



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Η ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ Η ΠΡΟΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

Τίτλος : << Η Επίδραση ενός Υπερμαραθωνίου στα Επίπεδα  
Ορμονών Θυροειδή, Στρες και Ανοσοποιητικού>>

Συγγραφέας-Ερευνήτρια: Παππά Δήμητρα

Τριμελής επιτροπή:

Δρ.Χρούσος Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Αθηνών

Δρ.Δαρβίρη Χριστίνα, Καθηγήτρια Προαγωγής Υγείας Πρόληψης και

Επιδημιολογίας Δρ.Μπακοπούλου Φλώρα,Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εφηβικής  
Ιατρικής

ΑΘΗΝΑ, 2021

*Στον αγαπημένο μου παππού Γιώργο...*

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Φτάνοντας στην τελική ευθεία της διπλωματικής μου εργασίας θα ήθελα να εκφράσω τις πιο βαθιές μου ευχαριστίες για την πολύτιμη βοήθεια και στήριξη σε όλα τα επίπεδα που μου έδωσε ο επιβλέπων της μελέτης, Δρ.Ιωάννης Παπασωτηρίου, Δ/ντης του Βιοχημικού Τμήματος του ΓΝΠ Αθηνών «Η Αγία Σοφία». Ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ επίσης οφείλω στην οικογένεια μου, στους φίλους μου και στο αγόρι μου σιωπηλοί συνοδοιπόροι στο μεγάλο ταξίδι της γνώσης. Πάντα δίπλα μου με υπομονή, στήριξη και εμπιστοσύνη σε μένα και στις επιλογές μου.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΣΚΟΠΟΣ:** Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας είναι να μελετηθεί η επίδραση ενός υπερμαραθωνίου στα επίπεδα ορμονών του θυροειδή, του ανοσοποιητικού καθώς και του στρες. Παράλληλα να διερευνηθεί ή πιθανή συσχέτιση των παραπάνω ορμονών με τις ορμόνες του στρες.

**ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ:** Πρόκειται για έναν παρατεταμένο και έντονο αγώνα δρόμου όπου αρχικά πήραν μέρος 40 εθελοντές δρομείς εκ των οποίων την απόσταση των 246 km σε λιγότερο από 36 ώρες κατάφεραν να ολοκληρώσουν και τελικά να συμπεριληφθούν στις μετρήσεις οι 30. Υπήρχαν 3 διαφορετικές χρονικές στιγμές δειγματοληψίας αίματος πριν τον αγώνα, αμέσως μετά και 48 ώρες αργότερα. Στις αναφερθείσες αιμοληψίες έγινε προσδιορισμός δεικτών στρες και φλεγμονής, όπως των CRP, SAA μέσω της τεχνικής της ανοσονεφελομετρίας, IL-6 NTproBNP, mannose binding lectin (MBL), τροπονίνης, λεπτίνης μέσω ανοσοενζυματικών μεθόδων, και ορμονών όπως της κορτιζόλης και των θυροειδικών ορμονών T3, FT3, T4, FT4, TSH με την τεχνική της ενισχυμένης ηλεκτρο-χημειοφωταύγειας.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** CRP, IL-6, SAA, NTproBNP και κορτιζόλη παρουσίασαν μια δραματική αύξηση αμέσως μετά τον αγώνα, υπερπολλαπλάσια των αρχικών τιμών, η οποία όμως ήρθε σε ισορροπία μετά τις 48 ώρες σε όλους τους δείκτες πλην της SAA που αυξήθηκε περαιτέρω. Όμοια ήταν η συμπεριφορά και της mannose binding lectin με συνεχή αυξητική τάση. Παρατηρήθηκαν μικρές διακυμάνσεις στις ορμόνες του θυροειδή (T3, FT3, T4, FT4, TSH) με αρχικά αύξηση των τιμών, στην συνέχεια πτωτική τάση φτάνοντας ξανά στις αρχικές τιμές. Η μοναδική περίπτωση όπου μετά τον αγώνα η συγκέντρωση μειώθηκε είναι εκείνη της λεπτίνης ενώ οι συγκεντρώσεις της τροπονίνης δεν ήταν ανιχνεύσιμες.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Ένας υπερμαραθώνιος αγώνας δρόμου μπορεί να αποτελέσει ένα πολύ έντονο στρεσογόνο γεγονός για τον οργανισμό φτάνοντας σε αρκετές περιπτώσεις τις ορμόνες σε επίπεδα πέραν του φυσιολογικού. Παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση στον τρόπο μεταβολής της κορτιζόλης με την CRP, την IL-6 και την NTproBNP, γεγονός που φανερώνει την στενή σχέση του ενδοκρινικού-

ανοσοποιητικού συστήματος σε ακραίες περιπτώσεις άσκησης όπως αυτή του Σπάρταθλου.

**Λέξεις Κλειδιά:** άσκηση, υπερμαραθώνιος, ορμόνες, θυροειδής, ανοσοποιητικό, οξειδωτικό στρες, σύνδρομο υπερπροπόνησης, στρες.

## Περιεχόμενα

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	9
1.Εισαγωγή-Γενικά ιστορικά στοιχεία.....	9
2.ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΕΡΙ ΜΑΡΑΘΩΝΙΩΝ ΑΓΩΝΩΝ.....	10
2.1. Υπερμαραθώνιος.....	10
2.2. Περί Σπάρταθλου.....	10
3. ΣΠΑΡΤΑΘΛΟΝ ΚΑΙ ΥΠΕΡΠΡΟΠΟΝΗΣΗ.....	13
4. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡΠΡΟΠΟΝΗΣΗΣ.....	14
4.1. Γενικά στοιχεία για το σύνδρομο υπερπροπόνησης.....	14
4.2. Τι είναι το σύνδρομο υπερπροπόνησης.....	14
4.3. Ποια είναι τα συμπτώματα του συνδρόμου υπερπροπόνησης.....	15
4.3.1. Ορμονικές μεταβολές.....	16
4.3.2. Βιοχημικές μεταβολές.....	16
4.3.3. Παράγοντες που οδηγούν σε σύνδρομο υπερπροπόνησης.....	17
5. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡΠΡΟΠΟΝΗΣΗΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ.....	17
5.1. Πως συνδέεται το σύνδρομο υπερπροπόνησης με το οξειδωτικό στρες..	17
5.2. Οξειδωτικό στρες.....	18
5.3. Επίδραση ελεύθερων ριζών.....	19
5.4. Αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί.....	20
5.5. Ελεύθερες ρίζες και μυϊκή κόπωση.....	20
6. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡΠΡΟΠΟΝΗΣΗΣ ΚΑΙ STRESS.....	22
6.1. Σχέση συνδρόμου υπερπροπόνησης με το stress.....	22
6.2. Παράγοντες που συμβάλλουν.....	23

6.2.1. Ο τύπος της άσκησης.....	24
6.2.2. Η ένταση και η διάρκεια της άσκησης.....	24
6.2.3. Το φύλο.....	25
6.2.4. Η ηλικία.....	25
6.2.5. Η διατροφή.....	25
6.2.6. Ψυχολογικοί παράγοντες.....	26
6.2.7. Περιβαλλοντικές συνθήκες.....	26
6.3. Κορτιζόλη και υπερπροπόνηση.....	26
7. ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΟΡΜΟΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ.....	27
7.1.Θυροειδής αδένας.....	27
7.1.1. Ορμόνες θυροειδή.....	27
7.1.2. Μεταβολή ορμονών θυροειδή σε σχέση με άσκηση.....	28
7.2. Πρωτεΐνες.....	28
7.2.1. Λεπτίνη.....	28
7.2.2. Λεπτίνη συνδεδεμένη με μαννόζη (MBL).....	29
7.3. Ορμόνες ανοσοποιητικού.....	31
7.3.1. Α αμυλάση (SAA).....	31
7.3.1.1. Δράση α αμυλάσης.....	31
7.3.2. Ιντερλευκίνη 6 (IL-6).....	32
7.3.3. C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP).....	33
7.4. Ορμόνες του στρες.....	35
7.4.1. Καρδιακό στρες.....	35
7.4.1.1. Τροπονίνη.....	35

7.4.1.2. NTproBNP.....	35
7.4.2. Συνολικό στρες.....	37
7.4.2.1. Κορτιζόλη.....	37
8. Χρόνιο στρες – Χρόνια φλεγμονή.....	40
B.ΣΤΟΧΟΙ.....	43
9.Σκοποί και στόχοι.....	43
9.1. Σκοπός της μελέτης.....	43
Γ. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	44
10. Σχεδιασμός της έρευνας.....	44
10.1. Συμμετέχοντες.....	44
10.2. Μετρήσεις.....	45
10.3. Εργαστηριακή αξιολόγηση.....	45
10.4. Στατιστική ανάλυση.....	46
Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	47
11. Γενικά αποτελέσματα.....	47
11.1. 1 <sup>η</sup> χρονική στιγμή.....	48
11.2. 2 <sup>η</sup> χρονική στιγμή.....	49
11.3. 3 <sup>η</sup> χρονική στιγμή.....	50
E. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	53
12. Συμπεράσματα.....	53
13. Περιορισμοί της μελέτης και μελλοντικές προοπτικές.....	60
14. Επίλογος.....	61
ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	62



## **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1. Εισαγωγή - Γενικά ιστορικά στοιχεία**

Η λέξη αθλητισμός εξ ορισμού αποτελεί τη συστηματική σωματική προπόνηση και δράση με συγκεκριμένο τρόπο, ειδική μεθοδολογία και παιδαγωγική, με σκοπό την ύψιστη σωματική απόδοση. Στο αθλητικό και κοινωνικό γίνεσθαι αποτελεί μια λέξη με αρκετές διαφορετικές σημασιολογικά έννοιες, ενώ σημαντικές ήταν οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν κατά την πάροδο των χρόνων στην μορφή του (1). Ως έννοια διαμορφώθηκε στους μεταομηρικούς χρόνους με την καθιέρωση των ιερών αγώνων (Ολύμπια εν Διώ, Νέμεα, Ίσθμια κ.α. κατά τον 8<sup>ο</sup> αιώνα π.Χ.). Η μορφή που είχε εκείνη την χρονολογική περίοδο ο αθλητισμός ήταν καθαρά αγωνιστική κάτι που με την πάροδο των ετών άλλαζε ολοένα. Για παράδειγμα τον 4<sup>ο</sup> αιώνα π.Χ. στην περίοδο της Ρωμαϊκής αυτοκρατορίας οι αγώνες έπαψαν να έχουν το ιερό στοιχείο και μετατράπηκαν σε αιματηρούς αγώνες. Ακολουθεί μια περίοδος τον 8<sup>ο</sup> αιώνα π.Χ. όπου ο αθλητισμός ήταν μόνο για τους ευγενείς. Αρκετά χρόνια μετά περίπου τον 12<sup>ο</sup> αιώνα οι άνθρωποι αρχίζουν να αγωνίζονται μεταξύ τους με πιο ειρηνικό τρόπο και με μορφή αρκετά όμοια με το σημερινό στίβο (1, 2). Τέσσερεις αιώνες αργότερα θα κάνουν την εμφάνιση τους και οι πρώτες μορφές εξοπλισμού στα αθλήματα όπως είναι οι ρακέτες ενώ στις αρχές του 19ου αιώνα στην Μ. Βρετανία θα κάνει την επανεμφάνιση του ως έννοια ταυτόσημη με το σημερινό σπορ, και με σημασία πιο κοντά πια στο παιχνίδι και τη διασκέδαση. Φτάνοντας τελικά στο 1896 με την θέσπιση των σύγχρονων Ολυμπιακών αγώνων όπου ο αθλητισμός πήρε και άλλες διαστάσεις πέραν του αγωνιστικού, οικονομικές, πολιτικές αλλά και πολιτιστικές (2, 3).

Ιστορικά ο αθλητισμός και η εξέλιξη του από την πρώτη του εμφάνιση μέχρι και σήμερα αποτελεί ένα πολυσυζητημένο θέμα. Πολλές είναι οι ιστορικές έρευνες που παρουσιάζουν την εκάστοτε αθλητική κατάσταση από μια πολιτιστική σκοπιά με σκοπό μια πιο ολιστική προσέγγιση του αθλητισμού σαν μέρος του πολιτισμού. Η πρώτη δημοσιευμένη έρευνα στον χώρο του αθλητισμού με ένα πιο βιολογικό υπόβαθρο έγινε μόλις το 1963 από την R. Margaria όπου μελετήθηκε η σύσπαση του μυός και η αποκατάσταση του (4, 5). Μόλις 55 χρόνια αργότερα αγγίζοντας το

σήμερα έχουμε φτάσει στο σημείο να μελετάμε σε μοριακό επίπεδο πια οποιαδήποτε διεργασία συμβαίνει στο σώμα μας. Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά το θέμα της άσκησης και της επίδρασης της στο σώμα μας το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί λίγο παραπάνω στην αερόβια άσκηση (αερόβια ή καρδιαγγειακή άσκηση, όρος που της έχει αποδοθεί λόγω των ωφελειών για την καρδιαγγειακή υγεία) είναι είδος γυμναστικής και περιλαμβάνει κάθε άσκηση η οποία βελτιώνει την κατανάλωση οξυγόνου από το σώμα και στην οποία κινούνται ρυθμικά και επαναλαμβανόμενα μεγάλες μυϊκές ομάδες του σώματος κυρίως λόγω του ότι μπορεί να πραγματοποιηθεί από το μεγαλύτερο ποσοστό των ανθρώπων (6).

## **2. Γενικά υπέρ μαραθωνίων αγώνων**

### **2.1 Υπερμαραθώνιος**

Υπερμαραθώνιος ονομάζεται κάθε αγώνας δρόμου μεγαλύτερος από τον παραδοσιακό μαραθώνιο των 42.195 km. Υπάρχουν 2 μεγάλες κατηγορίες υπερμαραθωνίων. Στην πρώτη υπάρχει μια συγκεκριμένη χιλιομετρική απόσταση όπου οι αθλητές αγωνίζονται για τον καλύτερο δυνατό χρόνο. Στην δεύτερη κατηγορία είναι σταθερή η διάρκεια του αγώνα και οι αθλητές αγωνίζονται για την μεγαλύτερη δυνατή χιλιομετρική απόσταση μέσα στο χρονικό αυτό διάστημα. Τα χιλιόμετρα είτε στην πρώτη είτε στην δεύτερη κατηγορία κυμαίνονται από 50km, 100km και μπορούν να φτάσουν στην περίπτωση των πολυήμερων αγώνων (6) και 560km. Η μορφή των αγώνων αυτών ποικίλει, με κάποιους να λαμβάνουν χώρα σε εσωτερικούς χώρους, κάποιους σε εξωτερικούς, άλλοι αγώνες έχουν φυσικά εμπόδια όπως αντίξοες καιρικές συνθήκες, αλλαγές υψομέτρου, ανώμαλο δρόμο, ασφαλτοστρωμένους δρόμους, βουνίσια μονοπάτια, χωματόδρομους κ.α. Στην διάρκεια των αγώνων αυτών υπάρχουν πάντα σταθμοί βοήθειας όπου οι αθλητές μπορούν να αναπληρώσουν εφόδια τροφής και νερού, αστυνόμευση και ιατρικό επιτελείο (7, 8).

