

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΕΝΟΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΑΣΚΗΣΗΣ
ΠΑΡΑΛΛΗΛΑ ΜΕ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΖΥΜΙΚΗΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΡΟΜΠΕ**

του

Φίλιππου – Οδυσσέα Δημόπουλου

Μεταπτυχιακή Διατριβή που υποβάλλεται στο καθηγητικό σώμα για τη μερική εκπλήρωση των υποχρεώσεων απόκτησης του μεταπτυχιακού τίτλου του Διατμηματικού Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Άσκηση και Ποιότητα Ζωής» των Τμημάτων Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Δημοκρίτειου Παν/μίου Θράκης και του Παν/μίου Θεσσαλίας στην κατεύθυνση «Πρόληψη-Παρέμβαση-Αποκατάσταση»

Κομοτηνή:

2013

Εγκεκριμένο από το Καθηγητικό σώμα:

1^{ος} Επιβλέπων: Φατούρος Ιωάννης, Αναπ. Καθηγητής

2^{ος} Επιβλέπων: Τζιαμούρτας Αθανάσιος, Επικ.

Καθηγητής

3^{ος} Επιβλέπων: Τερζής Γεράσιμος, Επικ. Καθηγητής

13383/1

© 2013

Φίλιππος - Οδυσσέας Δημόπουλος

ALL RIGHTS RESERVED

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Φίλιππου - Οδυσσέα Δημόπουλου: Η επίδραση ενός προγράμματος άσκησης, παράλληλα με θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, σε ασθενείς με νόσο Pompe (Με την επίβλεψη του κ. Ιωάννη Φατούρου, Αναπλ. Καθηγητή)

Η ασθένεια Pompe είναι μια σπάνια αυτοσωμική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από την έλλειψη της όξινης α-γλυκοσιδάσης, που έχει σαν αποτέλεσμα τη συσσώρευση γλυκογόνου στα λισοσωμάτια. Η όψιμη μορφή της ασθένειας χαρακτηρίζεται από προοδευτική δυσλειτουργία των σκελετικών και αναπνευστικών μυών. Σε συνδυασμό με την πρόσφατα προταθείσα θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, έχουν προταθεί θεραπείες όπως η δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνες και η άσκηση, παρόλο που λίγα είναι γνωστά για την αποτελεσματικότητα στη φυσική κατάσταση των ασθενών. Ο σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνήσει την επίδραση της άσκησης στη μυϊκή δύναμη και τη σύσταση του σώματος σε πέντε (5) ασθενείς με Pompe όψιμης έναρξης, οι οποίοι συμμετείχαν σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης. Όλοι οι ασθενείς ακολούθησαν ένα πρόγραμμα 20 εβδομάδων αεροβικής άσκησης και ασκήσεων με αντιστάσεις, υπό την επίβλεψη ειδικού. Πριν και μετά την προπονητική περίοδο η σύσταση του σώματος μετρήθηκε με τη μέθοδο απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων X ενώ η ισομετρική μυϊκή δύναμη μετρήθηκε με ένα ειδικό δυναμόμετρο. Η λειτουργική ικανότητα μετρήθηκε με τη δοκιμασία 6 λεπτών περπάτημα. Μετά την προπονητική περίοδο παρατηρήθηκε μία στατιστικώς σημαντική αύξηση στη μυϊκή δύναμη (15–50% στα διάφορα μέρη του σώματος, $p < 0.05$) και στην απόσταση που περπάτησαν στα 6 λεπτά (203.8 ± 177 m πριν vs. 248.2 ± 184 m μετά, $p < 0.01$), ενώ η συνολική μάζα σώματος και η μάζα των κάτω άκρων δεν άλλαξε σημαντικά. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η άσκηση έχει ένα θετικό αποτέλεσμα στη μυϊκή δύναμη και τη λειτουργική ικανότητα σε ασθενείς με Pompe όψιμης έναρξης που λαμβάνουν θεραπεία ενζυμικής αποκατάστασης.

Λέξεις – Κλειδιά: όξινη α-γλυκοσιδάση, άσκηση, μυϊκή δύναμη, σύσταση του σώματος, DXA

ABSTRACT

Filippos - Odysseas Dimopoulos: Effects of aerobic and resistance training on late-onset Pompe disease patients receiving enzyme replacement therapy
(Under the supervision of Ioannis Fatouros, Associate Professor)

Pompe disease is a rare autosomal recessive disorder characterized by the deficiency of acid α -glycosidase resulting in lysosomal accumulation of glycogen. The late-onset disease form is characterized by progressive skeletal and respiratory muscle dysfunction. In addition to the recently introduced enzyme replacement therapy (ERT), treatments such as protein-enriched diet and exercise training have been proposed, although little is known about their effectiveness on the physical condition of such patients. The aim of the present study was to investigate the effect of exercise training on muscular strength and body composition in five patients with late-onset Pompe disease receiving ERT. All subjects followed a 20 week lasting program of supervised aerobic and progressive resistance exercise training. Before and after the training period, body composition was determined with dual X-ray absorptiometry and isometric muscular strength was measured with a specialized load transducer. Functional capacity was assessed using the 6-min shuttle walk test. A significant increase in muscular strength (15–50% at various body parts, $p < 0.05$) and 6-minute walking distance (203.8 ± 177 m before vs. 248.2 ± 184 m after, $p < 0.01$) was observed after training, whereas total and lower extremities lean body mass did not change significantly. These results suggest that exercise training has a positive effect on muscular strength and functional capacity in patients on ERT with late-onset Pompe disease.

Key - Words: acid α -glycosidase, muscular strength, exercise training, body composition, DXA

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ασθένεια Pompe, μια σπάνια αυτοσωμική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από την έλλειψη της όξινης α-γλυκοσιδάσης και συσσώρευση γλυκογόνου στα λισοσωμάτια, στην όψιμη μορφή της χαρακτηρίζεται από προοδευτική δυσλειτουργία των σκελετικών και αναπνευστικών μυών. Σε συνδυασμό με την θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, έχουν προταθεί θεραπείες όπως η δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνες και η άσκηση. Ο σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνήσει την επίδραση της άσκησης στη μυϊκή δύναμη και τη σύσταση του σώματος σε ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης με σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των εν λόγω ασθενών, με οφέλη κοινωνικά, επαγγελματικά και ψυχολογικά, στους ίδιους αλλά και στο περιβάλλον τους.

Για την καθοδήγηση της παρούσας διατριβής και την ηθική και πρακτική υποστήριξη που μου προσέφερε σε όλη την περίοδο που χρειάστηκε για την ολοκλήρωση του μεταπτυχιακού μου αλλά και της διατριβής, θέλω να ευχαριστήσω τον κύριο Ιωάννη Φατούρο, Αναπληρωτή Καθηγητή του Τ.Ε.Φ.Α.Α. του Δ.Π.Θ. .

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την κυρία Παναγιώτα Μαντά, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, που με δέχθηκε στο Εργαστήριό της με αγάπη και κατανόηση και για τη βοήθεια που μου προσέφερε κατά τη διάρκεια του πειραματικού μέρους της διατριβής.

Ακόμα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Γεράσιμο Τερζή, Επίκουρο Καθηγητή του Τ.Ε.Φ.Α.Α. του ΕΚΠΑ, για την βοήθεια που μου παρείχε σε όλη την διάρκεια του πειραματικού μέρους αλλά και της θεωρητικής ενημέρωσής μου, καθώς και για την επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

Τέλος, ευχαριστώ τον Ιατρό κύριο Γεώργιο Παπαδόπουλο για την συνεργασία μας στο πειραματικό μέρος για την χορήγηση του φαρμάκου και την συμβολή του στην συγγραφή της δημοσίευσης στο διεθνές επιστημονικό περιοδικό, τους κυρίους Γ. Παπαδημητρίου, Κ. Σπέντζο και Σ. Κάβουρα για την πολύτιμη συμβολή τους, όλους τους ασθενείς για την άπογη συνεργασία τους, τον αδελφό μου Δρ. Αλέξανδρο Δημόπουλο (Ηλεκτρολόγο Μηχανικό & Μηχανικό Υπολογιστών) που χωρίς τις γνώσεις του δεν θα είχε το πόνημα αυτό την παρούσα μορφή και τον δάσκαλό μου Σπύρο Αθανασόπουλο, Καθηγητή του Τ.Ε.Φ.Α.Α. του ΕΚΠΑ, που σε όλα τα χρόνια της προπτυχιακής και μεταπτυχιακής μου εκπαίδευσης με ενέπνευσε και ήταν πάντα δίπλα μου σε κάθε δύσκολη στιγμή μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	ii
ABSTRACT	iii
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	iv
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	v
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	vii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	viii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΩΝ.....	x
I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
Σκοπός της έρευνας	3
Σημασία της έρευνας	3
Διατύπωση των υποθέσεων της έρευνας.....	3
Περιορισμοί και οριοθετήσεις της έρευνας.....	4
Ορισμοί.....	4
II. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ	6
Γλυκογονιάσεις.....	6
Γλυκογονίαση τύπου I.....	8
Γλυκογονίαση τύπου III	9
Γλυκογονίαση τύπου II.....	10
Γλυκογονίαση τύπου IV	11
Άσκηση και μυϊκή ενδυνάμωση	12
Νευρομυϊκές προσαρμογές ως αποτέλεσμα της άσκησης με αντιστάσεις.....	12
Νευρικές προσαρμογές.....	12
Μυϊκές προσαρμογές	14
Βιοσύνθεση των πρωτεϊνών	15
Αλλαγές στη σύσταση του σώματος	17
III. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	18
Ασθενείς	18
Πρωτόκολλο άσκησης.....	19
Διαιτητική παρέμβαση.....	21

Μυϊκή δύναμη	21
Λειτουργική ικανότητα.....	23
Μέτρηση σύστασης σώματος.....	23
Στατιστική επεξεργασία	23
IV. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	24
Μυϊκή δύναμη	24
Σύσταση σώματος.....	26
Συσχετίσεις.....	26
Δραστικότητα της όξινης α-γλυκοσιδάσης	26
Μυϊκή δύναμη	27
V. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	29
Μυϊκή δύναμη - Λειτουργική ικανότητα.....	29
Μυϊκές προσαρμογές.....	30
Συσχετίσεις.....	31
Σωματικό λίπος.....	32
Περιορισμοί της ερευνητικής εργασίας.....	33
VI. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	34
VII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	35

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.	Τύποι των γλυκογονιάσεων	7
Πίνακας 2.	Χαρακτηριστικά των ασθενών στην έναρξη της μελέτης	19
Πίνακας 3.	Οι μεταβλητές του προγράμματος άσκησης.....	22
Πίνακας 4.	Μυϊκή δύναμη πριν και μετά από πρόγραμμα μυϊκής ενδυνάμωσης και αερόβιας άσκησης 20 εβδομάδων σε 5 ασθενείς με Pompe όψιμης έναρξης που λάμβαναν θεραπεία ενζυμικής αποκατάστασης (Myozyme), κάθε 14 μέρες κατά την προπονητική περίοδο. Οι λεπτομέρειες που αφορούν το πρωτόκολλο άσκησης περιγράφονται στη Μεθοδολογία	25
Πίνακας 5.	Μεταβολές στη σύσταση σώματος πριν και μετά από προπονητικό πρόγραμμα μυϊκής ενδυνάμωσης και αερόβιας άσκησης διάρκειας 20 εβδομάδων σε ασθενείς με Pompe όψιμης έναρξης που λάμβαναν θεραπεία ενζυμικής αποκατάστασης (Myozyme) κάθε 14 μέρες κατά την προπονητική περίοδο.....	26

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1.	Δομή γλυκογόνου. Αποτελείται από μόρια γλυκόζης συνδεδεμένα με α(1-4) γλυκοζιτικούς δεσμούς και διακλαδώσεις κάθε 8 ή 12 μόρια γλυκόζης με α(1-6) γλυκοζιτικούς δεσμούς. Το εναρκτήριο μόριο πάνω στο οποίο είναι συνδεδεμένο το πρώτο μόριο γλυκόζης του γλυκογόνου με το υδροξύλιο μιας τυροσίνης, είναι μια πολυπεπτιδική αλυσίδα, η γλυκογονίνη 6	6
Σχήμα 2.	Ο ρόλος της φωσφατάσης της 6-φωσφο-γλυκόζης στην βιοσύνθεση και αποικοδόμηση του γλυκογόνου και στην αποικοδόμηση και βιοσύνθεσης της γλυκόζης..... 9	9
Σχήμα 3.	Ο ρόλος της τρανσ-γλυκοζυλάσης. Όταν μείνουν 4 μόρια γλυκόζης στην αλυσίδα, σταματά η φωσφορυλάση να αποσπά ακραία μόρια γλυκόζης. Τότε η τρανσγλυκοζυλάση (glycogen debranching enzyme) μεταφέρει τα 3 από τα 4 μόρια γλυκόζης στο τέλος μίας άλλης αλυσίδας του γλυκογόνου, για να συνεχίσει η φωσφορυλάση να αποσπά φωσφορολυτικά ακραία μόρια γλυκόζης. Το ένα μόριο γλυκόζης, από τα τέσσερα, που έχει απομείνει στην αλυσίδα του γλυκογόνου και έχει α(1-6) γλυκοζιτικό δεσμό, υδρολύεται από μία α(1-6) γλυκοσιδάση..... 10	10
Σχήμα 4.	Rompe, παθολογοανατόμος από το Άμστερνταμ (1901-1945), που πρώτος περιέγραψε τη νόσο..... 10	10
Σχήμα 5.	Η αποικοδόμηση των λιπαρών οξέων (β-οξείδωση) αποτελεί μια κυκλική πορεία, όπου σε κάθε κύκλο αποσπώνται 2 μόρια άνθρακα με μορφή ακετυλο-συνενζύμου Α (ακετυλο-CoA) και απελευθερώνεται ενέργεια με μορφή αναγωγικής δύναμης, δηλαδή NADH και FADH ₂ 11	11
Σχήμα 6.	Σκελετικοί μύες και διαδικασία της ενεργοποίησης των μυών..... 12	12
Σχήμα 7.	Δομή σαρκομεριδίου. Σχηματικά και σε μικροσκόπιο φωτός..... 15	15
Σχήμα 8.	Όπως είναι γνωστό, η ρύθμιση μιας μεταβολικής πορείας γίνεται για λόγους οικονομίας συνήθως στα αρχικά στάδια της όλης πορείας. Η ρύθμιση επομένως της βιοσύνθεσης των πρωτεϊνών στο επίπεδο της μεταγραφής αποτελεί βασικό σημείο ελέγχου, δεδομένου ότι η διαδικασία τόσο της βιοσύνθεσης RNA όσο και πρωτεϊνών είναι δαπανηρή για το κύτταρο..... 16	16

- Σχήμα 9.** Εξατομικευμένες αλλαγές στη μυϊκή δύναμη έκτασης ισχίου σε 5 ασθενείς με Rompe όψιμης έναρξης που έχουν λάβει θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης (Myozyme) πριν και μετά από άσκηση 20 εβδομάδων..... 24
- Σχήμα 10.** Εξατομικευμένη απόδοση στη δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών σε 5 ασθενείς με Rompe όψιμης έναρξης που έλαβαν θεραπεία ενζυμικής αποκατάστασης (Myozyme), πριν και μετά από προπονητική περίοδο 20 εβδομάδων..... 25
- Σχήμα 11.** Συσχέτιση μεταξύ της δραστηκότητας της όξινης α-γλυκοσιδάσης και της άλιπης μάζας κάτω άκρων σε 5 ασθενείς με Rompe όψιμης έναρξης που λάμβαναν θεραπεία ενζυμικής αποκατάστασης (Myozyme) στην αρχή της προπονητικής περιόδου 20 εβδομάδων..... 27
- Σχήμα 12.** Συσχέτιση μεταξύ μυϊκής δύναμης στην έκταση ισχίου και της δοκιμασίας βαδίσματος 6 λεπτών πριν (α) και μετά (β) από προπονητικό πρόγραμμα 20 εβδομάδων σε 5 ασθενείς με Rompe όψιμης έναρξης που λάμβαναν θεραπεία ενζυμικής αποκατάστασης (Myozyme)..... 28

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΩΝ

BMD	Bone Mineral Density, Οστική πυκνότητα
c.2066-2070dup	Μετάλλαξη της νόσου του Pompe
DOMS	Delayed Onset Muscle Soreness, Καθυστερημένη μυϊκή σκληρότητα
DXA	Dual X-ray Absorbtiometry, Μέθοδος απορροφησιμετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων X
ERT	Enzyme Replacement Therapy, Θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης
GAA	Acid α -Glucosidase, Όξινη α -γλυκοσιδάση
925GNA (GlyC309Arg)	Μετάλλαξη της νόσου του Pompe
GSD II	Γλυκογονίαση τύπου II
IVS1-13 TNG	Μετάλλαξη της νόσου του Pompe,
LBM	Lean Body Mass, Άλιπη μάζα σώματος
6MWT	6-Min shuttle Walk Test, 6-λεπτη δοκιμασία περπατήματος
17 q25.2-q25.3	Γονίδιο του χρωμοσώματος 17

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΕΝΟΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΑΣΚΗΣΗΣ
ΠΑΡΑΛΛΗΛΑ ΜΕ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΖΥΜΙΚΗΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΡΟΜΠΕ**

Η νόσος Pompe ή γλυκογονίαση τύπου II (GSD II) ή ανεπάρκεια α-γλυκοσιδάσης ή ανεπάρκεια όξινης μαλτάσης, είναι κληρονομικά μεταβιβαζόμενη διαταραχή του μεταβολισμού του γλυκογόνου. Οφείλεται στην έλλειψη ή ανεπάρκεια της όξινης α-γλυκοσιδάσης, ενός λυσοσωματιακού ενζύμου που σε όξινο pH καταλύει την υδρόλυση των α(1-4) και α(1-6) γλυκοσιδικών δεσμών του γλυκογόνου. Η διαταραχή αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την συσσώρευση γλυκογόνου στους ιστούς των πασχόντων (Hagemans, 2006).

