρή παραγωγή β αλυσίδων και συνήθως οι πάσχοντες χρειάζονται μεταγγίσεις μετά το 20^ο έτος ζωής τους. Στην μείζονα υπάρχει πλήρης έλλειψη των β αλυσίδων ή σημαντικά μειωμένη παραγωγή και έχουμε εμφάνιση συμπτωμάτων από τους έξι πρώτους μήνες ζωής του ασθενούς (Munchie J., 2009).

2.1.2.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η ελάσσονα β θαλασσαιμία ή στίγμα μεσογειακής αναιμίας συνήθως εμφανίζεται με ήπιου βαθμού αναιμία ή και καθόλου αναιμία, η οποία δεν χρειάζεται ιδιαίτερη θεραπεία ούτε και μεταγγίσεις. Εξάιρεση αποτελεί η περίπτωση εγκυμοσύνης όπου εκεί ίσως χρειαστεί να γίνουν υποστηρικτικές μεταγγίσεις (Needs T., 2019). Κάποιοι φορείς μπορεί να έχουν σπληνομεγαλία και χολολιθίαση.

Η ενδιάμεση β θαλασσαιμία παρουσιάζει αναιμία με επίπεδα αιμοσφαιρίνης πάνω από 7 gr/dl και συνήθως δεν χρειάζεται εξ αρχής μεταγγίσεις. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου εμφανίζονται αργότερα από την μείζονα στα 2-4 χρόνια ζωής . Έχουν αναιμία, υπερχολερυθριναιμία και ηπατοσπληνομεγαλία. Εμφανίζουν έλκη στα πόδια, θρομβωτικά επεισόδια και εξωμυελικές εστίες αιμοποίησης Παρουσιάζουν όμως καλύτερη ανάπτυξη και σεξουαλική ωρίμανση από τους ομόζυγους θαλασσαιμικούς (Camaschella C., 1995).

Η μείζονα θαλασσαιμία εμφανίζει κλινικές εκδηλώσεις μετά το πρώτο εξάμηνο της ζωής και χαρακτηρίζεται από βαριά αναιμία, ωχρότητα, ίκτερο, κακή θρέψη, ευερεθιστότητα, μειωμένη δραστηριότητα, οστικές αλλοιώσεις και ηπατοσπληνομεγαλία (Rachmilewitz E.A., 2011).

2.1.2.4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ελάσσονα β θαλασσαιμία δεν χρειάζεται θεραπεία. Η θεραπεία της ενδιάμεσης β θαλασσαιμίας δεν περιλαμβάνει εξ αρχής μεταγγίσεις. Αυτές γίνονται μόνο όταν αντιμετωπίζουμε καταστάσεις έντονου στρες, όπως χειρουργεία, εγκυμοσύνη, λοιμώξεις, βαριά αναιμία.

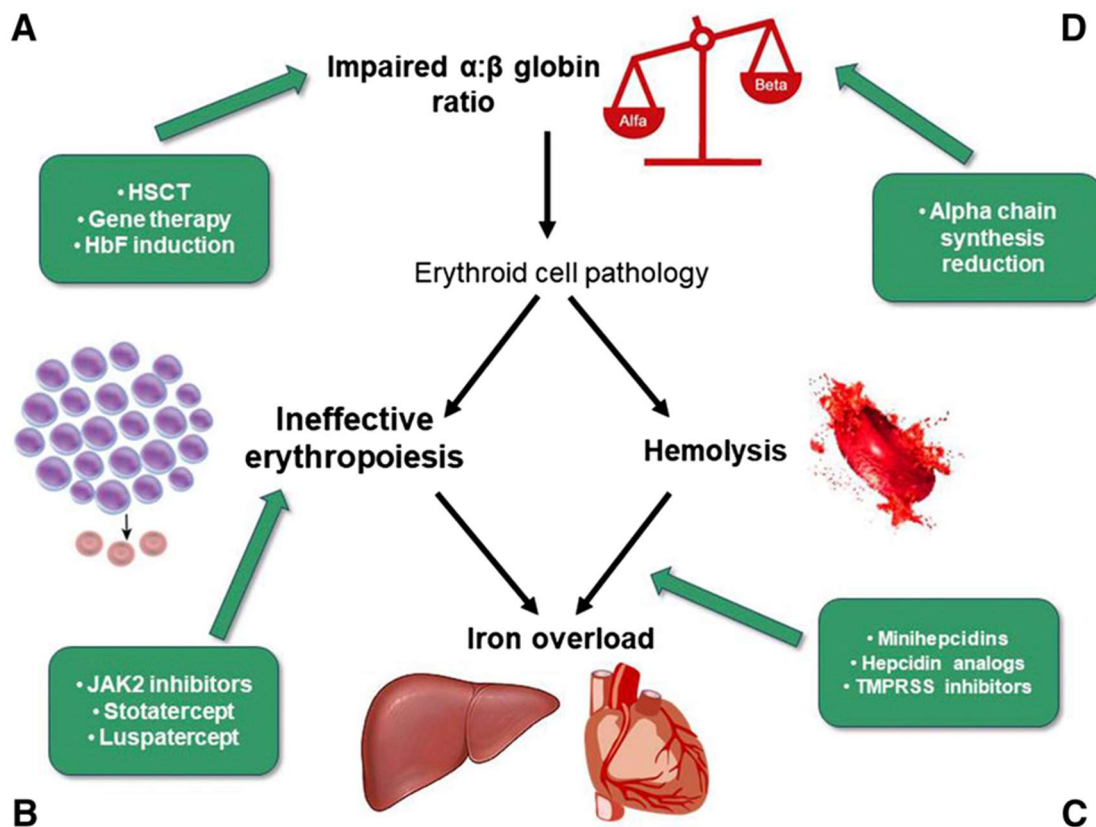
- Η εφαρμογή τακτικών μεταγγίσεων ξεκινά για να προλάβουμε ή να επιβραδύνουμε την εξέλιξη των επιπλοκών της νόσου, όπως είναι η εξωμυελικές εστίες αιμοποίησης, τα θρομβωτικά επεισόδια, τα έλκη των κάτω άκρων και η σπληνεκτομή.
- Η σπληνεκτομή είναι αναγκαία, όταν το μέγεθος του σπλήνα αυξηθεί σημαντικά και οι ανάγκες για μετάγγιση μεγαλώσουν. Παράλληλα, όμως, με την σπληνεκτομή αυξάνεται ο κίνδυνος λοιμώξεων και κεραυνοβόλου σήψης.
- Η χορήγηση φαρμάκων, όπως η υδροξουρία, που αυξάνουν την παραγωγή της αιμοσφαιρίνης F βοηθούν στη καταστολή της μη αποδοτικής ερυθροποίησης σε αυτούς τους ασθενείς.
- Η συστηματική αποσιδήρωση με φάρμακα πρέπει να αρχίσει με την έναρξη των συστηματικών μεταγγίσεων για να αποφευχθούν τα προβλήματα από την υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο (Sleiman J., 2018).

Η θεραπεία της β μείζονος θαλασσαιμίας είναι οι τακτικές μεταγγίσεις έτσι ώστε να διατηρείται η αιμοσφαιρίνη των πασχόντων στο 9-10gr/dl. Αυτό οδηγεί σε υπερφόρτωση των διαφόρων οργάνων με σίδηρο.

- Απαραίτητη επομένως είναι η θεραπεία με παράγοντες που απομακρύνουν τον σίδηρο από τον οργανισμό όπως είναι η δεσφεριοξαμίνη, η δεφεριπρόνη και το δεφερασιροξ.
- Η μόνη όμως θεραπεία που προσφέρει πραγματικά ίαση είναι η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Υπάρχουν δυσκολίες στην εφαρμογή της, καθώς

δεν υπάρχουν πάρα πολλοί δότες συμβατοί και υπάρχει πάντα ο κίνδυνος εμφάνισης νόσου μοσχεύματος κατά του ξενιστή λόγω της προπαρασκευαστικής θεραπείας. Προτιμώνται για την μεταμόσχευση ασθενείς κάτω των 18 ετών με HLA συμβατό δότη. Γίνονται επίσης δοκιμές με γονιδιακή θεραπεία οι οποίες βρίσκονται σε εξέλιξη και μέχρι στιγμής δίνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

- Φάρμακα τα οποία μελετώνται σε κλινικές δοκιμές έχουν σκοπό την αύξηση της HbF, την βελτίωση της μη αποδοτικής ερυθροποίησης και την παρεμπόδιση της χρήσης του σιδήρου για την ερυθροποίηση (Cappellini MD, 2017).



Εικόνα 4. Νέοι θεραπευτικοί στόχοι στη μεταγγισιοεξαρτώμενη και μη μεταγγισιοεξαρτώμενη θαλασσαιμία (Cappellini MD., 2017).

Επί του παρόντος η μόνη ρεαλιστική και ουσιαστική θεραπεία είναι η πρόληψη. Στην Ελλάδα των 10.000.000 κατοίκων όπου το ποσοστό των φορέων είναι 7.5% υπάρχει εθνικό πρόγραμμα

πρόληψης το οποίο περιλαμβάνει τις μονάδες πρόληψης μεσογειακής αναιμίας, τον έλεγχο των ζευγαριών πριν την κύηση, την ενημέρωση του κοινού και των διαφόρων μειονοτήτων μέσω των μέσων μαζικής ενημέρωσης και των σχολείων και τέλος τον προγεννητικό έλεγχο (Loukopoulos D., 2011) .

2.1.2.5. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η ελάσσονα β θαλασσαιμία δεν εμφανίζει επιπλοκές. Προσοχή μόνο χρειάζεται όταν οι δύο υποψήφιοι γονείς είναι φορείς. Τότε, απαιτείται ο απαραίτητος προγεννητικός έλεγχος με αμνιοκέντηση και η σωστή ενημέρωση των υποψήφιων γονέων, καθώς έχουν πιθανότητα 25% να γεννήσουν παιδί με ομόζυγη β θαλασσαιμία (Petrakos G., 2016).

Οι πάσχοντες από ενδιάμεση β θαλασσαιμία μπορεί να έχουν μόνο ήπια αναιμία και να μην χρειασθεί να κάνουν μεταγγίσεις μέχρι την ενήλικη ζωή.

- Ενώ ο οργανισμός προσπαθεί να αντιμετωπίσει την αναιμία, αντιρροπιστικά αναπτύσσεται ο ερυθρός μυελός και έχουμε εξωμυελική αιμοποίηση. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα δυσμορφίες οστών και προσώπου, οστεοπόρωση, παθολογικά κατάγματα και εξωμυελικές μάζες στο ήπαρ, στον σπλήνα, στους λεμφαδένες και στην σπονδυλική στήλη. Οι μάζες στην σπονδυλική στήλη έχουν σαν αποτέλεσμα νευρολογικές εκδηλώσεις και εμφάνιση παραπληγίας.
- Η σπληνομεγαλία πολλές φορές επιδεινώνεται λόγω της κατακράτησης των παθολογικών ερυθρών.
- Επιπλέον, μπορεί να αναπτύξουν χολολιθίαση, λόγω μη αποτελεσματικής ερυθροποίησης και περιφερικής αιμόλυσης.

- Μπορεί να εμφανίσουν έλκη στα πόδια και αυξημένη προδιάθεση για θρομβώσεις, με επίταση του κίνδυνου εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και πνευμονικής εμβολής. Εμφανίζουν, ακόμη, πιο συχνά πνευμονική υπέρταση.
- Οι ενδιάμεσοι θαλασσαιμικοί δεν έχουν τόσο συχνά υπογοναδισμό, υποθυρεοειδισμό και διαβήτη (Galanello R., 2010).

Οι πάσχοντες από ομόζυγη β θαλασσαιμία εξαιτίας του τακτικού προγράμματος μεταγγίσεων που ακολουθούν υπερφορτώνονται με σίδηρο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την επιβάρυνση των διαφόρων συστημάτων του οργανισμού.

- Οι ασθενείς εμφανίζουν καθυστέρηση της ανάπτυξης, πόνο στην πλάτη, οστεοπόρωση, κατάγματα, συμπίεση νεύρων. Η θεραπεία της οστικής νόσου στην θαλασσαιμία περιλαμβάνει πλήρη καταστολή της υπερπλασίας του μυελού των οστών και της τοξικότητας του σιδήρου. Ανακούφιση από τον πόνο και ενθάρρυνση του ασθενούς να ακολουθήσει ένα υγιεινό τρόπο ζωής (Piga A., 2017).
- Η αιμόλυση στους θαλασσαιμικούς οδηγεί σε αναιμία και καρδιακή δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να βελτιωθεί με συστηματικές μεταγγίσεις. Από την άλλη όμως μεριά, οι τακτικές μεταγγίσεις συντελούν σε υπερφόρτωση της καρδιάς με σίδηρο και εμφάνιση μυοκαρδιοπάθειας, αρρυθμιών, ισχαιμίας μυοκαρδίου, πνευμονικής υπέρτασης. Οι επιπλοκές αυτές μπορούν να αποφευχθούν ή να βελτιωθούν με μεταγγίσεις, αποσιδήρωση και κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή (Farmakis D., 2017).
- Σήμερα, λόγω της αυξημένης επιβίωσης των ασθενών αυτών, εμφανίζονται προβλήματα που δεν υπήρχαν παλαιότερα, όπως η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Αυτό οφείλεται στην υπερφόρτωση με σίδηρο και στη μόλυνση από τους ιούς ηπατίτιδας Β και C, λόγω των μεταγγίσεων, που μπορεί να συνοδεύεται ή όχι από κίρρωση ήπατος (Finianos A., 2018).