## 2.2 Περί Σπάρταθλου

Το Σπάρταθλον είναι ένας από τους πιο δύσκολους και μεγάλους σε διάρκεια αγώνες του κόσμου. Οι αθλητές τρέχουν σε χωματόδρομους, σε λασπώδεις διαδρομές και ανεβαίνουν 1200 μέτρα σε υψόμετρο χωρίς να επιτρέπεται η ανάπαυση ή ο ύπνος, ακόμα και κατά τη διάρκεια της νύχτας. Απόλυτα εξοικειωμένοι με τον υπερμαραθώνιο είναι όλοι οι συμμετέχοντες αφού απαραίτητη προϋπόθεση συμμετοχής είναι είτε προηγούμενη συμμετοχή στο Σπάρταθλον είτε συμμετοχή σε άλλον αγώνα παρόμοιων αποστάσεων είτε τέλος να έχει ολοκληρώσει μια κούρσα τουλάχιστον 100km σε λιγότερο από 10 ώρες και 30 λεπτά. Πρόκειται για έναν υπερμαραθώνιο αγώνα δρόμου με σταθερή την απόσταση των 246 χιλιομέτρων όπου οι αθλητές αγωνίζονται για τον καλύτερο δυνατό χρόνο. Πραγματοποιείται κάθε χρόνο με αφετηρία την Αθήνα στους πρόποδες της Ακρόπολης συνήθως κάθε τελευταία Παρασκευή του Σεπτεμβρίου στις 7 το πρωί και ολοκληρώνεται στη Σπάρτη μπροστά από το άγαλμα του Λεωνίδα στις 19:00 της επόμενης ημέρας που είναι και το ανώτατο χρονικό όριο τερματισμού ώστε ο αγώνας να μην διαρκέσει πάνω από 36 ώρες (6, 9).



Εικόνα 1. Άγαλμα του Λεωνίδα στο σημείο του τερματισμού

Το Σπάρταθλον αποτελεί έναν αγώνα δρόμου που αναβιώνει και τιμά τα βήματα του Φειδιππίδη, ενός αρχαίου Έλληνα δρομέα μεγάλων αποστάσεων. Σύμφωνα με αναφορές του Ηρόδοτου ο Φειδιππίδης πριν τη μάχη του Μαραθώνα το 490 π.Χ. στάλθηκε από τους Αθηναίους στην Σπάρτη για να μεταφέρει μήνυμα

βοήθειας «Άνδρες της Σπάρτης, οι Αθηναίοι σας ζητούν να τους βοηθήσετε και να μη μείνετε απλοί θεατές της επικείμενης συντριβής και υποδούλωσης της αρχαιότερης πόλης της Ελλάδας από ένα βάρβαρο εισβολέα· αυτή τη στιγμή, η Ερέτρια έχει πέσει στα χέρια του κι η Ελλάδα είναι πιο αδύναμη μετά την απώλεια μιας αξιόλογης πόλης της» , όπως και έκανε καταφθάνοντας στην Σπάρτη την επόμενη μέρα (9).

Βασισμένοι στις αναφορές του Έλληνα ιστορικού Ηρόδοτου, μια ομάδα 5 αξιωματικών της βρετανικής αεροπορίας το 1982 αποφάσισαν να ταξιδέψουν στην Ελλάδα και να εξακριβώσουν οι ίδιοι προσωπικά, αν μια τέτοια απόσταση 246 km είναι εφικτό να καλυφθεί σε μιάμιση ημέρα. Σχεδίασαν την διαδρομή σύμφωνα με τα ιστορικά στοιχεία που είχαν στα χέρια τους και στις 3 Οκτωβρίου του 1982 ξεκίνησαν το εγχείρημα αυτό. Τρεις από τους 5 αξιωματικούς κατάφεραν να ολοκληρώσουν τον αγώνα και έτσι η βρετανική ομάδα επιβεβαίωσε τα λεγόμενα του Ηροδότου. Ανάμεσα τους ο Τζον Φόντεν, ο οποίος συνεπαρμένος από την επίτευξη του εγχειρήματος, άρχισε να οραματίζεται την καθιέρωση ενός αγώνα στενά συνδεδεμένου με τις αξίες του ολυμπισμού και τα ολυμπιακά ιδεώδη, ενός αγώνα που θα ήταν η αφορμή της συνύπαρξης και της συναδέλφωσης δρομέων από όλο το κόσμο για να τρέξουν όλοι μαζί στα ίχνη του αρχαίου ημεροδρόμου Φειδιππίδη (6, 9).

Η ιδέα του αξιωματικού Φόντεν συγκίνησε και ενθουσίασε πολλούς ανθρώπους με αποτέλεσμα ένα χρόνο αργότερα μια πολυεθνική ομάδα Βρετανών, Ελλήνων κ.ά. με επικεφαλής το φιλέλληνα Μάικλ Κάλαχαν να διοργανώσουν το Α΄ Διεθνές Σπάρταθλον (Open International Spartathlon Race), επωνυμία που προέκυψε από το συνδυασμό των ελληνικών λέξεων Σπάρτη και άθλος με συμμετοχή 45 δρομέων από 11 χώρες. Μετά την επιτυχημένη αυτή διοργάνωση δεν άργησε να έρθει η καθιέρωση του αγώνα αυτού στο αθλητικό στερέωμα και να ιδρυθεί το 1984 ο Διεθνής Σύνδεσμος «ΣΠΑΡΤΑΘΛΟΝ» που με τις προσπάθειες του αν και μη κερδοσκοπικό σωματείο έφτασε τον αγώνα αυτό στη διάκριση της κορυφαίας και πιο επιτυχημένης αθλητικής διοργάνωσης υπερμαραθωνίων παγκοσμίως και φυσικά στην καθιέρωση του κάθε Σεπτέμβριο στο αθλητικό ημερολόγιο. Πρόκειται για έναν πολύ δύσκολο αγώνα που απαιτεί τεράστια

προετοιμασία και πολλή θέληση. Η κόπωση ενός αθλητή κατά τη διάρκεια ενός τέτοιου αγώνα, σωματική και ψυχική είναι τεράστια. Σταθμοί βοήθειας για ανεφοδιασμό τροφής και νερού είναι τοποθετημένοι κάθε 3 με 5 km. Αναπόσπαστο κομμάτι του αγώνα είναι το ιατρικό επιτελείο συμπεριλαμβανομένων ασθενοφόρων, ιατρών, φυσικοθεραπευτών αλλά και αστυνομίας καθ' όλη τη διάρκεια του αγώνα (9). Το συγκινητικό κομμάτι στον αγώνα του Σπάρταθλου είναι ότι είναι ο μοναδικός αγώνας που έχει αληθινή ιστορική βάση και έλαβε χώρα χιλιάδες χρόνια πριν σε μία από τις πιο δύσκολες στιγμές της ελληνικής ιστορίας. Τότε υπήρξε ο Φειδιππίδης. Τώρα υπάρχουν χιλιάδες αθλητές από όλο τον κόσμο με μόνο κίνητρο την αγάπη για τους αγώνες δρόμου αλλά και για να τιμήσουν τον Έλληνα αυτό χωρίς την προσμονή κάποιου χρηματικού επάθλου. Η ανταμοιβή είναι ένα στεφάνι ελιάς και ένα ποτήρι νερό από τον ποταμό Ευρώτα μπροστά στο άγαλμα του Λεωνίδα και φυσικά η ηθική ικανοποίηση και όλα αυτά τα συναισθήματα που μπορεί να νιώσει κάποιος έχοντας ολοκληρώσει έναν τέτοιο αγώνα (9).

### **3. Σπάρταθλον και υπερπροπόνηση**

Το να μπορέσει να διαγνώσει κανείς έναν αθλητή ότι πάσχει από το σύνδρομο υπερπροπόνησης είναι πολύ δύσκολο αφού δεν υπάρχουν συγκεκριμένοι βιοδείκτες ή όρια για την κατάσταση αυτή. Ωστόσο ο οργανισμός σε καταστάσεις υπερπροπόνησης ή και γενικότερα υπερβολής πέραν του φυσιολογικού αντιδρά, διότι τίθεται σε κίνδυνο η ομοιόσταση σου. Κάθε τί που διαταράσσει την ομοιόσταση του εκάστοτε οργανισμού θεωρείται από τον ίδιο οργανισμό ως απειλή και αμέσως ενεργοποιεί τον αμυντικό του μηχανισμό και το σύστημα «fight or flight» προκειμένου να το αντιμετωπίσει (10, 11). Στην περίπτωση του Σπάρταθλου βέβαια δεν πρόκειται μόνο για τον ίδιο τον αγώνα όταν μιλάμε για κόπωση ή εξάντληση αλλά και για όλη την προετοιμασία για να φτάσει ένας αθλητής να πάρει μέρος στον αγώνα αυτό (6). Πρακτικά μιλάμε για πάρα πολλές ώρες προπονήσεων και τεράστιες αποστάσεις. Στην φάση της προετοιμασίας ο κάθε ασκούμενος έχει το χρόνο και όλες τις δυνατότητες να ολοκληρώσει την αποκατάσταση του οργανισμού του όπως χρειάζεται. Σαν κορυφή όμως στο

παγόβουνο αυτό με βάση όλη την προπονητική διαδικασία έρχεται ο ίδιος ο αγώνας, όπου το σώμα καλείται να υπερβεί κατά πάρα πολύ τα όρια του και να ολοκληρώσει έναν αγώνα συνεχόμενου τρεξίματος για 246 km. Είναι φανερό και ενισχύεται με πολλές μελέτες που μετρώνε βιολογικούς δείκτες μετά το πέρας του αγώνα ότι πρόκειται για ένα τεράστιο σοκ για τον οργανισμό, μια παρατεταμένη και πολύ έντονη υπερπροσπάθεια και υπερπροπόνηση του οργανισμού σε όλα τα επίπεδα σωματικό και ψυχικό (8).

## **4. Σύνδρομο υπερπροπόνησης**

### **4.1 Γενικά στοιχεία για το σύνδρομο υπερπροπόνησης**

Η άσκηση αποτελεί ένα πολύ πρόσφορο έδαφος για έρευνα. Τα θέματα που προκύπτουν μέσω αυτής πολλά, κυρίως λόγω της μορφής που, όπως αναφέρεται και παραπάνω, έχουν πάρει οι σημερινοί αγώνες (οικονομικά, πολιτικά οφέλη κ.α). Η έρευνα επικεντρώνεται στο να διερευνηθούν και αποκωδικοποιηθούν με κάθε λεπτομέρεια οι λειτουργίες του σώματος, κάθε διεργασία, κάθε τι που μπορεί να βοηθήσει στην αποκατάσταση ή όχι με κυριότερο όμως στόχο την μεγιστοποίηση της απόδοσης (10). Ο σκοπός πια στις περισσότερες περιπτώσεις είναι η νίκη. Ο ανταγωνισμός τεράστιος για αυτό και ολοένα και νέες έρευνες χρηματοδοτούνται από αθλητικές εταιρίες, συλλόγους, ομάδες κτλ. για όλο και παραπάνω γνώση στο συγκεκριμένο θέμα. Ένα τεράστιο κεφάλαιο στον ερευνητικό χώρο και συνάμα ένα κεφάλαιο πληγή στην καριέρα ενός αθλητή αποτελεί το σύνδρομο της υπερπροπόνησης. Πλέον από τα πιο συχνά φαινόμενα ιδιαίτερα στο χώρο του επαγγελματικού αθλητισμού (πρωταθλητισμού) αποτελεί το «overtraining syndrome», φαινόμενο που πολλές φορές κοστίζει σε αθλητές ακόμα και την αποχώρηση από τις αγωνιστικές υποχρεώσεις, την ίδια τους την καριέρα (11).

### **4.2 Τι είναι το σύνδρομο υπερπροπόνησης**

Το σύνδρομο υπερπροπόνησης αποτελεί ένα βιολογικό φαινόμενο σύμφωνα με το οποίο γίνεται χρήση περισσότερων ψυχικών και σωματικών εφεδρειών στην προπόνηση ή τους αγώνες από αυτά που ο οργανισμός θα άντεχε. Έτσι, αντί της επιθυμητής βελτίωσης, ο οργανισμός απορυθμίζεται και η απόδοση πέφτει (10).

Ένας ενδεικτικός ορισμός του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας ορίζει την υπερπροπόνηση ως «μια κατάσταση υπερβολικής προπόνησης που οδηγεί σε παρατεταμένη κόουραση και χαμηλές αθλητικές επιδόσεις». Παράλληλα εκφράσεις και λέξεις που περιγράφουν το φαινόμενο αυτό μπορεί να είναι η αθλητική εξάντληση, η χρόνια κόπωση, η υπερπροσπάθεια αλλά και η υπερκόπωση σε ένα πιο γενικό πλαίσιο. Ωστόσο το σημείο διαχωρισμού της κόουρασης από την υπερκόπωση είναι πολύ λεπτό και πολλές φορές δυσδιάκριτο (12). Έτσι και στο σύνδρομο της υπερπροπόνησης είναι δύσκολο τις περισσότερες φορές να γίνει αντιληπτό είτε από το στενό οικογενειακό περιβάλλον είτε από τον προπονητή πόσο μάλλον από τον ίδιο τον αθλητή αν πάσχει από κάτι τέτοιο, δεδομένου ότι δεν υπάρχει μέχρι στιγμής κάποιο αντικειμενικό και αξιόπιστο τεστ διάγνωσης. Για αυτό και δεν είναι λίγοι οι αθλητές που μπορεί να προπονούνται ή ακόμα και να αγωνίζονται σε τέτοια κατάσταση για καιρό φτάνοντας στο σημείο όχι μόνο της μη βελτίωσης αλλά της μείωσης και σε επίπεδο απόδοσης, δυνάμεων, ψυχικής διάθεσης και γενικότερης υγείας (13, 10).

#### **4.3 Ποια είναι τα συμπτώματα του συνδρόμου υπερπροπόνησης**

Η συμπτωματολογία του φαινομένου αυτού είναι ένα πλέγμα ψυχοσωματικών διαταραχών με τα κυριότερα από αυτά να είναι (10):

- Αδικαιολόγητα αυξημένη καρδιακή συχνότητα είτε στην ηρεμία μετά το πρωινό ξύπνημα, είτε και μετά την άσκηση και διατήρηση των καρδιακών παλμών υψηλά για αρκετή ώρα (άνω των 100σφ/λεπτό για περισσότερο από 10 λεπτά).
- Στα αθλήματα αντοχής συχνά παρατηρείται οι καρδιακοί παλμοί να μην ανεβαίνουν ακόμα και σε έντονη άσκηση.
- Μειωμένος ενθουσιασμός για προπόνηση, κοινωνικές συναναστροφές.
- Ανεξήγητη κόπωση, πόνοι που διαρκούν μέχρι και 4 μέρες, αδικαιολόγητοι σε σχέση με το προπονητικό ερέθισμα, μειωμένη φυσική κατάσταση.
- Αίσθημα εκνευρισμού, κακή διάθεση, υπερευαισθησία σε κριτική, ανυπακοή, εριστική συμπεριφορά.
- Επιρρέπεια σε ασθένειες και μεγαλύτερη διάρκεια ανάρρωσης από αυτές.

- Έντονα συναισθηματικά ξεσπάσματα και τάσεις εγκατάλειψης, άρνηση συμμετοχής, μειωμένο ηθικό.
- Αδικοιολόγητη μείωση του σωματικού βάρους ή ψυχογενής ανορεξία (κυρίως στις αθλήτριες) καθώς και διαταραχές του έμμηνου κύκλου (αμηνόρροια ή ολιγομηνόρροια).