Ανάλογα με την ηλικία έναρξης, την έκταση προσβολής ιστών ή οργάνων και την πορεία της νόσου διακρίνονται οι ακόλουθες κλινικές μορφές :

α) Βρεφικός τύπος

1) Κλασική μορφή: Εκδηλώνεται εντός των πρώτων μηνών της ζωής με καρδιομεγαλία, υποτονία, μυϊκή αδυναμία, μακρογλωσσία και ηπατομεγαλία. Η πορεία είναι ταχέως προοδευτική και ο θάνατος επέρχεται εντός του πρώτου έτους της ζωής.

2) Μη κλασική μορφή: Εκδηλώνεται εντός των πρώτων 6 μηνών της ζωής με μυϊκή αδυναμία χωρίς καρδιομεγαλία. Οι περισσότεροι ασθενείς επιβιώνουν και μετά το δεύτερο έτος της ζωής.

β) Παιδικός ή νεανικός τύπος

Αρχίζει μετά το 2ο έτος της ζωής με προσβολή των σκελετικών μυών χωρίς, συνήθως, καρδιομεγαλία.

γ) Τύπος ενηλίκων

Έναρξη μεταξύ 2^{ης} και 6^{ης} 10ετίας της ζωής με κεντρομελική αδυναμία ή με αναπνευστική ανεπάρκεια που στο τρίτο των περιπτώσεων αποτελεί την εναρκτήρια συμπτωματολογία (Kishnani et al., 2006).

Στη βρεφική, γενικευμένη μορφή της νόσου, συσσώρευση γλυκογόνου παρατηρείται στους σκελετικούς μύες, το μυοκάρδιο, το ήπαρ, τις λείες μυϊκές ίνες και σε μικρότερο βαθμό σε άλλους ιστούς. Στη μορφή των ενηλίκων η συσσώρευση γλυκογόνου περιορίζεται στους σκελετικούς μύες. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει ευρύ φάσμα φαινότυπων με κοινό χαρακτηριστικό την ποικίλης βαρύτητας μυοπάθεια αλλά με διαφορές που αφορούν την ηλικία έναρξης, την έκταση προσβολής ιστών ή οργάνων, την πορεία και την έκβαση της νόσου.

Στο ένα άκρο του φάσματος βρίσκεται ο κλασικός βρεφικός τύπος της νόσου με υποτονία, καρδιομεγαλία, ηπατομεγαλία που οδηγεί στο θάνατο πριν από το 2^ο έτος της ηλικίας λόγω καρδιοαναπνευστικής ανεπάρκειας και στο άλλο άκρο βραδέως προοδευτικές μυοπάθειες με έναρξη μεταξύ 2^{ης} και 6^{ης} 10ετίας της ζωής. Μεταξύ των δύο άκρων υπάρχουν ομάδες ασθενών ετερογενείς ως προς την ηλικία έναρξης που διακρίνονται ως παιδική και νεανική μορφή ή μυϊκός τύπος της νόσου. Στις μορφές αυτές προεξάρχει η προσβολή των σκελετικών μυών, συνήθως δεν συμμετέχει το μυοκάρδιο ενώ η προσβολή των αναπνευστικών μυών που συχνά κυριαρχεί στην κλινική εικόνα οδηγεί στο θάνατο συνήθως από αναπνευστική ανεπάρκεια (Kishnani et al., 2006).

Η συχνότητα της νόσου ποικίλει μεταξύ διαφόρων εθνικοτήτων από 1/20.000 – 1/300.000. Η κλινική διάγνωση οφείλει να επιβεβαιωθεί με την μέτρηση της δραστηριότητας του ενζύμου σε καλλιέργειες ινοβλαστών ή στο μυ. Υπεύθυνο γονίδιο εντοπίζεται στο τελικό άκρο του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 17 (17 q25.2-q25.3) και μέχρι σήμερα έχουν αναδειχθεί περισσότερες από 150 μεταλλάξεις (Kishnani et al. 2006; Merk, Wibmer, Schumann & Kruger, 2009).

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ασθένειας αυτής γίνεται με διάφορους τρόπους:

- α) *Υποστηρικτική θεραπεία αναπνευστικών και καρδιολογικών προβλημάτων (Bembi, Cerini & Danesino, 2008).*
- β) *Δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνες ή και πλούσια σε αμινοξέα πλαγίας αλόσου (Bembi et al., 2008).*
- γ) *Θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης (Katzin & Amato, 2008; Schoser, Hill & Raben, 2008).* Στόχος της θεραπείας αυτής είναι η διόρθωση της μεταβολικής διαταραχής που σήμερα είναι εφικτή με την χορήγηση α-γλυκοσιδάσης που παρασκευάζεται με σύγχρονες τεχνολογικές μεθόδους. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας υποκατάστασης στη βρεφική μορφή της νόσου έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα .

δ) Άσκηση (Case & Kishnani, 2006; Kishnani et al., 2006). Παρότι δεν υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες για τη διαχείριση της Pompe στον τομέα της άσκησης, ωστόσο υπάρχει μια τάση να χρησιμοποιούνται αερόβιοι τύποι ασκήσεων με υπομέγιστη ένταση. Αυτό φαίνεται να βοηθάει τη μυϊκή λειτουργία, μειώνοντας παράλληλα το ποσό του αποθηκευμένου γλυκογόνου στους μύες.

Από τα παραπάνω βλέπουμε ότι παραμένουν ακόμα ερωτηματικά όσον αφορά στην επίδραση της συντονισμένης θεραπείας η οποία περιλαμβάνει άσκηση, ειδική διαίτα και θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης.

Σκοπός της έρευνας

Σκοπός της έρευνας αυτής ήταν να διερευνηθεί κατά πόσο ο συνδυασμός άσκησης, διαίτας και ενζυμικής υποκατάστασης έχει θετικά αποτελέσματα στην εξέλιξη της νόσου Pompe. Συγκεκριμένα μελετήθηκαν τα αποτελέσματα που θα είχε η παρέμβαση αυτή στη μυϊκή δύναμη των ασθενών, στην αερόβια ικανότητά τους καθώς και στη βάδιση τους.

Σημασία της έρευνας

Η σημασία των αποτελεσμάτων έγκειται στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των εν λόγω ασθενών, καθώς πιθανή βελτίωση της φυσικής κατάστασης των ασθενών, θα επιφέρει ταυτόχρονα πολλά οφέλη. Τα οφέλη αυτά θα είναι κοινωνικά, επαγγελματικά και ψυχολογικά στους ίδιους αλλά και στο περιβάλλον τους, καθώς οι ασθενείς αυτοί λόγω της περιορισμένης κινητικότητάς τους απέχουν από διάφορες εκφάνσεις της κοινωνικής ζωής όπως η εργασία, η ψυχαγωγία κ.α.

Με την περιορισμένη τους αυτή κινητικότητα οι ασθενείς μένουν αποκομμένοι από το κοινωνικό σύνολο με αποτέλεσμα η ψυχολογική τους κατάσταση να είναι κακή. Ακόμα, λόγω της μη εργασίας τα άτομα αυτά συχνά αντιμετωπίζουν οικονομικά προβλήματα.

Εκτός όμως από τους ίδιους τα προβλήματα αυτά βαραίνουν έμμεσα και το άμεσο οικογενειακό τους περιβάλλον το οποίο μπορεί να χρειάζεται να τους στηρίζει οικονομικά, ψυχολογικά ή ακόμα και πρακτικά βοηθώντας τους σε καθημερινές μετακινήσεις.

Διατύπωση των υποθέσεων της έρευνας

Η εφαρμογή ενός προγράμματος άσκησης συνδυασμένο με διαιτητική παρέμβαση υψηλή σε πρόσληψη πρωτεϊνών σε ασθενείς οι οποίοι υπόκεινται σε θεραπεία ενζυμικής

υποκατάστασης θα βελτιώσει τη μυϊκή απόδοση ως απόρροια των ασκήσεων μυϊκής ενδυνάμωσης. Η αερόβια αντοχή θα βελτιωθεί και αυτή με τη σειρά της καθώς οι ασθενείς θα εξασκούνται στο στατικό ποδήλατο. Επίσης, θα βελτιωθεί και η κινητικότητα των ασθενών.

Περιορισμοί και οριοθετήσεις της έρευνας

Ο βασικότερος περιορισμός της έρευνας είναι το γεγονός ότι οι τρεις κύριοι παράγοντες παρέμβασης, δηλαδή η άσκηση, η διατροφή και η ενζυμική υποκατάσταση θα χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα, με αποτέλεσμα τα όποια αποτελέσματα, να μη γνωρίζουμε εάν είναι προϊόν του ενός ή του άλλου παράγοντα λιγότερο ή περισσότερο.

Βέβαια, το γεγονός ότι οι ασθενείς αυτοί υπόκεινται σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης πριν από την έναρξη της μελέτης, βοηθάει στο να υπάρξει κάποιου είδους ομάδα ελέγχου. Η ομάδα ελέγχου θα είναι η ίδια ομάδα ασθενών πριν ενταχθούν στο πρόγραμμα άσκησης και διατροφής. Έτσι, θα υπάρξει σύγκριση στη βελτίωση που προκαλεί η ενζυμική υποκατάσταση μόνη της και σε συνδυασμό με το πρόγραμμα παρέμβασης.

Ένας δεύτερος περιορισμός της έρευνας είναι ο μικρός αριθμός δοκιμαζομένων. Στη συγκεκριμένη βέβαια νόσο, λόγω της σπανιότητάς της, είναι δύσκολο να συγκεντρωθεί μεγάλος αριθμός ασθενών.

Ορισμοί

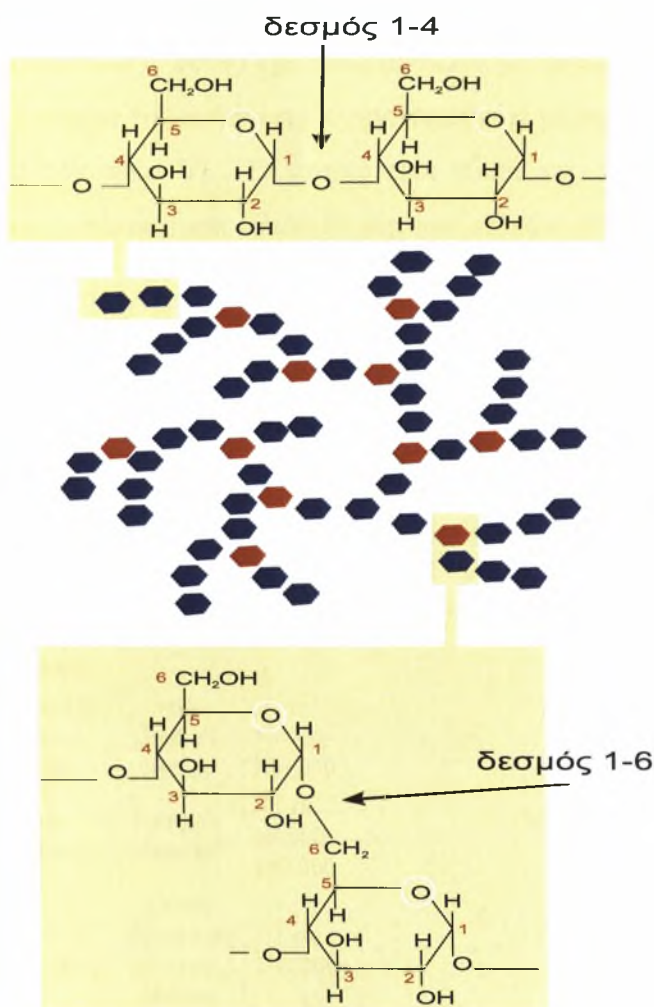
- Θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης (ERT, enzyme replacement therapy): Η θεραπεία κατά την οποία γίνεται έκχυση του ενζύμου α-γλυκοσιδάση στους ασθενείς.
- Κεντρομελική αδυναμία: Η αδυναμία που έχει ένα άτομο να χρησιμοποιήσει σωστά τους μύες περί την λεκάνη.
- Αερόβιοι τύποι ασκήσεων με υπομέγιστη ένταση: Η αερόβιος άσκηση κατά την οποία το άτομο δεν καταβάλλει τη μέγιστη δύναμη που διαθέτει.
- Μυϊκή δύναμη των ασθενών: Η μέγιστη αντίσταση που μπορούν να υπερνικήσουν οι μύες των ασθενών.
- Κινητικότητα των ασθενών: Η ικανότητα της σωστής και αβίαστης κίνησης στο χώρο.
- Μέτρηση σύστασης σώματος: Η ποσοστιαία μέτρηση μυϊκής μάζας, λίπους και οστικής μάζας.

- **Λειτουργική ικανότητα:** Η ικανότητα συνδυασμού της μυϊκής δύναμης και της καρδιοαναπνευστικής αντοχής για την επίτευξη σύνθετων κινήσεων που βοηθούν στην καθημερινότητα.
- **Μέγιστη ισομετρική δύναμη:** Η μέγιστη αντίσταση την οποία ο μυς μπορεί να κρατήσει σταθερή για ένα διάστημα.
- **Όξινη α-γλυκοσιδάση (acid α-glucosidase):** Λυσοσωματιακό ένζυμο που σε όξινο pH καταλύει την υδρόλυση των α(1-4) και α(1-6) γλυκοσιδικών δεσμών του γλυκογόνου.
- **6-λεπτη δοκιμασία περπατήματος (6MWT, 6-min shuttle walk test):** Η δοκιμασία στην οποία υποβάλλονται οι ασθενείς ώστε να μετρηθεί η λειτουργική τους ικανότητα, μετρώντας την απόσταση που διανύουν σε 6 λεπτά περπάτημα.
- **Οστική πυκνότητα (BMD, bone mineral density):** Η ποσότητα των ανόργανων αλάτων ανά μονάδα επιφάνειας του οστού.
- **Μέθοδος απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων X (DXA, dual X-ray absorbtometry):** Μέθοδος υπολογισμού της περιεκτικότητας του οστού σε μεταλλικά στοιχεία, και έμμεσα και της οστικής πυκνότητας, και της ανασύνθεσης και της πυκνότητας κάθε εξεταζόμενης περιοχής ξεχωριστά. Χρησιμοποιεί πηγή ακτίνων X, απομονώνοντας δύο δέσμες από το συνεχές φάσμα ακτινοβολίας με τη βοήθεια ειδικών φίλτρων εξασφαλίζοντας σταθερότητα εκπομπής ακτινοβολίας σε σχέση με το χρόνο.
- **Άλιπη μάζα σώματος (LMB, lean body mass) :** Η ποσοστιαία μέτρηση μυϊκής μάζας.

Π. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Γλυκογονιάσεις

Είναι κληρονομικές διαταραχές του μεταβολισμού του γλυκογόνου (Σχήμα 1) κατά τις οποίες γίνεται αυξημένη εναπόθεση φυσιολογικής ή μη δομής γλυκογόνου εντός του



Σχήμα 1: Δομή γλυκογόνου. Αποτελείται από μόρια γλυκόζης συνδεδεμένα με $\alpha(1-4)$ γλυκοζιτικούς δεσμούς και διακλαδώσεις κάθε 8 ή 12 μόρια γλυκόζης με $\alpha(1-6)$ γλυκοζιτικούς δεσμούς. Το εναρκτήριο μόριο πάνω στο οποίο είναι συνδεδεμένο το πρώτο μόριο γλυκόζης του γλυκογόνου με το υδροξύλιο μιας τυροσίνης, είναι μια πολυπεπτιδική αλυσίδα, η γλυκογονίνη.