- Οι ενδοκρινείς αδένες (θυρεοειδής αδένας, πάγκρεας, επινεφρίδια, ήπαρ, ωοθήκες και όρχεις), επίσης, μπορεί να εμφανίσουν με τη σειρά τους διαταραχές της λειτουργίας τους. Παραδείγματα των διαταραχών αυτών είναι ο υποθυρεοειδισμός, ο υπογοναδισμός και ο σακχαρώδη διαβήτης (Galanello R., 2010).

Οι θαλασαιμικοί έχουν υπερφόρτωση με σίδηρο εξαιτίας των μεταγγίσεων και της αυξημένης απορρόφησης σιδήρου από το έντερο. Μια μονάδα αίματος έχει περίπου εκατό φορές περισσότερο σίδηρο από όσο προσλαμβάνει ο οργανισμός από το έντερο.

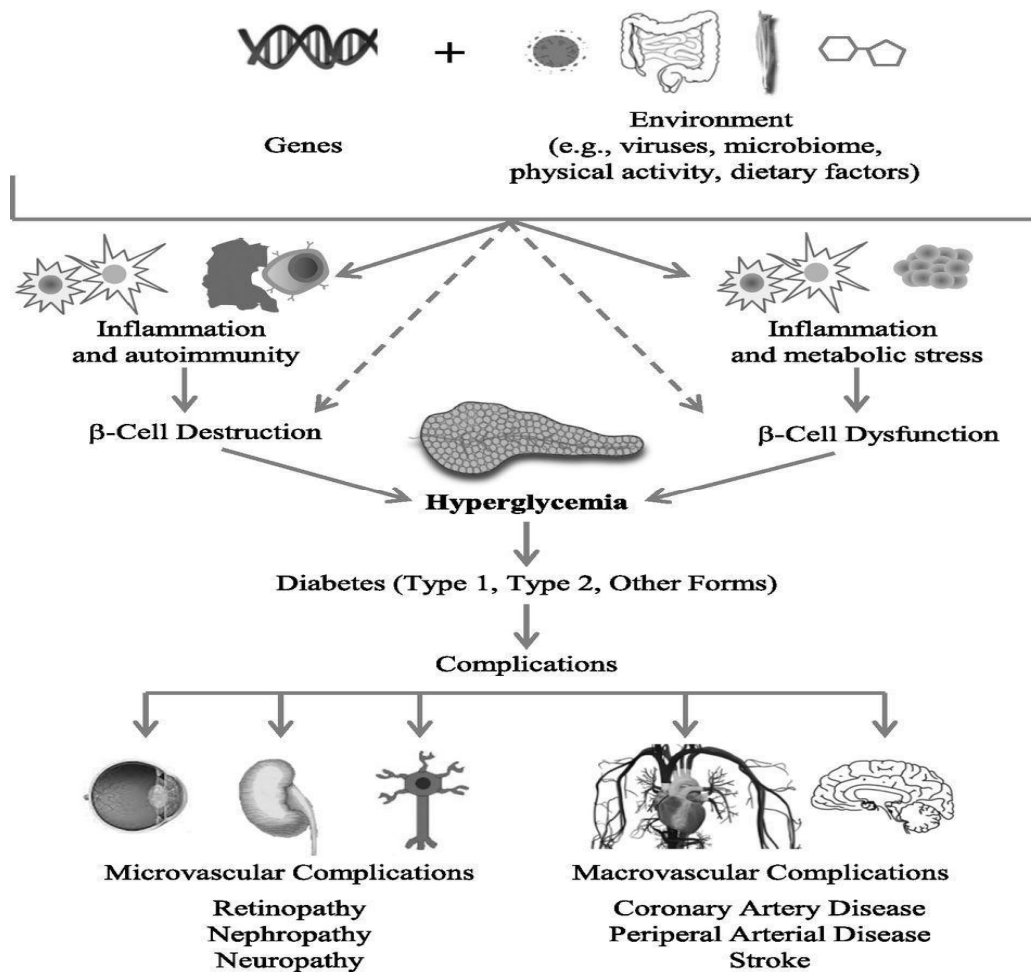
Η συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη στους θαλασαιμικούς είναι 6-14%. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει τόσο αντίσταση στην ινσουλίνη, όσο και ανεπάρκεια της δράσης της ινσουλίνης. Η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης μπορεί να εμφανιστεί νωρίτερα από την αντίσταση στην ινσουλίνη (Simcox J., 2013). Συμπληρωματικά, η αυτοανοσία του παγκρέατος, το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, καθώς και η υπερφόρτωση της καρδιάς με περίσσεια σιδήρου αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη. Σημαντικό ρόλο παίζουν το είδος της αποσιδήρωσης που ακολουθεί ο κάθε ασθενής, η συμμόρφωση του στην θεραπεία και η ηλικία του (Liang Y., 2017). Υπάρχει σαφής αιτιολογική σχέση των αποθηκών σιδήρου των ιστών και του κινδύνου ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη. Από την σιδηροπενία ως την υπερφόρτωση με σίδηρο, ο σίδηρος έχει πληθώρα αποτελεσμάτων σε διάφορους ιστούς του οργανισμού, τόσο θετικά, όσο και επιβαρυντικά. Στα β κύτταρα του παγκρέατος, για παράδειγμα, η υπερφόρτωση με σίδηρο είναι αναμφισβήτητα τοξική, ενώ παράλληλα ένα μικρό ποσοστό σιδήρου είναι απαραίτητο για την οξείδωση της γλυκόζης. Παρόλο που η υπερφόρτωση με σίδηρο σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, η σιδηροπενία σχετίζεται με έναν άλλο μεγάλο παράγοντα κινδύνου για διαβήτη, την παχυσαρκία. Πιθανολογείται πως ο συνδυασμός παχυσαρκίας και υπερφόρτωσης με σίδηρο προδιαθέτει την εκδήλωση σακχαρώδους διαβήτη δια μέσου του συνδυαστικού αποτελέσματος έλλειψης ινσουλίνης και αντίστασης στην ινσουλίνη. Γενετικοί και

περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν με τη σειρά τους τον ρόλο τους. Η αιτιολογική σχέση του σιδήρου στην παθογένεση του σακχαρώδους διαβήτη αποδεικνύεται και από την βελτίωση των τιμών της γλυκόζης μετά από επιθετική εφαρμογή της εντατικής αποσιδήρωσης (Simcox JA., 2013).

Εάν οι πάσχοντες ακολουθήσουν πιστά ένα σωστό πρόγραμμα μεταγγίσεων και αποσιδήρωσης τότε όλες οι παραπάνω επιπλοκές θα είναι πολύ λιγότερες. Η κύρια αιτία θανάτου αυτών των ασθενών είναι οι καρδιακές επιπλοκές (Galanello R., 2010).

2.2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ (ΣΔ)

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια ομάδα μεταβολικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από υπεργλυκαιμία, η οποία προκαλείται από διαταραχές στην έκκριση ή/και στις δράσεις της ινσουλίνης. Η κύρια διαταραχή είναι η ανεπαρκής έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος ή/και η ανεπαρκής δράση της ινσουλίνης σε ιστούς-στόχους με αποτέλεσμα τη διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών, αλλά και ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Η χρόνια αυτή υπεργλυκαιμία, ιδίως αν δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως, συνδέεται με μακροχρόνιες επιπλοκές που οδηγούν σε δυσλειτουργία ή/και πλήρη καταστροφή διαφόρων οργάνων συμπεριλαμβανομένων των οφθαλμών (διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια), των νεφρών (διαβητική νεφροπάθεια), της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων (πρώιμη αθηρωμάτωση και στεφανιαία νόσος).



Εικόνα 5. Παράγοντες πρόκλησης σακχαρώδη διαβήτη και επιπλοκές (American Diabetes Association, 2017).

2.2.1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης απασχολεί την ιατρική κοινότητα εδώ και περίπου 3.500 χρόνια. Ο σακχαρώδης διαβήτης περιγράφηκε για πρώτη φορά σε Αιγυπτιακό χειρόγραφο το 1500 π.Χ. και αναφερόταν ως "αθρόα κένωση των ούρων" και πιθανολογείται πως αναφερόταν στον ΣΔ τύπου I. Το 1552 ο Hesy-Ra, ένας Αιγύπιος ιατρός, αναφέρθηκε στη συχνή ούρηση ως σύμπτωμα μιας μυστηριώδους ασθένειας. Αργότερα, Ινδοί γιατροί χαρακτήρισαν την ασθένεια ως «madhumeha», που σημαίνει «ούρα μέλι», πιθανώς διότι τα ούρα των ασθενών έλκυαν τα μυρμήγκια. Ο όρος όμως «διαβήτης», όπως ονομάζεται σήμερα, σημαίνει «να περνάς δια

μέσου, να διαβαίνεις» και για πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκε το 230 π.Χ. στην Ελλάδα από τον ιατρό Απολλώνιο Μεμφίτη, το άτομο που πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη πίνει ακατάπαυστα νερό που περνά (διαβαίνει) μέσα από τον οργανισμό του ασθενούς και αποβάλλεται μέσω της έντονης και αυξημένης διούρησης. Ο Κινέζος γιατρός Tsang-Tsong-King αναφέρει το διαβήτη ως «η νόσος της δίψας». Μετά από πέντε αιώνες αδράνειας, ο Παράκελσος (1493-1541 μ.Χ.) παρατήρησε ότι μετά την εξάτμιση των ούρων των διαβητικών απομένει ένα υπόλειμμα το οποίο θεωρεί ότι είναι «άλας» και μετά από άλλα 150 χρόνια ο Άγγλος γιατρός Thomas Willis (1621-1675) δίνει και το πρόθεμα «Σακχαρώδης» (Poulsen J., 1982).

Στη συνέχεια, η μεγαλύτερη στιγμή της ιστορίας του ΣΔ ήταν το 1921, όταν οι Καναδοί Frederick Banting και Charles Best διαπίστωσαν πως η ουσία, της οποίας η έλλειψη προκαλούσε διαβήτη, είναι η «ινσουλίνη» που έφερε την ελπίδα για χιλιάδες διαβητικούς παγκοσμίως (Bliss M., 1982).

2.2.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η αποτελεσματική διαχείριση του αποτελεί μια παγκόσμια πρόκληση, καθώς η εκτιμώμενη επίπτωση της ασθένειας ανέρχεται στα 422 εκατομμύρια άτομα και υπολογίζεται ότι μέχρι το 2045 θα αγγίζει τα 693 εκατομμύρια (Xiao Y., 2019). Η Ινδία είναι η χώρα με τα περισσότερα άτομα που πάσχουν από διαβήτη, σε απόλυτο αριθμό 50,8 εκατομμύρια, και ακολουθεί η Κίνα με 43,2 εκατομμύρια και οι Ηνωμένες Πολιτείες με 26,8 εκατομμύρια (IDF Diabetes Atlas, Diabetes and IGT prevalence, 2009). Τις τελευταίες δεκαετίες έχει διπλασιαστεί η συχνότητα εμφάνισης του ΣΔ και επιπλέον το ανησυχητικό είναι πως αυξάνεται σταδιακά και η επίπτωση του ΣΔ II στα παιδιά. Το φύλο και η εθνικότητα επηρεάζουν τον επιπολασμό της νόσου, καθώς οι μη ισπανόφωνοι μαύροι και οι μεξικανοί Αμερικανοί διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ (Bhupathiraju S., 2016). Αδιαμφισβήτητα, αποτελεί παγκόσμια απειλή τόσο

για την δημόσια υγεία, όσο και για την οικονομία πολλών χωρών (Harlan D., 2017). Εκτιμάται ότι στην Ελλάδα το 5.9% του γενικού πληθυσμού πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη.

2.2.3. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΣΔ (R.)

1. Γλυκόζη νηστείας > 126mg/dl

(η νηστεία ορίζεται ως αποχή από λήψη τροφής για τουλάχιστον 8 ώρες)

2. HbA1c > 6.5%

3. Γλυκόζη > 200mg/dl

(2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη, όπου χορηγούμε 75g γλυκόζης per os)

4. Γλυκόζη > 200mg/dl

(σε τυχαίο δείγμα πλάσματος σε συνδυασμό με συμπτώματα υπεργλυκαιμίας)

Η επιλογή του καταλληλότερου κριτηρίου για την διάγνωση γίνεται με βάση την κλινική συνεκτίμηση. Κάθε διαγνωστικό κριτήριο έχει τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα του. Αν 2 από τα παραπάνω κριτήρια είναι διαθέσιμα και παθολογικά, τότε επιβεβαιώνουμε την διάγνωση.

Στην ασυμπτωματική υπεργλυκαιμία, ένα παθολογικό εργαστηριακό εύρημα μπορεί υποδεικνύει τον σακχαρώδη διαβήτη, ωστόσο πρέπει να επαναλαμβάνεται το ίδιο τεστ άλλη μέρα.

Αντίθετα, στη συμπτωματική υπεργλυκαιμία, το επιβεβαιωτικό τεστ δεν είναι απαραίτητο πριν την έναρξη της θεραπείας, ώστε να αποφύγουμε την ταχεία επιδείνωση.

Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) καθορίζει το μέσο όρο των επιπέδων σακχάρου (γλυκόζης) στο αίμα τους τελευταίους 2-3 μήνες. Επηρεάζεται από την ηλικία με αύξηση κατά 0,1% σε κάθε δεκαετία ζωής. Είναι πιο αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης μακροαγγειοπάθειας

από ότι η γλυκόζη νηστείας και η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη, καθώς δεν επηρεάζεται η μέτρηση τόσο εύκολα όσο οι υπόλοιπες τιμές και μπορεί να μετρηθεί οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας. Παρόλα αυτά, είναι σημαντικό να αναφέρουμε πως η μέτρηση της HbA1c μπορεί να είναι παραπλανητική σε άτομα με αιμοσφαιρινοπάθειες, ανεπάρκεια σιδήρου, αιμολυτική αναιμία και σοβαρή ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια. Επιπλέον, το κριτήριο αυτό δεν χρησιμοποιείται σε παιδιά, έγκυες και ΣΔ Ι.

Η μέτρηση γίνεται με μέθοδο αναφοράς πιστοποιημένη από το Εθνικό Πρόγραμμα Τυποποίησης της Γλυκοζυλιωμένης Αιμοσφαιρίνης (National Glycohemoglobin Standardization Program - NGSP).

2.2.4. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

ΣΔ Ι ή νεανικός διαβήτης: οφείλεται στην ανεπάρκεια ινσουλίνης ως αποτέλεσμα της καταστροφής των βήτα κυττάρων του παγκρέατος. Παρουσιάζει ετήσια αύξηση 3-4% (6.3% σε παιδιά). Η νόσος έχει ισχυρή συσχέτιση με πολυμορφισμούς HLA γονιδίων (HLA DR3, HLA DR4). Αναφέρεται ανώμαλη έκφραση των συγκεκριμένων HLA στην επιφάνεια των β-κυττάρων, η οποία προκαλεί ενεργοποίηση της χημικής ανοσίας και γένεση αυτοαντισωμάτων (έναντι των νησιδιακών κυττάρων, της ινσουλίνης, της γλουταμικής αποκαρβοξυλάσης και των φωσφατασών της τυροσίνης IA-2 και IA-2β). Ένα ή και περισσότερα από αυτά ανιχνεύονται στο 85-90% των ασθενών όταν γίνεται η διάγνωση, ενώ η ανίχνευσή τους είναι δυνατή πολλά χρόνια πριν την κλινική εκδήλωση της νόσου (Carlsson A., 2018). Παράλληλα, και άλλα γονίδια συσχετίζονται με την παθογένεια της νόσου, ενώ φαίνεται ότι σημαντική είναι και η επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων (λοιμώδεις, διαιτητικοί, περιγεννητικοί, ψυχοκοινωνικοί) (Monaghan M., 2016). Ωστόσο, η εκδήλωση υπεργλυκαιμιών παρατηρείται μετά από καταστροφή του 80-90% των β-κυττάρων.

Ι.ΣΔ ΙΙ: αποτελεί το 90-95% των διαβητικών ατόμων. Η πλειονότητα των ασθενών είναι ενήλικοι, ωστόσο, μέρα με τη μέρα, η νόσος αφορά όλο και περισσότερο την παιδιατρική κοινότητα ακολουθώντας την ανοδική πορεία της παιδικής παχυσαρκίας. Περιλαμβάνει ασθενείς που εμφανίζουν όλο το φάσμα των διαταραχών από σχετική έλλειψη ινσουλίνης σε έδαφος σημαντικής αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, έως κυριαρχούσα αδυναμία έκκρισης ινσουλίνης με συνοδό αντίσταση στη δράση της. Οι ιστοί που πρωτοεμφανίζουν αντίσταση είναι οι μύες, το ήπαρ και ο λιπώδης ιστός. Μελέτες ανέδειξαν πως είναι μια γενετική, πολυπαραγοντική νόσος, όπου η κληρονομικότητα είναι πιο ισχυρή από ότι στον τύπο Ι. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ ΙΙ αποτελούν η καθιστική ζωή, συγγενής 1^{ου} βαθμού με ΣΔ, ιστορικό ΣΔ κύησης, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία και ιστορικό καρδιαγγειακού επεισοδίου. Παχυσαρκία, stress, καθιστική ζωή επιδεινώνουν περαιτέρω την υπεργλυκαιμία, όπου αρχικά αυξάνονται οι μεταγευματικές τιμές της γλυκόζης και σταδιακά μετά από μήνες εγκαθίσταται η υπεργλυκαιμία νηστείας.



Εικόνα 6. Θεραπευτικές παρεμβάσεις με οδηγό την παθοφυσιολογία του σακχαρώδη διαβήτη σε ασθενείς που δεν ρυθμίζονται με μετφορμίνη (Σούλης Κ., 2010).

Στην προσπάθεια μας να σταδιοποιήσουμε αυτήν την πολυδιάστατη νόσο, ορίσαμε 5 στάδια (Wu S., 2015).

1) Πρόδιαβητης: τα διαγνωστικά κριτήρια του σταδίου αυτού είναι: γλυκόζη νηστείας = 100-125 mg/dl (5.6-6.9 mM), γλυκόζη πλάσματος δύο ώρες μετά την κατανάλωση 75g γλυκόζης = 140-199 mg/dl (7.8-11mM), HbA1c=5.7-6.4%. Εμπειρογνώμονες εκτιμούν πως μέχρι το 2030, ο πρόδιαβητης θα αφορά περισσότερα από 470 εκατομμύρια άτομα (Tabak AG., 2012). Δεν είναι απαραίτητο όλα τα άτομα με πρόδιαβητη να αναπτύξουν ΣΔ, καθώς πολλοί είναι οι ασθενείς που μεταπίπτουν σε νορμογλυκαιμία. Τα άτομα αυτά εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη και διαταραχές της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος πολύ πριν την ανίχνευση παθολογικών τιμών γλυκόζης. Στο στάδιο αυτό, ο κίνδυνος μικροαγγειοπάθειας δεν είναι ισάξιος του σακχαρώδους διαβήτη, αλλά είναι υπαρκτός (Zand A., 2018).

2) ΣΔ χωρίς επιπλοκές

3) ΣΔ με ήπιες επιπλοκές: σ' αυτό το στάδιο κάνουν την εμφάνιση τους οι συνέπειες της υπεργλυκαιμίας με μικροαλβουμινουρία και ήπια αμφιβληστροειδοπάθεια.

4) ΣΔ με απόλυτη ανεπάρκεια ινσουλίνης: τα άτομα στο στάδιο αυτό εκδηλώνουν από ήπιες έως και σοβαρές επιπλοκές, όπως διαβητική νεφροπάθεια ή διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια πριν το επίπεδο της πλήρους καταστροφής των οργάνων.

5) ΣΔ με σοβαρές επιπλοκές: μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές.

II. ΣΔ κήσης: χαρακτηρίζεται από οποιοδήποτε βαθμό διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης, που πρωτοεμφανίζεται ή πρωτοδιαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της κήσης. Το 7%

των κυήσεων επιπλέκονται με διαβήτη κύησης. Τα διαγνωστικά κριτήρια με δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη 75g απαιτούν τιμές γλυκόζης νηστείας 92mg/dl, 1h μετά 180mg/dl και 2h μετά 153mg/dl. Αρκεί μία παθολογική μέτρηση για να τεθεί η διάγνωση. Η δοκιμασία διενεργείται κατά την 24^η- 28^η εβδομάδα κύησης.

III. Άλλοι ειδικοί τύποι ΣΔ

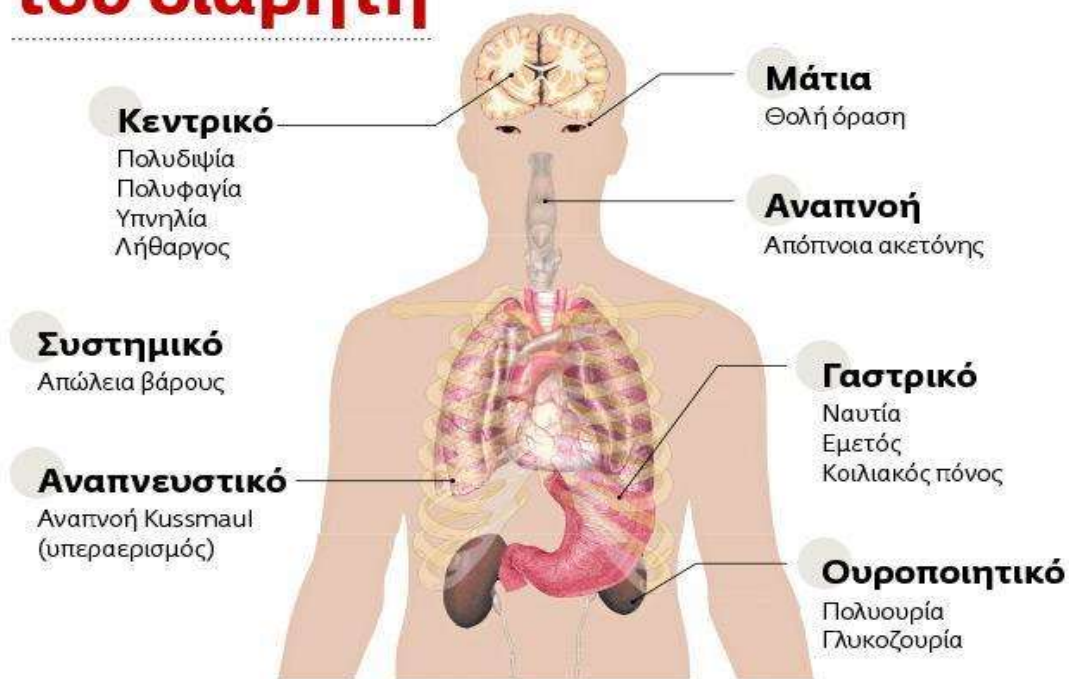
2.2.5. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Στα αρχικά στάδια της νόσου, δεν εμφανίζονται συμπτώματα, γι' αυτό και παραμένει για αρκετά χρόνια αδιάγνωστη.

Στον ΣΔ I, η εισβολή είναι αιφνίδια και γίνεται συνήθως αντιληπτή από την ανάπτυξη διαβητικής κετοξέωσης με κύρια συμπτώματα τους εμέτους, ναυτία, κοιλιακό πόνο, απώλεια βάρους, πολουρία, πολυδιψία, πολυφαγία, νυχτερινή ενούρηση και ξηροστομία.

Αντίθετα, στον ΣΔ II, η νόσος εισβάλλει βαθμιαία με παρόμοια όμως συμπτώματα (πολουρία, πολυδιψία, πολυφαγία, εύκολη κόπωση χωρίς ιδιαίτερη σωματική δραστηριότητα και θόλωση όρασης).

Κύρια συμπτώματα του διαβήτη



Εικόνα 7. Συμπτώματα σακχαρώδους διαβήτη (www.wikipedia.com).

2.2.6. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΔ

Ο διαβήτης συνδέεται με πολυάριθμες επιπλοκές. Υπάρχουν όλο και περισσότερες ενδείξεις ότι οι βασικοί μηχανισμοί στην παθογένεση των διαβητικών επιπλοκών είναι ορισμένες γενετικές και επιγενετικές τροποποιήσεις, παράγοντες διατροφής και καθιστική ζωή (Kautzky-Willer A., 2016). Οι οξείες μεταβολικές διαταραχές, που σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα, περιλαμβάνουν από την μία πλευρά την διαβητική κετοξέωση λόγω εξαιρετικά υψηλών επιπέδων γλυκόζης πλάσματος, και από την άλλη το διαβητικό κώμα απότοκος της υπογλυκαιμίας (Forbes J., 2013). Παράλληλα, στις μακροχρόνιες επιπλοκές του ΣΔ συγκαταλέγονται οι αγγειακές παθήσεις, που αποτελούν τις κύριες αιτίες θανάτου και αναπηρίας στα άτομα αυτά. Η οξειδωτική καταπόνηση, η διαταραχή δηλαδή της ισορροπίας μεταξύ οξειδωτικών/αντιοξειδωτικών παραγόντων και υπεροχή των πρώτων, καθώς επίσης

και η αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (EPO) αποτελούν τους κύριους παθογενετικούς μηχανισμούς, τόσο της εμφάνισης, όσο και της εξέλιξης του ΣΔ (Barrett E., 2017). Η οξειδωτική καταπόνηση θεωρείται υπεύθυνη για την χαμηλού βαθμού φλεγμονώδους αντίδρασης, για την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων, για την μείωση της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-παγκρεατικά κύτταρα, αλλά και για την αντίσταση των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη (Creager M., 2003). Η διάρκεια και η πτωχή ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη είναι εξέχουσας σημασίας στην εμφάνιση επιπλοκών.

Μικροαγγειακές επιπλοκές

✓ **Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια:** αποτελεί τη συχνότερη αιτία τύφλωσης στις προηγμένες χώρες. Σε ασθενείς με ΣΔ I, μετά την πρώτη δεκαετία της νόσου, το 50% περίπου των ασθενών θα εμφανίσουν κάποια μορφή αμφιβληστροειδοπάθειας και ανέρχεται στο 90% στα 20 χρόνια νόσου. Στο ΣΔ II, επειδή η νόσος παραμένει αδιάγνωστη αρκετά χρόνια, πολλές φορές συνυπάρχει αμφιβληστροειδοπάθεια με την διάγνωση (Hartnett E., 2017).