Όλα τα παραπάνω κλινικά συμπτώματα οφείλονται κυρίως στην ανισορροπία ανάμεσα στην διέγερση και την αποκατάσταση του νευροενδοκρινικού συστήματος, φαινόμενο που λαμβάνει χώρα στον υποθάλαμο, το κέντρο που συνδέει το νευρικό και ορμονικό σύστημα.

#### 4.3.1. Ορμονικές μεταβολές

Για να φτάσει ο οργανισμός στο σημείο να έχει εμφανή κλινικά συμπτώματα είναι δεδομένο ότι προϋπάρχουν μεταβολές σε ενδοκρινολογικό επίπεδο. Πιο συγκεκριμένα επηρεάζονται κατά πολύ οι βιοχημικοί δείκτες και οι ορμόνες, άμεσα συνδεδεμένες και οι δυο κατηγορίες με την απόδοση του αθλητή (12, 14).

Αναλυτικότερα :

Ορμονικές:

- Παρατεταμένα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης μετά την άσκηση (γεγονός που καθυστερεί την έναρξη των αναβολικών διεργασιών και την επιδιόρθωση-αποκατάσταση του μυ).
- Παρατεταμένα αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών στο πλάσμα .
- Καθυστερημένη αποκατάσταση της τεστοστερόνης.
- Μειωμένα επίπεδα Τεστοστερόνης και κορτιζόλης Testosterone/Cortisol περισσότερο από 30%, σε συνδυασμό με υψηλά επίπεδα σφαιρίνης που δεσμεύει τα στεροειδή του φύλου (sex hormone binding globulin, ορμόνη που δεσμεύει την ελεύθερη τεστοστερόνη).

#### 4.3.2. Βιοχημικές μεταβολές

Βιοχημικές (13):

- Μειωμένες τιμές ιχνοστοιχείων όπως ψευδαργύρου, Χαλκού, Σεληνίου, Μαγγανίου.
- Μειωμένα ενεργειακά αποθέματα ειδικά μυϊκού γλυκογόνου.
- Αυξημένες τιμές γαλακτικού οξέος.



#### 4.3.3. Παράγοντες που οδηγούν σε σύνδρομο υπερπροπόνησης

Όσον αφορά τους παράγοντες που συμβάλλουν στο να φτάσει ο αθλητής σε κατάσταση να πάσχει από σύνδρομο υπερπροπόνησης είναι πολλοί. Ενδεικτικά (10):

- Μονότονη και σκληρή προπόνηση, με συνεχή αυξητική επιβάρυνση ή σταθερή επιβάρυνση χωρίς καθόλου εναλλαγές.
- Ανεπαρκής χρόνος αποκατάστασης μεταξύ των προπονήσεων.
- Ανεπαρκής θερμιδική κάλυψη και ποιοτική πρόσληψη τροφής.
- Πολλές και συνεχόμενες αγωνιστικές υποχρεώσεις.
- Ψυχολογική πίεση από οικογενειακό περιβάλλον και προπονητή.
- Υπερβολικές απαιτήσεις, φόβος αποτυχίας, υπερβολικές προσδοκίες απόδοσης.
- Ανεπαρκής ανάρρωση μετά από ασθένεια ή τραυματισμό.

Από τα παραπάνω διαπιστώνουμε ότι πρόκειται για συμπτώματα σχετικά κοινά που μπορεί να συναντήσουμε και σε άλλες περιπτώσεις ( π.χ. ασθένεια, ίωση, κτλ.), πράγμα που δυσκολεύει κατά πολύ την διάγνωση του συνδρόμου. Η θεραπεία από μια έγκαιρη διάγνωση μπορεί να διαρκέσει 3 με 4 εβδομάδες ενώ μια καθυστερημένη διάγνωση μπορεί να στοιχίσει στον αθλητή ακόμα και ένα χρόνο αποχής, ενώ δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις πολύ καθυστερημένης διάγνωσης που ανάγκασαν τους αθλητές να εγκαταλείψουν τον αγωνιστικό χώρο γενικότερα.

## **5. Σύνδρομο υπερπροπόνησης και οξειδωτικό στρες**

### **5.1 Πώς συνδέεται το σύνδρομο υπερπροπόνησης με το οξειδωτικό στρες**

Το ερευνητικό ενδιαφέρον των ερευνητών αυξάνεται ολοένα και περισσότερο όταν το πρωτόκολλο αφορά αθλητές που συμμετέχουν σε αγώνες διαφορετικών-ιδιαίτερων συνθηκών όπως είναι οι υπερμαραθώνιοι. Και αυτό διότι είναι εντυπωσιακός και συνάμα αξιοπερίεργος ο τρόπος που αντιδρά ο ανθρώπινος οργανισμός όταν καλείται να αντιμετωπίσει μια τόσο στρεσογόνα κατάσταση όπως

είναι το να φέρει εις πέρας έναν υπερμαραθώνιο αγώνα π.χ. Σπάρταθλον. Επιπλέον το πρότυπο «άσκηση και stress» μπορεί εύκολα να χρησιμοποιηθεί σε ερευνητικά πρωτόκολλα και επιτρέπει την μελέτη των αλληλεπιδράσεων 3 συστημάτων του ανθρώπινου οργανισμού ταυτόχρονα, του νευρικού, του ανοσοποιητικού και του ενδοκρινολογικού. Όταν σε έρευνες που αφορούν την άσκηση αναφέρεται ο όρος στρες τις περισσότερες φορές η αναφορά γίνεται κυρίως στο οξειδωτικό στρες (15-17).

## **5.2 Οξειδωτικό στρες**

Πρόκειται για ένα φαινόμενο που αντιπροσωπεύει την διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής δραστικών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species ROS) και αζώτου και της ικανότητας του βιολογικού μας συστήματος να αδρανοποιήσει τα τοξικά αυτά μόρια και να επισκευάσει τις βλάβες που τυχόν έχουν συμβεί διαμέσου του αντιοξειδωτικού συστήματος (16). Οι δραστικές μορφές οξυγόνου και αζώτου είναι γνωστές και ως ελεύθερες ρίζες. Το άτομο κάθε στοιχείου αποτελείται από τον πυρήνα και τα αρνητικά φορτισμένα ηλεκτρόνια που περιστρέφονται σε συγκριμένη τροχιά γύρω από αυτόν. Οι ελεύθερες ρίζες έχουν στην εξωτερική τους στιβάδα ένα μονήρες ηλεκτρόνιο το οποίο είναι πολύ ασταθές και αντιδρά πολύ εύκολα με άλλα άτομα ή μόρια (18). Η εμφάνιση του οξειδωτικού στρες μπορεί να οφείλεται είτε στην παρουσία ενδογενών είτε εξωγενών παραγόντων.

Η μεγαλύτερη ποσότητα ελεύθερων ριζών παράγεται ενδογενώς κατά τη διαδικασία της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης που πραγματοποιείται στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων. Μηχανισμός που βασίζεται στο γεγονός ότι κατά τη διάρκεια παραγωγής του ATP πολλά ηλεκτρόνια ενδέχεται να αποσπαστούν από την αλυσίδα με αποτέλεσμα την παραγωγή ελεύθερων ριζών ως παραπροϊόντα της αντίδρασης (κυρίως ROS) (19). Ωστόσο πέρα από την παραγωγή των δραστικών μορφών οξυγόνου στα μιτοχόνδρια μπορεί να παραχθεί και μονοξείδιο του αζώτου από τη συνθάση του NO. Εκτός από τα μιτοχόνδρια, μια άλλη πηγή ROS αποτελούν τα υπεροξειδιοσώματα, μικρά μεμβρανικά οργανίδια που περιέχουν οξειδωτικά ένζυμα για τη διάσπαση διαφόρων ουσιών επικίνδυνων για το κύτταρο.

Για την μεταφορά οξυγόνου στα κύτταρα υπεύθυνη είναι η αιμοσφαιρίνη. Ωστόσο σε κατάσταση έντονης άσκησης οι απαιτήσεις για οξυγόνο είναι μεγαλύτερες. Σε τέτοιου είδους συνθήκες η αιμοσφαιρίνη όπως ακριβώς και η μυοσφαιρίνη μπορούν να αυτό-οξειδωθούν, πράγμα που θα οδηγήσει σαν επακόλουθο και στην παραγωγή ROS (συγκεκριμένα O<sub>2</sub><sup>-</sup>). Τέλος, πηγή ελεύθερων ριζών μπορούν να αποτελέσουν οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις καθώς και τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και ουδετερόφιλα. Στην περίπτωση που η πρόκληση είναι εξωγενής, η αναφορά γίνεται κυρίως σε παράγοντες όπως το όζον, η ατμοσφαιρική ρύπανση, ο καπνός του τσιγάρου, η ηλιακή και ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, τα βιομηχανικά απόβλητα, τα διάφορα φάρμακα και άλλες ξενοβιοτικές ουσίες όπως τοξίνες, εντομοκτόνα, το αλκοόλ και η διατροφή (20).

### **5.3 Επίδραση των ελεύθερων ριζών**

Η επίδραση των ελεύθερων ριζών μπορεί να είναι είτε θετική είτε αρνητική. Θετική είναι η συμβολή τους στο ανοσοποιητικό μας σύστημα και πιο συγκεκριμένα απέναντι στα αντιγόνα κατά τη διάρκεια της φαγοκυττάρωσης και της φλεγμονής. Εξίσου σημαντικός είναι και ο ρόλος τους ως σηματοδοτικά μόρια καθώς και η συμμετοχή τους στη διακυτταρική επικοινωνία, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την απόπτωση, τη μυϊκή συστολή και την έκφραση γονιδίων. Αναστολή ή μειωμένη ποσότητα ROS μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια μυϊκής συστολής ενώ αντίθετα αυξημένη παραγωγή ROS οδηγεί σε μυϊκή κόπωση (17, 20).

Η υπερβολική παραγωγή όχι μόνο των ROS αλλά γενικότερα των ελεύθερων ριζών οδηγεί σε δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και σε μυϊκή καταστροφή, οξειδώνοντας διάφορα βιομόρια όπως τα λιπίδια των μεμβρανών, τις πρωτεΐνες και το DNA. Με την παρουσία τους έχουν συσχετιστεί και διάφορες ασθένειες όπως η νόσος Parkinson, Alzheimer, η κατάθλιψη αλλά και η γενικότερη γήρανση. Και αυτό διότι μπορούν να προκαλέσουν βλάβες στα λιπίδια, προσβάλλοντας κυρίως τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) των κυτταρικών μεμβρανών, πράγμα που έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητάς τους. Ακόμα μια συνέπεια της παρουσίας των ROS είναι η πιθανή πρόκληση οξειδωσης των λιποπρωτεϊνών και κυρίως της LDL, οι οποίες είναι

σημαντικός παράγοντας πρόκλησης αθηροσκλήρυνσης. Μπορούν επίσης να προσβάλλουν πρωτεΐνες, οδηγώντας σε δημιουργία πρωτεϊνικών καρβονυλίων και οξειδωμένων αμινοξέων, δείκτες που χρησιμοποιούνται συχνά και ως δείκτες οξειδωτικού στρες.

Οι κατεστραμμένες πρωτεΐνες με τη σειρά τους έχουν πολύ σημαντικές επιπτώσεις στην ομαλή λειτουργία του κυττάρου και πιο συγκεκριμένα με την απώλεια της ενζυμικής λειτουργίας. Τέλος σε πιο σπάνιες περιπτώσεις έχει αποδειχθεί ότι οι ROS μπορούν να αλληλοεπιδράσουν και τελικά να βλάψουν και το DNA, προκαλώντας τροποποιήσεις στις βάσεις του με επακόλουθο θραύσεις στο DNA, απώλεια πουρινών, διαταραχή στην εξόζη αλλά και βλάβη στο σύστημα επιδιόρθωσης του DNA (16, 18).

#### **5.4 Αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί**

Για να μπορέσει το σώμα μας να επιβιώσει από τις παραπάνω βλαπτικές επιδράσεις, έχει δημιουργήσει τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς δράσης. Κύριος ρόλος τους, να εμποδίζουν την παραγωγή ελεύθερων ριζών, να μετατρέπουν τις ελεύθερες ρίζες σε λιγότερο δραστικά στοιχεία αλλά και να βοηθούν στην επιδιόρθωση βλαβών που προκαλούνται από τις ελεύθερες ρίζες (16). Οι μηχανισμοί αυτοί δράσης μπορεί να είναι είτε ενζυμικοί • Υπεροξειδική δισμουτάση (SOD) , • Καταλάση (CAT) , • Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPX) , • Αναγωγάση της γλουταθειόνης (GR) , είτε μη ενζυμικοί • Βιταμίνη E , • Βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) , • Β-καροτίνη, • Ουρικό οξύ (αποτελεί το τελικό προϊόν του μεταβολισμού των πουρινών. Κατά τη διάρκεια της άσκησης αυξάνονται τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο πλάσμα του αίματος και από εκεί μπορεί να διαχυθεί στα μυϊκά κύτταρα και τα προστατεύει από τις ROS ), • Γλουταθειόνη, • Συνένζυμο Q10, • Σελήνιο (22) .

#### **5.5 Ελεύθερες ρίζες και μυϊκή κόπωση**

Πολλοί φαίνεται πως είναι οι παράγοντες που επηρεάζουν την επίδραση των ελεύθερων ριζών στην μυϊκή κόπωση. Όπως αναφέρεται στην βιβλιογραφία, κύριος παράγοντας μυϊκής κόπωσης είναι οι αλλαγές στις μιτοχονδριακές

λειτουργίες μετά από έκθεση στα ROS. Η επίδραση των ελεύθερων ριζών, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, μπορεί να είναι στα μιτοχόνδρια, τις πρωτεΐνες, τα λιπίδια και το DNA, μπορεί όμως να επεκταθεί και σε αρκετές μεταβολικές λειτουργίες όπως αυτή της αναπνευστικής αλυσίδας και του σχηματισμού του ATP.

Με τον τρόπο αυτό τα αερόβια μονοπάτια γίνονται λιγότερο αποτελεσματικά και ο οργανισμός για να ανταπεξέλθει χρησιμοποιεί ολοένα και περισσότερο αναερόβιους τρόπους παραγωγής ενέργειας. Ο προσαρμοστικός αυτός μηχανισμός για το μυ έχει αρνητικές επιπτώσεις αφού η χρήση αναερόβιων μονοπατιών οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων φωσφόρου και σε οξέωση (παράγοντες μυϊκής κόπωσης). Ο μυς περιέχει συστατικά όπως είναι οι συσταλτές πρωτεΐνες ακτίνη και μυοσίνη (υπεύθυνες για την σύσπαση του μυ) ή η αντλία ασβεστίου (υπεύθυνη για τον έλεγχο της μυϊκής σύσπασης), τα οποία είναι πολύ ευαίσθητα σε αλλαγές της οξειδω-αναγωγικής κατάστασης. Τα ROS μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου και αδρανοποίηση των ενζύμων που βρίσκονται στο χώρο αυτό, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει επίσης σε μυϊκή κόπωση (16, 18). Η αυξημένη απελευθέρωση σιδήρου μπορεί να αυξήσει το οξειδωτικό στρες κατά την διάρκεια της άσκησης αλλά και αργότερα οδηγώντας σε μυϊκή κόπωση και βλάβες στο μυϊκό ιστό. Σημαντική είναι και η επίδραση του μονοξειδίου του αζώτου στην μυϊκή κόπωση αφού έχει βρεθεί ότι η ρίζα αυτή μειώνει τη δύναμη σύσπασης μέσω της αναστολής της δραστηριότητας ενός ενζύμου (Ca<sup>2+</sup>-ATPase) στο σαρκοπλασματικό δίκτυο.