κυττάρου (Doeneck, Koolman, Fuchs & Gerok, 2005). Υπάρχουν 2 κατηγορίες που σχετίζονται με το όργανο στο οποίο γίνεται η αυξημένη εναπόθεση γλυκογόνου. Πρόκειται για τις ηπατικές και μυϊκές γλυκογονιώσεις.

Το ήπαρ, όπως είναι γνωστό, περιέχει γλυκογόνο το οποίο χρησιμεύει για να διατηρείται σταθερή τη συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα. Κατά συνέπεια κύριο σύμπτωμα των ηπατικών γλυκογονιώσεων είναι η υπογλυκαιμία. Και ο μυϊκός ιστός έχει μικρά ποσά γλυκογόνου για την παραγωγή ενέργειας για τη μυϊκή συστολή. Κατά συνέπεια κύριο σύμπτωμα των μυϊκών γλυκογονιώσεων είναι η μειωμένη ικανότητα συστολής των μυών.

Εκτός από τις δύο αυτές κατηγορίες, υπάρχουν και άλλες κατηγορίες που κατατάσσονται ανάλογα με την ενζυμική βλάβη και τα συμπτώματα. Η αρίθμησή τους (Dorlands-Medical-Dictionary, 2009) έχει γίνει ανάλογα με τη σειρά που ανακαλύφθηκαν (Πίνακας 1). Όλοι οι τύποι της ασθένειας κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο, με εξαίρεση τον τύπο VI. Οι συχνότεροι τύποι της ασθένειας των ηπατικών γλυκογονιώσεων είναι η τύπου I και τύπου III και των μυϊκών γλυκογονιώσεων η τύπου II και V.

Πίνακας 1. Τύποι των γλυκογονιώσεων

Αριθμός	Ενζυμική βλάβη	Όνομα	Συχνότητα	Υπογλυκαιμία	Ηπατομεγαλία	Υπερλιπιδαιμία	Συμπτώματα
GSD type 0	συνθάση γλυκογόνου	-		+	-	-	Περιστασιακές κράμπες
GSD type I	φωσφατάση 6-φωσφο-γλυκόζης	von Gierke's disease	1 σε 50.000-100.000	+	+	+	Ανεπάρκεια ανάπτυξης, γαλακτική οξέωση, υπερουριχαιμία
GSD type II	όξινη α-γλυκοσιδάση	Pompe's disease	1 σε 60.000-140.000	-	+	-	Μυϊκή αδυναμία, θάνατος, καρδιακή ανεπάρκεια
GSD type III	τρανσ-γλυκοζυλάση	Cori's disease or Forbes' disease	1 σε 100.000	+	+	+	Μυοπάθεια
GSD type IV	διακλαδωτικό ένζυμο	Andersen disease		-	+	-	Η αποτυχία να αναπτυχτεί, θάνατο
GSD type V	Φωσφορυλάση του γλυκογόνου (μύες)	McArdle disease	1 σε 100.000	-	-	-	Κράμπες κατά την άσκηση, ραβδομύωση, Νεφρική ανεπάρκεια
GSD type VI	Φωσφορυλάση του γλυκογόνου (ήπαρ)	Hers' disease	1 σε 65.000-85.000	+	+	-	

Αριθμός	Ενζυμική βλάβη	Όνομα	Συγγότητα	Υπογλυκαιμία	Ηπατομεγαλία	Υπερλιπιδαιμία	Συμπτώματα
GSD type VII	Φωσφο-φρουκτοκινάση (μύες)	Tarui's disease	-	-	-	-	Κράμπες κατά την άσκηση, αδυναμία, καθυστέρηση ανάπτυξης, αιμολυτική αναιμία
GSD type XI	μεταφορέας γλυκόζης (GLUT2)	Fanconi-Bickel syndrome	-	+	+	-	
GSD type XII	αλδολάση A	Red cell aldolase deficiency	-	?	?	?	Δυσανεξία στην άσκηση, κράμπες
GSD type XIII	β-ενολάση	-	-	?	?	?	Δυσανεξία στην άσκηση, κράμπες, αύξηση της έντασης της μυαλγίας για δεκαετίες, μη φυσιολογικές τιμές CK

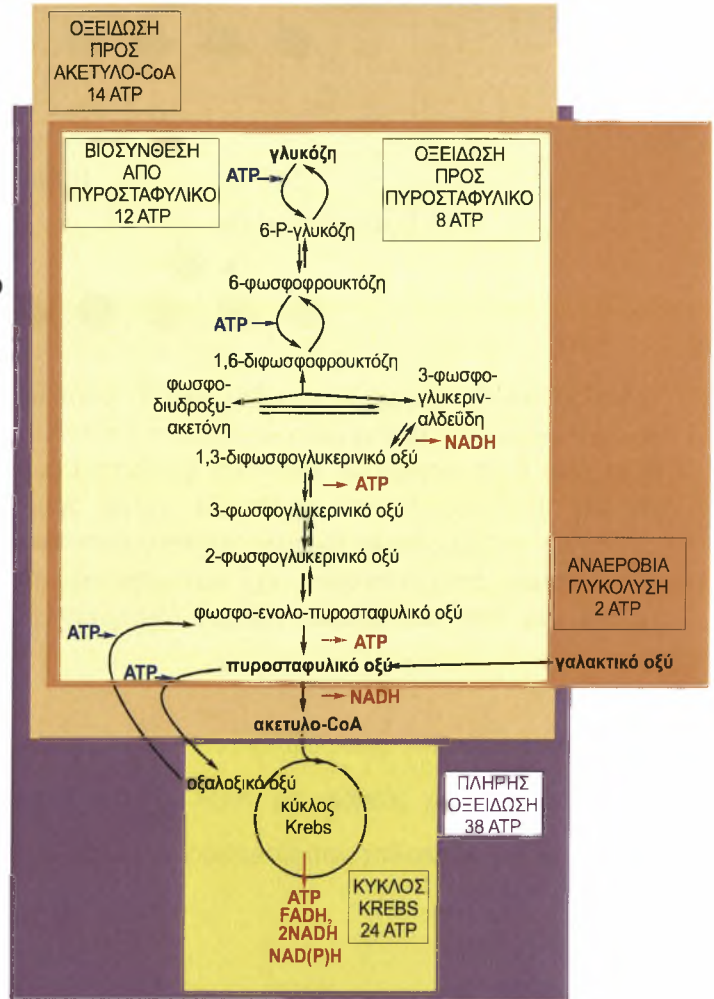
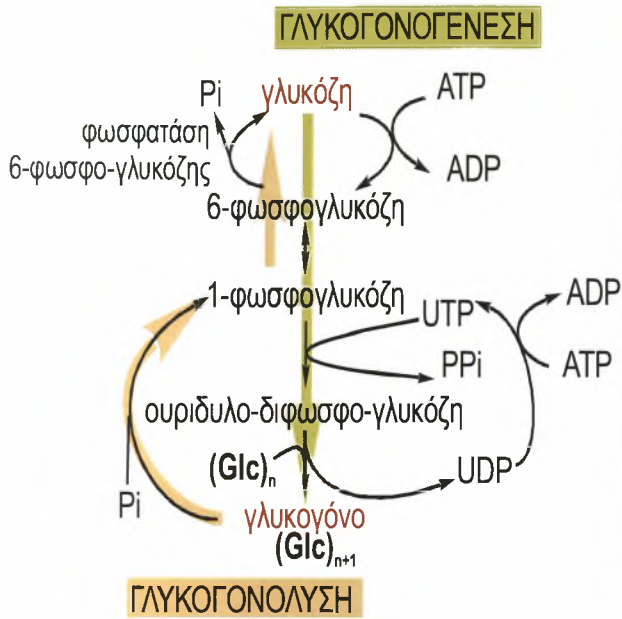
Γλυκογονίαση τύπου I

Στην περίπτωση αυτή υπάρχει βλάβη στο ένζυμο φωσφατάση της 6-φωσφογλυκόζης (Σχήμα 2), που υπάρχει στη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου. Το ένζυμο αυτό δεν συμμετέχει άμεσα στο μεταβολισμό του γλυκογόνου αλλά καταλύει το τελευταίο στάδιο του σχηματισμού της γλυκόζης μέσω της γλυκογονολυτικής πορείας ή του πρώτου της πορείας της γλυκογονογένεσης.

Έτσι, με ανεπάρκεια αυτού του ενζύμου γίνεται συσσώρευση της 6-φωσφογλυκόζης στο κύτταρο με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται συνεχώς η σύνθεση του γλυκογόνου. Κατ' αυτόν τον τρόπο παρατηρείται αυξημένη εναπόθεση γλυκογόνου και βαριά υπογλυκαιμία, αφού παρεμποδίζεται ο σχηματισμός γλυκόζης μέσω της γλυκογονολυτικής πορείας.

Η 6-φωσφογλυκόζη αποικοδομείται μέσω της γλυκολυτικής πορείας προς πυροσταφυλικό και γαλακτικό οξύ με αποτέλεσμα τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος να προκαλούν γαλακτική οξέωση. Αποτέλεσμα της αυξημένης γλυκόλυσης είναι και αυξημένα ποσά ακετυλο-συνενζύμου A και γλυκερο-φωσφορικού οξέος, που αποτελούν πρόδρομες ενώσεις για τη βιοσύνθεση τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης.

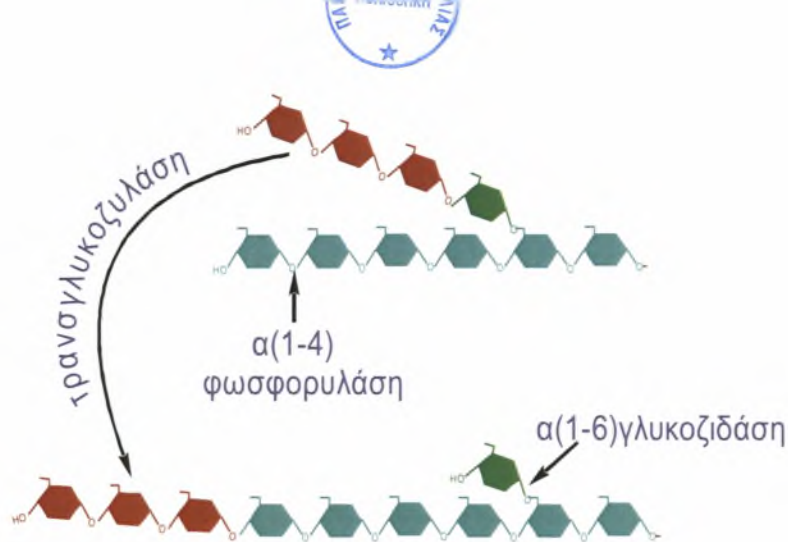
Για το λόγο αυτό προκαλείται και υπερλιπιδαιμία. Τα κλινικά συμπτώματα είναι ηπατομεγαλία, βαριά παγκρεατίτιδα και πρωτεϊνουρία.



Σχήμα 2: Ο ρόλος της φωσφατάσης της 6-φωσφο-γλυκόζης στην βιοσύνθεση και αποικοδόμηση του γλυκογόνου και στην αποικοδόμηση και βιοσύνθεσης της γλυκόζης.

Γλυκογονίαση τύπου III

Το πρόβλημα εδώ εντοπίζεται στο ένζυμο τρανσ-γλυκοζυλάση (Σχήμα 3) που συμμετέχει στην αποικοδόμηση των διακλαδώσεων στο μόριο του γλυκογόνου και κατά συνέπεια ευνοεί την αποικοδόμηση του γλυκογόνου. Επομένως, με ανεπάρκεια του ενζύμου αυτού ευνοείται η συσσώρευση γλυκογόνου με δομή μη φυσιολογική, δηλαδή με αυξημένες διακλαδώσεις. Και εδώ συμβαίνει υπογλυκαιμία αλλά σε μικρότερο βαθμό



Σχήμα 3: Ο ρόλος της τρανσ-γλυκοζυλάσης. Όταν μείνουν 4 μόρια γλυκόζης στην αλυσίδα, σταματά η φωσφορυλάση να αποσπά ακραία μόρια γλυκόζης. Τότε η τρανσγλυκοζυλάση (glycogen debranching enzyme) μεταφέρει τα 3 από τα 4 μόρια γλυκόζης στο τέλος μίας άλλης αλυσίδας του γλυκογόνου, για να συνεχίσει η φωσφορυλάση να αποσπά φωσφορολυτικά ακραία μόρια γλυκόζης. Το ένα μόριο γλυκόζης, από τα τέσσερα, που έχει απομείνει στην αλυσίδα του γλυκογόνου και έχει α(1-6) γλυκοζιτικό δεσμό, υδρολύεται από μία α(1-6) γλυκοσιδάση.

από ότι στον τύπο I, αφού υπάρχει δυνατότητα απελευθέρωσης μικρών ποσοτήτων γλυκόζης από το γλυκογόνο με τη βοήθεια ενός ενζύμου μη ειδικής γλυκοσιδάσης. Το κύριο σύμπτωμα είναι η ηπατομεγαλία χωρίς να παρατηρούνται γαλακτική οξέωση και υπερλιπιδαιμία, όπως συμβαίνει στον τύπο I.

Γλυκογονίαση τύπου II

Είναι η περίπτωση που έχει περιγραφεί εκτενώς σε προηγούμενο κεφάλαιο.

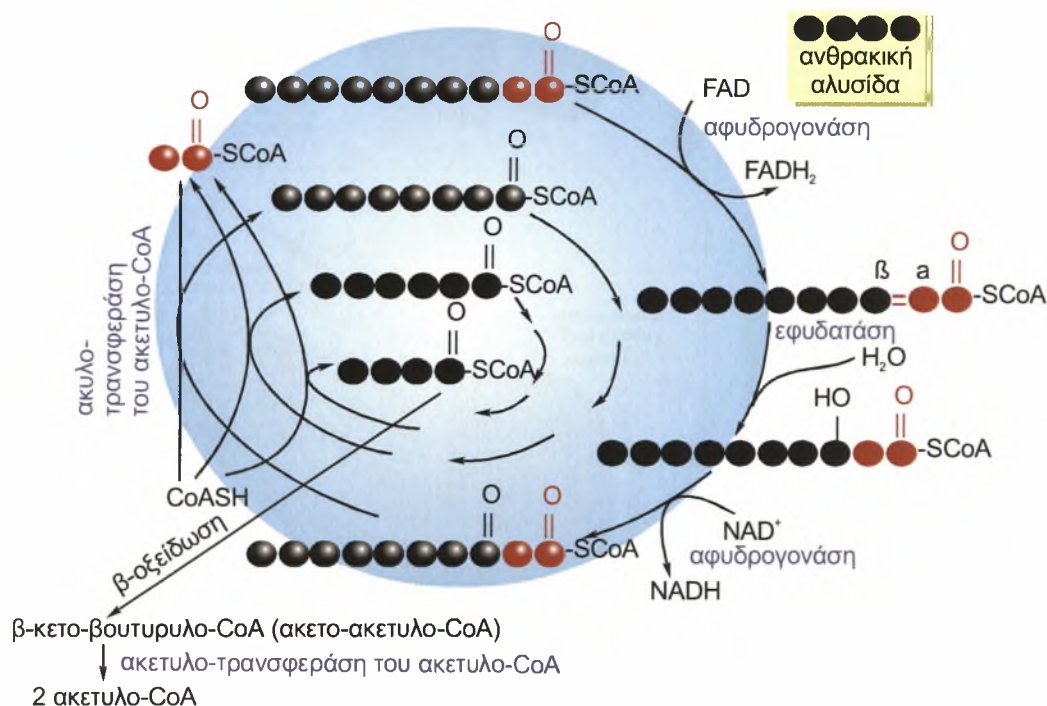


Σχήμα 4: Poppe, παθολογοανατόμος από το Άμστερνταμ (1901-1945), που πρώτος περιέγραψε τη νόσο

Γλυκογονίαση τύπου IV

Στην περίπτωση αυτή γίνεται περιορισμένη αποικοδόμηση του γλυκογόνου λόγω μειωμένης δραστηριότητας της φωσφορυλάση του γλυκογόνου (Σχήμα 3). Το πρόβλημα εντοπίζεται στο ισοένζυμο που υπάρχει στους μύες, ενώ τα ισοένζυμα της φωσφορυλάσης στο ήπαρ και στον εγκέφαλο είναι φυσιολογικά. Το γλυκογόνο περιορίζει τη λειτουργία των μυών αφού εναποτίθενται αυξημένα ποσά από αυτό μεταξύ των μυϊκών ινιδίων.

Σε φυσιολογικές συνθήκες, όπως είναι γνωστό, το γλυκογόνο απελευθερώνει γλυκόζη (Σχήμα 2) και μέσω της αναερόβιας γλυκόλυσης (Σχήμα 2) προσφέρει ενέργεια για τη μυϊκή συστολή, ενώ σε παρατεταμένη μυϊκή εργασία η ενέργεια προέρχεται και από την αποικοδόμηση λιπαρών οξέων (Σχήμα 5).