- I. Απλή:** μικροανευρύσματα, αιμορραγίες, εξιδρώματα και οίδημα ωχράς κηλίδας.
- II. Προπαραγωγική:** τα μικροανευρύσματα αποφράσσονται, οδηγούν σε ισχαιμία αμφιβληστροειδούς και καταλήγουν σε βαμβακόμορφα εξιδρώματα.
- III. Παραγωγική ή αυξητική:** νεόπλαστα τριχοειδή εύθραυστα με τάση να αιμορραγούν. Αν δεν απορροφηθεί η αιμορραγία αυτή, δημιουργείται ινώδης συνδετικός ιστός και τελικά έλξη και αποκόλληση αμφιβληστροειδούς.

- ✓ **Διαβητική νεφροπάθεια:** είναι μια σημαντική υποκείμενη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας τόσο στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I όσο και στον τύπο II, προκαλώντας κυρίως καρδιαγγειακές παθήσεις, με τελικό αποτέλεσμα την καρδιακή ανεπάρκεια. Αποτελεί την κύρια αιτία νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου. Προσβάλλει περίπου το 35-40% των ασθενών με ΣΔ I και περίπου το 20% των ασθενών με ΣΔ II (Thomas S., 2015). Χαρακτηρίζεται από εμμένουσα λευκωματινουρία (απέκκριση λευκωματίνης >300mg ημερησίως), αύξηση της αρτηριακής πίεσης και πτώση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR). Είναι γεγονός πως αρχικά παρατηρείται αύξηση του GFR, λόγω υπερτροφίας των νεφρώνων. Στη συνέχεια, εμφανίζεται πάχυνση της βασικής μεμβράνης και νεφροσκλήρυνση εξαιτίας της αυξημένης αρτηριακής πίεσης. Τέλος, οι ατροφικοί νεφροί με τη διάχυτη σπειραματοσκλήρυνση έχουν ως αποτέλεσμα την χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (Paratheodorou K., 2016).
- ✓ **Διαβητική νευροπάθεια:** στον όρο αυτό περιλαμβάνονται μια ομάδα κλινικών συνδρόμων που σχετίζονται με διαφορετικά τμήματα του νευρικού συστήματος. Η διαβητική νευροπάθεια (ΔΝ) είναι η πιο συχνή και ενοχλητική επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη, οδηγώντας στη μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνησιμότητα και οδηγώντας σε τεράστιο οικονομικό βάρος για τη φροντίδα του διαβήτη. Σχετίζεται με τη διάρκεια και τη ρύθμιση της νόσου και απαιτούνται συνήθως 5-10 χρόνια παρουσίας ΣΔ για την κλινική εμφάνισή της. Οι ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια πρέπει να εξετάζονται για αυτόνομη νευροπάθεια, καθώς υπάρχει υψηλός βαθμός συνύπαρξης των δύο επιπλοκών και όντας άκρως επικίνδυνη λόγω των αρρυθμιών, της καρδιοαναπνευστικής ανακοπής και της παρατεταμένης άπνοιας που την χαρακτηρίζει (Bissinger A., 2017), (Thomas S., 2015). Ιστολογικά, με τη λήψη βιοψιών νεύρων,

αναδεικνύονται εκφύλιση του νευράξονα, απομυελίνωση και επαναμυελίνωση και ελαττωμένη ταχύτητα αγωγής των αισθητικών και κινητικών νEURων.

Μακροαγγειακές επιπλοκές: οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα αθηρωμάτωσης, η οποία είναι υπεύθυνη για περισσότερο από το 50% των θανάτων των ατόμων αυτών. Εκδηλώνεται ως:

- ✓ **Στεφανιαία νόσος:** όλοι οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου στον γενικό πληθυσμό (ΑΥ, δυσλιπιδαιμία, διαταραχές αιμοπεταλίων) είναι εμφανείς σε αυξημένη συχνότητα στους διαβητικούς ασθενείς. Η υπεργλυκαιμία φαίνεται ότι προξενεί βλάβες στο τοίχωμα του αγγείου και στη βασική μεμβράνη, καθώς και αυξημένη διέγερση των μακροφάγων, με αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή κυτοκινών και την επιτάχυνση της αθηρωμάτωσης (Tian J., 2017). Εξαιτίας της νευροπάθειας του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος, πολλές φορές τα συμπτώματα της στεφανιαίας νόσου μπορεί να μην γίνουν αντιληπτά, όπως για παράδειγμα σιωπηλή ισχαιμία ή ανώδυνα εμφράγματα (Wang C., 2016).
- ✓ **Διαβητικό πόδι:** αναφερόμαστε στο πόδι των διαβητικών ατόμων που εμφανίζει κατά κανόνα νευροπαθητικές αλλοιώσεις με ή χωρίς αγγειοπάθεια. Αποτελεί μια σοβαρή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη παγκοσμίως και η πιο συνηθισμένη αιτία νοσηλείας σε διαβητικούς ασθενείς. Συνήθως έχει επηρεασμένη αισθητικότητα και αλλαγμένη στατική, λόγω της οποίας ασκούνται μεγάλες πιέσεις σε περιοχές του πέλματος δημιουργώντας εξελκώσεις και φλεγμονή. Ο ισχαιμικός και νευροπαθητικός, δυστροφικός ιστός είναι ευάλωτος σε λοιμώξεις και τραυματισμούς που μπορεί να συμβαίνουν από τα υποδήματα ή το κόψιμο των νυχιών (Volmer-Thole M., 2016).

2.2.7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΔ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη αποτελεί τη σύγχρονη ιατρική πρόκληση. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, καθώς η συχνότητα των επιπλοκών του ΣΔ έχει αυξηθεί λόγω της αύξησης του προσδόκιμου ζωής, η έγκαιρη και σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα ιατρικά προβλήματα της εποχής. Η Αμερικανική Ένωση Διαβήτη (ADA) και η Ευρωπαϊκή Ένωση Μελέτης Διαβήτη (EASD) πρότειναν χαρακτηριστικά ασθενών και ασθενειών για την κατάλληλη προσέγγιση ατόμων με ΣΔ.

Στόχοι της ρύθμισης είναι (Reusch J.):

- Σάκχαρο προγευματικά : 80-140mg/dl
- Σάκχαρο 2-3 μεταγευματικά : 140-200mg/dl
- HbA1c <7%
- Όχι συχνές υπογλυκαιμίες.

Η σωστή θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει:

A. Φαρμακοθεραπεία

- i. Ινσουλίνη (ΣΔ I ινσουλινοεξαρτώμενος)
- ii. Αντιδιαβητικά φάρμακα: έναρξη αγωγής με μετφορμίνη, λόγω της αποτελεσματικότητάς της στη μείωση της γλυκόζης, το προφίλ ασφάλειάς της και το λογικό κόστος της. Έχει αναφερθεί επίσης η χρήση της για καρδιοπροστασία (Wrobel M., 2017). Ακολουθεί συνδυασμός φαρμάκων ανάλογα με το πόσο επιθετική προσέγγιση απαιτείται.

B. Αλλαγή τρόπου ζωής

- i. Σωστή διατροφή

- ii. Άσκηση: είναι συνήθως μια από τις πρώτες στρατηγικές διαχείρισης που συνίστανται σε ασθενείς που έχουν πρόσφατα διαγνωστεί με ΣΔ ΙΙ παράλληλα με την τροποποίηση της διατροφής και της συμπεριφοράς. Τόσο η αερόβια, όσο και οι ασκήσεις με αντιστάσεις συμβάλλουν στη ρύθμιση της γλυκόζης (KIRWAN J., 2017).
- iii. Εκπαίδευση

2.3. ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ

Οι ευεργετικές ιδιότητες της σωματικής δραστηριότητας είναι επιβεβαιωμένες και καλά εδραιωμένες επί σειρά ετών. Σύμφωνα με το Healthy People 2020, η άσκηση είναι μια από τις σύγχρονες, εναλλακτικές, χαμηλού κόστους παρεμβάσεις για την θεραπεία και την πρόληψη ασθενειών. Ωστόσο, παρά τα γνωστά οφέλη της άσκησης, το ποσοστό των ενηλίκων που έκαναν την φυσική τους δραστηριότητα αναπόσπαστο κομμάτι της ζωής τους τα έτη 2008-2011 είναι μόλις από 43,5% σε 48,8% (Tuso P., 2015). Αναμφίβολα, μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα είναι ευεργετική τόσο για την σωματική, όσο και για την ψυχική ευημερία, καθώς αποτελεί την καταλληλότερη «μη φαρμακευτική» παρέμβαση για την πρόληψη και αποκατάσταση χρόνιων παθήσεων (Kruk J, 2007). Αν εξαιρέσουμε τις επιπτώσεις στην υγεία μας, μελέτες ανέδειξαν πως αν δεν υιοθετήσουμε άμεσα μια δραστήρια, ενεργητική ζωή, το κόστος θεραπείας ασθενειών που θα μπορούσαν να είχαν προληφθεί θα είναι μη βιώσιμο για την οικονομία πολλών χωρών.

Σε πρόσφατη ανασκόπηση, επιβεβαιώνεται η ανάγκη συνταγογράφησης της άσκησης ως φάρμακο για τουλάχιστον 26 χρόνιες παθήσεις: ψυχιατρικές παθήσεις (κατάθλιψη, άγχος, σχιζοφρένεια), νευρολογικές ασθένειες (άνοια, νόσο του Πάρκινσον, σκλήρυνση κατά πλάκας), μεταβολικές παθήσεις (παχυσαρκία, υπερλιπιδαιμία, μεταβολικό σύνδρομο,

σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, διαβήτη τύπου 2, διαβήτη τύπου 1). καρδιαγγειακές παθήσεις (υπέρταση, στεφανιαία καρδιακή νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια), πνευμονικές ασθένειες (χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, άσθμα, κυστική ίνωση), μυοσκελετικές διαταραχές (οστεοαρθρίτιδα, οστεοπόρωση, πόνος στην πλάτη, ρευματοειδής αρθρίτιδα) και καρκίνος (Pedersen B., 2015). Πιο αναλυτικά:

2.3.1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ (ΣΔ)

Η συστηματική σωματική δραστηριότητα πλέον θεωρείται το κλειδί όχι μόνο της επιτυχούς διαχείρισης του σακχαρώδους διαβήτη, αλλά και της πρόληψης ανάπτυξης ΣΔ. Κατά τη διάρκεια της άσκησης, οι μυικές συσπάσεις αυξάνουν την πρόσληψη της γλυκόζης από τις μυικές ομάδες που ασκούμε, καθώς διεγείρουν τη μετακίνηση των GLUT4 γλυκομεταφορέων, οι οποίοι είναι απαραίτητοι για την είσοδο της υδρόφιλης γλυκόζης εντός του μυικού κυττάρου, από το ενδοκυττάριο διαμέρισμα προς την επιφάνεια των μυικών κυττάρων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η άσκηση ίσως αυξάνει τη δραστικότητα αλλά και τον αριθμό των GLUT4 μέσω διέγερσης της έκφρασης του γονιδίου τους. Αντίστοιχη δράση έχει και η ινσουλίνη, η οποία διεγείρει τη μετακίνηση των GLUT4 στην επιφάνεια των μυικών κυττάρων. Συνεπώς, η οξεία δράση της άσκησης είναι η αύξηση της απορρόφησης της γλυκόζης από τα μυικά κύτταρα, αλλά και της ευαισθησίας των μυικών κυττάρων στην ινσουλίνη (Merry T., 2009).

Παρατηρώντας την επίπτωση του ΣΔ να αυξάνεται ραγδαία παγκοσμίως, η American Diabetes Association και κατευθυντήριες οδηγίες πολλών οργανώσεων συστήνουν αερόβια άσκηση τουλάχιστον 150' σε συνδυασμό με ασκήσεις με αντιστάσεις 2-3 φορές την εβδομάδα. Μελέτες έχουν αποδείξει πως η παρατεταμένη, μη διακοπτόμενη αδράνεια επιδεινώνει την μεταγευματική υπεργλυκαιμία (Dempsey P., 2017). Η υπεργλυκαιμική απάντηση εξαρτάται

από το βαθμό της υποβόσκουσας αντίστασης στην ινσουλίνη. Η μεταγευματική υπεργλυκαιμία αυξάνει τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο, ακόμη και στους μη διαβητικούς, καθώς συμβάλλει στην ανεπάρκεια των β-κυττάρων, στην εμφάνιση μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ, στην αύξηση του οξειδωτικού στρες και στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η συσχέτισή της με τις μακροχρόνιες επιπλοκές είναι πιο ισχυρή από ότι αυτή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) ή της γλυκόζης νηστείας.

Σημαντικό πρόβλημα για τα άτομα που συμμετέχουν στη θεραπεία του διαβήτη είναι η κορύφωση της γλυκόζης 1-2 ώρες μεταγευματικά, γεγονός που διαταράσσει τον γλυκαιμικό έλεγχο. Πιο αναλυτικά, η υπεργλυκαιμία νηστείας σχετίζεται με ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ η μεταγευματική υπεργλυκαιμία με μυική αντίσταση στην ινσουλίνη. Είναι σαφές πως η μεταγευματική γλυκόζη βελτιώνεται πιο εύκολα από τη γλυκόζη νηστείας (Macleod S., 2013).