Μια ακόμα συνέπεια της παρουσίας των ROS είναι και η υπερπόλωση των μεμβρανών που έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της παραγόμενης δύναμης κατά τη συστολή. Μια πολύ πιθανή εξήγηση για την ύπαρξη αυτού του μηχανισμού μείωσης της μέγιστης παραγόμενης δύναμης παρουσία των 2 αυτών ελεύθερων ριζών είναι η προστασία του σκελετικού μυϊκού συστήματος από περαιτέρω βλάβη μέσω της πολύ μεγάλης παραγόμενης δύναμης (21).

## **6. Σύνδρομο υπερπροπόνησης και stress**

### **6.1 Σχέση συνδρόμου υπερπροπόνησης και stress**

Στην περίπτωση της άσκησης που σχετίζεται με την αντοχή όπως στην περίπτωση του Σπάρταθλου η μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα είναι ο κύριος παράγοντας παραγωγής των ελεύθερων ριζών. Η πολύωρη προσπάθεια και η συνεχόμενη καταπόνηση του οργανισμού και όλων των συστημάτων προκειμένου να ανταπεξέλθουν, επιφέρουν μια σειρά από δραματικές συστηματικές και φλεγμονώδεις αλλαγές καθώς το ανοσοποιητικό σύστημα υπέρλειτουργεί προκειμένου να ξεπεράσει τις καρδιακές και σκελετικές βλάβες (23).

Η υπερκόπωση που προκαλείται σε υπερμαραθωνίους μπορεί να προκαλέσει ισχαιμική επαναιμάτωση, τραυματισμούς των ιστών, οξέωση και οξειδωση που προκαλείται από κατεχολαμίνες καταλήγοντας σε μειωμένη απόδοση και έντονη μυϊκή κόπωση. Πολλά από αυτά αποτελούν και τα κυριότερα συμπτώματα της υπερκόπωσης-υπερπροπόνησης. Από την βιβλιογραφία καθίσταται σαφές ότι η υπερκόπωση συνδέεται με δυσλειτουργία του υποθαλάμου-υπόφυσης. Σύμφωνα με τη θεωρία του Selye (1956), το σώμα ανταποκρίνεται σε ό,τι γίνεται αντιληπτό ως απειλή της ομοιόστασης και προσαρμόζεται ανάλογα. Ο ανθρώπινος οργανισμός είναι φτιαγμένος έτσι ώστε οποιοδήποτε ερέθισμα (stressor) ανεξαρτήτου πηγής και φύσης (περιβαλλοντικός στρεσογόνος παράγοντας π.χ. βροχή, ψυχολογικός στρεσογόνος παράγοντας πχ απώλεια, ή στην περίπτωση της έρευνας αυτής η άσκηση) μπορεί να του προκαλεί ενόχληση (stress) ενεργοποιεί αυτόματα το αυτόνομο νευρικό σύστημα για να το αντιμετωπίσει (24). Το αυτόνομο νευρικό σύστημα με τη σειρά του δίνει εντολή στο νευροενδοκρινικό σύστημα και πιο συγκεκριμένα στον άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων (HPA axis) για ενεργοποίησή του και παραγωγή κορτιζόλης. Αν και η αντίδραση του οργανισμού στο ερέθισμα θα είναι ίδια δηλαδή η παραγωγή κορτιζόλης πλάσματος, η φύση και η διάρκεια του stress μπορούν να αλλάξουν την ευαισθησία του μηχανισμού ανατροφοδότησης της κορτιζόλης που αφορά τον όγκο παραγωγής, τη συγκέντρωση αλλά και την διάρκεια παραγωγής της (25).

Έτσι εξηγείται η αντίδραση του άξονα HPA σε ένα ερέθισμα άσκησης σε σχέση με ένα ερέθισμα παρατεταμένης άσκησης, όπως είναι ένας υπερμαραθώνιος, να είναι διαφορετική. Οι παράγοντες που μπορεί να ενεργοποιήσουν τον HPA άξονα μπορεί να είναι οι νευρικές ώσεις προς τους μυς υπό έργο, η αύξηση του γαλακτικού οξέος στο πλάσμα, χυμικοί μεσολαβητές όπως είναι η αγγειοτενσίνη II και οι ιντερλευκίνες. Σημαντικοί ρυθμιστές της έκκρισης της κορτικοτροπίνης (ACTH) από την πρόσθια υπόφυση είναι οι υποθαλαμικές ορμόνες, η ορμόνη απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (CRH corticotropin-releasing hormone) και αργινίνης βασοπρεσίνης (AVP, arginine vasopressin). Η ACTH στην συνέχεια της ακολουθίας των αντιδράσεων διεγείρει την παραγωγή και απελευθέρωση κορτιζόλης από την ζώνη του επινεφριδιακού φλοιού. Η σωματική άσκηση επιδρά στην έκκριση ACTH και κορτιζόλης, εντονότερα από τη CRH. Από τον μυϊκό ιστό ξεκινάνε ώσεις οι οποίες άγονται από τα περιφερικά νεύρα και συμβάλλουν στην αύξηση του AVP πλάσματος αναλογικά προς την ένταση της άσκησης. Κατά τη διάρκεια της άσκησης οι παλμοί έκκρισης ACTH και AVP αυξάνονται, γεγονός που μπορεί να εξηγηθεί με το γεγονός ότι πιο πολλοί CRH νευρώνες περιέχουν AVP (23, 26, 27).

Ρόλος της CRH επίσης είναι να ρυθμίσει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και εν μέρει τη συμπεριφορά του κατά την διάρκεια της άσκησης. Παράγεται από τους νευρώνες στο μικροκυτταρικό τμήμα του παρακοιλιακού πυρήνα (PVN, paraventricular nucleus) στην πρόσθια υπόφυση και ο τρόπος που διεγείρει την απελευθέρωση της ACTH είναι η πρόκληση της μεταγραφής του γονιδίου της προοπιομελανοκορτίνης (POMC, proopiomelanocortin). Την δραστηριότητα του HPA άξονα κατά συνέπεια όλης της παραπάνω βιοχημικής διαδικασίας μπορεί να αναστείλει το ενδογενές οπιοειδές πεπτιδίο, β-ενδορφίνη, παραγόμενο τόσο κατά την ανάπαυση όσο και κατά τη διάρκεια της άσκησης (27).

## **6.2 Παράγοντες που συμβάλλουν**

Σημαντικός μηχανισμός στην ρύθμιση του HPA άξονα αποτελεί η ευαισθησία στο μηχανισμό ανατροφοδότησης της κορτιζόλης. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία

παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με την απάντηση της κορτιζόλης στην άσκηση είναι :

#### 6.2.1. Ο τύπος της άσκησης

Συγκρίνοντας διάφορα αθλήματα και είδη άσκησης φαίνεται ότι η αναερόβια άσκηση προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση της κορτιζόλης πλάσματος εν συγκρίσει με την αερόβια της ίδιας συνολικής παραγωγής έργου (28). Σε αντίθεση με τη συνεχή αερόβια άσκηση, η διαλείπουσα άσκηση ποικίλων εντάσεων, όπως η αντισφαίριση, δεν φαίνεται να προκαλεί την ενεργοποίηση του άξονα HPA (29). Αντίθετα την ενεργοποίηση του άξονα HPA φαίνεται ότι προκαλεί η ισομετρική άσκηση (30), εξαρτώμενη από την ένταση, ενώ την μεγαλύτερη αύξηση στην παραγωγή της κορτιζόλης πλάσματος προκαλεί ένας αγώνας καγιάκ σε σύγκριση με έναν μαραθώνιο (31).

#### 6.2.2. Η ένταση και η διάρκεια της άσκησης

Κατά την διάρκεια της αερόβιας άσκησης, η ενεργοποίηση του άξονα HPA είναι ανάλογη προς τη σχετική ένταση της άσκησης (30). Μετά από μέτρηση, αξιολόγηση και σύγκριση του κερκάδιου ρυθμού έκκρισης κορτιζόλης παρατηρήθηκε ότι οι απαντήσεις κορτιζόλης πλάσματος ύστερα από 90 λεπτά άσκησης στο 25% και 55% της  $VO_{2max}$  ήταν αρκετά μεγαλύτερες (32). Στην περίπτωση των ισομετρικών ασκήσεων αντίστασης (33) απέδειξαν ότι η διάρκεια και ο αριθμός των επαναλήψεων σε κάθε κύκλο άσκησης (set), καθώς και το χρονικό μέγεθος της περιόδου ανάπαυσης, αποτελούν πρωταρχικούς ρυθμιστικούς παράγοντες της απάντησης της κορτιζόλης.

Στις υπερμαραθώνιες αποστάσεις, μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της κορτιζόλης πλάσματος είτε πριν από την αρχή του αγώνα, το οποίο όμως μπορεί να συσχετισθεί και με το προαγωνιστικό άγχος, είτε κατά τη διάρκεια του γεγονότος παραμένοντας σε υψηλά επίπεδα (34). Τέλος, το 1997 (34) απέδειξαν ότι ο βαθμός της αύξησης της ελεύθερης κορτιζόλης σε απάντηση στην έντονη σωματική άσκηση μπορεί να είναι πολύ μεγαλύτερος από τη συνολική κορτιζόλη.

#### 6.2.3. Το φύλο



Το φύλο είναι από τους παράγοντες που δεν έχει μελετηθεί επαρκώς προκειμένου να αποδοθεί μια σαφής συσχέτιση. Ωστόσο υπάρχουν έρευνες που προτείνουν ότι η ένταση που απαιτείται για την ενεργοποίηση του άξονα HPA σε άσκηση αντίστασης φαίνεται να είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες από ότι στους άντρες (33, 35).

#### 6.2.4. Η ηλικία

Όσον αφορά την ηλικία ανατρέχοντας στην βιβλιογραφία φαίνεται ότι δεν υπάρχει κοινώς αποδεκτό συμπέρασμα συσχέτισης της με την ενεργοποίηση του άξονα. Οι Silverman και Mazzeo τονίζοντας την σημασία της προπόνησης, βρήκαν ότι η απάντηση κορτιζόλης κατά την αερόβια άσκηση με την ίδια σχετική διάρκεια και ένταση ήταν ανεξάρτητη της ηλικίας (36).

Υποστηρικτές της ίδιας άποψης είναι ο Carroll και οι συνεργάτες του (37) οι οποίοι αναφέρουν ανάλογα αποτελέσματα ως προς την επίδραση της προπόνησης αντοχής στη δράση του άξονα HPA τόσο σε υγιείς ηλικιωμένους όσο και νεότερους αθλητές. Από την έρευνα αυτή βρέθηκε ότι σε παιδιά κατά τη διάρκεια άσκησης (30 λεπτά σε  $VO_2max$ ), η κορτιζόλη πλάσματος αυξήθηκε. Ενεργοποίηση του άξονα HPA προκάλεσε και η άσκηση μέχρι εξάντλησης σε κυκλικό εργόμετρο σε ομάδα (33). Αμφιλεγόμενα είναι τα δεδομένα στην περίπτωση των ηλικιωμένων, αφού η απάντηση της κορτιζόλης στην άσκηση με μεγάλη αντίσταση βρέθηκε μειωμένη (30), πράγμα που πιθανότατα μπορεί να οφείλεται και σε μειωμένη προσπάθεια. Οι Korukshko και συν (1990) υποστήριξαν στην μελέτη τους ότι κατά τη διάρκεια της υπομέγιστης αερόβιας άσκησης, τα ηλικιωμένα άτομα παρουσίασαν μια πρώιμη ενεργοποίηση του άξονα HPA που συνοδεύτηκε από εντονότερη αύξηση της δράσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (38).

#### 6.2.5. Η διατροφή

Στην περίπτωση της παρατεταμένης άσκησης χαμηλής έντασης οι μειωμένες συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος ( $<3,3$  mmol/L) οδηγούν σε αυξημένη ενεργοποίηση του άξονα HPA (39). Στην μελέτη των Vasankari και συν (1991), σημειώθηκε αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης του ορού μετά από λήψη υδατανθράκων κατά τη διάρκεια δρόμου παρατεταμένης διάρκειας. Όσον αφορά

το υγρό στοιχείο, η ήπια αφυδάτωση δεν φαίνεται να έχει επιπτώσεις στην απάντηση της κορτιζόλης πλάσματος στην παρατεταμένη χαμηλής έντασης άσκηση (40, 41).

#### 6.2.6. Ψυχολογικοί παράγοντες

Στην περίπτωση των ψυχολογικών παραγόντων λόγω του ότι πρόκειται για κάτι δυσδιάκριτο, που συχνά συγχέεται με άλλους παράγοντες, η μελέτη της συσχέτισης των με την παραγωγή της κορτιζόλης είναι δύσκολη. Σίγουρα μπορεί η ψυχολογική κατάσταση του αθλητή να επηρεάσει την απάντηση του άξονα HPA. Συνδυασμός που έχει βρεθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα της κορτιζόλης είναι η ένταση της άσκησης και του αθλητικού ερεθίσματος με πολύ πιθανό σενάριο ο κύριος παράγοντας αύξησης να είναι το προ/αγωνιστικό στρες και όχι η σωματική άσκηση καθαυτού (42).

#### 6.2.7. Περιβαλλοντικές συνθήκες

Το υψόμετρο είναι ένας παράγοντας που μπορεί να διαφοροποιήσει κατά πολύ την ενεργοποίηση του άξονα HPA και κατ' επέκταση την παραγωγή κορτιζόλης. Έχει βρεθεί θετική συσχέτιση αύξησης υψομέτρου και αύξησης παραγωγής κορτιζόλης πλάσματος. (42). Αντίθετα, η θερμοκρασία δεν φαίνεται να έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στην παραγωγή της (43).

### **6.3. Κορτιζόλη και υπερπροπόνηση**

Η υπερέκκριση της κορτιζόλης μειώνει τους υποδοχείς της, γεγονός που οδηγεί στον τερματισμό της διέγερσης της υπόφυσης, με συνέπεια και τον τερματισμό της φυσιολογικής αντίδρασης στο stress, γεγονός που αποτελεί πιθανή εξήγηση στην υπερκόπωση. Όμως, εάν το stress συνεχισθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, η παρατεταμένη διέγερση των επινεφριδίων από την υπόφυση μπορεί να οδηγήσει σε θανατηφόρα εξάντληση των επινεφριδίων.

Ως εκ τούτου, ο οργανισμός προστατεύεται από το παρατεταμένο stress, μειώνοντας την ευαισθησία της ACTH στην υπόφυση, με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της κορτιζόλης. Αυτός ο μηχανισμός εξηγεί τα αυξημένα ή μειωμένα επίπεδα κορτιζόλης κατά τη διάρκεια αλλά και μετά την άσκηση. Το γεγονός της

δυσλειτουργίας υποθαλάμου – υπόφυσης ενισχύεται και από τα χαμηλά επίπεδα της τεστοστερόνης και της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH).