Σχήμα 5: Η αποικοδόμηση των λιπαρών οξέων (β-οξειδωση) αποτελεί μια κυκλική πορεία, όπου σε κάθε κύκλο αποσπώνται 2 μόρια άνθρακα με μορφή ακετυλο-συνενζύμου A (ακετυλο-CoA) και απελευθερώνεται ενέργεια με μορφή αναγωγικής δύναμης, δηλαδή NADH και FADH₂.

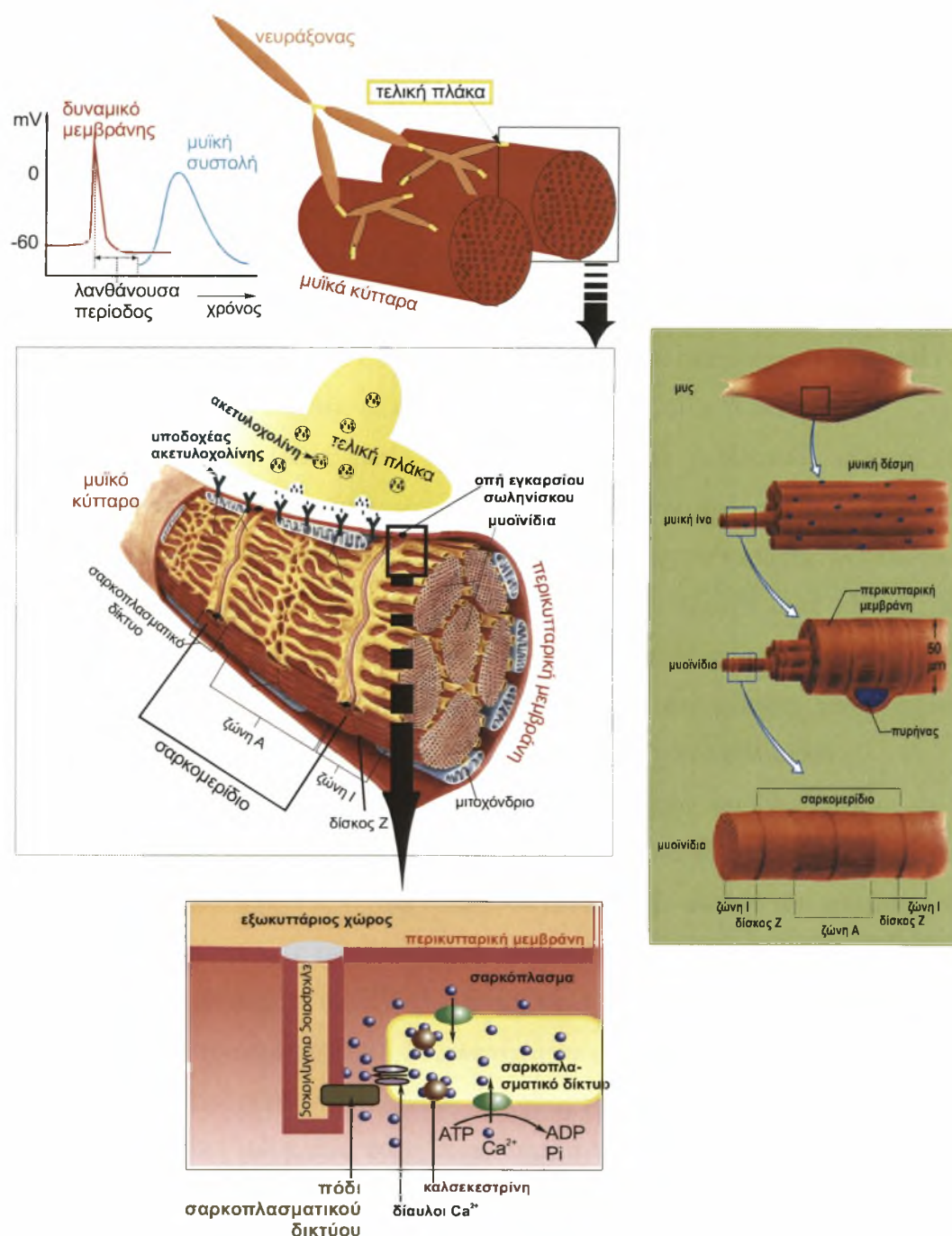
Κατά συνέπεια, το πρόβλημα της ασθένειας αυτής εντοπίζεται σε βραχείας διάρκειας εργασίες όπου η ενέργεια προέρχεται από το γλυκογόνο και όχι σε μεγαλύτερες διάρκειας εργασίες όπου η ενέργεια προέρχεται από τα λιπαρά οξέα. Οι ασθενείς παρουσιάζουν μετά από μικρής διάρκειας σωματική κόπωση μυϊκή αδυναμία και σπασμούς που λόγω της καταστροφής των μυών και της απέκκρισης μυοσφαιρίνης

παρουσιάζουν ούρα κόκκινου χρώματος. Τα προβλήματα είναι ανεκτά στην περίπτωση ελάχιστης μυϊκής εργασίας ή μεγάλης διάρκειας εργασίας. Η συγκέντρωση πάντως της γλυκόζης στο αίμα διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα.

Άσκηση και μυϊκή ενδυνάμωση

Νευρομυϊκές προσαρμογές ως αποτέλεσμα της άσκησης με αντιστάσεις

Νευρικές προσαρμογές. Η διαδικασία της ενεργοποίησης των μυών ξεκινά από το



Σχήμα 6: Σκελετικοί μύες και διαδικασία της ενεργοποίησης των μυών

ανώτερο τμήμα του εγκεφάλου (Σχήμα 6), μεταβιβάζεται στον κινητικό φλοιό και από εκεί στους κινητικούς νευρώνες, οπότε και ελέγχεται η ενεργοποίηση των λειτουργικών μονάδων του μυός. Κατά τον τρόπο αυτό δημιουργείται η μυϊκή σύσπαση. Σε όλη αυτή τη διαδικασία υπάρχουν νευρικές οδοί που ανατροφοδοτούν τον εγκέφαλο για τη λειτουργία των μυών με σκοπό τον έλεγχο της σωστής λειτουργίας τους και τη συνεργασία τους με τα υπόλοιπα συστήματα του σώματος.

Η προπόνηση με αντιστάσεις είναι δυνατόν να προκαλεί προσαρμογές ανάλογα με το πρόγραμμα που ακολουθείται. Έτσι, μπορεί να επιτευχθεί αύξηση της μυϊκής δύναμης χωρίς ταυτόχρονη μυϊκή υπερτροφία λόγω της βελτίωσης της συνεργασίας των ανταγωνιστών μυών (Ploutz, Tesch, Biro & Dudley, 1994).

Για να παραχθεί η μέγιστη δύναμη πρέπει αφ' ενός μεν να ενεργοποιηθούν όλες οι κινητικές μονάδες αφ' ετέρου η ενεργοποίησή τους να γίνει με τη μέγιστη δυνατή συχνότητα ενεργοποίησης. Μια ακόμη νευρική προσαρμογή είναι η ικανότητα του ατόμου να μπορεί, ύστερα από πρόγραμμα άσκησης με αντίσταση, να επιστρατεύει εκούσια όλες τις κινητικές μονάδες των μυών του (Carroll, Riek & Carson, 2001; Sale, 1992).

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η προπόνηση προκαλεί μείωση της ενεργοποίησης των ανταγωνιστών μυών με αποτέλεσμα την αύξηση της μετρήσιμης δύναμης των αγωνιστών μυών (Carroll et al., 2001). Ακόμα, έχουν παρατηρηθεί και άλλες νευρομυϊκές προσαρμογές που κάνουν αποτελεσματικό τον έλεγχο μιας κίνησης που απαιτεί μέγιστη ή υπομέγιστη μυϊκή δύναμη. Δηλαδή, η προπόνηση, πιθανόν, είτε επιδρά στη σειρά ενεργοποίησης των κινητικών μονάδων είτε στη μείωση των νευρικών αναστολών, με αποτέλεσμα να βελτιώνεται η απόδοση σε ορισμένα αθλήματα.

Η απεικόνιση των μυών και των ολόκληρων μυϊκών ομάδων γίνεται με τη μαγνητική τομογραφία, μια τεχνική που δίνει τη δυνατότητα να ανιχνεύονται οι μύες που ενεργοποιήθηκαν με την άσκηση. Η ανίχνευση γίνεται από την αλλαγή του χρώματος των εικόνων που λαμβάνονται πριν την άσκηση και μετά την ολοκλήρωσή της. Σε πειράματα με την τεχνική αυτή (Ploutz et al., 1994) φάνηκε ότι η ποσότητα του μυϊκού ιστού που ενεργοποιήθηκε κατά την προπονητική διαδικασία ήταν μικρότερη σε σχέση με εκείνη που ενεργοποιήθηκε για την εκτέλεση της ίδιας άσκησης πριν την έναρξη της προπόνησης.

Δηλαδή η μυϊκή μάζα που ενεργοποιείται για την εκτέλεση μιας καθορισμένης προπονητικής μονάδας είναι λιγότερη μετά από μια περίοδο προπόνησης με αντίσταση. Όταν οι απαιτήσεις για προπόνηση είναι υψηλές, είναι πολύ σημαντικός για την απόδοση ο σχεδιασμός ενός περιοδικού προγράμματος άσκησης με αντίσταση.

Σε έρευνες με πειραματόζωα (Deschenes, Maresh, Crivello, Armstrong, Kraemer & Convault, 1993) βρέθηκε ότι η άσκηση σε δαπεδοεργόμετρο προκάλεσε προσαρμογές στις νευρομυϊκές συνάψεις. Η άσκηση με αντιστάσεις προκάλεσε αύξηση του μήκους των διακλαδώσεων των νευρομυϊκών συνάψεων λόγω της μεγαλύτερης ποσότητας νευροδιαβιβαστών που χρειάζεται για την ενεργοποίηση όλων των κινητικών μονάδων.

Από τα δεδομένα της βιβλιογραφίας (Deschenes et al., 2000) φάνηκε ότι κατά την προπόνηση με αντίσταση το ερέθισμα είναι αρκετά ισχυρό, με αποτέλεσμα να προκαλεί μεταβολές στη νευρομυϊκή σύναψη των μυϊκών ινών τύπου I. Η επίδραση αυτή δεν αποδίδεται σε υπερτροφία ή σε αλλαγή της κατανομής των μυϊκών ινών.

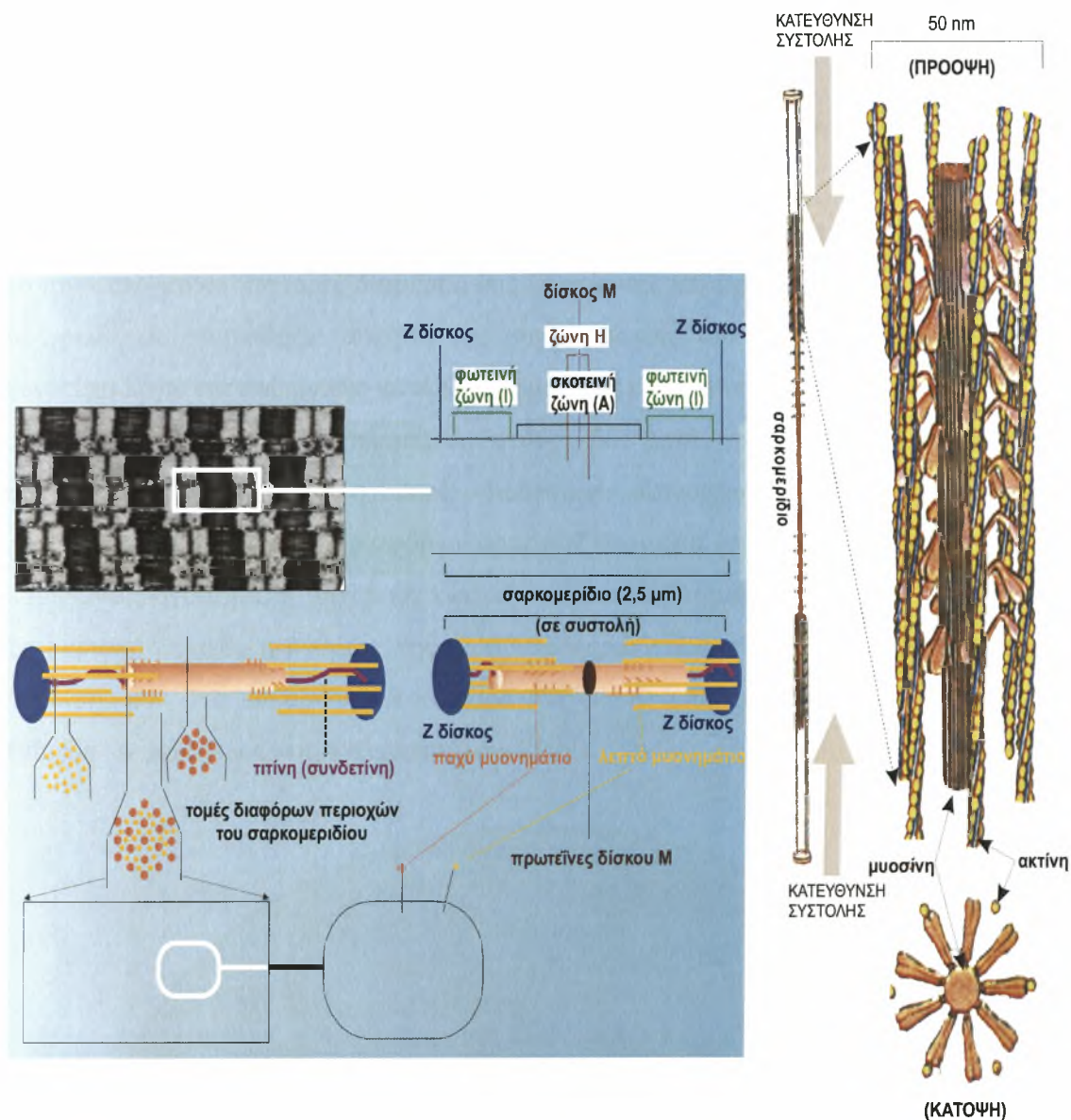
Μυϊκές προσαρμογές. Η σημαντικότερη ίσως προσαρμογή των μυών, μετά από πρόγραμμα προπόνησης με αντιστάσεις, είναι η αύξηση της μυϊκής μάζας. Αυτό είναι αποτέλεσμα της αύξησης του μεγέθους των μυϊκών ινών (Kraemer, Fleck & Enans, 1996).

Η υπερπλασία των μυϊκών ινών, όπως λέγεται η αύξηση των μυϊκών ινών, έχει αποδειχθεί σε πειραματόζωα αλλά όχι σε ανθρώπους όταν υποβάλλονται σε ασκησιογενή ερεθίσματα. Ο λόγος είναι καθαρά μεθοδολογικός, αφού είναι αδύνατον να αφαιρεθεί ένας ολόκληρος μυς από τους ανθρώπους για να γίνει καταμέτρηση του αριθμού των μυϊκών ινών που περιέχει (Antonio & Gonyea, 1994).

Κατά την άσκηση με αντίσταση, η αύξηση του μεγέθους των μυών έχει παρατηρηθεί και στον άνθρωπο και σε πειραματόζωα. Από μελέτες σε πειραματόζωα φαίνεται ότι η προκαλούμενη αύξηση του μεγέθους των μυών οφείλεται μόνο στην υπερτροφία των μυϊκών ινών.

Αλλά και σε αθλητές δύναμης, η αυξημένη μυϊκή μάζα οφείλεται σε υπερτροφία μυϊκών ινών. Η αύξηση του μεγέθους των μυϊκών ινών (Σχήμα 7) οφείλεται στην αύξηση του αριθμού των λεπτών μυονηματίων ακτίνης, των παχέων μυονηματίων μυοσίνης και στην αύξηση του αριθμού των σαρκομεριδίων στις μυϊκές αυτές ίνες (Goldspink, 1992; MacDougall, Sale, Moroz, Elder, Sutton & Howald, 1979).

Παράλληλα όμως πιστεύεται ότι αυξάνονται ποσοτικά και οι μη συσταλτές πρωτεΐνες. Η αύξηση του μεγέθους των μυϊκών ινών δεν είναι ίδια για όλες τις μυϊκές ίνες. Εξαρτάται από τον τύπο της μυϊκής ίνας και το πρόγραμμα προπόνησης. Η αύξηση του μεγέθους των μυϊκών ινών, μετά από χρώση των μυϊκών δειγμάτων, μπορεί να μελετηθεί και στο μικροσκόπιο.



Σχήμα 7: Δομή σαρκομεριδίου. Σχηματικά και σε μικροσκόπιο φωτός.