Τα προγράμματα άσκησης σε διαβητικά άτομα πρέπει να είναι εξατομικευμένα και προσαρμοσμένα τόσο στις ανάγκες και τις επιθυμίες του ατόμου, όσο και στους περιορισμούς λόγω των επιπλοκών της νόσου, αλλά και τη συννοσηρότητα. Είναι ακόμη ασαφές το καταλληλότερο είδος, η ιδανική χρονική στιγμή και η διάρκεια της άσκησης που απαιτείται για τα βέλτιστα αποτελέσματα στον γλυκαιμικό έλεγχο για μεγιστοποίηση των ευνοϊκών προσαρμογών και ελαχιστοποίηση των κινδύνων (Armstrong M., 2015; Fletcher E., 2018; Gurudut P., 2017; Shambrook P., 2018; Zanuso S., 2010; Zheng L., 2018):

ΑΕΡΟΒΙΑ ΑΣΚΗΣΗ

- ✓ Βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ.
- ✓ Μειώνει το σωματικό βάρος.
- ✓ Βελτιώνει την αερόβια ικανότητα.
- ✓ Βελτιώνει μικρο-κυκλοφορία.

- ✓ Δεν βελτιώνει τη συγκέντρωση γλυκόζης ορού.
- ✓ Μειώνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και ταυτόχρονη αύξηση της HDL.
- ✓ Ενισχύει την ψυχική υγεία και ευεξία.

Τουλάχιστον 30' ή 2 σετ των 15' ή 3 σετ των 10' αερόβιας άσκησης μέτριας προς υψηλής έντασης, 2-3 φορές την εβδομάδα. Σύμφωνα με τους Shambrook et al, απαιτούνται 30' συνεχούς άσκησης για να επιτύχουμε βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (με βάση την HbA1c), ακόμη και σε με διαβητικά άτομα. Γρήγορο βάδισμα ή ποδήλατο είναι δυο πιθανές επιλογές. Συστήνεται η αποφυγή τραντάγματος.

ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΜΕ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΙΣ

- ✓ Αυξάνει την αντοχή στην κόπωση.
- ✓ Αυξάνουν την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη.
- ✓ Επιβραδύνει μπορεί και να αναστρέψει τη σαρκοπενία (ο ΣΔ επιταχύνει την απώλεια μυικής μάζας που φυσιολογικά εμφανίζεται με την πάροδο της ηλικίας).
- ✓ Αυξάνει τη μυική ισχύ.
- ✓ Αυξάνει την άλιπη σωματική μάζα.
- ✓ Μειώνει τη HbA1c και την γλυκόζη νηστείας.
- ✓ Ενισχύει τη δράση της ινσουλίνης.
- ✓ Βελτιώνει την ισορροπία και τη στάση του σώματος.

2- 3 φορές την εβδομάδα ασκήσεις με αντιστάσεις που περιλαμβάνουν μεγάλες μυικές ομάδες.

Βάρη ή μηχανήματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

Ο συνδυασμός αερόβιας άσκησης με ασκήσεις με αντιστάσεις είναι το ιδανικό πρόγραμμα, καθώς αποδίδει τα βέλτιστα αποτελέσματα, τόσο στις τιμές της γλυκόζης νηστείας, της HbA1c, της χοληστερόλης, όσο και στο ποσοστό σωματικού λίπους και άλιπης σωματικής μάζας.

Αντικείμενο προς έρευνα είναι ακόμη η κατάλληλη χρονική στιγμή που πρέπει να εντάξουμε το πρόγραμμα άσκησης. Ήπια μεταγευματική άσκηση φαίνεται να υπερτερεί, καθώς δείχνει να μειώνει την κορύφωση της γλυκόζης 2 ώρες μετά το γεύμα, αλλά και δεν φάνηκε συσχετισμός με νυχτερινές υπογλυκαιμίες. Ωστόσο, τα θετικά αποτελέσματα δεν διατηρούνται, αν δεν επαναλαμβάνεται το πρόγραμμα άσκησης εντός 48ώρου.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

- ✓ Τακτική μέτρηση σακχάρου (πριν, αμέσως μετά, 1h μετά ή 4-6h μετά το τέλος της άσκησης).
- ✓ Σε τιμές σακχάρου > 400 mg/dl, δεν συνίσταται άσκηση.
- ✓ Λήψη 10-15 γρ. υδατανθράκων πριν από την άσκηση.
- ✓ Σε ινσουλινοθεραπευόμενο ΣΔ, απαιτείται μείωση της δόσης της ινσουλίνης πριν από την άσκηση, καθώς επίσης η ένεση να μην γίνεται σε ασκούμενο μέλος.
- ✓ σε άτομα με διαταραχές όρασης δεν συνίσταται πρόγραμμα άσκησης με βάρη.

2.3.2. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Μέχρι τη δεκαετία του '70, οι ασθενείς που έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια οποιουδήποτε σταδίου ήταν αναγκασμένοι να απέχουν από κάθε μορφή άσκησης. Ωστόσο, τα νέα δεδομένα που έφεραν στο προσκήνιο ο Sullivan και οι συνεργάτες του αποτέλεσαν ακρογωνιαίο λίθο για τις επόμενες δεκαετίες (Sullivan M., 1988). Έκτοτε υιοθετήθηκε η αντίληψη ότι σημαντικές λειτουργικές, δομικές, κυτταρικές και μοριακές προσαρμογές στην καρδιά αποτελούν τα οφέλη της άσκησης. Αύξηση της φυσικής δραστηριότητας συνδέεται ισχυρά με μακροπρόθεσμη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και δρα ευνοϊκά για τη δομή και τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας (Cattadori G., 2018).

Η αδράνεια αποτελεί κινδύνου για την εμφάνιση αθηροσκλήρυνσης και υπέρτασης, γεγονός που δικαιολογεί την κατάταξη της στους προγνωστικούς δείκτες για την εμφάνιση νέου αγγειακού επεισοδίου σε άτομα με στεφανιαία νόσο. Αντίθετα, άτομα με ικανοποιητικό επίπεδο φυσικής δραστηριότητας εμφανίζουν όχι μόνο λιγότερο σοβαρά αγγειακά επεισόδια, αλλά και καλύτερη ανάρρωση στα 2 χρόνια από την εμφάνιση του επεισοδίου.

2.3.3. ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

ALZHEIMER: αποτελεί τη συνηθέστερη αιτία άνοιας, καθώς αφορά το 50% των ατόμων που εμφανίζουν άνοια. Από την άλλη πλευρά, η αθηροσκλήρωση των αιμοφόρων αγγείων του εγκεφάλου αποτελεί μια επιπλέον αιτία άνοιας. Έχει πλέον αποδειχτεί πως η άνοια δεν είναι φυσική συνέπεια της γήρανσης, αλλά αποτέλεσμα ασθένειας ή τραυματισμού του ιστού του εγκεφάλου. Ωστόσο η γήρανση κατατάσσεται στη κορυφή των παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη άνοιας.

Λόγω αύξησης του προσδόκιμου ζωής, το ποσοστό των ατόμων με άνοια αυξήθηκε στο 3% σε ηλικίες 65-74 ετών και στο 47% σε ηλικίες άνω των 85 ετών. Μελέτες έχουν αναδείξει πως υπάρχει σημαντική συσχέτιση της φυσικής δραστηριότητας με την εκδήλωση άνοιας. Πιο αναλυτικά, η έντονη φυσική δραστηριότητα, τουλάχιστον 150' την εβδομάδα, μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας κατά 0,62%. Από την άλλη μεριά, μειωμένη φυσική δραστηριότητα ή/και η αδράνεια αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την πρόιμη εμφάνιση άνοιας (Duzel E., 2016). Η επικρατέστερη ερμηνεία των συμπερασμάτων αυτών είναι η του αυξητικού παράγοντα BDNF στον ιππόκαμπο μέσω της άσκησης. Με άλλα λόγια, η άσκηση προάγει την παραγωγή BDNF, με αποτέλεσμα αυξημένη νευρογένεση και μείωση της απώλειας όγκου του εγκεφάλου λόγω ηλικίας (Erickson K., 2011). Ωστόσο, δεν πρέπει να ξεχνάμε πως και η αντιφλεγμονώδη δράση της άσκησης ενισχύει τις ευεργετικές της ιδιότητες.

Συμπερασματικά, όχι μόνο στην άνοια, αλλά και στη νόσο Parkinson, στη πολλαπλή σκλήρυνση και σε πολλές ακόμα νευρομυικές παθήσεις η άσκηση βελτιώνει την καθημερινότητα, την ποιότητα ζωής και την ψυχολογία. Παρατηρείται αύξηση της μυικής δύναμης και της αερόβιας ικανότητας.

2.3.4. ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Με τον όρο «καρκίνο» ή «κακώηθες νεόπλασμα» αναφερόμαστε σε μια ομάδα ασθενειών που χαρακτηρίζονται από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κυττάρων ως αποτέλεσμα μεταβολών στο γενετικό υλικό του ατόμου (μεταλλάξεις), οι οποίες μπορούν να προκληθούν από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως από κάπνισμα, ακτινοβολία, ρύπανση, λοιμώξεις ή ενδεχομένως τη διατροφή. Κατά συνέπεια, οι μεταλλάξεις αυτές μπορούν να αλλάξουν τις ιδιότητες των κυττάρων και να διαταραχθούν οι μηχανισμοί που ελέγχουν τη διάρκεια ζωής, τον πολλαπλασιασμό και την απόπτωση του κυττάρου. Τα κακοήθη κύτταρα μπορούν να μεταφερθούν μέσω του αίματος ή του λεμφικού υγρού και να δημιουργήσουν δευτερογενείς εστίες (μεταστάσεις).

Η συμπτωματολογία που εμφανίζουν οι καρκινοπαθείς ασθενείς εξαρτάται από την εντόπιση και τον τύπο του όγκου. Ωστόσο, τα συνηθέστερα είναι η απώλεια βάρους, η μείωση της μυικής μάζας, η καταβολή και η μειωμένη σωματική ικανότητα λόγω της μυικής ατροφίας. Οι ασθενείς αυτοί όχι μόνο λόγω της σωματικής και ψυχικής κακουχίας, αλλά και εξαιτίας του άσηπτου περιβάλλοντος όπου απαιτείται πολλές φορές να βρίσκονται, μεταπίπτουν σε πλήρη αδράνεια.

Τα τελευταία χρόνια, μεγάλη έμφαση δίνεται στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών μέσω της φυσικής δραστηριότητας. Σύμφωνα με τους Kenfield et al και Wolin et al, ένας ενεργός τρόπος ζωής προστατεύει από την ανάπτυξη καρκίνου του παχέους εντέρου, του

μαστού, του ενδομητρίου και του προστάτη (Kenfield S., 2011), (Wolin K., 2009). Παράλληλα, πολλές μελέτες έχουν αποδείξει την θετική επίδραση της άσκησης στη μείωση της κόπωσης, τη βελτίωση της κατάθλιψης και της ποιότητας του ύπνου των ατόμων αυτών.

2.3.5. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ: είναι παγκοσμίως αποδεκτό πλέον πως η παχυσαρκία αποτελεί μια σύνθετη μεταβολική διαταραχή με πολυπαραγοντική προέλευση. Χαρακτηρίζεται ως πρωτογενή επιβάρυνση της υγείας, τόσο σωματικά και ψυχικά, όσο και οικονομικά. Είναι αποτέλεσμα διαταραχής του ισοζυγίου μεταξύ προσλαμβανόμενης και καταναλισκόμενης ενέργειας. Επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής των ατόμων, εξαιτίας των επιπλοκών της, όπως είναι ο ΣΔ, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, το άσθμα, ο καρκίνος, οι διαταραχές ύπνου καθώς και νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία (Manna P., 2015). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ονόμασε την παχυσαρκία ως «παγκόσμια επιδημία».

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΥΠΕΡΒΑΡΩΝ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΩΝ ΒΑΣΕΙ ΔΜΣ

Πίνακας 1. Ταξινόμηση δείκτη μάζας σώματος και κίνδυνος νοσηρότητας.

	ΔΕΙΚΤΗΣ	ΜΑΖΑΣ
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	ΣΩΜΑΤΟΣ (kg/m ²)	ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ
Ελλιποβαρής	<18.5	Χαμηλός
Φυσιολογικό βάρος	18.5-24.9	Μέσος όρος
Υπέρβαρος	25-29.9	Αυξημένος
Παχυσαρκία τύπου I	30-34.9	Μέτριος
Παχυσαρκία τυπου II	35-39.9	Σοβαρός

Ωστόσο, ο Δείκτης Μάζας Σώματος δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως καθοριστικός παράγοντας ταξινόμησης, καθώς όχι μόνο δεν μπορεί να διαχωρίσει την άλιπη μάζα από τον λιπώδη ιστό, αλλά και δεν εντοπίζει πως κατανέμεται ο λιπώδης ιστός. Χρήσιμος δείκτης για τον υπολογισμό του κινδύνου νοσηρότητας είναι η περιφέρεια μέσης, όπου στους άνδρες >102εκ. και στις γυναίκες >80εκ. ο κίνδυνος είναι πολύ σοβαρός.

Αναμφισβήτητα, η ιδανικότερη προσέγγιση για την απώλεια σωματικού βάρους είναι ο συνδυασμός αύξησης της σωματικής δραστηριότητας(τουλάχιστον 280'/εβδομαδα) και ταυτόχρονη μείωση την προσλαμβανόμενης ενέργειας.

Είναι ακόμα ασαφές και θολό το τοπίο για το ποιος είναι ο καταλληλότερος τύπος άσκησης για τα υπέρβαρα-παχύσαρκα άτομα. Παρόλα αυτά, πολλές μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα πως τόσο η αερόβια άσκηση, όσο και οι ασκήσεις με αντιστάσεις έχουν ευεργετικά αποτελέσματα (Elkington T., 2017).

ΑΕΡΟΒΙΑ ΑΣΚΗΣΗ:

- ✓ Μειώνει το σωματικό βάρος.
- ✓ Αυξάνει την αερόβια ικανότητα.
- ✓ Βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ.
- ✓ Βελτιώνει την μικρο-κυκλοφορία.