Στις γυναίκες φαίνεται πιο ξεκάθαρα, καθώς η μειωμένη LH δημιουργεί αμηνόρροια, η οποία, σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα, συνδέεται με την κατάσταση της υπερκόπωσης (27), (44). Αυτή η δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης συνεχιζόμενη κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης δημιουργεί υπερίσχυση των καταβολικών διεργασιών, έναντι των αναβολικών. Εάν η άσκηση επαναληφθεί τις επόμενες ημέρες χωρίς την ορμονική αποκατάσταση του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης-επινεφριδίων θα επιβαρύνει την κατάσταση του αθλητή ακόμη περισσότερο (45).

Ωστόσο, συνήθως ο αθλητής ερμηνεύει την μειωμένη του απόδοση στην ανεπαρκή προπόνηση και όχι στην αυξημένη του κόπωση, με αποτέλεσμα να εντείνει τις προσπάθειές του, μπαίνοντας σε ένα φαύλο και αδιέξοδο κύκλο αυξημένου stress. Το τελευταίο συνδέεται επιπλέον με μειωμένη αντίσταση του οργανισμού του αθλητή στις ασθένειες, γι' αυτό ο υπέρ-καταπονημένος αθλητής νοσεί συχνότερα (16, 46, 47).

## **7. Γενικά περί ορμονών και πρωτεϊνών**

### **7.1 Θυροειδής**

Ο Θυροειδής αδένας είναι ο μεγαλύτερος αδένας του ανθρώπινου οργανισμού. Βρίσκεται στον τράχηλο, έχει σχήμα πεταλούδας και αποτελείται από 2 λοβούς (δεξιό, αριστερό) που συνδέονται μεταξύ τους με τον ισθμό, ο οποίος βρίσκεται μπροστά και εκατέρωθεν της τραχείας, ενώ ενίοτε υπάρχει και ένας ακόμα λοβός που ξεκινάει από τον ισθμό προς τα άνω και λέγεται πυραμοειδής (47, 48).

#### 7.1.1. Ορμόνες Θυροειδή

Ο θυροειδής αδένας παράγει τρεις ορμόνες:

- 1) τη θυροξίνη ή τετραϊωδοθυρονίνη (T4)
- 2) την τριιωδοθυρονίνη (T3)

που ρυθμίζουν το μεταβολισμό όλων των ιστών. Η σύνθεση και η έκκριση των θυροειδικών ορμονών ρυθμίζεται από τη θυροειδοτρόπο ορμόνη (TSH) που

παράγεται στην υπόφυση, η οποία, με τη σειρά της, εξαρτάται από την έκκριση της θυρεοεκλυτικής ορμόνης (TRH) που παράγεται στον υποθάλαμο.

3) την καλσιτονίνη που ρυθμίζει τα επίπεδα του ασβεστίου του αίματος.

### 7.1.2. Μεταβολή ορμονών σε σχέση με την άσκηση

Η μεταβολή των ορμονών του θυροειδή φαίνεται από την βιβλιογραφία ότι έχει απασχολήσει αρκετά τους ερευνητές. Σύμφωνα με Sander M1, Röcker L (47) μετά από έναν μαραθώνιο η ελεύθερη θυροξίνη (fT4), που εκτιμήθηκε από τον ελεύθερο δείκτη θυροξίνης (fT4-I), βρέθηκε σημαντικά αυξημένη αμέσως μετά και 1 ώρα μετά τον αγώνα σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς. Η ορμόνη διέγερσης θυρεοειδούς (TSH) αυξήθηκε σημαντικά αμέσως μετά τον αγώνα, επέστρεψε στη βασική τιμή 1 ώρα αργότερα και μειώθηκε αισθητά 22 ώρες μετά τον αγώνα. Η ελεύθερη τριϊωδοθυρονίνη (fT3) και η ελεύθερη αντίστροφη τριϊωδο-θυρονίνη (frT3), που εκτιμήθηκε από τις αναλογίες σφαιρίνης δέσμησης τριιωδοθυρονίνης / θυροξίνης και σφαιρίνης σύνδεσης ανάστροφης τριιωδοθυρονίνης / θυροξίνης αντίστοιχα, έδειξαν αντίθετα αποτελέσματα. Το frT3 αυξήθηκε σημαντικά μετά την άσκηση, ενώ το fT3 μειώθηκε ασήμαντα. Η περιφερική μετατροπή της θυροξίνης εκτιμήθηκε επιπλέον με τις αναλογίες rT3 / T3 και rT3 / T. Και οι δύο αναλογίες αυξήθηκαν σημαντικά μετά τον αγώνα και παρέμειναν υψηλά 22 ώρες μετά την ολοκλήρωση αυτού. Μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η αυξημένη TSH-ρυθμιζόμενη έκκριση της T4 εμφανίζεται κατά τη διάρκεια παρατεταμένης άσκησης (44, 48).

## **7.2 Λιποκαλίνες**

### 7.2.1. Λεπτίνη

Η λεπτίνη είναι πρωτεϊνική ορμόνη που ρυθμίζει την ενεργειακή ομοιόσταση και νευροενδοκρινικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της όρεξης, της πείνας, του μεταβολισμού και της συμπεριφοράς. Πρόκειται για μία πρωτεΐνη 167 αμινοξέων, με αλληλουχία αμινοτελικού εκκριτικού σήματος 21 αμινοξέων. Η λεπτίνη κυκλοφορεί στο αίμα ως πρωτεΐνη 146.

Ο λευκός λιπώδης ιστός είναι η βασική περιοχή σύνθεσης της λεπτίνης (49, 50), γι' αυτό και η λεπτίνη ανήκει στις λιποκίνες, δηλαδή στις κυττοκίνες που εκκρίνονται από τον λιπώδη ιστό

Η συγκέντρωση της κυκλοφορούσας λεπτίνης στο λευκό λιπώδη ιστό αυξάνεται αξιοσημείωτα στην παχυσαρκία, όπως φαίνεται από μελέτες σε ανθρώπους (παρατηρείται υψηλή συσχέτιση ανάμεσα στο δείκτη μάζας-σώματος και την κυκλοφορούσα λεπτίνη) και αρκετά είδη παχύσαρκων ζώων. Ένας άλλος καθοριστικός παράγοντας της έκφρασης του γονιδίου της λεπτίνης είναι το μέγεθος των λιποκυττάρων, ενώ παράγοντας που επηρεάζει την έκκριση της είναι η κυτταροκίνη Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (51).

Η έλλειψη της ορμόνης αυτής μπορεί να οδηγήσει σε ινσουλινοαντίσταση και διαβήτη. Η άσκηση επάγει μια αύξηση στο μεταβολικό ρυθμό και τη συνολική δαπάνη ενέργειας. Οι μηχανισμοί που ρυθμίζουν τα επίπεδα του mRNA της λεπτίνης και τα κυκλοφορούντα επίπεδά της, κατά τη διάρκεια της άσκησης δεν έχουν αποσαφηνισθεί πλήρως ακόμα (53). Από μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ανθρώπους φάνηκε ότι τα επίπεδά της δεν επηρεάζονται από την μεμονωμένη τακτική άσκηση αλλά από το σωματικό λίπος (52). Ωστόσο, μετά από 12 εβδομάδες αερόβιας άσκησης, η συγκέντρωση της λεπτίνης στο αίμα μειώθηκε κατά 17.5% στις γυναίκες αλλά έμεινε ανεπηρέαστη στους άνδρες (16, 54).

#### 7.2.2. Λεπτίνη συνδεδεμένη με μαννόζη (MBL)

Η πρωτεΐνη MBL ανήκει στην οικογένεια πρωτεϊνών των κολλεκτινών, οι οποίες χαρακτηρίζονται από μία περιοχή όμοια με κολλαγόνο (Collagen-like domain) ενωμένη με μία καρβοξυτελική περιοχή (CRD domain). Συντίθεται στο ήπαρ και από εκεί εκκρίνεται στο αίμα. Μια από τις δράσεις της MBL είναι να δεσμεύει μικροβιακούς επιφανειακούς υδατάνθρακες και να μεσολαβεί στην οψωνοφαγοκυττάρωση με παράλληλη ενεργοποίηση της οδού του συμπληρώματος λεπτίνης (ποσοστό βακτηρίων, μυκητών, ιών και παρασίτων φαίνεται να δεσμεύεται από την MBL). Τα χαμηλά επίπεδα MBL ή και η ολική ανεπάρκεια της μπορεί να σχετίζονται με βακτηριακές λοιμώξεις σε ασθενείς με

ουδετερπενία, να αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντες για την νόσο HIV ενώ έχουν συνδεθεί με πολυάριθμες άλλες μολυσματικές ασθένειες.

Η MBL είναι μέρος του συστήματος του συμπληρώματος, το οποίο αποτελεί σημαντικό μηχανισμό άμυνας της φυσικής ανοσίας, ενώ παράλληλα συμβάλλει και στην ειδική ανοσιακή απάντηση. Οι λειτουργίες του επικεντρώνονται α) στην άμυνα κατά των λοιμώξεων, β) στην γεφύρωση της φυσικής με την ειδική ανοσία και γ) στην κάθαρση των ανοσοσυμπλεγμάτων.

Ερευνητές εξέτασαν τις παραλλαγές της MBL και της MASP-2 (MBL-συνδεόμενες πρωτεΐνες με δράση πρωτεάσης σερίνης) σε υγιή άτομα σε 4 διαφορετικές μεταβλητές, α) σε σχέση με την πάροδο του χρόνου, β) σε σχέση με το φύλο γ) σε σχέση με την ηλικία και δ) σε σχέση με τη σωματική άσκηση. Σκοπός της μελέτης ήταν να μπορέσουν να επιβεβαιώσουν την χρησιμότητά της MBL και MASP-2 ως βιοδείκτες για την εμφάνιση καρκίνου παχέος εντέρου. Στην έρευνα συμμετείχαν συνολικά 410 εθελοντές οι οποίοι χωρίστηκαν σε 4 ομάδες. Στην Ομάδα 1 (32 εθελοντές) εξετάστηκαν οι παραλλαγές των επιπέδων MBL και MASP-2 με την πάροδο του χρόνου. Στην ομάδα 2 (16 εθελοντές) εξετάστηκαν οι διακυμάνσεις που πιθανόν έχουν σε σχέση με τον κirkάδιο ρυθμό. Στην ομάδα 3 (14 εθελοντές) εξετάστηκαν οι διαφοροποιήσεις σε σχέση με την άσκηση ενώ τέλος στην ομάδα 4 (348 εθελοντές) εξετάστηκαν οι διαφορές των επιπέδων ορού και πλάσματος, ηλικίας και φύλου (55).

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι τα επίπεδα στην κυκλοφορία των κεντρικών συστατικών της οδού MBL και της έμφυτης ανοσίας είναι πολύ σταθερά με την πάροδο του χρόνου σε υγιή άτομα (55). Τα επίπεδα MBL και MASP-2 ήταν ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο καθώς και από τη σωματική άσκηση. Διαφορές στις τιμές δεν ανιχνεύθηκαν ούτε στην επανεξέταση που έγινε μετά από διάστημα 6 μηνών, γεγονός που επιβεβαιώνει την αρχική υπόθεση της έρευνας ότι τα επίπεδα των πρωτεϊνών αυτών είναι πολύ σταθερά και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες για την διάγνωση του καρκίνου. (56).

## 7.3 Πρωτεΐνες ανοσοποιητικού

### 7.3.1. Α-αμυλάση

Με τον όρο αμυλάση περιγράφεται το ένζυμο που μπορεί να αποδομήσει το άμυλο σε υδατάνθρακες με μικρότερο μήκος αλυσίδας. Μπορεί να βρεθεί σε διάφορα όργανα του σώματος από τα οποία τα κυριότερα είναι οι σιελογόνοι αδένες, τα νεφρά και τα όργανα του πεπτικού συστήματος. Αιτίες υψηλής συγκέντρωσης αμυλάσης στο πλάσμα είναι η οξεία παγκρεατίτιδα, η κατανάλωση αλκοόλ, η χολοκυστίτιδα, η εντερική απόφραξη, η απόφραξη του παγκρεατικού πόρου καθώς και ο καρκίνος, όπως για παράδειγμα ο καρκίνος του παγκρέατος. Οι φυσιολογικές τιμές της αμυλάσης στο αίμα είναι 60-120 U/ml (16, 56). Στον ανθρώπινο οργανισμό συναντάται κυρίως στο σάλιο (γνωστή και ως «πτυαλίνη») και στο παγκρεατικό υγρό. Ως προς το μηχανισμό δράσης, οι αμυλάσες είναι δύο ειδών, η αμυλάση α και η αμυλάση β, η οποία απαντάται σε φυτά, βακτήρια και μύκητες (57, 58).

#### 7.3.1.1. Δράση της α-αμυλάσης

Η α-αμυλάση για να μπορέσει να δράσει χρειάζεται την παρουσία ασβεστίου. Διασπά ταχύτατα τις αλυσίδες του αμύλου σε τυχαία σημεία υδρολύοντας τους α-1,4 γλυκοζιδικούς δεσμούς. Το άμυλο μετατρέπεται τελικά σε ένα μίγμα μαλτοτριόζης, μαλτόζης και γλυκόζης. Στον ανθρώπινο οργανισμό συναντούμε δύο είδη α-αμυλάσης, την παγκρεατική αμυλάση και την αμυλάση των σιελογόνων αδένων. Όλα τα είδη θηλαστικών παράγουν αμυλάση στο πάγκρεας, αλλά μόνο κάποια από αυτά, όπως τα πρωτεύοντα θηλαστικά και τα τρωκτικά, παράγουν και αμυλάση στους σιελογόνους αδένες (58). Οι αμυλάσες του σάλιου και του παγκρεατικού υγρού είναι και οι δύο α-αμυλάσες.

Η έκκριση σιελογόνου α-αμυλάσης επηρεάζεται από την αδρενεργική ρύθμιση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (1). Επομένως, η άσκηση δεδομένου ότι αποτελεί ένα στρεσογόνο παράγοντα μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα της. Ο Granger δημοσίευσε μια συστηματική ανασκόπηση το 2007, υποδηλώνοντας ότι τα επίπεδα της σιαλικής α-αμυλάσης αυξάνονται σημαντικά σε απάντηση στο φυσικό και ψυχολογικό στρες (59). Μελέτες από τους Chatterton, Kivlighan και Granger

κατέδειξαν ότι τα επίπεδα σιαλικής α-αμυλάσης αυξήθηκαν ως ανταπόκριση στην άσκηση. Ο Chatterton συνέκρινε τα επίπεδα της σιαλικής α-αμυλάσης σε άνδρες πριν και μετά την άσκηση, μια γραπτή εξέταση ή ανάπαυση και διαπίστωσε ότι η αερόβια άσκηση προκάλεσε τριπλάσια μέση αύξηση των επιπέδων α-αμυλάσης (60). Οι Kivlighan και Granger παρατήρησαν ότι τα επίπεδα σιαλικής α-αμυλάσης αυξήθηκαν κατά μέσο όρο κατά 156% σε 42 μέλη (21 γυναίκες) μιας συλλογικής ομάδας πληρώματος σε ανταπόκριση σε έναν αγώνα σε εργομετρικό (61, 62).

### 7.3.2. Ιντερλευκίνη 6 (IL-6)

Οι ιντερλευκίνες αποτελούν ομάδα πρωτεϊνών που ανήκουν στις κυτταροκίνες, δηλαδή στη μεγάλη κατηγορία διαλυτών μορίων που είναι υπεύθυνα για την επικοινωνία των κυττάρων κατά τη διάρκεια των ανοσοποιητικών αποκρίσεων. Παράγονται κυρίως από τα λευκοκύτταρα (B και T λεμφοκύτταρα, μακροφάγα), αλλά και από άλλους κυτταρικούς τύπους και καθεμία από αυτές δρα σε μια ειδική κατηγορία λευκοκυττάρων, τα οποία εκφράζουν τους κατάλληλους υποδοχείς γι' αυτήν (50).