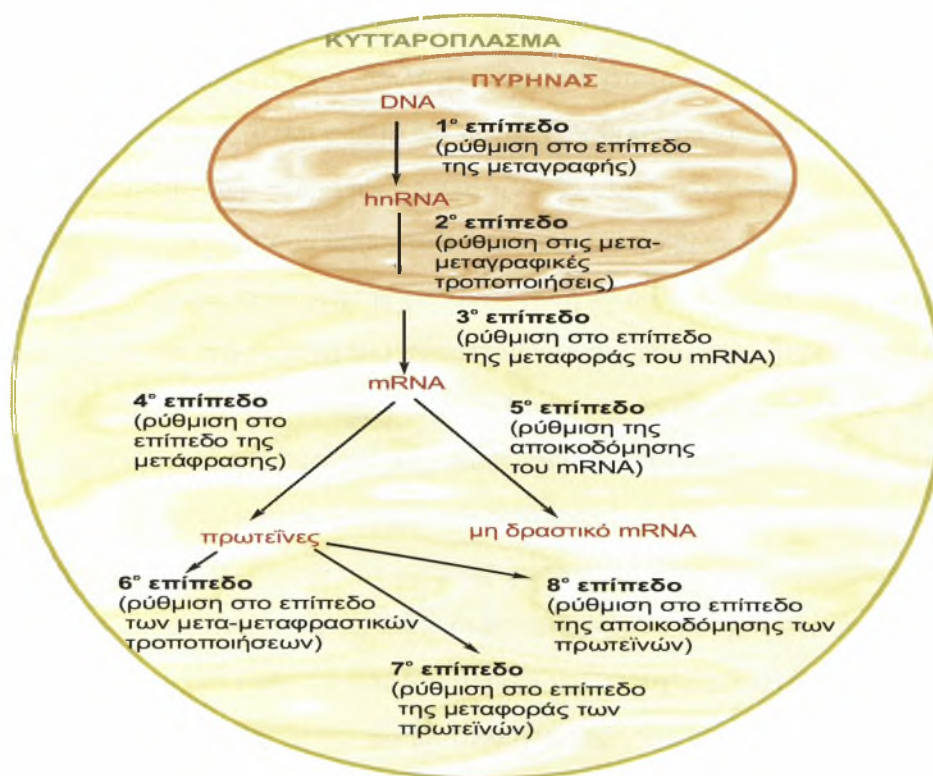
Η άσκηση με αντίσταση προκαλεί προσαρμογές στις μυϊκές ίνες τόσο ποσοτικές όσο και ποιοτικές. Η ποσότητα αναφέρεται στην αύξηση των συστατικών πρωτεϊνών ενώ η ποιότητα στη μεταβολή του είδους των πρωτεϊνών αυτών. Με την αύξηση της μυϊκής του μάζας, μπορεί κανείς να παράγει μεγαλύτερη δύναμη χωρίς να επηρεάζεται η ταχύτητα της μυϊκής συστολής.

Βιοσύνθεση των πρωτεϊνών. Για να υπάρξει μυϊκή υπερτροφία θα πρέπει, είτε να αυξηθεί η βιοσύνθεση των πρωτεϊνών, είτε να μειωθεί η αποικοδόμηση των πρωτεϊνών, είτε να συμβούν και τα δύο. Η προπόνηση με αντίσταση αυξάνει τη βιοσύνθεση των πρωτεϊνών.

Στις μυϊκές ίνες τύπου II, η αύξηση οφείλεται κυρίως στη βιοσύνθεση των πρωτεϊνών. Αντιθέτως, στις μυϊκές ίνες τύπου I, η αύξηση οφείλεται κυρίως στη μείωση της αποικοδόμησης των πρωτεϊνών (Goldspink, 1992).

Η βιοσύνθεση των πρωτεϊνών συνδέεται στενά και με τη μεταφορά αμινοξέων από το αίμα στο μυϊκό κύτταρο, διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Για τη διεργασία αυτή δε χρειάζεται να υπάρξει αύξηση της συγκέντρωσης των αμινοξέων στο αίμα, αλλά ευνοείται λόγω της αυξημένης κατά 90% αιματικής ροής προς τους μύες.

Η βιοσύνθεση των πρωτεϊνών στους μύες μετά την προπόνηση εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η ύπαρξη διαθέσιμων αμινοξέων, ο χρόνος πρόσληψης των πρωτεϊνών, τα επίπεδα των διαφόρων ορμονών στο αίμα (ινσουλίνης κλπ.), οι αυξητικοί παράγοντες στο αίμα, η μηχανική καταπόνηση και ο βαθμός ενυδάτωσης των κυττάρων. Σε μοριακό επίπεδο η ρύθμιση της βιοσύνθεσης των πρωτεϊνών γίνεται με τη γονιδιακή ρύθμιση, που στα ευκαρυωτικά κύτταρα (Σχήμα 8) μπορεί να γίνει σε 8 διαφορετικά επίπεδα (Δημόπουλος και Αντωνοπούλου, 2009).



Σχήμα 8: Όπως είναι γνωστό, η ρύθμιση μιας μεταβολικής πορείας γίνεται για λόγους οικονομίας συνήθως στα αρχικά στάδια της όλης πορείας. Η ρύθμιση επομένως της βιοσύνθεσης των πρωτεϊνών στο επίπεδο της μεταγραφής αποτελεί βασικό σημείο ελέγχου, δεδομένου ότι η διαδικασία τόσο της βιοσύνθεσης RNA όσο και πρωτεϊνών είναι δαπανηρή για το κύτταρο.

Από βιβλιογραφικά δεδομένα (Tipton et al. 2001) προκύπτει ότι η πρόσληψη γλυκόζης και αμινοξέων πριν ή αμέσως μετά την άσκηση αυξάνουν σημαντικά τη βιοσύνθεση των πρωτεϊνών και την ταχύτερη ανάπλαση των ιστών.

Οι Tipton και Wolfe (1998) διετύπωσαν ένα μοντέλο μεταβολισμού των πρωτεϊνών ως αποτέλεσμα της προπόνησης με αντίσταση που έχει τα ακόλουθα στάδια :

1^ο στάδιο : Η προπόνηση με αντίσταση διεγείρει τη βιοσύνθεση των πρωτεϊνών.

2^ο στάδιο : Μειώνονται οι συγκεντρώσεις των ενδοκυτταρικών αμινοξέων

3^ο στάδιο : Η μείωση της συγκέντρωσης των αμινοξέων διεγείρει την αποικοδόμηση των πρωτεϊνών και τη μεταφορά αμινοξέων στο μυϊκό κύτταρο

4^ο στάδιο : Η αυξημένη διαθέσιμη ποσότητα αμινοξέων στο μυϊκό κύτταρο ευνοεί την περαιτέρω βιοσύνθεση των πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα την ανάπλαση του μυϊκού ιστού.

Από τα ανωτέρω διαφαίνεται η μεγάλη σημασία που έχει η πρόσληψη πρωτεϊνών στη μεγιστοποίηση της απόδοσης και της ανάπλασης του μυϊκού ιστού.

Αλλαγές στη σύσταση του σώματος. Έστω και μικρής διάρκειας προπόνηση με αντίσταση προκαλεί σημαντικές αλλαγές στη σύσταση του σώματος, δηλαδή στο σωματικό λίπος και στην άλιπη σωματική μάζα. Το άθροισμα του βάρους του σωματικού λίπους και της άλιπης σωματικής μάζας αποτελεί το συνολικό σωματικό βάρος. Συχνά το σωματικό λίπος εκφράζεται σαν ποσοστό του συνολικού σωματικού βάρους.

Ένα πρόγραμμα προπόνησης με αντίσταση αποβλέπει στην αύξηση της άλιπης σωματικής μάζας και στη μείωση του ποσοστού και του απόλυτου βάρους του σωματικού λίπους. Η αύξηση αυτή της άλιπης σωματικής μάζας αντικατοπτρίζει την αύξηση της μυϊκής μάζας. Το συνολικό βάρος όμως, όπως έχει παρατηρηθεί τόσο σε άντρες όσο και σε γυναίκες, μετά από προπόνηση αυξάνεται ελάχιστα.

Η προσπάθεια επίτευξης των κατωτέρων επιτρεπτών ορίων σωματικού λίπους δεν πρέπει να είναι επιθυμητός στόχος, διότι όταν το άτομο πλησιάζει στα όρια αυτά γίνεται νωχελικό, δεν έχει καλή διάθεση και δεν μπορεί να επιτύχει περαιτέρω απώλεια βάρους. Τα όρια σωματικού λίπους είναι υψηλότερα για τις γυναίκες για να εξασφαλίζεται η σωστή λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος (Frish & McArthur, 1974).

III. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Όπως διατυπώθηκε στην εισαγωγή, η παρούσα μελέτη είχε ως σκοπό να διερευνήσει κατά πόσο ο συνδυασμός άσκησης, δίαιτας και ενζυμικής υποκατάστασης έχει θετικά αποτελέσματα στην εξέλιξη της νόσου Pompe και συγκεκριμένα στη μυϊκή δύναμη των ασθενών, στην αερόβια ικανότητά τους καθώς και στη βάρδιση τους. Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται το δείγμα και τα χαρακτηριστικά του, ο σχεδιασμός της μελέτης, οι μέθοδοι αξιολόγησης των διαφόρων μεταβλητών και η στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης.

Ασθενείς

Στην προτεινόμενη μελέτη συμμετείχαν πέντε (5) ασθενείς, εκ των οποίων ήταν τέσσερις (4) γυναίκες και ένας (1) άνδρας με νόσο του Pompe με όψιμη έναρξη. Η ηλικία τους εκυμάνετο από 39 έως 71 ετών, το βάρος τους από 57 έως 93 Kg, το ύψος τους από 155 έως 178 cm. Είχαν τις μεταλλάξεις IVS1-13 TNG (homozygous), IVS1-13 TNG (homozygous), IVS1-13 TNG and c.2066_2070dup, IVS1-13 TNG and 925GNA (GlyC309Arg), IVS1-13 TNG and c.2066-2070dup αντίστοιχα, που διαπιστώθηκαν από ανάλυση των γονιδίων τους σε DNA από περιφερικά λευκοκύτταρα του αίματός τους. Οι τιμές της όξινης α-γλυκοσιδάση σε ινοβλάστες εκυμάνοντο από 0,05 έως 0,28 moles mg min⁻¹. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών στην έναρξη της μελέτης παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 2.

Η διάγνωση της Pompe επιβεβαιώθηκε σε όλες τις περιπτώσεις από την έλλειψη της δραστηριότητας όξινης α-γλυκοσιδάσης. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν ήδη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης με όξινη α-γλυκοσιδάση (Myozyme, Genzyme, USA), ακολουθώντας ένα συγκεκριμένο πρωτόκολλο για μια περίοδο τουλάχιστον 18 μηνών (Van der Ploeg & Reuser, 2008).

Οι ασθενείς αφού ενημερώθηκαν αναλυτικά για όλες τις ερευνητικές παρεμβάσεις και αξιολογήσεις κλήθηκαν να υπογράψουν μια ειδικά διαμορφωμένη δήλωση

συναίνεσης. Το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή ερευνητικής βιοηθικής του Αιγινήτειου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών ενώ όλες οι ερευνητικές διαδικασίες πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τους όρους της συμφωνίας του Ελσίνκι.

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των ασθενών στην έναρξη της μελέτης

Ασθενείς	Φύλλο	Ηλικία (έτη)	Βάρος (Kg)	Ύψος (cm)	Μετάλλαξη	α-γλυκοσιδάση σε ινοβλάστες (nmoles mg min ⁻¹)
1	Θ	39	57	158	IVS1-13 TNG (homozygous)	0,05
2	Θ	46	93	155	IVS1-13 TNG (homozygous)	0,21
3	Θ	39	73	178	IVS1-13 TNG and c.2066_2070dup	0,28
4	Θ	71	72	155	IVS1-13 TNG and 925GNA (GlyC309Arg)	0,10
5	A	39	77	175	IVS1-13 TNG and c.2066-2070dup.	0,26

Πρωτόκολλο άσκησης

Οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης και συγκεκριμένα μετά τους 12 πρώτους μήνες θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, ακολουθούσαν δύο ασκησιογενείς παρεμβάσεις οι οποίες εφαρμόζοντο ταυτόχρονα και με συνολική διάρκεια παρέμβασης 20 εβδομάδες.

- Η πρώτη παρέμβαση αφορά στην εφαρμογή ενός προγράμματος ήπιας άσκησης με αντίσταση για τις κύριες μυϊκές ομάδες του σώματος και ήπια αερόβια άσκηση σε στατικό ποδήλατο τρεις φορές κάθε εβδομάδα για 20 εβδομάδες. Η άσκηση γίνετο κατ' οίκον υπό την εποπτεία εκπαιδευμένου προσωπικού και τα χαρακτηριστικά του ασκησιογενούς ερεθίσματος (είδος της άσκησης, σειρές, επαναλήψεις, διάλειμμα, κτλ.) ήταν εξατομικευμένα και καθορίζονταν από την αρχική αξιολόγηση αλλά και από την πρόοδο καθενός από τους ασθενείς. Στο πλαίσιο

αυτής της παρέμβασης και πιο συγκεκριμένα κατά την έναρξη και τη λήξη κάθε προπονητικής μονάδας, εφαρμόζετο ένα πρόγραμμα βελτίωσης της αρθρικής κινητικότητας το οποίο αποτελείται κυρίως από παθητικές διατατικές ασκήσεις. Πιο συγκεκριμένα, η άσκηση αυτή διεξήγεται 3 φορές / εβδομάδα (ανά 48 ώρες). Κάθε ασθενής ποδηλατεί υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου προπονητή σε στατικό ποδήλατο σε καθιστή θέση με καρδιακή συχνότητα ίση με το 60% της μέγιστης προβλεπόμενης καρδιακής του συχνότητας (δηλ. 220-H) για 30 λεπτά άσκηση η οποία έχει επιφέρει βελτίωση ή στασιμότητα σε παρόμοιο πείραμα (Slonim et al., 2007). Η αντίσταση ρυθμιζόταν σε ένα επίπεδο που να μπορεί να είναι ανεκτή, χωρίς να γίνεται άβολη η άσκηση. Στη συνέχεια, εκτελούντο παθητικές διατάσεις για όλες τις βασικές μυϊκές ομάδες για 10 λεπτά προς αποφυγή των συγκάμψεων. Κάθε μυϊκή ομάδα διετείνεται για 20-30 sec, δύο φορές. Η δεύτερη παρέμβαση των ασθενών είχε να κάνει με τη βελτίωση της μυϊκής δύναμης και αντοχής. Οι σκελετικοί μύες που προσβάλλονται εντονότερα από την ασθένεια είναι οι λαγονοψοϊτές, οι γλουτιαίοι, οι ραχιαίοι, οι κοιλιακοί, οι τετρακέφαλοι, οι οπίσθιοι μηριαίοι, οι απαγωγοί και οι προσαγωγοί. Οι ασθενείς ακολουθούσαν ένα πρόγραμμα ενδυνάμωσης με μονοαρθρικές ασκήσεις τόσο των μυών οι οποίοι προσβάλλονται από την Pompe όσο και αυτών που μένουν σχετικά απρόσβλητοι. Το πρόγραμμα αντίστασης με σκοπό την ενδυνάμωση των κύριων μυϊκών ομάδων, περιελάμβανε τις ακόλουθες ασκήσεις: Ημικάθισμα, έκταση γόνατος, κάμψη γόνατος, push-ups στον τοίχο, εκτάσεις ράχης, κοιλιακούς, κάμψεις αγκώνας και εκτάσεις αγκώνα. Έτσι, ήταν δυνατόν να διαπιστωθεί αν οι προσβεβλημένοι και μη μύες θα αντιδράσουν με τον ίδιο τρόπο στο ερέθισμα της άσκησης. Οι ασκήσεις γίνονταν με την ίδια σειρά, καθ'όλη τη διάρκεια του προγράμματος. Οι ασθενείς προσπαθούσαν να εκτελέσουν πλήρες εύρος κίνησης, σε κάθε επανάληψη, παρόλο που αυτό δεν ήταν πάντα εφικτό. Οι 4 πρώτες ασκήσεις εκτελούνταν από όρθια θέση και οι υπόλοιπες από καθιστή. Τις 3 πρώτες εβδομάδες, οι ασθενείς εκτελούσαν 1-2 σετ των 10 επαναλήψεων από κάθε άσκηση. Μετά την αρχική αυτή περίοδο, εκτελούνταν 3 σετ από κάθε άσκηση. Η εξωτερική αντίσταση που χρησιμοποιούταν ήταν περίπου το 50% του φορτίου που ο κάθε ασθενής μπορούσε να μετακινήσει, με σωστή τεχνική, για 10 επαναλήψεις. Ο χρόνος ξεκούρασης μεταξύ των σετ και των διαφορετικών ασκήσεων ήταν περίπου 2 λεπτά. Οι μύες που ασκούνται είναι και προσβεβλημένοι (οι κοιλιακοί, οι ραχιαίοι, οι γλουτιαίοι, οι τετρακέφαλοι και οι οπίσθιοι μηριαίοι) και μη προσβεβλημένοι (οι θωρακικοί, οι

μύες της πλάτης, ο δελτοειδής). Όπως συμβαίνει και σε μυασθενείς (Kilmer, 2001), έτσι και σε αυτή την περίπτωση ασθενών είναι αναμενόμενο όλοι οι μύες να ανταποκριθούν θετικά στην άσκηση.