ΑΣΚΗΣΗ ΜΕ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΙΣ:

- ✓ Αύξηση την μυικής μάζας.
- ✓ Αύξηση του βασικού μεταβολισμού.
- ✓ Βελτίωση κινητικότητας και στάσης σώματος.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ: δεν είναι μια ασθένεια, αλλά μια ομάδα κλινικών διαταραχών, οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, ΣΔΠ, διαταραχών λιπιδίων και ηπατικής στεάτωσης. Το 25% των ενηλίκων στις ΗΠΑ εμφανίζουν μεταβολικό σύνδρομο.

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF) – ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Κεντρική παχυσαρκία (ορίζεται ως περιφέρεια μέσης > 94εκ. στους Ευρωπαίους άνδρες και > 80εκ. στις Ευρωπαίες γυναίκες) και 2 τουλάχιστον από τα παρακάτω κριτήρια:

Πίνακας 2. Κριτήρια μεταβολικού συνδρόμου.

	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L)
Αυξημένα τριγλυκερίδια	Ή φαρμακευτική αγωγή για την θεραπεία των αυξημένων επιπέδων
	< 40 mg/dL (1.03 mmol/L) άνδρες
Χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης	< 50 mg/dL (1.29 mmol/L) γυναίκες
	Ή φαρμακευτική αγωγή για την θεραπεία των αυξημένων επιπέδων
Υπέρταση	ΣΑΠ > 130 mmHg ή ΔΑΠ > 85 mmHg
	Ή φαρμακευτική αγωγή για διαγνωσμένη υπέρταση
Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας	Γλυκόζη νηστείας > 100 mg/dL (5.6 mmol/L)
	Ή διαγνωσμένος ΣΔ Π

Δεν είναι σαφής η αιτία του συνδρόμου, αλλά είναι γνωστό ότι είναι μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση που εμφανίζει αυξημένα επίπεδα διάφορων προφλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ

TNP-α, IL 1β) και βιοδεικτών φλεγμονής (CRP) (Ringseis R. Eder K., 2015). Σίγουρα, η καθιστική ζωή και η κακής ποιότητας διατροφή οδηγούν σε κοιλιακή παχυσαρκία, ωστόσο υπάρχει και η συμβολή της γενετικής σ' αυτό το αποτέλεσμα. Μελέτες απέδειξαν πως η απότομη αύξηση του βάρους στο 1^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης αυξάνει τις πιθανότητες παιδικής παχυσαρκίας, λόγω διαταραχών του γλυκαιμικού προφίλ και των λιπιδίων. Επιπλέον, οι μελέτες, που στοχεύουν στη θεραπεία του συνδρόμου, αναζητούν εκτός των άλλων και μιτοχονδριακούς στόχους. Αυτό γιατί το μιτοχόνδριο αποτελεί θέση μεγαλύτερης παραγωγής ενέργειας σε ευκαριωτικά κύτταρα, συμμετέχουν στον κυτταρικό θάνατο με αποπτωτισμό, στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στη ρύθμιση της κυτταρικής οξειδοαναγωγικής κατάστασης. Ως εκ τούτου, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο, αντίσταση στην ινσουλίνη, ακόμα και οργανική ανεπάρκεια με κύριους στόχους το πάγκρεας, το ήπαρ και το καρδιαγγειακό (Mendrick D., 2018).

Για την αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου αναγκαίες προϋποθέσεις είναι η υιοθέτηση κατάλληλου διατροφικού προγράμματος και συστηματικής άσκησης. Τόσο η αερόβια άσκηση (στατικό ποδήλατο, διάδρομος, περπάτημα) για αύξηση αερόβιας ικανότητας, όσο και οι ασκήσεις με αντιστάσεις για αύξηση μυικής μάζας και ενδυνάμωση συμβάλλουν σημαντικά στον περιορισμό του συνδρόμου.

2.4. ΣΚΟΠΟΣ

Αναμφισβήτητα, η μεταγευματική υπεργλυκαιμία αυξάνει σημαντικά τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο τόσο σε διαβητικούς, όσο και σε μη διαβητικούς. Επιπλέον, οι ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία είναι μια ιδιαίτερη ομάδα ατόμων με σημαντική συννοσηρότητα. Η συγκεκριμένη ομάδα ελάχιστα έχει μελετηθεί ως προς την αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου και την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ατόμων με την βοήθεια της άσκησης. Πιο συγκεκριμένα, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη προσπάθεια παρέμβασης με πρόγραμμα

άσκησης με αντιστάσεις στα άτομα με Μεσογειακή Αναιμία και μετέπειτα ανάλυση των μεταγευματικών τιμών γλυκόζης. Η σημαντικότητα της συγκεκριμένης μελέτης είναι μεγάλη καθώς θα προσπαθήσουμε να επιβεβαιώσουμε τη χρησιμότητα της άσκησης με αντιστάσεις στον περιορισμό της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας και να συγκρίνουμε τα επίπεδα γλυκόζης στα ίδια τα άτομα με και χωρίς παρέμβαση με πρόγραμμα άσκησης.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε από τον Απρίλιο έως τον Ιούλιο 2019 στις εγκαταστάσεις των ΤΕΦΑΑ Τρικάλων.

ΕΓΚΡΙΣΕΙΣ

Η μελέτη αυτή έλαβε έγκριση από την Εσωτερική Επιτροπή Δεοντολογίας του τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Επίσης, είχα την συγκατάθεση του υπεύθυνου γιατρού της Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας του Γενικού Νοσοκομείου Τρικάλων.

ΔΕΙΓΜΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σύμφωνα με το power analysis τα 6 άτομα είναι αρκετά για να έχουμε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, καθώς αποτελεί αρκετά δύσκολη ομάδα ατόμων, αλλά και δεν έχουν γίνει παρόμοιες παρεμβάσεις. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη είχαν ενημερωθεί πλήρως και συναίνεσαν γραπτώς πριν την έναρξη του προγράμματος, αφού πρώτα απαντήθηκαν από τους ερευνητές τους προγράμματος οποιαδήποτε απορία σχετικά με την διαδικασία της έρευνας.

ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Θα ληφθεί πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιστορικό καθώς και πλήρης εργαστηριακός έλεγχος από όλους τους ασθενείς. Θα καταγράψουμε επίσης όλες τις φυσιολογικές παραμέτρους (ηλικία, ύψος, βάρος, BMI, περίμετρο μέσης), καθώς και την αγωγή που λαμβάνουν και την φυσική δραστηριότητά τους.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

Στη μελέτη μπορούσαν να συμμετέχουν:

- ✓ Ασθενείς με μεσογειακή αναιμία.
- ✓ Ασθενείς ηλικίας από 25 ετών έως 55 ετών, οποιουδήποτε φύλου και σε σταθερή κατάσταση.
- ✓ Να έχουν εμφανίσει προδιαβήτη ή Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου II.
- ✓ Να συμμετέχουν εθελοντικά.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν:

- ✓ Ασθενείς που έχουν εμφανίσει σοβαρές επιπλοκές της νόσου που τους περιορίζουν στην άσκηση (καρδιακή ανεπάρκεια, αρτηριακή υπέρταση).

3.1. ΠΕΙΡΑΜΑΤΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

1^η επίσκεψη: οι ασθενείς προσήλθαν στις εγκαταστάσεις των ΤΕΦΑΑ και καταγράφηκαν τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά τους (ύψος, βάρος, Δείκτης Μάζας Σώματος, περίμετρος μέσης και ισχίου, % σωματικού λίπους, καρδιακή συχνότητα ηρεμίας, συστολική αρτηριακή πίεση και διαστολική αρτηριακή πίεση). Έγινε λήψη πλήρους ατομικού και οικογενειακού ιατρικού ιστορικού και έγινε αξιολόγηση φυσικής κατάστασης-μυικής ισχύος (1RM). Τέλος, συμπληρώθηκε το έντυπο συναίνεσης από κάθε δοκιμαζόμενο και ζητήθηκε η καταγραφή των γευμάτων τη μέρα πριν την επίσκεψη τους στα ΤΕΦΑΑ.

2^η επίσκεψη: οι εθελοντές όφειλαν να προσέρχονται νηστικοί τουλάχιστον 12 ώρες, καθώς η 1^η αιμοληψία μετρούσε τη γλυκόζη νηστείας. Στη συνέχεια, κατανάλωσαν ένα συγκεκριμένο πρωινό. Η 2^η αιμοληψία γινόταν 45' μετά το πρωινό και αμέσως μετά ξεκινούσαμε το

πρόγραμμα άσκησης που είχε οριστεί. Αμέσως μετά το πέρας του προγράμματος γινόταν η 3^η αιμοληψία. Μετά από μία και από δυο ώρες από το τέλος του προγράμματος γινόταν η 4^η και η 5^η αιμοληψία αντίστοιχα. Τέλος, αποχωρούσαν, συνέχιζαν την ημέρα τους όπως οποιαδήποτε τυπική ημέρα και 24 ώρες μετά κάναμε την 6^η και τελευταία αιμοληψία.

3^η επίσκεψη: οι εθελοντές όφειλαν και αυτή τη φορά να είναι νηστικοί τουλάχιστον 12 ώρες, έτσι ώστε να παρθεί η 1^η αιμοληψία για την καταγραφή την γλυκόζης νηστείας. Στη συνέχεια, οι συμμετέχοντες κατανάλωσαν το ίδιο γεύμα και ακολούθησαν αιμοληψίες τις ίδιες χρονικές στιγμές με αυτές της πρώτης επίσκεψης. Η μοναδική διαφορά μεταξύ των επισκέψεων ήταν η απουσία της άσκησης και μάλιστα περιορίσαμε όσο το δυνατόν περισσότερο τη φυσική δραστηριότητα των ατόμων. 24 ώρες μετά έγινε η 6^η και τελευταία αιμοληψία.

3.2. ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Το ύψος μετρήθηκε με ακρίβεια 0,1εκ. και το σωματικό βάρος με ακρίβεια 0,1χλγ. (Beam Balance, Seca, UK) με τους συμμετέχοντες ελαφρώς ντυμένους και ξυπόλητους.

Το ποσοστό σωματικού λίπους υπολογίστηκε με ακτίνες X διπλής απορρόφησης (DEXA) (Lunar DPX NT, GE Healthcare, UK).

Η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση μετρήθηκε σε καθιστή θέση με χειροκίνητο σφυγμομανόμετρο (FC-101 Aneroid Sphygmomanometer; Focal Corporation, Kashiwa, Japan).

Η περίμετρος μέσης και ισχίου μετρήθηκε με ανελαστική μεζούρα.

3.3. ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

Οι αιμοληψίες έγιναν από φλέβα των άνω άκρων με τη χρήση φλεβοκαθετήρα και τηρήθηκαν όλοι οι προβλεπόμενοι κανόνες ασηψίας και αντισηψίας. Συνολικά έγιναν έξι αιμοληψίες: (1) πριν (~10 ώρες νηστεία), (2) 45 λεπτά μετά την κατανάλωση πρωινού, (3) αμέσως μετά την άσκηση ή την ηρεμία, ανάλογα με τη συνθήκη, (4) 1 ώρα μετά, (5) ώρες μετά, (6) 24 ώρες μετά. Οι διαδικασίες για το χειρισμό του αίματος περιγράφονται παρακάτω.

- **Γενική εξέταση αίματος:** Μια μικρή ποσότητα αίματος (1-2ml) συλλέχθηκε και τοποθετήθηκε σε φιαλίδιο με EDTA, το οποίο ανακινήθηκε προσεκτικά. Η ανάλυση έγινε την ημέρα της αιμοληψίας.

- **Πλάσμα:** Μια ποσότητα αίματος τοποθετήθηκε σε σωληνάρια διαχωρισμού με EDTA 7,5% (20 μ L EDTA ανά 1 ml αίματος) και ανακινήθηκε προσεκτικά. Αμέσως φυγοκεντρήθηκε στα 1370 x g για 10 λεπτά σε θερμοκρασία 4 ο C για το διαχωρισμό και τη λήψη του υπερκείμενου (πλάσμα). Το πλάσμα τοποθετήθηκε σε φιαλίδια Eppendorf™ και τα δείγματα αποθηκεύτηκαν στους -80 ο C για τον μετέπειτα προσδιορισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων (ολική χοληστερόλη, LDL, HDL, τριγλυκερίδια).

3.4. ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ

Κάθε δείγμα υπέστη μόνο έναν κύκλο παγώματος-ξεπαγώματος. Η κάθε εξέταση έγινε εις διπλούν και λήφθηκε ο μέσος όρος. Για τον προσδιορισμό όλων των μεταβολικών δεικτών εκτός της LDL χρησιμοποιήθηκε βιοχημικός αναλυτής (Clinical Chemistry Analyzer Z 1145 – Zafiroopoulos Diagnostica) και αντιδραστήρια της εταιρείας Ζαφειρόπουλος (Αθήνα, Ελλάδα). Η γλυκόζη μετρήθηκε φωτομετρικά με την ενζυματική χρωματομετρική μέθοδο GOD/POD/PAP. Η ολική χοληστερόλη μετρήθηκε φωτομετρικά με την ενζυματική χρωματομετρική μέθοδο CHOD-PAP. Η HDL μετρήθηκε φωτομετρικά με καταβύθιση φωσφοβολφραμικού οξέος-MgCl₂. Τα τριγλυκερίδια μετρήθηκαν φωτομετρικά με την

ενζυματική χρωματομετρική μέθοδο GPO-PAP. Η LDL υπολογίστηκε με την εξίσωση του Friedewald (Friedewald W.T., 1972).