Η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) είναι μια ιντερλευκίνη που δρα τόσο ως προ-φλεγμονώδης κυτοκίνη όσο και ως αντιφλεγμονώδης μυοκίνη. Στον ανθρώπινο οργανισμό, κωδικοποιείται από το γονίδιο IL6. Επιπλέον, οι οστεοβλάστες εκκρίνουν IL-6 για να διεγείρουν τον σχηματισμό οστεοκλαστών. Τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών παράγουν IL-6 ως προ-φλεγμονώδη κυτοκίνη ενώ τέλος ο ρόλος της IL-6 ως αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης διαμεσολαβείται μέσω των ανασταλτικών της δράσεων επί του TNF- $\alpha$  και της IL-1 και της ενεργοποίησης της IL-1 και της IL-10 (63). Οι ρόλοι της ιντερλευκίνης μπορεί είναι πολλοί. Ένας από αυτούς είναι η διέγερση της σύνθεσης πρωτεϊνών οξείας φάσης, καθώς και η παραγωγή ουδετερόφιλων στον μυελό των οστών. Υποστηρίζει την ανάπτυξη B κυττάρων και είναι ανταγωνιστική στα ρυθμιστικά T κύτταρα. Όταν ανταποκρίνεται σε στρεσογόνους παράγοντες, το ανθρώπινο σώμα παράγει ορμόνες του στρες όπως η κορτιζόλη, οι οποίες είναι σε θέση να προκαλέσουν απελευθέρωση της ιντερλευκίνης-6 στην κυκλοφορία, γεγονός που δικαιολογεί και τα αυξημένα της επίπεδα σε μελέτες που έχουν γίνει για την συσχέτιση της με την άσκηση γενικότερα. Σύμφωνα με την έρευνα των Steensberg A και Schjerling P η



συγκέντρωση της IL-6 αυξάνεται έως και 100 φορές μετά από έναν αγώνα μαραθωνίου (64).

Έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι η IL-6 παράγεται τοπικά κατά τη σύσπαση των σκελετικών μυών και ότι η καθαρή απελευθέρωση από τον μυ μπορεί να οδηγήσει στην επαγόμενη από άσκηση αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Μεγαλύτερες ποσότητες IL-6 παράγονται ως ανταπόκριση στην άσκηση από οποιαδήποτε άλλη κυτοκίνη. Η IL-6 παράγεται τοπικά στον σκελετικό μυ σε απόκριση στην άσκηση και η IL-6 είναι γνωστό ότι επάγει παραγωγή ηπατικής γλυκόζης και προκαλεί λιπόλυση (65). Αυτά τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η IL-6 μπορεί να αντιπροσωπεύει έναν σημαντικό σύνδεσμο μεταξύ των συμβατικών σκελετικών μυών και των μεταβολικών μεταβολών που σχετίζονται με την άσκηση.

Τέλος, τα δεδομένα μιας τελευταίας ανασκόπησης δείχνουν ότι η ένταση της άσκησης, η διάρκειά της καθώς και η μορφή σύσπασης (π.χ. έκκεντρη ή ομόκεντρη) αλλά και η βλάβη των μυών επηρεάζουν την ανταπόκριση της IL-6 στην οξεία άσκηση. Ωστόσο, τα δεδομένα σχετικά με την κατάσταση της εκπαίδευσης και τις επιδόσεις στις αλλαγές της συγκέντρωσης IL-6 στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της άσκησης δεν είναι ακόμα σαφή. Την τελευταία δεκαετία, οι περισσότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην IL-6 ως έναν «ενεργειακό αισθητήρα» που πιθανώς εκκρίνεται από τους σκελετικούς μύες που ενεργοποιούν τη γλυκογονόλυση στο ήπαρ και τη λιπόλυση στον λιπώδη ιστό, προκειμένου να παρέχουν μυϊκή δύναμη με τις αυξανόμενες απαιτήσεις ενέργειας κατά τη διάρκεια της άσκησης (50, 66).

### 7.3.3. C αντιδρώσα πρωτεΐνη

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι πρωτεΐνη του αίματος, τα επίπεδα της οποίας αυξάνονται γρήγορα σε απόκριση στη φλεγμονή. Για τον λόγο αυτό χαρακτηρίζεται ως πρωτεΐνη οξείας φάσης, όρος που χαρακτηρίζει εκείνες τις πρωτεΐνες που η συγκέντρωσή τους αυξάνεται κατά τουλάχιστον 25% κατά την διάρκεια της φλεγμονής. Ο ρόλος της είναι να συνδέεται με την φωσφοχολίνη, μία πρωτεΐνη που βρίσκεται στην επιφάνεια νεκρών κυττάρων και βακτηρίων (67).

Η σύνδεση αυτή προκαλεί την ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος μέσω του συμπλόκου C1q. Ανάμεσα στις ποικίλες δράσεις της, σημαντική θέση

κατέχουν η έκλυση κυτοκινών IL-8, MCP-1, και μορίων συγκόλλησης όπως E-σελεκτίνη, ICAM-1, VCAM-1 καθώς και ο ρόλος της στην πρόβλεψη και πρόγνωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η CRP συντίθεται από το ήπαρ ως απάντηση σε παράγοντες που απελευθερώνονται από τα μακροφάγα και τα λιποκύτταρα και είναι μέλος της οικογένειας των πετραξίνων ή πενταξινών πρωτεϊνών. Οι πεντραξίνες είναι μια εξελικτικά διατηρημένη οικογένεια που αποτελείται είτε από πρωτεΐνες αμυντικής ανοσίας είτε από πρωτεΐνες ομόλογες με αυτές. Διακρίνονται σε βραχείες και μακρές πεντραξίνες ενώ η λειτουργία τους είναι πολύ διαφορετική. Κοινό χαρακτηριστικό τους είναι μία σύνθεση 5 ίδιων πρωτομερών και το γεγονός ότι οι βραχείες πεντραξίνες είναι αμοιβαία ομόλογες με τα C-τερματικά πρωτεϊνικά μισά των μακρών πεντραξινών, ενώ κύρια δράση τους είναι η εμπλοκή τους σε οξειές ανοσολογικές αποκρίσεις. Λόγω της ευαισθησίας της, η CRP έχει καθιερωθεί σαν ένας δείκτης ύπαρξης φλεγμονώδους κατάστασης στους ιστούς του σώματος (50), γεγονός που την συνδέει άμεσα σε οποιαδήποτε μελέτη σχετική με την άσκηση. Αποτελεί σταθερό δείκτη μέτρησης και συσχέτισης με άλλες πρωτεΐνες και ορμόνες.

Το είδος, η διάρκεια, και η ένταση της άσκησης παίζουν σημαντικό ρόλο στο μέγεθος της απόκρισης της CRP (16). Ωστόσο δεν έχουν αποδειχθεί ακριβή όρια που ενεργοποιούν την απόκριση της. Λόγω του ότι είναι μία πρωτεΐνη οξειάς φάσης, τείνει να αυξάνεται (στο μοντέλο άσκησης) μετά από έντονη ή παρατεταμένη περίοδο άσκησης ή άσκηση που έχει ως αποτέλεσμα μυϊκές βλάβες. Αυτό έρχεται να επιβεβαιώσει και η μελέτη των Bizheh και Jaafari που χρησιμοποίησαν ένα πρωτόκολλο άσκησης αντοχής χαμηλής έντασης με μια ημερήσια συνηθισμένη άσκηση μέτριας έντασης, η οποία δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στην CRP (68). Τέλος, ο Lin και οι συνεργάτες του κατέδειξαν ότι η αύξηση της CRP σχετίζεται έντονα με το ποσοστό σωματικού λίπους και αυτή η συσχέτιση συνδέεται με αυξημένο λιπώδη ιστό. Ο λιπώδης ιστός εκκρίνει αρκετές αδιποκίνες/λιποκίνες οι οποίες μεσολαβούν τη φλεγμονή και προάγουν την ηπατική σύνθεση της CRP και την απελευθέρωση της στην κυκλοφορία (67).

## 7.4 Πρωτεΐνες του στρες

### 7.4.1 Καρδιακό στρες

#### 7.4.1.1. Τροπονίνη

Η τροπονίνη είναι μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στα κύτταρα του μυοκαρδίου. Απελευθερώνεται και κυκλοφορεί στο αίμα όταν υπάρχει καταστροφή στο μυοκαρδιακό κύτταρο. Μπορεί όμως να αυξηθεί και σε περιπτώσεις φλεγμονής και νέκρωσης του μυοκαρδίου, όπως π.χ. σε περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας, μυοκαρδιοπάθειας ή καρδιακής ανεπάρκειας αλλά και σε περιπτώσεις έντονου στρες του μυοκαρδίου, όπως για παράδειγμα στους δρομείς του Μαραθωνίου (69). Η σχέση της τροπονίνης με την άσκηση περιορίζεται σε περιπτώσεις εκτεταμένης άσκησης για αυτό και δεν τη συναντάμε συχνά ως βιοδείκτη μέτρησης σε ερευνητικά πρωτόκολλα άσκησης. Χρησιμοποιείται κυρίως ως διαγνωστικός βιοδείκτης εμφράγματος μυοκαρδίου αλλά και γενικότερων καρδιακών νοσημάτων. Ωστόσο σε μελέτες που ασχολούνται με μαραθωνίους ή υπερμαραθωνίους ανήκει στους σημαντικότερους δείκτες προκειμένου να ελεγχθεί η βλάβη που μπορεί να έχει υποστεί το μυοκάρδιο μετά από ένα τόσο έντονο στρεσογόνο γεγονός (70).

Πολλές μελέτες έχουν αξιολογήσει τις μεταβολές των τροπονινών, αλλά τα αποτελέσματα ποικίλουν και υπήρξαν διαφωνίες σχετικά με τον μηχανισμό απελευθέρωσης της τροπονίνης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η τροπονίνη αυξάνεται σε 0-100% σε άτομα μετά από παρατεταμένη άσκηση όπως ο μαραθώνιος, αλλά και μετά από βραχυπρόθεσμη και διαλείπουσα άσκηση, όπως 30min τρέξιμο και μπάσκετ. Στο ρυθμό αύξησης μπορεί να παίζουν ρόλο παράγοντες όπως η ένταση, η ηλικία, αλλά και η αθλητική εμπειρία (71).

Το μοτίβο αύξησης της τροπονίνης μετά την άσκηση αντιστοιχεί στο όταν, για οποιοδήποτε λόγο, καταστρέφεται το μυοκάρδιο, κατά τη διαδικασία νέκρωσης των μυϊκών κυττάρων, οι ουσίες αυτές απελευθερώνονται και κυκλοφορούν στο αίμα σε αυξημένες ποσότητες. Η αυξημένη διαπερατότητα της μεμβράνης μπορεί να προκληθεί από την παραγωγή αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (ROS: reactive oxygen species) ή από μεταβολές στο μεταβολισμό ασβεστίου, pH, μεταβολικό ρυθμό γλυκόζης/ λίπους ή μέσω της επικοινωνίας μεταξύ των ιντεγκρινών (70).

Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί είναι το αυξημένο καρδιαγγειακό στρες, η φλεγμονή, αγγειοπάθειες, η αφυδάτωση, η μειωμένη νεφρική κάθαρση και τέλος η έκφραση καρδιακής τροπονίνης σε σκελετικούς μύες. Συμπερασματικά, τόσο η βαριά όσο και η ελαφριά άσκηση μπορούν να προκαλέσουν αυξημένη τροπονίνη, η οποία ειδικά στην περίπτωση που ο αθλητής έχει την οποιαδήποτε προϋστορία με καρδιακές παθήσεις θα πρέπει να λαμβάνεται πολύ σοβαρά υπ' όψιν (72).

#### 7.4.1.2. NT-proBNP

Το νατριουρητικό πεπτιδίο του εγκέφαλου (BNP) συντίθεται κυρίως και απελευθερώνεται από τα κοιλιακά μυοκύτταρα σε απόκριση στο στρες του μυοκαρδίου. Το BNP στη συνέχεια διασπάται σε N-Τερματικό προ BNP (NT-pro BNP). Ο έλεγχος για το BNP και το NT-proBNP αφορά τη μέτρηση των επιπέδων τους στο αίμα για να ανιχνεύσουν και να αξιολογήσουν την καρδιακή ανεπάρκεια.

Το BNP παράγεται κυρίως από την αριστερή κοιλία της καρδιάς (τον κύριο θάλαμο άντλησης της καρδιάς). Συνδέεται με τον όγκο και την πίεση του αίματος και με το έργο που πρέπει να καταβάλει η καρδιά για την άντληση αίματος σε όλο το σώμα. Μικρές ποσότητες πρόδρομης πρωτεΐνης, pro-BNP, παράγονται συνεχώς από την καρδιά (72). Το pro-BNP στη συνέχεια διασπάται από το ένζυμο που ονομάζεται κορίνη για να απελευθερώσει την ενεργό ορμόνη BNP και ένα αδρανές θραύσμα, NT-proBNP, στο αίμα. Όταν η αριστερή κοιλία της καρδιάς διαστέλλεται, οι συγκεντρώσεις των παραγόμενων BNP και NT-proBNP μπορούν να αυξηθούν σημαντικά. Αυτή η κατάσταση δείχνει ότι η καρδιά δουλεύει πιο σκληρά απ' ότι μπορεί να διαχειριστεί με αποτέλεσμα να δημιουργείται πρόβλημα στην ικανοποίηση των συνολικών αναγκών του σώματος. Αυτό μπορεί να συμβεί με την καρδιακή ανεπάρκεια καθώς και με άλλες παθήσεις που επηρεάζουν την καρδιά και το κυκλοφορικό σύστημα, όπου καρδιακή ανεπάρκεια σημαίνει ότι η καρδιά δεν αντλεί αίμα τόσο αποτελεσματικά όσο θα έπρεπε (73),(74).

Η αύξηση του κυκλοφορούντος BNP ή του NT-proBNP αντικατοπτρίζει αυτή τη μειωμένη ικανότητα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί διαγνωστικά. Οι περισσότερες έρευνες που έχουν γίνει σε σχέση με τους δείκτες αυτούς και την άσκηση αφορούν τις ευεργετικές ιδιότητες της άσκησης και πως αυτή μπορεί να

επηρεάσει την τιμή των δεικτών αυτών βελτιώνοντας έτσι την κατάσταση της καρδιάς (75). Πιο συγκεκριμένα, σε ένα πρωτόκολλο παρέμβασης 8 εβδομάδων με κατηγορίες ομάδων άσκησης αντιστάσεων (δύναμης) και αντοχής (αερόβια) έδειξε ότι η άσκηση αντοχής μειώνει τη συγκέντρωση NT-ProBNP που κυκλοφορεί, η οποία είναι πιθανώς δείκτης μειωμένης τάσης κοιλιακών τοιχωμάτων και βελτιωμένης λειτουργίας του μυοκαρδίου. Αντίθετα, η άσκηση δύναμης προκαλεί σημαντική αύξηση στο NT-ProBNP που μπορεί να αποδοθεί εν μέρει σε βλάβη του μυοκαρδίου (76).