Οι ασθενείς πριν και μετά την παρέμβαση αξιολογούντο στη μυϊκή τους δύναμη στους μύες της πλάτης, στους θωρακικούς, στους λαγονοψοϊτες και στους τετρακέφαλους με δυναμόμετρο (Tesy 800, Globus Sport and Health Technologies) το οποίο μετράει ισομετρική δύναμη. Επίσης, έγινε μέτρηση σε ένα 6-λεπτο test περπατήματος (Rasebaka, Lee, Naughton, Williams & Holland, 2009).

- Η δεύτερη παρέμβαση αφορά στην ποδηλασία σε στατικό ποδήλατο κατά τη διάρκεια έκχυσης του φαρμάκου η οποία γίνετο κάθε δεύτερη εβδομάδα στο χώρο του Νοσοκομείου και είχε επίσης συνολική διάρκεια 6 μήνες. Πιο συγκεκριμένα, η άσκηση αυτή διεξήγετο 1 φορά κάθε 14 ημέρες κατά την έκχυση του φαρμάκου. Κάθε ασθενής ποδηλατούσε σε στατικό ποδήλατο με καρδιακή συχνότητα ίση με το 60% της μέγιστης προβλεπόμενης καρδιακής του συχνότητας (δηλ. 220-H) για 30 λεπτά υποθέτοντας ότι λόγω της αιμάτωσης των μυών, το φάρμακο θα ενεργεί καλύτερα.

Διατροφική παρέμβαση

Οι ασθενείς, καθ'όλη τη διάρκεια της έρευνας, ακολουθούσαν τις δικές τους διατροφικές συνήθειες.

Μυϊκή δύναμη

Η μέγιστη ισομετρική δύναμη, μετρήθηκε πριν και μετά την περίοδο προπόνησης, με τη βοήθεια ενός δυναμόμετρου, το οποίο είχε βαθμονομηθεί με τη χρήση γνωστών εξωτερικών αντιστάσεων. Μετά από ένα μικρό ζέσταμα, με μέτριες ισομετρικές προσπάθειες και χαλαρές διατακτικές ασκήσεις, οι ασθενείς ενθαρρύνονταν να αποδώσουν το μέγιστο στις παρακάτω ασκήσεις: έκταση γόνατος από καθιστή θέση, άρση ποδιού από όρθια θέση, πίεση στήθους και κωπηλατική από καθιστή θέση.

Το δυναμόμετρο Tesys συνδέθηκε με τον μετατροπέα και το σήμα στάλθηκε σε έναν φορητό υπολογιστή. Η εισαγωγή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το TESYS software v. 8.32 (Globus, ITALY). Κατά την έκταση του γόνατος κάθε ασθενής καθόταν σε μια σιδερένια καρέκλα με τα δύο γόνατα υπό γωνία 90⁰. Μια δερμάτινη, μη ελαστική, λωρίδα δενόταν στον δεξί αστράγαλο. Η λωρίδα αυτή ήταν συνδεδεμένη με το

δυναμόμετρο, το οποίο ήταν δεμένο ισχυρά στον τοίχο πίσω από τον ασθενή παράλληλα με το έδαφος.

Δύο εκ των ερευνητών πρόσεχαν να αποφευχθεί κάθε κίνηση της λεκάνης κατά τη δοκιμασία. Και στις υπόλοιπες δοκιμασίες δύναμης, χρησιμοποιήθηκε η ίδια μέθοδος με ελαφρές αποκλίσεις.

Όλες οι ασκήσεις εκτελούνταν με το δεξί άνω ή κάτω άκρο. Τρεις προσπάθειες επιτρέπονταν για κάθε άσκηση. Μεταξύ κάθε άσκησης επιτρεπόταν ξεκούραση περίπου 5 λεπτά. Η καλύτερη από τις 3 προσπάθειες χρησιμοποιήθηκε για την περαιτέρω ανάλυση. Σε κάθε περίπτωση, δύο εκ των ερευνητών ήταν παρόντες και ενθάρρυναν φωνητικά κάθε προσπάθεια των ασθενών.

Πίνακας 3. Οι μεταβλητές του προγράμματος άσκησης.

Άσκηση	1-3 εβδομάδες	4-20 εβδομάδες
Ποδηλασία	10–15 min, επίπεδο 1–2/8	30 min, επίπεδο 2–4/8
Διατάσεις	Μέσο εύρος κίνησης	
¼ Ημικάθισμα	1–2 σετ/10 R /50% 10 RM	3 σετ/10 R /50% 10 RM
Κάμψη γόνατος	1–2 σετ/10 R /50% 10 RM	3 σετ/10 R /50% 10 RM
Ύψωση γόνατος	1–2 σετ/10 R /50% 10 RM	3 σετ/10 R /50% 10 RM
Push-ups στον τοίχο	1–2 σετ/10 R /50% 10 RM	3 σετ/10 R /50% 10 RM
Ανασήκωση από καρέκλα	1–2 σετ/10 R /50% 10 RM	3 σετ/10 R /50% 10 RM
Έκταση ραχιαίων	1–2 σετ/10 R /50% 10 RM	3 σετ/10 R /50% 10 RM
¼ Οπισθολαίμιες πιέσεις	1–2 σετ/10 R /50% 10 RM	3 σετ/10 R /50% 10 RM
Έκταση αγκώνα	1–2 σετ/10 R /50% 10 RM	3 σετ/10 R /50% 10 RM
Κάμψη αγκώνα	1–2 σετ/10 R /50% 10 RM	3 σετ/10 R /50% 10 RM
Διατάσεις	Μέσο εύρος κίνησης	

3 συνεδρίες ανά εβδομάδα

Ανάπαυση 2 min ανάμεσα στα σετ

R: επαναλήψεις

RM : Μέγιστος αριθμός επαναλήψεων.

Λειτουργική ικανότητα

Για να μετρηθεί η λειτουργική ικανότητα των ασθενών, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία των 6 λεπτών περπάτημα. Οι ασθενείς ενθαρρύνονταν να καλύψουν όσο το δυνατόν μεγαλύτερη απόσπαση περπατώντας σε 6 λεπτά.

Τρεις από τους ασθενείς έκαναν αυτό το τεστ σε μια επίπεδη επιφάνεια (διάδρομος νοσοκομείου) χωρίς προθέρμανση, πριν και μετά την περίοδο προπόνησης και οι υπόλοιποι δύο σε ηλεκτρικό διάδρομο. Δυο από τους ασθενείς χρησιμοποίησαν μαστούνι κατά τη διάρκεια του περπατήματος.

Οι υπόλοιποι ασθενείς μπορούσαν να περπατήσουν γρηγορότερα, για το λόγο αυτό και έκαναν το τεστ επάνω σε έναν ηλεκτρικό διάδρομο. Παρ' ότι διάλεξαν ένα ρυθμό, τον οποίο να μπορούν να αντέξουν για 6 λεπτά, συνεχώς ενθαρρύνονταν από τους ερευνητές να αυξάνουν το ρυθμό τους.

Μέτρηση σύστασης σώματος

Η μέτρηση της σύστασης σώματος έγινε με απορροφησιμετρία διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων X (Dual X-ray absorbiometry, DXA). Πριν και μετά το προπονητικό πρόγραμμα (DPX-L, LUNAR Radiation, Madison, WI, USA) έγιναν μια σάρωση όλου του σώματος, μία σάρωση μηρού και μία σάρωση οσφυϊκής μοίρας .

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με την χρήση του προγράμματος LUNAR Radiation body composition program. Η μάζα λίπους, η άλιπη μάζα σώματος (LMB, lean body mass) και οστική πυκνότητα (BMD, bone mineral density) μετρήθηκαν για όλο το σώμα, τα άνω άκρα, τα κάτω άκρα και τον κορμό. Δυο διαφορετικοί ερευνητές ανέλυσαν τα αποτελέσματα για μεγαλύτερη αξιοπιστία.

Στατιστική επεξεργασία

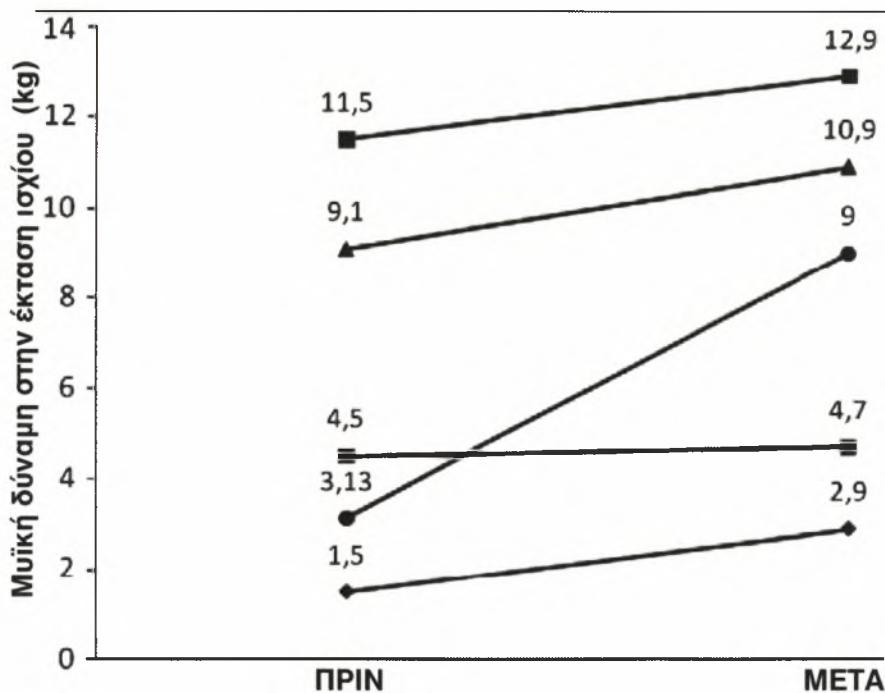
Για να βρεθούν διαφορές πριν και μετά την προπονητική περίοδο, χρησιμοποιήθηκαν paired t-tests. Για να ερευνηθούν οι σχέσεις μεταξύ των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's product moment correlation coefficient. Ως επίπεδο σημαντικότητας χρησιμοποιήθηκε το $P < 0,05$. Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS Inc., version 15,0 for Windows.

IV. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε αυτό το κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, όπως προέκυψαν από τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων. Στην παράθεση των αποτελεσμάτων προηγείται η παρουσίαση των δεδομένων της μυϊκής δύναμης και ακολουθεί της οστικής πυκνότητας. Τέλος, η τελευταία παράγραφος του κεφαλαίου παρουσιάζει τις συσχετίσεις των διαφόρων μεταβλητών.

Μυϊκή δύναμη

Η μυϊκή δύναμη αυξήθηκε μετά την προπονητική περίοδο σε όλα τα τεστ δύναμης (Σχήμα 9), παρόλο που η αύξηση αυτή δεν έφθασε τη στατιστική σημαντικότητα για την έκταση γόνατος (Πίνακας 4). Η απόδοση στο 6ΛΠ βελτιώθηκε σημαντικά με την προπόνηση ($203,8 \pm 177$ m πριν vs $248,2 \pm 184$ m μετά $p < 0,01$, Σχήμα 10).

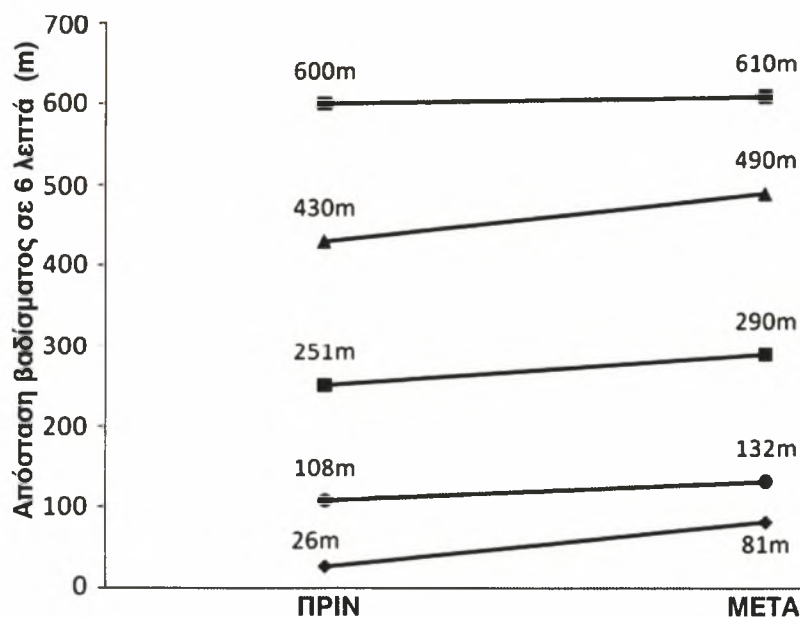


Σχήμα 9: Εξατομικευμένες αλλαγές στη μυϊκή δύναμη έκτασης ισχίου σε 5 ασθενείς με Ρομπρ όψιμης έναρξης που έχουν λάβει θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης (Myozyme) πριν και μετά από άσκηση 20 εβδομάδων.

Πίνακας 4. Μυϊκή δύναμη πριν και μετά από πρόγραμμα μυϊκής ενδυνάμωσης και αερόβιας άσκησης 20 εβδομάδων σε 5 ασθενείς με Ρομπρ όψιμης έναρξης που λάμβαναν θεραπεία ενζυμικής αποκατάστασης (Myozyme), κάθε 14 μέρες κατά την προπονητική περίοδο. Οι λεπτομέρειες που αφορούν το πρωτόκολλο άσκησης περιγράφονται στη Μεθοδολογία της Έρευνας.

Strength test	Πριν	Μετά	% Αύξηση
Έκταση γόνατος (καθιστή θέση, kg)	5.01±4.19	7.33±5.82	46.4
Έκταση ισχίου (όρθια θέση kg)	4.55±3.27	6.87±3.70	50.8*
Πιέσεις πάγκου (ένα χέρι, καθιστή θέση kg)	12.18±5.29	15.2±7.81	25.0*
Κωπηλατική (ένα χέρι, καθιστή θέση kg)	16.68±9.01	19.80±5.88	18.7*

*p < 0.05



Σχήμα 10: Εξατομικευμένη απόδοση στη δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών σε 5 ασθενείς με Ρομπρ όψιμης έναρξης που έλαβαν θεραπεία ενζυμικής αποκατάστασης (Myozyme), πριν και μετά από προπονητική περίοδο 20 εβδομάδων.

Σύσταση σώματος

Η οστική πυκνότητα δεν επηρεάστηκε (Πίνακας 5) ούτε στο επίπεδο όλου του σώματος ούτε του μηρού αλλά ούτε της οσφυϊκής μοίρας. Παρομοίως, οι μετρήσεις για όλο το σώμα και τα κάτω άκρα και την άλιπη μάζα σώματος δεν άλλαξαν σημαντικά μετά την προπόνηση (Πίνακας 5).

Σε αντιδιαστολή, υπήρξε σημαντική αλλαγή της άλιπης μάζας σώματος στα άνω άκρα ($4,733 \pm 1,620$ kg πριν vs $5,150 \pm 1,619$ kg μετά $p < 0,05$). Καμία σημαντική αλλαγή δεν παρουσιάστηκε στο δείκτη μάζας λίπους μετά την προπόνηση (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Μεταβολές στη σύσταση σώματος πριν και μετά από προπονητικό πρόγραμμα μυϊκής ενδυνάμωσης και αερόβιας άσκησης διάρκειας 20 εβδομάδων σε ασθενείς με Ρομπρ όψιμης έναρξης που λάμβαναν θεραπεία ενζυμικής αποκατάστασης (Myozyme) κάθε 14 μέρες κατά την προπονητική περίοδο.