3.5. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΣΚΗΣΗΣ

Επειδή η πλειονότητα των ατόμων με β-μεσογειακή αναιμία είναι μια ομάδα με πολλές συννοσηρότητες και μηδενική φυσική δραστηριότητα, η εφαρμογή ενός πρωτοκόλλου άσκησης πρέπει να γίνεται εξατομικευμένο και υπό στενή επιτήρηση.

Η παρέμβαση περιλάμβανε:

- 10' προθέρμανση σε διάδρομο με σταδιακά αυξανόμενη ταχύτητα.
- Πιέσεις σε πρέσα ποδιών από καθιστή θέση και προσαγωγή χεριών στο στήθος με τους αγκώνες σε κάμψη 90°. Σε κάθε άσκηση θα πραγματοποιούνται 3 σειρές των 10 μέγιστων επαναλήψεων. Μεταξύ των σειρών θα μεσολαβεί διάλειμμα 3'.
- 10' αποθεραπεία με διατάσεις όλων των μεγάλων μυϊκών ομάδων.

3.6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η ανάλυση ισχύος έδειξε ότι προκειμένου να επιτευχθεί η ανίχνευση στατιστικά σημαντικών επιδράσεων της παρέμβασης με μέγεθος της επίδρασης (effect size) >0.55, πιθανότητα λάθους (probability error) 0.05, και ισχύ (power) 0.80, θα έπρεπε το δείγμα να αποτελείται τουλάχιστον από 6 άτομα.

Αρχικά έγινε έλεγχος κανονικότητας με χρήση του Shapiro-Wilks test και διαπιστώθηκε ότι το δείγμα ακολουθεί την κανονική κατανομή, οπότε εφαρμόστηκαν παραμετρικές μέθοδοι. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση διακύμανσης δυο παραγόντων με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις

στο χρόνο (repeated measures ANOVA) προκειμένου να διαπιστωθούν τυχόν διαφορές μεταξύ των δύο συνθηκών (άσκηση και ηρεμία) μετά την κατανάλωση πρωινού.

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας που τέθηκε είναι $p=0.05$. Το λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε είναι το στατιστικό πακέτο SPSS έκδοση 18.0 (SPSS Inc., USA).

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1. ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

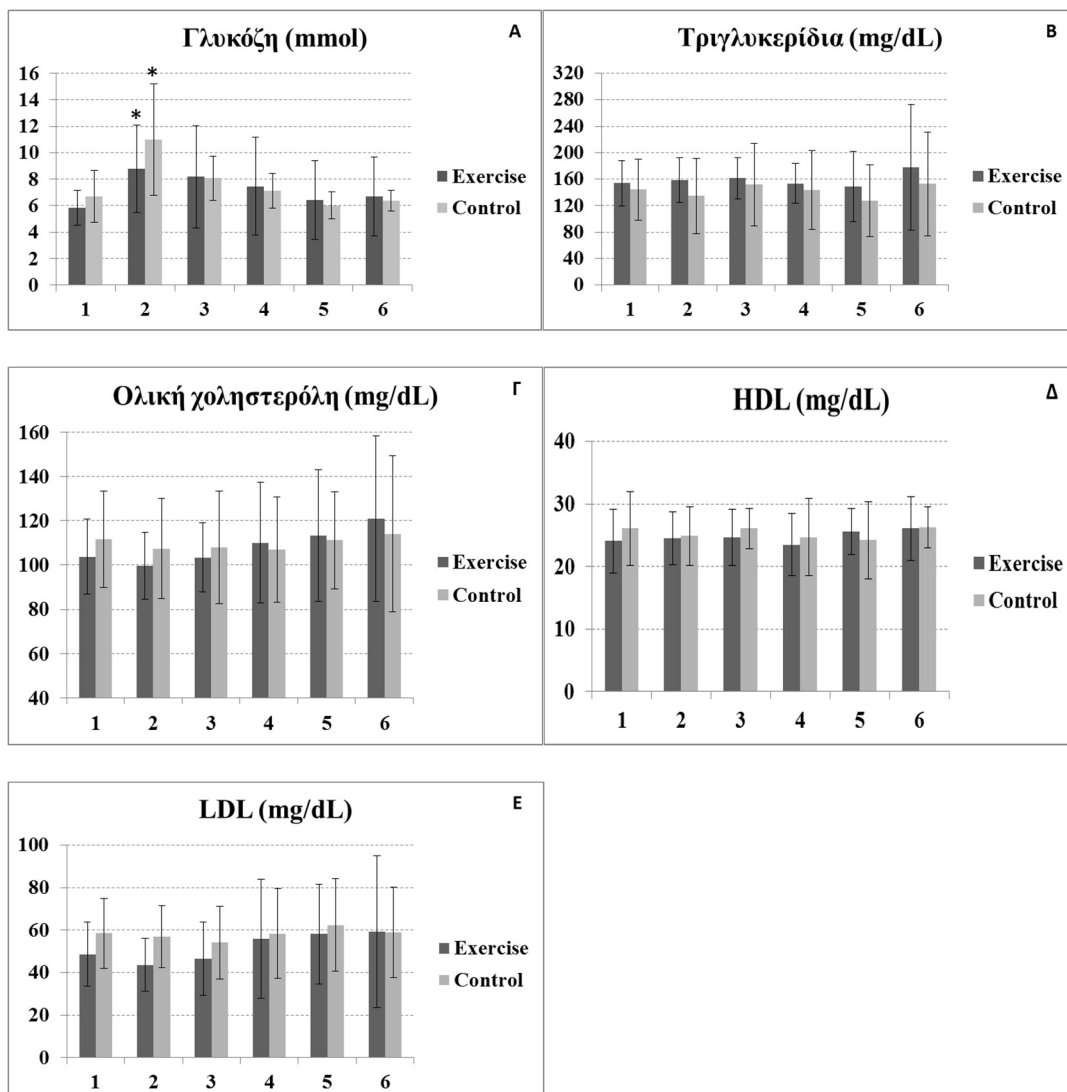
Πίνακας 3. Ανθρωπομετρικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων πριν από κάθε συνθήκη.

	Πριν άσκηση	Πριν ηρεμία
Βάρος (kg)	66.0 \pm 16.6	65.5 \pm 16.2
ΔΜΣ (kg/m²)	24.2 \pm 5.4	24.0 \pm 5.2
% Σωματικό λίπος	37.6 \pm 5.1	37.6 \pm 5.1
Περιφέρεια μέσης (cm)	93.5 \pm 12.2	93.0 \pm 11.6
Περιφέρεια ισχίου (cm)	97.5 \pm 8.2	97.5 \pm 8.2
WHR	0.96 \pm 0.07	0.95 \pm 0.06
ΚΣ ηρεμίας	79.0 \pm 8.6	77.5 \pm 9.2
Συστολική ΑΠ (mmHg)	104.5 \pm 9.7	103.7 \pm 10.3
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	67.5 \pm 7.6	67.5 \pm 7.6

4.2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Όσον αφορά τη γλυκόζη, τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική επίδραση του παράγοντα χρόνου, $F(5, 45) = 9.97$, $p < 0.01$, όπου η γλυκόζη παρουσίασε σημαντική αύξηση ($p = 0.023$) 45 λεπτά μετά την κατανάλωση πρωινού (χρονική στιγμή 2), ενώ επέστρεψε στα αρχικά επίπεδα ($p = 0.046$) μετά τις 2 ώρες από το τέλος των παρεμβάσεων. Εξέταση των ζευγαρωτών συγκρίσεων έδειξε ότι ενώ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στα επίπεδα γλυκόζης σε καμία χρονική στιγμή για καμία από τις δυο συνθήκες (Σχήμα 1.A).

Τα τριγλυκερίδια, η ολική χοληστερόλη, η HDL και η LDL δεν παρουσίασαν κάποια σημαντική μεταβολή σε καμία χρονική στιγμή σε καμία από τις δυο συνθήκες (Σχήματα 1.B – 7.E).



Σχήμα 1. Επίδραση της άσκησης σε μεταβολικούς δείκτες (Α) Γλυκόζη, (Β) Τριγλυκερίδια, (Γ) Ολική χοληστερόλη, (Δ) HDL, (Ε) LDL μετά την κατανάλωση πρωινού.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της παρούσας παρέμβασης ήταν η μελέτη της επίδρασης της άσκησης με αντιστάσεις στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία σε άτομα που πάσχουν από μεσογειακή αναιμία και εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη.

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά μεταξύ των δύο συνθηκών. Αυτό που παρατηρήθηκε είναι ότι μόνο ένας ασθενής εμφανίζει παθολογική τιμή Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) (Πίνακας 3), ενώ οι υπόλοιποι συμμετέχοντες βρίσκονται στα φυσιολογικά επίπεδα. Σύμφωνα με παλαιότερες μελέτες, τα άτομα αυτά εμφανίζουν BMI εντός φυσιολογικών ορίων και συνήθως παθολογικές τιμές συσχετίζονται με το φύλο και την ηλικία (Vlychou M., 2016).

Αναφορικά με τις τιμές της γλυκόζης μεταξύ των δυο συνθηκών δεν διαπιστώθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά, σε καμία χρονική στιγμή. Αναδείχτηκε η σημαντική αύξηση της γλυκόζης 45' μετά την κατανάλωση του γεύματος και στις δύο συνθήκες, κάτι που ήταν αναμενόμενο. Ακόμη, διαπιστώθηκε η πτώση των τιμών γλυκόζης 2 ώρες μετά τις παρεμβάσεις στα αρχικά επίπεδα. Ωστόσο, το ύψος της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας δεν φάνηκε να επηρεάστηκε από την παρέμβασή μας. Αυτό μπορεί να αποδοθεί αφενός στο μικρό δείγμα που ήταν διαθέσιμο, καθώς οι πάσχοντες της μεσογειακής αναιμίας είναι μια αρκετά ιδιαίτερη ομάδα ατόμων που μπορούν να εμφανίσουν συννοσηρότητες απαγορευτικές για πειραματικά πρωτόκολλα άσκησης, γεγονός που έκανε δύσκολη την εύρεση δείγματος που να πληροί τα κριτήρια ασφαλούς συμμετοχής σε άσκηση. Αφετέρου, η οξεία αυτή συνεδρία ίσως να μην ήταν αρκετή να επιφέρει ουσιαστικά αποτελέσματα. Πιθανότατα, η εφαρμογή της συγκεκριμένης παρέμβασης να αποφέρει καρπούς σε μακροχρόνιο επίπεδο.

Όσον αφορά στο λιπιδαιμικό προφίλ των ατόμων, επίσης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο συνθηκών. Τόσο τα τριγλυκερίδια και η ολική

χοληστερόλη, όσο και η HDL και LDL κυμάνθηκαν σε παρόμοια επίπεδα είτε με, είτε χωρίς το πρωτόκολλο άσκησης. Αυτό επιβεβαιώνεται και από την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία, καθώς τα χαμηλά επίπεδα λιποπρωτεϊνών στους θαλασσαιμικούς ασθενείς πιθανολογείται πως οφείλονται αφενός, στην ενδιάμεση β μεσογειακή αναιμία, στην αυξημένη ερυθροποίηση, λόγω της αναιμίας, και στην σημαντικά αυξημένη κατανάλωση της χοληστερόλης σε αυτήν, αφετέρου, στη μείζονα μεσογειακή αναιμία, στην υπερφόρτωση του ήπατος με σίδηρο και την επακόλουθη μειωμένη παραγωγή τους (Haghpanah S., 2010). Επιπλέον, σύμφωνα με τους Ashar S. et al., ο πιθανός μηχανισμός της δυσλιπιδαιμίας στα άτομα αυτά περιλαμβάνει αυξημένη διάλυση του πλάσματος, εξαιτίας της αναιμίας, επιταχυνόμενη ερυθροποίηση οδηγώντας σε αυξημένη πρόσληψη της χοληστερόλης από τα μακροφάγα και τα ιστιοκύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, βλάβη του ήπατος από την υπερσιδήρωση, ενεργοποίηση των μακροφάγων με έκκριση κυτοκινών και ορμονικές διαταραχές. Ο βασικός μηχανισμός της δυσλιπιδαιμίας είναι το οξειδωτικό στρες και η υπερσιδήρωση (Ashar S., 2015).