Στην μελέτη των Leers MP, Schepers R και Baumgarten R, όπου μελέτησαν την επίδραση ενός μαραθωνίου στους καρδιακούς βιοδείκτες, φάνηκε αρχικά σημαντική αύξηση της κορτιζόλης σε όλους του συμμετέχοντες, γεγονός που επέστρεψε στις αρχικές τιμές 24 ώρες μετά τον μαραθώνιο (33, 72). Υπήρχε μία ελαφρά αύξηση στο νατριουρητικό πεπτιδίο του εγκεφάλου (BNP) ωστόσο, αυτή η αύξηση δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αντίθετα, το N-τερματικό θραύσμα του BNP (NT-προ-BNP) αυξήθηκε σημαντικά αμέσως μετά την εκτέλεση και επανήλθε στις φυσιολογικές συγκεντρώσεις 24 ώρες αργότερα στην πλειονότητα των αθλητών. Το μέγεθος των παροδικών αυξήσεων των BNP και NT-pro-BNP αυξήθηκε με την ηλικία των αθλητών. Παρόμοια ήταν και η συμπεριφορά της τροπονίνης. Συμπερασματικά, η συμμετοχή σε ένα μαραθώνιο αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα του NT-pro-BNP σε υγιείς ενήλικες. Αυτή η αύξηση θα μπορούσε να αποδοθεί εν μέρει στο καρδιακό στρες. Οι παροδικές αυξήσεις των BNP, NT-proBNP και troponin T είναι πιο πιθανό να αντιπροσωπεύουν εξάντληση του μυοκαρδίου παρά βλάβη του. Φαίνεται επίσης ότι το μέγεθος της αύξησης του BNP θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως δείκτης της βιολογικής ηλικίας του μυοκαρδίου (77, 78).

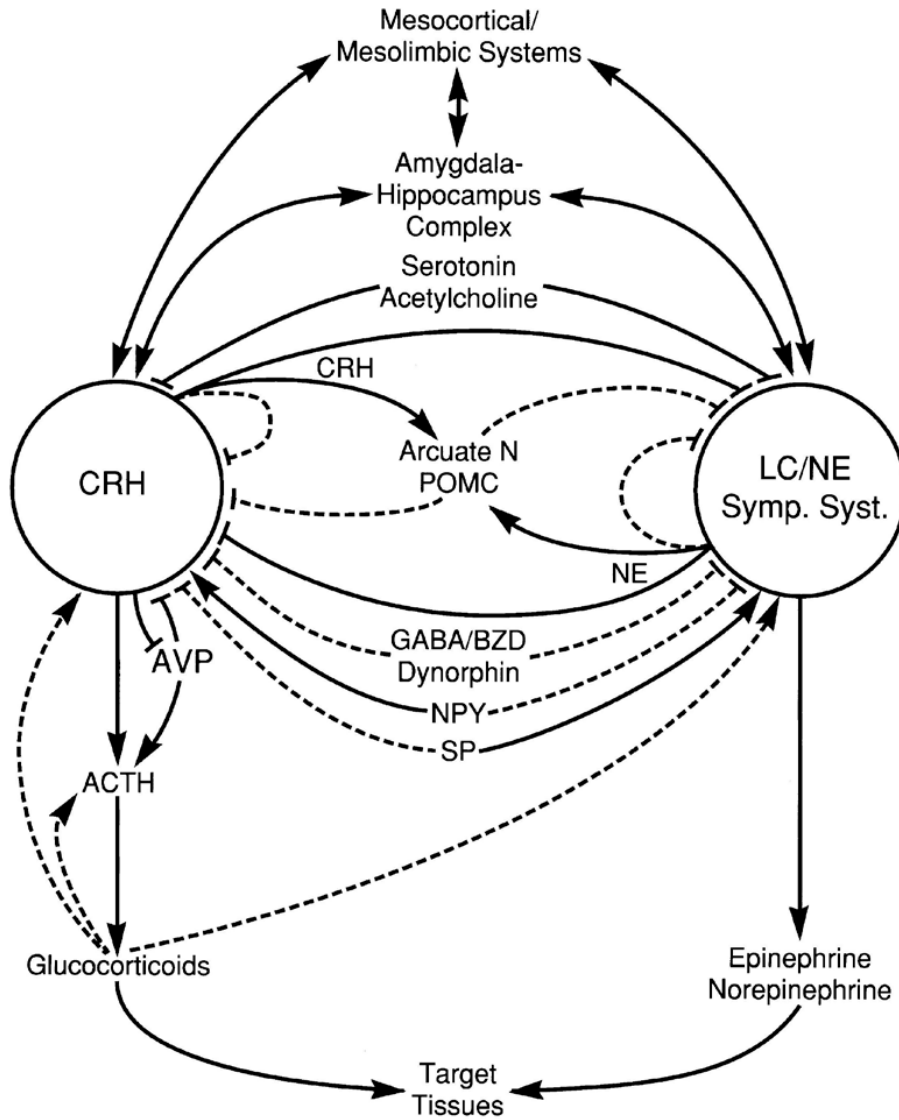
#### 7.4.2 Συνολικό Στρες

##### 7.4.2.1 Κορτιζόλη

Η κορτιζόλη είναι μια ορμόνη και αποτελεί το κύριο φυσικό γλυκοκορτικοειδές που συντίθεται στον φλοιό των επινεφριδίων. Θεωρείται κατεξοχήν ορμόνη του στρες (27, 79). Όταν το στρες αυξάνεται για μεγάλο χρονικό διάστημα ή και άνω του

μέσου όρου για πολύ μεγάλο διάστημα (όπως στην κατάθλιψη) τα επίπεδα της κορτιζόλης στον οργανισμό είναι υψηλά και προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες, φθείροντας τον οργανισμό προκαλώντας απώλεια μυϊκής μάζας, εναπόθεση λίπους, υπεργλυκαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, οστεοπόρωση, καταστολή της ανοσολογικής αντίδρασης και γενικότερα του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς και ελαττωμένη παραγωγή συνδετικού ιστού που μπορεί να οδηγήσει σε φτωχή επούλωση τραυμάτων (62, 80).

Σε υψηλές συγκεντρώσεις εμφανίζει επίσης αλατοκορτικοειδή δράση, προκαλώντας κατακράτηση ιόντων νατρίου και απέκκριση ιόντων καλίου από τους νεφρούς. Ωστόσο η παρουσία της σε ελεγχόμενα επίπεδα είναι σημαντική για τις φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού όπως είναι η παραγωγή επινεφρίνης από το μυελό των επινεφριδίων. Η έκκριση κορτιζόλης από το φλοιό των επινεφριδίων βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο της υπόφυσης και του υποθαλάμου (23). Η αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH, Adrenocorticotropic Hormone), που εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης (αδενοϋπόφυση), διεγείρει την έκκριση κορτιζόλης. Αντιστοίχως η κορτικοεκλυτίνη (CRH, Corticotropin Releasing Hormone, ορμόνη εκλυτική της έκκρισης ACTH) διεγείρει την έκκριση ACTH από την αδενοϋπόφυση. Η κορτιζόλη, από την άλλη πλευρά ασκεί ανασταλτικό έλεγχο στην έκκριση CRH. Με τον τρόπο αυτό, ο υποθάλαμος έχει την ικανότητα να αντιλαμβάνεται τα επίπεδα της κορτιζόλης και να προσαρμόζει ανάλογα τη λειτουργία του (αρνητική ανατροφοδότηση) (80).



Εικόνα 2. Το σύστημα του στρες. Chrousos GP. Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. Ann N Y Acad Sci. 1998 Jun 30; 851:311–35.

Ο φυσιολογικός ρυθμός έκκρισης κορτιζόλης παρουσιάζει ημερήσιες διακυμάνσεις. Η μέγιστη συγκέντρωση κορτιζόλης παρατηρείται τις πρώτες πρωινές ώρες, ενώ η ελάχιστη συγκέντρωση κορτιζόλης παρατηρείται στο μέσο περίπου της νύκτας (27, 81). Ο υποθάλαμος έχει την ικανότητα να αντιλαμβάνεται τη διαδοχή ημέρας και νύκτας, μέσω νευρικών ώσεων που καταφθάνουν σε αυτόν από τον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού. Η έκκριση CRH από τον

υποθάλαμο προσαρμόζεται στις διακυμάνσεις του φωτός και προκαλεί αντίστοιχες διακυμάνσεις στην έκκριση κορτιζόλης από το φλοιό των επινεφριδίων. Στις περιπτώσεις της άσκησης η κορτιζόλη είναι μια πολυσυζητημένη ορμόνη για την οποία δεν υπάρχουν ακόμα επαρκή στοιχεία. Για αυτό και συνεχίζεται η διερεύνηση ως προς τον τρόπο που αυτή ανταποκρίνεται στα διαφορετικά είδη και συνθήκες άσκησης.

Σε μελέτη που διερευνά το αποτέλεσμα της παρατεταμένης αερόβιας άσκησης όπως η απόσταση μέχρι 100km, στο νευροενδοκρινικό σύστημα τα ευρήματα δείχνουν ότι το αυτόνομο νευρικό σύστημα μπορεί να παρουσιάσει ένα σήμα απόκρισης κατά τη διάρκεια φυσικής καταπόνησης που είναι ανεξάρτητο από την απόκριση του άξονα HPA (62). Σε αποστάσεις μεγαλύτερες του μαραθωνίου, η παραγωγή της κορτιζόλης όπως και της αμυλάσης στους αθλητές βρέθηκε ότι καταστέλλεται προκειμένου να μπορέσουν να τερματίσουν τον αγώνα πετυχαίνοντας τις επιδόσεις τους (58).

Παρόμοια ήταν τα ευρήματα και σε μελέτη που έγινε σε νεαρούς αθλητές χρησιμοποιώντας την άσκηση με αντιστάσεις σαν παρέμβαση. Τα επίπεδα κορτιζόλης ορού στην ομάδα παρέμβασης κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης μειώθηκαν σημαντικά. Ο Hakkinen και οι συνεργάτες του (2000) δεν παρατήρησαν καμία μεταβολή στην ανταπόκριση της κορτιζόλης στην άσκηση ενώ ο Kraemer και οι συνεργάτες του (1999) διαπίστωσαν μείωση στην ανταπόκριση της κορτιζόλης ύστερα από άσκηση αντοχής (82, 83). Οι διαφορές στα αποτελέσματα των ερευνών είναι πολύ λογικό να υπάρχουν και έτσι εξηγείται και η διαφορετικότητα της απόκρισης της κορτιζόλης στα διαφορετικά πρωτόκολλα ανάλογα με την διαφορετικότητα στην παρέμβαση. Ακόμα και σε όμοιες παρεμβάσεις σε είδος μπορεί να παίξει καθοριστικό ρόλο η διάρκεια, τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, οι εξωτερικές συνθήκες και πληθώρα άλλων παραμέτρων με αποτέλεσμα να μεταβάλλονται οι τιμές.

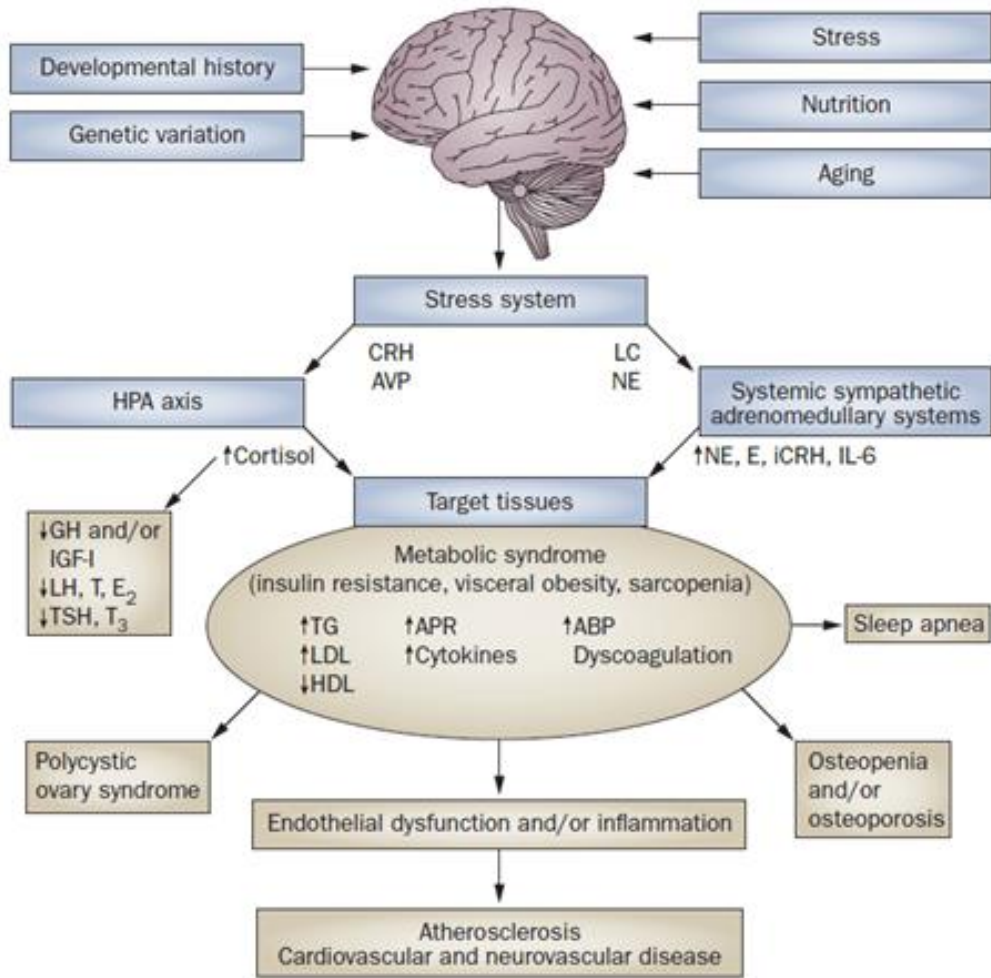
## **8. Χρόνιο στρες-χρόνια φλεγμονή**

Οι χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες είναι η πιο σημαντική αιτία θανάτου στον κόσμο και αποτελούν την μεγαλύτερη απειλή για την ανθρώπινη υγεία. Στη χρόνια



φλεγμονή, το σημαντικότερο πρόβλημα είναι ότι αποσυντονίζεται το ανοσοποιητικό σύστημα, καθώς αναγκάζεται να βρίσκεται μόνιμως σε υπερδιέγερση, και καταλήγει να επιτίθεται σε υγιή κύτταρα του σώματος διαταράσσοντας την ομοιόσταση του. Περιπτώσεις χρόνιων φλεγμονωδών ασθενειών είναι καρδιαγγειακά νοσήματα, υπέρταση, μεταβολικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, το μεταβολικό σύνδρομο, οστεοπενία, οστεοπόρωση, υπνικές δυσλειτουργίες, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ασθένειες του ήπατος και νόσος Αλτσχάϊμερ.