Σύσταση σώματος	Πριν	Μετά
BMD ολική ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$)	1.164±0.083	1.154±0.077
BMD L2–L4 ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$)	1.288±0.216	1.319±0.228
BMD μηριαίο οστούν ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$)	0.891±0.110	0.868±0.121
LBM ολική (kg)	37.171±9.951	37.343±9.554
LBM βραχίονες (kg)	4.733±1.620	5.130±1.619*
LBM πόδια (kg)	12.095±3.797	11.875±3.755
Λίπος (%)	44.4±12.5	45.5±12.6

BMD: Οστική πυκνότητα

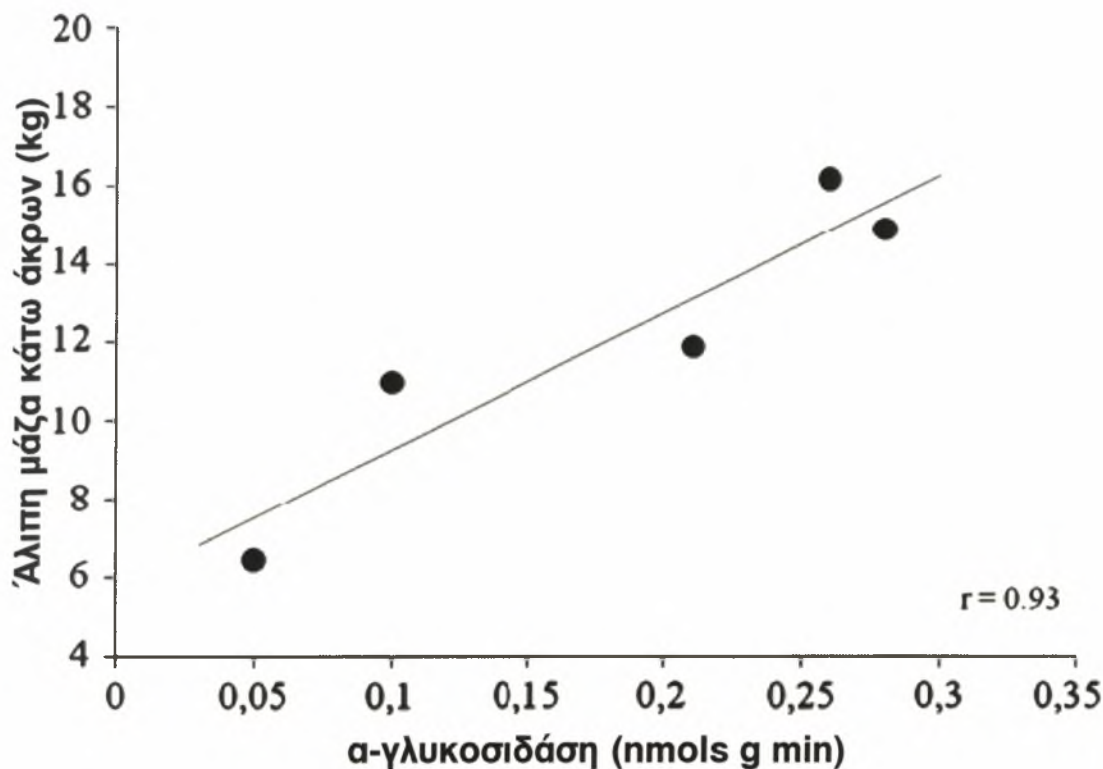
LBM: Άλιπη μάζα σώματος

*= $P < 0.05$

Συσχετίσεις

Δραστικότητα της όξινης α-γλυκοσιδάσης. Η δραστικότητα της όξινης α-γλυκοσιδάσης στους ινοβλάστες, συσχετίστηκε με το LBM των κάτω άκρων πριν ($r=0,93$, $p < 0,05$, Σχήμα 11) και μετά την προπόνηση ($r=0,94$, $p < 0,05$ Σχήμα 11). Επίσης, η δραστικότητα όξινης α-γλυκοσιδάσης, συσχετίστηκε στατιστικώς σημαντικά με τη συνολική άλιπη μάζα σώματος πριν ($r=0,89$, $p < 0,05$) και μετά ($r=0,88$, $p < 0,05$) την

προπόνηση. Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε όμως μεταξύ της δραστηκότητας όξινης α-γλυκοσιδάσης, και της άλιπης μάζας των άνω άκρων.



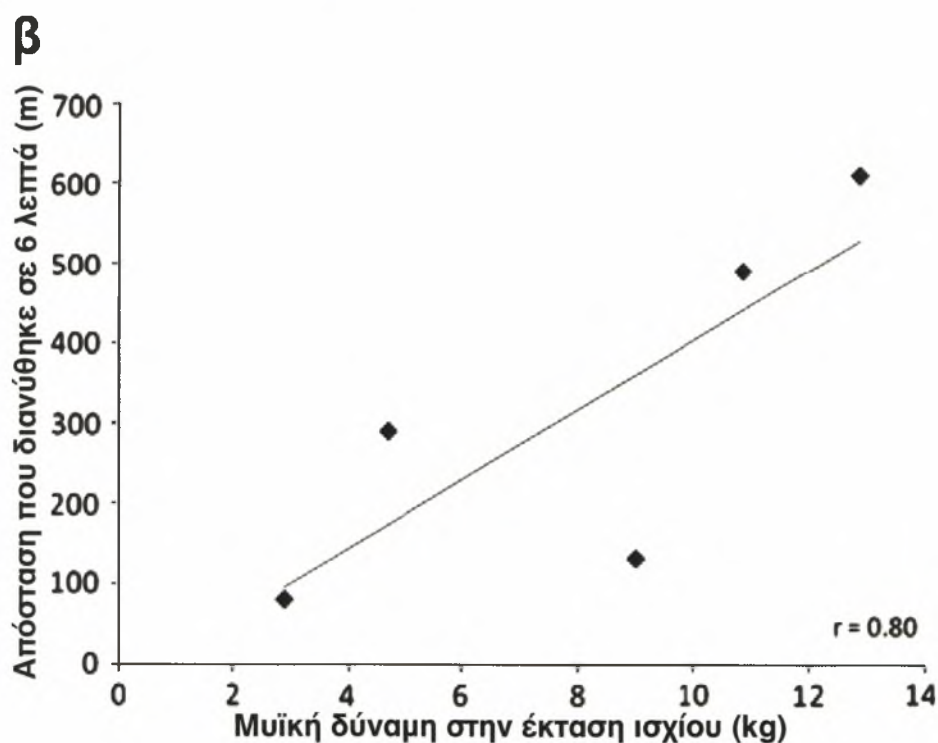
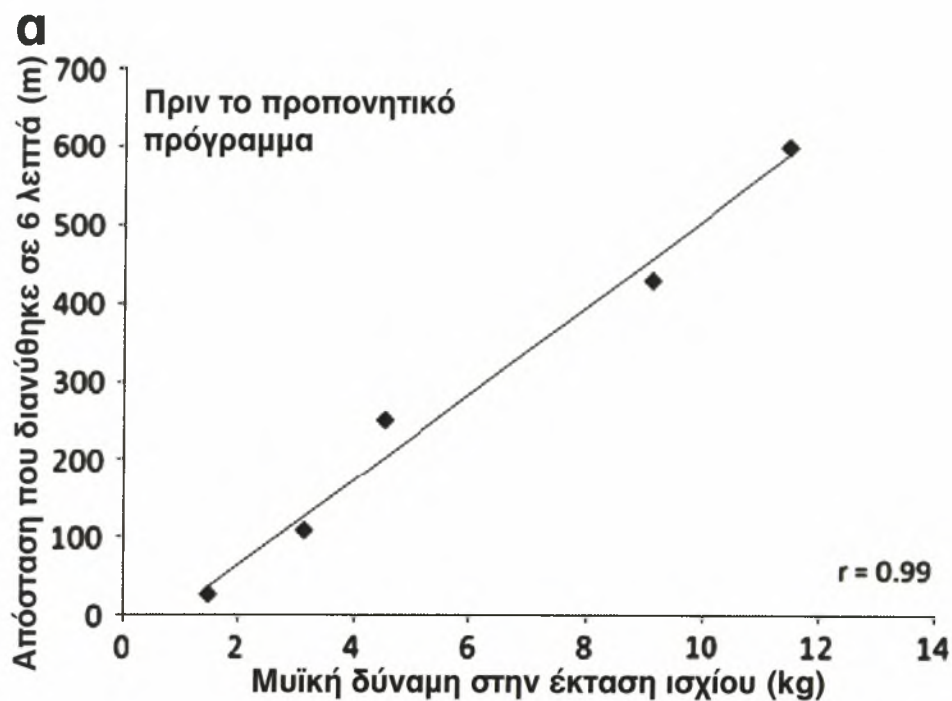
Σχήμα 11: Συσχέτιση μεταξύ της δραστηκότητας της όξινης α-γλυκοσιδάσης και της άλιπης μάζας κάτω άκρων σε 5 ασθενείς με Pompe όψιμης έναρξης που λάμβαναν θεραπεία ενζυμικής αποκατάστασης (Myozyme) στην αρχή της προπονητικής περιόδου 20 εβδομάδων.

Μυϊκή δύναμη. Ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ άλιπης μάζας και της μυϊκής δύναμης ήταν υψηλός ($r=0,85$), τόσο πριν όσο και μετά την περίοδο προπόνησης, παρόλο που κάποιοι συσχετισμοί ήταν στο όριο της στατιστικής σημαντικότητας, πιθανά λόγω του μικρού αριθμού των συμμετεχόντων.

Η μυϊκή δύναμη των κάτω άκρων (έκταση γόνατος, και άρση του ποδιού) συσχετίστηκε σημαντικά με την απόδοση στη δοκιμασία των 6 λεπτών περπατήματος, πριν το πρόγραμμα προπόνησης ($r=0,93$, $p < 0,05$ και $r=0,99$, $p < 0,01$ αντίστοιχα, Σχήμα 12). Παρόλα αυτά, μετά την περίοδο προπόνησης, η συσχέτιση αυτή μειώθηκε σε χαμηλότερα και μη σημαντικά επίπεδα ($r=0,78$ πριν vs $r=0,79$ μετά $p > 0,05$).

Το ποσοστό βελτίωσης της μυϊκής δύναμης, τόσο στην έκταση του γόνατος όσο και στην άρση του ποδιού, δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τη βελτίωση στη δοκιμασία των 6 λεπτών περπατήματος.

Τέλος, το ποσοστό βελτίωσης της μυϊκής δύναμης δεν συσχετίστηκε σημαντικά με το ποσοστό βελτίωσης της αλιπης μάζας μετά την προπόνηση.



Σχήμα 12: Συσχέτιση μεταξύ μυϊκής δύναμης στην έκταση ισχίου και της δοκιμασίας βαδίσματος 6 λεπτών πριν (α) και μετά (β) από προπονητικό πρόγραμμα 20 εβδομάδων σε 5 ασθενείς με Pompe όψιμης έναρξης που λάμβαναν θεραπεία ενζυμικής αποκατάστασης (Myozyme).

V. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μυϊκή δύναμη - Λειτουργική ικανότητα

Το κυριότερο εύρημα της παρούσας έρευνας είναι ότι στην ασθένεια *Rompre* όψιμης έναρξης η άσκηση μπορεί να βελτιώσει τόσο τη μυϊκή δύναμη όσο και τη λειτουργική ικανότητα. Παρόλο που το δείγμα ήταν μικρό, η μυϊκή δύναμη ήταν μετρίσιμα βελτιωμένη τόσο στα άνω όσο και στα κάτω άκρα. Επιπροσθέτως, η απόδοση στη δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών ήταν εντυπωσιακά βελτιωμένη σε όλους τους ασθενείς.

Είναι αξιοσημείωτο ότι ο περισσότερο προσβεβλημένος ασθενής κατάφερε να βελτιώσει την περιπατητική του ικανότητα από 26 σε 81 μέτρα, μετά από 20 εβδομάδες προπόνησης. Ακόμα, κανείς ασθενής δεν παραπονέθηκε για πόνο ή καθυστερημένη μυϊκή σκληρότητα κατά τη διάρκεια της προπονητικής περιόδου.

Η καθυστερημένη μυϊκή σκληρότητα (*Delayed Onset Muscle Soreness, DOMS*) είναι ένα πολυμελετημένο φαινόμενο (*Cheung, Hume & Maxwell, 2003*) που είναι γνώριμο τόσο σε αθλητές όσο και σε απλούς ανθρώπους και μπορεί να προκαλεί από μυϊκά ενοχλήματα μέχρι ισχυρό πόνο. Ο μηχανισμός δεν έχει διαλευκανθεί, αν και θεωρείται ότι προέρχεται από πρόκληση φλεγμονής (*Milias, Nomikos, Fragoroulou, Athanasopoulos & Antonopoulou, 2004*) αλλά ούτε έχει βρεθεί η ακριβής φαρμακευτική ή άλλη θεραπευτική αγωγή.

Έτσι φαίνεται ότι η προπόνηση μπορεί να είναι αποτελεσματική στο να αυξήσει τη μυϊκή δύναμη και τη λειτουργική ικανότητα σε ασθενείς *Rompre* όψιμης έναρξης που υπόκεινται σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης. Δυστυχώς δεν υπάρχει στην βιβλιογραφία άλλη αντίστοιχη μελέτη με άσκηση για τους ασθενείς αυτούς.

Η μόνη σχετική μελέτη (*Slonim et al., 2007*) αναφέρει ότι η εξάσκηση (αλλά όχι από εκπαιδευμένο προσωπικό και με καθορισμένα χαρακτηριστικά ασκησιογενούς ερεθίσματος) σε συνδυασμό με αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών οδηγεί σε σταθεροποίηση των συμπτωμάτων. Στη μελέτη αυτή, 34 ασθενείς ακολούθησαν το πρόγραμμα αυτό για 2-10 χρόνια και μετρήθηκε ο ρυθμός πτώσης της μυϊκής λειτουργικότητας πριν και μετά. Από τη σύγκριση αυτή φάνηκε ότι η συγκεκριμένη παρέμβαση καθυστέρησε τη πτώση της μυϊκής λειτουργικότητας (*Slonim et al., 2007*).

Μυϊκές προσαρμογές

Ο συνδυασμός αερόβιας άσκησης και ενδυνάμωσης στην παρούσα έρευνα, προκάλεσε μια αύξηση στη μυϊκή δύναμη των άνω άκρων η οποία συνοδεύτηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση της άλιπης μάζας σώματος στη συγκεκριμένη μυϊκή ομάδα. Η αύξηση της μυϊκής δύναμης και της άλιπης μάζας σώματος είναι εντός των αναμενόμενων ορίων προσαρμογής των υγιών ατόμων μετά από παρόμοιο πρόγραμμα άσκησης (Narici, Roi, Landoni, Minetti & Cerretelli, 1989).

Ανάλογα αποτελέσματα λαμβάνονται και από άλλες εξειδικευμένες έρευνες, όπως αυτή των Kraemer και συν. (1997) που περιλαμβάνει προπόνηση με βάρη. Τα παραπάνω υποδηλώνουν ότι το μυϊκό σύστημα των άνω άκρων στην Rompe όψιμης έναρξης διατηρούν ένα μεγάλο μέρος της προσαρμοστικής τους ικανότητας σε σχέση με τα αντίστοιχα υγιή μέλη.

Αυτό είναι σε συμφωνία με προηγούμενες περιγραφές ελάχιστης διαταραχής του μυϊκού συστήματος των άνω άκρων σε σύγκριση με τα κάτω άκρα (Wokke et al., 2008). Στην έρευνα αυτή, το 93,1% των ασθενών παρουσίασαν πρωταρχικά δυσλειτουργία στα κάτω άκρα ενώ το 27,6% είχε τέτοια αδυναμία στα κάτω άκρα ώστε να χρειάζεται περιπατητικό βοήθημα.

Επιπλέον, από την παρούσα έρευνα φαίνεται ότι η δραστηριότητα της όξινης α-γλυκοσιδάσης στους ινοβλάστες σχετίζεται στενά με χαμηλές τιμές της άλιπης μάζας σώματος και όχι με υψηλές τιμές της άλιπης μάζας σώματος. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σε συμφωνία με πειράματα με ασθενείς (Papadimas, Terzis, Papadopoulos, Spengos & Manta, 2010) που είχαν φυσιολογικές τιμές άλιπης μάζας σώματος και έκαναν θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης για 18 μήνες χωρίς να μεταβληθούν οι τιμές άλιπης μάζας σώματος.

Στην εν λόγω μάλιστα εργασία βρέθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ της άλιπης μάζας σώματος και της δραστηριότητας της όξινης α-γλυκοσιδάσης σε καλλιέργεια από ινοβλάστες, παρ' όλο τον μικρό αριθμό των ασθενών. Αυτό ίσως υποδηλώνει ότι η μετρούμενη δραστηριότητα της όξινης α-γλυκοσιδάσης στους ινοβλάστες δείχνει καλλίτερα τον βαθμό της μυϊκής υποβάθμισης στα πιο βαριά προσβεβλημένα μέρη του σώματος.

Από την παρούσα έρευνα, εκτός από την πρόκληση μιας αύξησης στη μυϊκή δύναμη των άνω άκρων, φαίνεται αντιθέτως ότι η άσκηση προκάλεσε μια μεγάλη αύξηση της μυϊκής δύναμης των κάτω άκρων (> 46%) η οποία δεν συνοδεύτηκε από αλλαγή της

άλιπης μάζας σώματος στη συγκεκριμένη περιοχή. Αυτό το αποτέλεσμα υποδηλώνει ότι οι μύες των κάτω άκρων έχουν χάσει την ικανότητά τους να αυξάνουν την πρωτεϊνική συγκέντρωση.