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Συνοψίζοντας, η μεταγευματική υπεργλυκαιμία αποτελεί πρόκληση στην προσπάθεια γλυκαιμικού ελέγχου των άτομα που εμφανίζουν σακχαρώδη διαβήτη. Η μέτριας έντασης άσκηση με αντιστάσεις έχει αποδειχθεί πως συμβάλλει στον περιορισμό της κορύφωση της γλυκόζης 2 ώρες μετά το γεύμα. Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη, που συμμετείχαν πάσχοντες μεσογειακής αναιμίας, δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο συνθηκών. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στο μικρό δείγμα της μελέτης, εξαιτίας των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών των ατόμων αυτών και των πολυάριθμων επιπλοκών της νόσου που περιορίζει την συμμετοχή τους σε πρωτόκολλα άσκησης. Επιπλέον, μία ακόμη πιθανή εξήγηση μπορεί να είναι η βραχυπρόθεσμη διάρκεια της παρέμβασης. Απαιτούνται, λοιπόν, μελλοντικές μελέτες με μεγαλύτερης διάρκειας πρωτόκολλα άσκησης, με μεγαλύτερο όγκο προπόνησης, μεγαλύτερο δείγμα, ώστε να διαπιστωθούν οι επιπτώσεις της άσκησης σε αυτή την κλινική ομάδα. Τέλος, η σύγκριση της επίδρασης της άσκησης σε διαβητικά άτομα, σε σχέση με θαλασσαιμικούς ασθενείς που εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, θα ήταν μια πολλά υποσχόμενη έρευνα.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Armstrong M., S. R. (2015). Exercise as Medicine: Key Concepts in Discussing Physical Activity with Patients who have Type 2 Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes*, 39, 129-133.
- Ashar S., S. S., Irfan SM., Sheeraz A. (2015). Serum fasting lipid profile in children and adolescents with b-thalassaemia major in southern Pakistan. *Malaysian J Pathol*, 37(3), 233-238.
- Bajwa H., B. H. (2019). *Thalassemia. StatPearls Publishing.*
- Bain B. (1990). ΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ (Κ. Μεγαλακάκη επιμέλεια για την Ελληνική έκδοση. Αθήνα: Εκδόσεις Ζήτα. (Δημοσίευση πρωτότυπου 1989)
- Barrett E., L. Z., Khamaisi M., King G., Klein R., Klein B., Hughes T., Craft S., Freedman B., Bowden D., Vinik A., Casellini C. (2017). Diabetic Microvascular Disease: An Endocrine Society Scientific Statement. *THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM*, 102(12), 4343-4410.
- Bhupathiraju S., H. F. (2016). Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. *Circulation Research*, 118(11).
- Bissinger A. (2017). Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That? *Journal of Diabetes Research*, 2017, 1-9.
- Bliss M. (1982). *Tropical Medicine & International Health*
- Camaschella C., C. MD. (1995). Thalassemia intermedia. *Haematologica*, 80, 58-68
- Cao A., G. R. (2010). Beta-thalassemia. *Genetics in Medicine*, 12, 61-76.
- Cappellini MD, M. I. (2017). New therapeutic targets in transfusion-dependent and -independent thalassemia. *ASH*, 1, 278-283.

- Carlsson A., F. G., Ivarsson S., Larsson H., Lernmark A., Ludvigsson J., Marcus C., Persson M., Samuelsson U. (2018). Better Diabetes Diagnoses in Sweden.
- Cattadori G., S. C., Picozzi A., Padeletti L., Anza C. (2018). Exercise and heart failure: an update. *ESC Heart Failure*, 5(2), 222-232.
- Creager M., L. T., Cosentino F., Bechman J. (2003). Diabetes and Vascular Disease Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part I. *Circulation*, 108, 1527-1532.
- Dempsey P., L. R., Winkler E., Owen N., Kingwell B., Dunstan D. (2017). Prolonged uninterrupted sitting elevates postprandial hyperglycaemia proportional to degree of insulin resistance. *WILEY*, 20, 1526-1530.
- Duzel E., P. H., Sendtner M. (2016). Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *BRAIN*, 139, 662-673.
- Elkington T., C. S., Nelson A., Levinger I. (2017). Psychological Responses to Acute Aerobic, Resistance, or Combined Exercise in Healthy and Overweight Individuals: A Systematic Review. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, 11.
- Erickson K., V. M., Prakash R., Basak C., Szabo A., Chaddock L., Kim J., Heo S., Alves H., White S., Wojcicki T., Mailey E., Vieira V., Martin S., Pence B., Woods J., McAuley E., Kramer A. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *PNAS*, 108(7), 3017-3022.
- Farashi S., H. CL. (2018). Molecular basis of α -thalassemia. *Blood Cells, Molecules and Diseases*, 70, 43-53
- Farmakis D., T. F., Lekakis J., Parissis J. (2017). Heart failure in haemoglobinopathies: pathophysiology, clinical phenotypes, and management. *European Journal of Heart Failure*, 19(4), 479-489.

- Finianos A., M. CF., Taher A. (2018). Hepatocellular Carcinoma in β -Thalassemia Patients: Review of the Literature with Molecular Insight into Liver Carcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(12).
- Fletcher E., S. J., McNaughton S., Orellana L., Wadley G., Bruce C., Dempsey P., Lacy K., Dunstan D. (2018). Effects of breaking up sitting on adolescents' postprandial glucose after consuming meals varying in energy: a cross-over randomised trial. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 21, 280-285.
- Forbes J., C. M. (2013). Mechanisms of diabetic complications. *American Physiological Society*, 93, 137-188.
- Friedewald W.T., L. R. I., Fredrickson D.S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 18(6), 499-502.
- Galanello R., O. R. (2010). Beta-thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11(5).
- Goldenberg R. (2017). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*, 37.
- Gurudut P., R. A. (2017). Immediate effect of passive static stretching versus resistance exercises on postprandial blood sugar levels in type 2 diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 13(5), 581-587.
- Haghpanah S., D. M., Samadi B., Ashrafi A., Karimi M. (2010). Serum lipid profiles in patients with beta-thalassemia major and intermedia in southern Iran. *Journal of Research in Medical Sciences*, 15(3), 150-154.
- Harlan D., H. I. (2017). The upside down world of diabetes care medical economics and what we might do to improve it. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 24(2), 112-118.
- Hartnett E., B. W., Le Y. (2017). Diabetic retinopathy, an overview. *ELSEVIER*, 139, 1-6.

- Heden T., L. Y., Kanaley J. (2018). A comparison of adipose tissue interstitial glucose and venous blood glucose during postprandial exercise in patients with type 2 diabetes. *Journal of Applied Physiology*, 24, 1054-1061
- Kao KT., S. MA. (2016). Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Australian Family Physician*, 45(6), 401-406.
- Kattamis C. (2011). Evolution and Effectiveness of the Greek National Treatment Program for Thalassemia. *Haema*, 2(3).
- Kautzky-Willer A., H. J., Pacini G. (2016). Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine reviews*, 37(3), 278-316.
- Kenfield S., S. M., Giovannucci E., Chan J., More S. (2011). Physical Activity and Survival After Prostate Cancer Diagnosis in the Health Professionals Follow-Up Study. *Journal of Clinical Oncology*, 29(6), 726-732.
- KIRWAN J., S. J., NIEUWOUDT S. (2017). The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Author manuscript*, 87.
- Kruk J. (2007). Physical activity in the prevention of the most frequent chronic diseases: an analysis of the recent evidence. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 8(3), 325-338.
- Liang Y., B. R., Jiang Y., Su H., Pan H., Xia N., Chatterjee R., Lai Y. (2017). Prevalence of diabetes mellitus in Chinese children with thalassemia major. *Tropical Medicine & International Health*, 22(6), 716-724.
- Loukopoulos D. (2011). Haemoglobinopathies in Greece: prevention programme over the past 35 years. *Indian Journal of Medical Research*, 134(4), 572-576.

- Macleod S., T. T., Chahal B., Boule N. (2013). Exercise lowers postprandial glucose but not fasting glucose in type 2 diabetes: a meta-analysis of studies using continuous glucose monitoring. *DIABETES/METABOLISM RESEARCH AND REVIEWS*, 29, 593-603.
- Manna P., J. S. (2015). Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 13(10), 423-444.
- McKenzie S. (1996). Textbook of Hematology. Williams & Wilkins,
- Mendrick D., D. A., Topor L., Dietert R., Will Y., Merrill M., Bouret S., Varma V., Hastingw K., Schug T., Hart S., Burleson F. (2018). Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic. *Society of Toxicology*, 162(1), 36-42.
- Merry T., M. G. (2009). Skeletal muscle glucose uptake during exercise: a focus on reactive oxygen species and nitric oxide signalling. *IUBMB Life*, 61(5), 479-484.
- Monaghan M., H. V., Wiebe D. (2016). Type 1 Diabetes in Young Adulthood. *Current Diabetes Reviews*, 11(4), 239-250.
- Munchie J., C. J. (2009). Alpha and beta thalassema. *AMERICAN FAMILY PHYSICIAN*, 80(4), 339-344
- Nathan DG. (2016). Thalassaemia: a look to the future. *The New York Academy of Science*, 1368(1), 11-15.
- Needs T., L. D. (2019). Beta Thalassaemia. StatPearls.
- OkonKwo UA., D. LA. (2017). Diabetes and Wound Angiogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(7).
- Pallister C., (1994). Blood Physiology and Pathophysiology. Butterworth-Heinemann.
- Papatheodorou K., P. N., Banach M., Papazoglou D., Edmonds M. (2016). Complications of Diabetes 2016. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 1-3.

- Pedersen B., S. B. (2015). Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *SCANDINAVIAN JOURNAL OF MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS*, 25(3), 1-72.
- Penell DJ., U. J., Arai AE., Bozkurt B., Cohen AR., Galanello R., Hoffman TM, Kiernan MS., Lerakis S., Piga A., Porter JB., Walker JM., Wood J. (2010). Cardiovascular function and treatment in β -thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*, 128(3), 281-308
- Petrakos G., A. P., Tsoni M. (2016). Pregnancy in women with thalassemia: challenges and solutions. *International Journal of Women's Health*, 8, 441-451.
- Piga A. (2017). Impact of bone disease and pain in thalassemia. *ASH Education Book*, 2017(1), 272-277.
- Poulsen J. (1982). Features of the history of Diabetology. Munksgaard.
- Rachmilewitz E.A., G. P. J. (2011). How I treat thalassemia. *blood*, 118(13), 3479-3488.
- Reusch J., M. J. (2017). Management of Type 2 Diabetes in 2017: Getting to Goal. *JAMA*, 317(10), 1015-1016.
- Ringseis R. Eder K., M. F., Kruger K. (2015). Metabolic signals and innate activation n obesity and exercise. *Exercise and Innate Immune Activation*, 21, 58-68.
- Shambrook P., K. M., Taylor N., Gordon B. (2018). Accumulated or continuous exercise for glycaemic regulation and control: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, 4.
- Siddiqui S., S. DP., Kyle RA. (2017). Thalassemia and Thomas Benton Cooley. *MAYO CLINIC PROCEEDINGS*, 92(11), 161-162
- Simcox JA., M. D. (2013). Iron and diabetes risk. *Cell Metabolism*, 17(3), 329-341.

- Sleiman J., T. A., Bou-Fakhredin R., Saliba AN., Cappellini MD., Taher AT. (2018). Non-Transfusion-Dependent Thalassemia: An Update on Complications and Management. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1).
- Soulis K. (2010). Θεραπευτικές παρεμβάσεις με οδηγό την παθοφυσιολογία του διαβήτη σε ασθενείς που δεν ρυθμίζονται με μετφορμίνη.
- Sullivan M., H. M., Cobb F. (1988). Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation*, 78(3), 506-515.
- Tabak AG., H. C., Rathmann W., Brunner EJ., Kivimaki M.(2012). Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*, 379(9833), 2279-2290
- Thomas S., K. J. (2015). Diabetic nephropathy. *ELSEVIER*, 43(1), 20-25.
- Tian J., L. Y., Chen K., Lyu S. (2017). Cellular and Molecular Mechanisms of Diabetic Atherosclerosis: Herbal Medicines as a Potential Therapeutic Approach. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 1-16.
- Tuso P. (2015). Strategies to Increase Physical Activity. *The Permanente Journal*, 19(4), 84-88.
- Vlychou M., A. E., Thriskos P. (2016). Body Composition in Adult Patients with Thalassemia Major. *International Journal of Endocrinology*, 2016.
- Volmer-Thole M., L. R. (2016). Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(6), 1-11.
- Voskaridou E., K. A., Fragodimitri C., Kourakli A., Chalkia P., Diamantidis M., Vlachaki E., Drosou M., Lafioniatis S., Maragkos K., Petropoulou F., Eftihiadis E., Economou M., Klironomos E., Koutsouka F., Nestora K., Tzoumani I., Papageorgiou O. (2019). National registry of hemoglobinopathies in Greece: updated demographics, current trends in affected births, and causes of mortality. *Annals of Hematology*, 98, 55-66

- Wang C., H. C., Hiatt W., Goldfine A. (2016). Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Circulation*, 133(24), 2459-2502.
- Wolin K., Y. Y., Colditz G., Lee I-M. (2009). Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *BJC*, 100, 611-616.
- Wrobel M., M. B., Kajdaniuk D., Rokicka D., Szymborska-Kajaneck A., Strojek K. (2017). Metformin — a new old drug. *ENDOKRYNOLOGIA POLSKA*, 68(4), 482-496.
- Wu S. (2015). Staging of type 2 diabetes mellitus. *Genetics and Molecular Research*, 14(1), 2118-2121.
- Xiao Y., Z. L., Zou X., Wang J., Zhong J., Zhong T. (2019). Extracellular vesicles in type 2 diabetes mellitus: key roles in pathogenesis, complications, and therapy. *Journal of Extracellular Vesicles*, 8.
- Zand A., I. K., Patham B. (2018). Prediabetes: Why Should We Care? *Methodist Debaquey Cardiovascular Journal*, 14(4), 289-297.
- Zanuso S., J. A., Pugliese G., Corigliano G., Baiducci S. . (2010). Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. *Acta Diabetologica*, 47(1), 15-22.
- Zheng L., Y. H., Rengna Y., Zhang D., Huiqin L., Fengfei L., Xiaofei S., Jianhua M. (2018). Twenty Minute Moderate-Intensity Post-Dinner Exercise Reduces the Postprandial Glucose Response in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *MEDICAL SCIENCE MONITOR*, 24, 7170-7177.
- <https://el.wikipedia.org/wiki/Αίμα>