Παρόλα αυτά, εφόσον η απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων Χ μας παρέχει μόνο μία αδρή μέτρηση της άλιπης μάζας σώματος σε διάφορα μέλη του σώματος, πρέπει να εφαρμοστούν πιο αναλυτικές μέθοδοι σε μελλοντικές έρευνες. Με τον τρόπο αυτό θα είναι δυνατόν να διαλευκανθεί αν πράγματι συμβαίνουν πιθανές αυξήσεις στην άλιπη μάζα των κάτω άκρων ή μυϊκή υπερτροφία μετά από άσκηση.

Ακόμα, η ένταση ή η διάρκεια της άσκησης στην παρούσα έρευνα μπορεί να μην ήταν αρκετή για την εμφάνιση μυϊκής υπερτροφίας των κάτω άκρων. Η εξήγηση αυτή βέβαια αποδυναμώνεται από την ταυτόχρονη αύξηση άλιπης μάζας των άνω άκρων η οποία βρέθηκε στην παρούσα έρευνα.

Συσχετίσεις

Ένα ακόμα ενδιαφέρον εύρημα στην παρούσα έρευνα, το οποίο απαιτεί περαιτέρω μελέτη, είναι ότι η μυϊκή δύναμη των κάτω άκρων συσχετίστηκε σημαντικά με τη δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών πριν από την προπονητική περίοδο. Η συσχέτιση αυτή όμως μειώθηκε σε χαμηλό και μη σημαντικό επίπεδο μετά την προπονητική περίοδο. Η βελτίωση της μυϊκής δύναμης στην έκταση γόνατος και ισχίου δεν συνοδεύτηκε από ανάλογη αύξηση στην απόδοση της δοκιμασίας βαδίσματος 6 λεπτών.

Αντιθέτως, η συσχέτιση μεταξύ άλιπης μάζας των κάτω άκρων και απόδοσης της δοκιμασίας απόδοσης βαδίσματος 6 λεπτών ήταν υψηλή και σημαντική, τόσο πριν όσο και μετά την προπονητική περίοδο. Αυτό υποδηλώνει ότι η άλιπη μάζα σώματος σε τέτοιους ασθενείς σχετίζεται περισσότερο με την απόδοση της δοκιμασίας βαδίσματος 6 λεπτών απ' ό,τι με τη μυϊκή δύναμη.

Επιπροσθέτως, η αύξηση της μυϊκής δύναμης των κάτω άκρων ξεπέρασε την αναμενόμενη αύξηση των άνω άκρων κατά πολύ. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το χαμηλότερο αρχικό επίπεδο μυϊκής δύναμης των κάτω άκρων.

Στην βιβλιογραφία έχει περιγραφεί εκτενώς ότι η αύξηση στη μυϊκή δύναμη, ως αποτέλεσμα άσκησης, είναι αντιστρόφως ανάλογη του αρχικού επιπέδου μυϊκής δύναμης (Epoika, 2002). Η απώλεια μυϊκής μάζας των κάτω άκρων φαίνεται να είναι ο κύριος παράγοντας που έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια λειτουργικής ικανότητας αυτής της μυϊκής ομάδας.

Η συνολική οστική πυκνότητα των ασθενών στην παρούσα έρευνα ήταν φυσιολογική. Παρ' όλα αυτά η οστική πυκνότητα του μηριαίου ήταν ελαφρά χαμηλότερη. Οι σκελετικοί μύες που εκφύονται στην περιοχή του ισχίου προσβάλλονται περισσότερο στην πορεία της ασθένειας όψιμης έναρξης μειώνοντας έτσι το μηχανικό ερέθισμα που δέχονται τα οστά στο συγκεκριμένο μέρος του σώματος (Case et al., 2006).

Η χρόνια μείωση του μηχανικού ερεθίσματος έχει συνδεθεί με χαμηλότερη οστική πυκνότητα και η άσκηση μπορεί να λειτουργήσει και ως θεραπεία σε ήδη υπάρχοντα προβλήματα οστικής πυκνότητας. Παρόλα αυτά ο μηχανισμός αυτός δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί (Gross, Poliachik, Prasad & Bain, 2010).

Επίσης η οστική πυκνότητα δεν άλλαξε μετά την προπονητική περίοδο ούτε σε επίπεδο όλου του σώματος ούτε σε επιμέρους επίπεδα. Η προπόνηση αντίστασης προκαλεί αύξηση στην οστική πυκνότητα σε υγιή άτομα όπως έδειξε έρευνα (Dalsky, Stocke, Ehasani, Slatpolsky, Lee & Birge, 1988) όπου 35 γυναίκες ασκούσαν για μια περίοδο 9 και 22 μηνών. Από τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής φάνηκε βελτίωση στην οστική πυκνότητα και στις δύο περιπτώσεις παρ' όλο που χρειάζεται μεγαλύτερη προπονητική περίοδος ώστε τα αποτελέσματα να είναι μετρήσιμα (Congroy, Kraemer, Maresh & Dalsky, 1992).

Έτσι, η έλλειψη αλλαγής στην οστική πυκνότητα στην παρούσα έρευνα μπορεί να οφείλεται στη σχετικά μικρή προπονητική περίοδο. Το θέμα αυτό παραμένει ασαφές και πρέπει να διεξαχθεί στο θέμα αυτό περαιτέρω έρευνα.

Σωματικό λίπος

Το σωματικό λίπος, στην παρούσα, έρευνα δεν άλλαξε με την άσκηση (Πίνακας 4). Το σωματικό λίπος εξαρτάται κυρίως από το ισοζύγιο μεταξύ πρόσληψης και κατανάλωσης ενέργειας.

Στην παρούσα έρευνα η πρόσληψη ενέργειας δεν ελεγχόταν. Για το λόγο αυτό πιθανόν να αυξήθηκε η πρόσληψη ενέργειας λόγω της προπόνησης. Παρ' όλα αυτά, επειδή δεν άλλαξε κατά την προπονητική περίοδο η συνολική άλιπη μάζα σώματος, μπορεί να ισχυριστεί κανείς ότι δεν θα πρέπει να αυξήθηκε και η πρόσληψη ενέργειας.

Η άποψη αυτή είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα εργασίας που έδειχνε ότι η πρόσληψη ενέργειας σχετίζεται με την συνολική άλιπη μάζα σώματος (Johnstone, Murison, Duncan, Rance & Speakman, 2005). Κατά συνέπεια είναι αναμενόμενο ότι η ολική κατανάλωση ενέργειας δεν έχει αλλάξει στατιστικώς σημαντικά κατά την άσκηση, αφήνοντας το σωματικό λίπος αμετάβλητο μετά την προπονητική περίοδο.

Περιορισμοί της ερευνητικής εργασίας

Αν και από τα παρόντα δεδομένα φαίνεται να υπάρχει ευνοϊκή επίδραση από την εκτέλεση ενός προπονητικού προγράμματος σε ασθενείς με Pompe όψιμης έναρξης, υπάρχουν αρκετά θέματα τα οποία δεν μελετήθηκαν στην παρούσα έρευνα και χρειάζονται να διευκρινιστούν περαιτέρω.

- Δεν κατέστη δυνατόν να εκτιμηθεί άμεσα η αερόβια ικανότητα των ασθενών, η οποία – ίσως – να άλλαξε λόγω του προπονητικού προγράμματος.
- Ένας δεύτερος περιορισμός της έρευνας είναι ο μικρός αριθμός δοκιμαζομένων, καθώς επίσης και η έλλειψη ομάδας ελέγχου.

Προφανώς χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για να διευκρινιστεί η σημασία των προσαρμογών του προπονητικού προγράμματος σε αυτού του είδους τους ασθενείς. Επίσης πρέπει να διευκρινιστούν οι παράμετροι που θα εκμεταλλευτούν τις προσαρμογές της άσκησης, χωρίς όμως να βάλουν σε κίνδυνο την υγεία των ασθενών.

VI. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα συμπεράσματα που προέκυψαν από την μελέτη της διερεύνησης του συνδυασμού της άσκησης, της δίαιτας και της ενζυμικής υποκατάστασης, για πιθανά θετικά αποτελέσματα στην εξέλιξη της νόσου Pompe και συγκεκριμένα αυτά που αφορούν στη μυϊκή δύναμη των ασθενών, στην αερόβια ικανότητά τους καθώς και στη βάρδιση τους, είναι τα ακόλουθα:

- Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας υποδηλώνουν ότι η άσκηση βοηθά στην βελτίωση της μυϊκής δύναμης και της λειτουργικής ικανότητας σε ασθενείς με Pompe όψιμης έναρξης.
- Φαίνεται ότι η μυϊκή δύναμη αυξήθηκε περισσότερο στα κάτω άκρα, πιθανώς λόγω του χαμηλότερου αρχικού επιπέδου δύναμης.
- Οι αλλαγές στη μυϊκή μάζα είναι πιθανότερες στα άνω άκρα αφού αυτά είναι λιγότερα προσβεβλημένα από την ασθένεια.

VII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Antonio, J. & Gonyea, W.J. (1994). Muscle fiber splitting in stretch-enlarged avian muscle. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 26, 970-977.
- Bembi, B., Cerini, E. & Danesino, C. (2008). Management and treatment of glycogenesis type II. *Neurology*, 71, 12-36.
- Carroll, T.J., Riek, S. & Carson, R.G. (2001). Neural adaptations to resistance training implicatios for movement control. *Sports Medicine*, 31, 829-840.
- Case, L. E. & Kishnani, P. S. (2006). Physical therapy management of pompe disease. *Genetics in Medicine*, 8, 318-327.
- Cheung, K., Hume, P. & Maxwell, L. (2003). Delayed onset muscle soreness: treatment strategies and performance factors. *Sports Medicine*, 33, 145–164.
- Conroy, B.P., Kraemer, W.J., Maresh, C.M. & Dalsky, G.P. (1992). Adaptive responses of bone to physical activity. *Medicine, Exercise, Nutrition and Health*, 98, 64–74.
- Gross, T.S., Poliachik, S.L., Prasad, J. & Bain, S.D. (2010). The effect of muscle dysfunction on bone mass and morphology. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 10, 25–34.
- Dalsky, G.P., Stocke, K.S., Ehasani, A.A., Slatpolsky, E., Lee, W.C. & Birge, S. (1988). Weightbearing exercise training and lumbar bone mineral content in post menopausal Female. *Annals of Internal Medicine*, 108, 824–828.

- Deschenes, M.R., Judelson, D.A., Kraemer, W.J., Meskaitis, V.J., Nindl, B.C., Harman, F.S. & Deaver, D.R., (2000). Effects of resistance training on neuromuscular junction morphology. *Muscle Nerve*, 10, 1576-1581.
- Deschenes, M.R., Maresh, C.M., Crivello, J.F., Armstrong, L.E., Kraemer, W.J. & Covault, J. (1993). The effects of exercise training of different intensities on neuromuscular junction morphology. *Journal of Neurocytology*, 22, 603-615.
- Doeneck, D., Koolman, J., Fuchs, G. & Gerok, W. (2005). *Karlsons Biochemie und Pathobiochemie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag,
- Dorland's - Medical - Dictionary. Ημερομηνία ανάκτησης: 22 – 6 – 2012
(<http://blog.cardiacforum.org/2009/05/dorlands-medicaldictionary-29th-edition-free-download/>)
- Δημόπουλος, Κ.Α. & Αντωνοπούλου, Σ. (2009). *Βασική Βιοχημεία*. Αθήνα.
- Enoka, R.M. (2002). *Neuromechanics of Human Movement (3rd edition)*. Champaign, IL: Human Kinetics
- Frish, R.E. & McArthur, J.W. (1974). Menstrual cycles: Fatness as a determinant of minimum weight and height necessary for their onset. *Science*, 185, 949 - 951.
- Goldspink, G. (1992). Cellular and molecular aspects of adaptation in skeletal muscle. In: P.V. Komi. (Editor), *Strength and power in sport*, (pp. 211-229). Oxford: Blackwell Scientific.
- Hagemans, M.L.C. (2006). *Pompe disease in children and adults: natural course, disease severity and impact on daily life*. Enschede: PrintPartners Ipskamp.

- Johnstone, A.M., Murison, S.D., Duncan, J.S., Rance, K.A. & Speakman, J.R. (2005). Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. *American Journal of Clinical Nutrition*, 82, 941–948.
- Katzin, L. W. & Amato, A. A. (2008). Pompe disease: a review of the current diagnosis and treatment recommendations in the era of enzyme replacement therapy. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, 9, 421- 431.
- Kilmer, D.D.(2001). Response to high-intensity eccentric muscle contractions in persons with myopathic disease. *Muscle Nerve*, 24, 1181-1187.
- Kishnani, P., Steiner, R.D., Bali, D., Berger, K., Byrne, B., Case, L., Crowley, J.F., Downs, S., Howell, R., Kravitz, R., Mackey, J., Marsden, D, Martins, A.M., Millington, D.S., Nicolino, M., O’Grady, G., Patterson, M., Rapoport, D., Slonim, A., Spencer, C., Tiff, C. J. & Watson, M.S. (2006). Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*, 8, 267-288.
- Kraemer, W.J., Fleck, S.J., Enans, W.J. (1996). Strength and power training: Physiological mechanisms of adaptation. In: J.O. Holoszy (Editor), *Exercise and sport sciences reviews*, (pp. 363-398). Baltimore: Williams & Wilkins.
- Kraemer, W.J., Stone, M.H., O’Bryant, H.S., Conley, M.S., Johnson, R.L., Nieman, D.C., Honeycutt, D.R. & Hoke, T.P. (1997). Effects of single vs. multiple sets of weight training: impact of volume intensity and variation. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 11, 143–147.
- MacDougall, J.D., Sale, D.G., Moroz, J.R., Elder, G.C.B., Sutton, J.R. & Howald, H. (1979). Mitochondrial volume density in human skeletal muscle following heavy resistance training. *Medicine and Science in Sports*, 11, 164-166.

- Merk, T., Wibmer, T., Schumann, C. & Kruger, S. (2009). Glycogen storage disease type II (Pompe disease) – influence of enzyme replacement therapy in adults. *European Journal of Neurology*, 16, 274-277.
- Milias, G., Nomikos, T., Fragopoulou, E., Athanasopoulos, S. & Antonopoulou, S. (2004). Is platelet activating factor implicated in eccentric exercise-induced muscle damage mechanism? *Chemistry and Physics of Lipids*, 130, 65-66.
- Narici, M.V., Roi, G.S., Landoni, L., Minetti, A.E. & Cerretelli, P. (1989). Changes in force, cross sectional area and neural activation during strength training and detraining of the human quadriceps. *European Journal of Applied Physiology*, 59, 310–319.
- Papadimas, G., Terzis, G., Papadopoulos, C., Spengos, K. & Manta, P. (2010). The importance of nutritional status in the prognosis of late onset Pompe disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 100, 389-395.
- Ploutz, L.L., Tesch, P.A., Biro, R.L. & Dudley, G.A. (1994). Effect of resistance training on muscle use during exercise. *Journal of Applied Physiology*, 76, 1675-1681.
- Rasebaka, A., Lee, A.L., Naughton, M.T., Williams, T.J. & Holland, A.E. (2009). The six minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Internal Medicine Journal*, 39, 495–501.
- Sale, D.G., (1992). Neutral adaptations to strength training. In : P.V. Komi (Editor), *Strength and power in sport* (pp. 249-265). Boston: Blackwell Scientific.
- Schoser, B., Hill, V. & Raben, N. (2008). Therapeutic approaches in glycogen storage disease type II/ Pompe disease. *Neurotherapeutics*, 5, 569 - 578.

- Slonim, A.E., Bulone, L., Goldberg, T., Mikekes, J., Slonim, E., Galanko, J. & Martiniuk, F. (2007). Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle & Nerve*, 35, 70-77.
- Tripton, K.D., Rasmussen, B.B., Miller, S.L., Wolf, S.E., Owens- Stovall, S.K., Petrini, B.E. & Wolf, R.R. (2001). Timing of amino acid-carbohydrate ingestion alters anabolic response of muscle to resistance exercise. *American Journal of Physiology*, 281, E197-206.
- Tripton, K.D. & Wolfe, R.R. (1998). Exercise-induced changes in protein metabolism. *Acta Physiologica Scandinavica*, 162, 377-387.
- Van der Ploeg, A.T. & Reuser, A.J. (2008). Lysosomal storage disease 2. *Lancet*, 372, 1342–1353
- Wokke, J.H., Escolar, D.M., Pestronk, A., Jaffe, K.M., Carter, G.T., Van den Berg, L.H., Florence, J.M., Mayhew, J., Skrinar, A., Corzo, D. & Laforet, P. (2008). Clinical features of late onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve*, 38, 1236–1245.