Η χρόνια φλεγμονή έχει φυσικό αντίκτυπο και στο σύστημα του στρες γεγονός που αποδεικνύει τη στενή σχέση των χρόνιων φλεγμονωδών ασθενειών όπως οι προαναφερθείσες, με την έκκριση της κορτιζόλης. Η κορτιζόλη είναι μια πλειοτροπική ορμόνη που επηρεάζει έως και 20% των εκφρασμένων ανθρώπινων γονιδίων. Επίδρα στα μεγάλα ομοιοστατικά συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού, συμπεριλαμβανομένου και του συστήματος της ανοσίας (εγγενής-επίκτητης). Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι αλληλεπιδράσεις των πολλαπλών ισομορφών του ενεργοποιημένου υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών με τους διάφορους μεταγραφικούς παράγοντες, όπως το AP1, COUPTF1, NFκB, και το STATs, μέσω των οποίων διάφορες λειτουργίες του εγκεφάλου, η ανάπτυξη, η ανοσία και ο μεταβολισμός ρυθμίζονται με έναν συντονισμένο και εξαιρετικά συγκεκριμένο τρόπο. Σημαντική είναι και η συμβολή της στους άλλους συντελεστές του ενδοκρινικού συστήματος αφού πληθώρα μελετών αποδεικνύει την στενή σχέση επίδρασης της κορτιζόλης τόσο με τον υποθαλαμο-υποφύσηο-θυρεοειδικό άξονα, όσο και με τον αναπαραγωγικό άξονα και τον άξονα της αυξητικής ορμόνης. Με την πάροδο των χρόνων ολοένα και περισσότερες έρευνες επιβεβαιώνουν την πολυπλοκότητα αλλά και συνοχή που έχει το ανθρώπινο σώμα. Τίποτα δεν λειτουργεί μεμονωμένα και χωρίς επίδραση σε κάποιο γειτονικό ή απομακρυσμένο σύστημα. Οποιαδήποτε μεταβολή από μια αζωτούχα βάση στην σειρά αλληλουχιών του DNA μέχρι την λειτουργία ενός οργάνου μπορεί να έχει αντίκτυπο μεγαλύτερο ή μικρότερο σε άλλες περιοχές, όργανα ή συστήματα του οργανισμού.



Εικόνα 3. Σύστημα χρόνιου στρες. George P. Chrousos. Stress and disorders of the stress system. Nat. Rev. Endocrinol. 2009;5:374–381.

## **B. ΣΤΟΧΟΙ**

### **9. Σκοποί και στόχοι**

#### **9.1 Σκοπός της Μελέτης**

Σκοπός της μελέτης είναι να αξιολογηθεί ο βαθμός μυϊκής βλάβης που προκαλείται από έναν υπερμαραθώνιο όπως είναι το Σπάρταθλον, αγώνας που χαρακτηρίζεται από παρατεταμένη διάρκεια αλλά μέτρια ένταση και να διερευνηθεί η επίδραση του στον ανθρώπινο οργανισμό σε βιοχημικό επίπεδο. Πιο συγκεκριμένα θέλουμε να μελετήσουμε την επίδραση ενός υπερμαραθωνίου στις μεταβολές

1. των θυρεοειδών ορμονών,
2. της λεπτίνης
3. της συνδεδεμένης με μαννόζη λεπτίνης
4. των ορμονών του ανοσοποιητικού
5. του stress της καρδιάς
6. και του συνολικού stress

αλλά και τη συσχέτιση του συνολικού στρες με τις υπόλοιπες από τις παραπάνω μεταβλητές.

## **Γ. ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

### **10. Σχεδιασμός έρευνας**

Πρόκειται για μια συγχρονική κλινική μελέτη (cross sectional study) τα δείγματα της οποίας συλλέχθηκαν το 2016. Ο αγώνας ξεκίνησε από την Αθήνα με προορισμό και σημείο τερματισμού τη Σπάρτη, μια απόσταση 246 χιλιομέτρων. Την έναρξη της μελέτης σηματοδότησε η πρώτη αιμοληψία που έγινε στους αθλητές αμέσως πριν τον αγώνα, ακολούθησε η δεύτερη αμέσως μετά την λήξη του ενώ την ολοκλήρωση της έρευνας σηματοδότησε η τρίτη και τελευταία αιμοληψία που έγινε 48 ώρες μετά το τέλος του αγώνα. Η διάρκεια του αγώνα για να θεωρηθεί έγκυρη η συμμετοχή των αθλητών και να συμπεριληφθούν στην μελέτη αυτή είναι λιγότερο από 36 ώρες. Μετά τη συλλογή όλων των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε η ανάλυση των δειγμάτων αίματος στο Βιοχημικό Τμήμα, ΓΝΠ Αθηνών «Η Αγία Σοφία». Ο αγώνας έγινε με ημερήσια θερμοκρασία που κυμάνθηκε από 5° έως 36° C και σχετική υγρασία 60-85%. Το πρωτόκολλο μελέτης εγκρίθηκε από το Επιστημονικό συμβούλιο της Α' παιδιατρικής κλινικής πανεπιστημίου Αθηνών. Όλες οι πειραματικές διαδικασίες συμμορφώθηκαν με τις κατευθυντήριες γραμμές του Εθνικού Συμβουλίου για την Υγεία και την Ιατρική Έρευνα σχετικά με τα ανθρώπινα πειράματα.

#### **10.1 Συμμετέχοντες**

Το δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν 40 ενήλικοι (20 άνδρες και 20 γυναίκες) υπεραμαραθωνοδρόμοι αθλητές. Αφού ενημερώθηκαν διεξοδικά για τους σκοπούς και τις διαδικασίες της μελέτης, ο κάθε συμμετέχοντας έδωσε γραπτή συγκατάθεση συμμετοχής. Τον αγώνα κατάφεραν να ολοκληρώσουν 17 άνδρες και 13 γυναίκες δρομείς ενώ οι υπόλοιποι 3 άνδρες και 7 γυναίκες συμμετέχοντες εγκατέλειψαν τον αγώνα ή τελείωσαν πέρα από τον μέγιστο επιτρεπόμενο χρόνο (36 ώρες) και συνεπώς αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν καλά προπονημένοι αθλητές με μακρόχρονη αθλητική προετοιμασία. Είχαν μέση ηλικία  $42,8 \pm 1,4$  έτη (εύρος: 33-53 έτη) και ολοκλήρωσαν τον αγώνα σε λιγότερο από 36 ώρες. (εύρος διάρκειας ολοκλήρωσης του αγώνα 25h 17 min - 34 h 43 min).

## 10.2 Μετρήσεις

Σε κάθε αιμοληψία ελήφθησαν 10 ml αίματος από τους συμμετέχοντες από την φλέβα ενώ βρίσκονταν σε καθιστή θέση. Τα δείγματα ελήφθησαν σε 3 διαφορετικές χρονικές στιγμές, πριν (pre), αμέσως μετά (μέσα σε 15 λεπτά) και 48 ώρες αργότερα κατά τη διάρκεια της περιόδου αποκατάστασης (post) με τον ίδιο ακριβώς τρόπο. Οι ίδιες προ-αναλυτικές συνθήκες τηρήθηκαν σχετικά με την προετοιμασία και την αποθήκευση των δειγμάτων αίματος για τα τρία χρονικά διαστήματα που εξετάστηκαν. Οι συμμετέχοντες κατανάλωσαν πριν, κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας του αγώνα νερό, ηλεκτρολύτες και υδατάνθρακες. Τα δείγματα φλεβικού αίματος ελήφθησαν με πλαστικές σύριγγες υπό στείρες συνθήκες και μεταφέρθηκαν αμέσως σε σωληνάρια που περιείχαν το κατάλληλο αντιπηκτικό (κιτρικό, EDTA, ηπαρίνη). Ποσότητα πλάσματος και ορού συλλέχθηκε μετά από φυγοκέντρηση στα 1500 g στους 4 ° C για 10 λεπτά και αποθηκεύτηκε κατεψυγμένη στους -80° C προκειμένου να συντηρηθεί μέχρι την ανάλυση.

## 10.3 Εργαστηριακή αξιολόγηση.

Η εργαστηριακή ανάλυση των ορμονών έγινε σε βάθος χρόνου και σε συνεργασία και με άλλα εργαστήρια. Οι διαδικασίες και οι τρόποι ανάλυσης των δειγμάτων ακολούθησαν τους εξής τρόπους:

- Τα επίπεδα στον ορό των ορμονών T3, T4, FT3, FT4, TSH, της κορτιζόλης, καθώς και των καρδιακών δεικτών Nt-pro-BNP και Troponin-T μετρήθηκαν με την τεχνική της ενισχυμένης ηλεκτρο-χημειοφωταύγειας (διαδικασία παραγωγής ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας φωτός από την απελευθερωμένη ενέργεια που προκύπτει από μία χημική αντίδραση) με τον ανοσολογικό αναλυτή Roche Cobas e 411 (Roche Diagnostics Mannheim, Germany), (84).
- Οι πρωτεΐνες της φλεγμονής Serum Amyloid A (SAA) και C-Reactive Protein (CRP) μετρήθηκαν με την μέθοδο της ανοσονεφελομετρίας με τον αναλυτή νεφελομετρίας BN Prospec

nephelometer (Siemens Healthineers, Liederbach, Germany), (85).

- Οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης (Leptin), Ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και της πρωτεΐνης Mannose-Binding Lectin (MBL) ή Mannose-Binding Protein ή Mannan-Binding Protein έγιναν με ανοσοενζυματικές μεθόδους (βιοχημική μέθοδος ανίχνευσης της παρουσίας ενός αντισώματος ή ενός αντιγόνου σε ένα δείγμα) (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA), (86).

#### **10.4 Στατιστική Ανάλυση**

Για τη διερεύνηση των πρωταρχικών στόχων της μελέτης πραγματοποιήθηκε ανάλυση repeated measures ANOVA με στόχο την εξέταση της μεταβολής των τιμών της λεπτίνης, της λεπτίνης συνδεδεμένης με μαννόζη, των θυρεοειδών ορμονών, των ορμονών του στρες της καρδιάς αλλά και του συνολικού στρες μεταξύ των διαφορετικών χρονικών μετρήσεων. Για την εξέταση της συσχέτισης μεταξύ των ποσοτικών μεταβλητών της μελέτης πραγματοποιήθηκε ανάλυση μέσω του συντελεστή συσχέτισης του Pearson, σε περίπτωση που πληρούνταν τα κριτήρια της κανονικότητας βάση ασυμμετρίας και κύρτωσης, ενώ στις περιπτώσεις που παραβιάστηκε η ανάλυση πραγματοποιήθηκε μέσω του συντελεστή συσχέτισης του Spearman. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε μέσω του SPSS, vol.22 για Windows (SPSS INC., Chicago, IL). Ο βαθμός σημαντικότητας τέθηκε στο 0.05 για όλες τις αναλύσεις (87).

## Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 11. Γενικά αποτελέσματα

Η πρώτη εκτίμηση των αποτελεσμάτων έγινε στο συνολικό αριθμό των συμμετεχόντων (40 δρομείς) στους οποίους ελήφθη αίμα πριν την εκκίνηση του αγώνα. Κατά τη διάρκεια όμως του αγώνα υπήρχαν συμμετέχοντες που αναγκάστηκαν να διακόψουν τον αγώνα ή να τον ολοκληρώσουν αλλά σε διάρκεια μεγαλύτερη από το επιτρεπόμενο όριο των 36 ωρών. Έτσι τελικά για την απόδοση των αποτελεσμάτων συμπεριλήφθηκαν τα δείγματα των 30 συμμετεχόντων που τελικά κατάφεραν να ολοκληρώσουν τον αγώνα κάτω από τις απαιτούμενες προϋποθέσεις (17/20 άνδρες και 13/20 γυναίκες). Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω οι ηλικίες των συμμετεχόντων κυμάνθηκαν από 33 έως 53 έτη και η διάρκεια ολοκλήρωσης του αγώνα από 25:17h έως 34:43h όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα

Συμμετέχοντες	Μικρότερη	Μεγαλύτερη	Μέσος όρος
Ηλικία (έτη)	33	53	42,8+- 1,4
Διάρκεια αγώνα (ώρες)	25:17	34:43	29:8

Πίνακας 1. Ηλικία συμμετεχόντων & διάρκεια ολοκλήρωσης αγώνα.

Τα δείγματα αίματος που πάρθηκαν από τους συμμετέχοντες σε 3 διαφορετικές χρονικές στιγμές συλλέγηκαν με σκοπό να μελετήσουμε την μεταβολή κάθε ορμόνης ξεχωριστά σε κατάσταση ηρεμίας, σε άμεση μεταστρεσογόνα κατάσταση (ακριβώς μετά τον αγώνα) αλλά και 48 ώρες μετά σε κατάσταση αποκατάστασης. Πέραν όμως των διακυμάνσεων κάθε ορμόνης ξεχωριστά θέλαμε να μελετήσουμε και την πιθανή συσχέτιση στην μεταβολή της κάθε ορμόνης ξεχωριστά σε συνδυασμό/σύγκριση με την κορτιζόλη, καθώς και τη σχέση υπάρχει μεταξύ της κορτιζόλης και των παραπάνω ορμονών μετά από έναν τέτοιου είδους αγώνα.

### 11.1 1<sup>η</sup> χρονική στιγμή

Οι αρχικές μετρήσεις πριν τον αγώνα αποτυπώνονται στον παρακάτω πίνακα

	Pre	Normal range
<b><u>Inflammation</u></b>		
SAA (mg/L)	3.2±0.56	<6.0
CRP (mg/L)	0.65±0.2	<2.0
IL-6 (ng/L)	0.9±0.1	<2.0
<b><u>Thyroid Function</u></b>		
TSH (mIU/L)	1.9±0.2	0.45-4.12
T4 (nmol/L)	98.4±3.8	58.0-140.0
FT4 (pmol/L)	17.3±0.4	9.0-23.0
T3 (nmol/L)	1.5±0.1	0.9-2.5
FT3 (pmol/L)	4.8±0.1	4.0-7.4
<b><u>Immune Function</u></b>		
MBL (mg/L)	1.63±0.13	1.5-2.5
Leptin (μg/L)	1.41±0.14	1.0-3.0
<b><u>Stress</u></b>		
Cortisol (nmol/L)	13.9±4.3	5.0-23.0
<b><u>Cardiac Stress</u></b>		
NT pro-BNP (ng/L)	40.1±9.6	6.6-135.5
Troponin T (μg/L)	None detected	

Πίνακας 2. 1<sup>η</sup> μέτρηση πριν τον αγώνα



Από τις αρχικές τιμές των μετρήσεων φαίνεται ότι όλες οι τιμές κυμαίνονται σε φυσιολογικά επιτρεπόμενα όρια. Αν και σίγουρα υπάρχει η συναισθηματική επιρροή και επίδραση του προ αγωνιστικού άγχους που μπορεί να έχει παίξει ρόλο στην διαφοροποίηση κάποιων τιμών, οι τιμές αποδεικνύουν ότι όλοι οι συμμετέχοντες κυμαίνονται στα φυσιολογικά όρια και είναι υγιείς.

### 11.2 2<sup>η</sup> Χρονική στιγμή

Στην δεύτερη χρονική στιγμή αιμοληψίας αμέσως μετά το πέρας του αγώνα οι τιμές όπως φαίνεται και από τον παρακάτω συγκριτικό πίνακα είναι αρκετά διαφοροποιημένες. Μάλιστα στις περισσότερες περιπτώσεις οι τιμές είναι πολύ παραπάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο.

	pre	Post
<b>Inflammation</b>		
<b>SAA (mg/L)</b>	3.2±0.56	340.8±62.2
<b>CRP (mg/L)</b>	0.65±0.2	97.3±17.4
<b>IL-6 (ng/L)</b>	0.9±0.1	7781.0±2017.0
<b>Thyroid Function</b>		
<b>TSH (mU/L)</b>	1.9±0.2	3.4±0.5
<b>T4 (nmol/L)</b>	98.4±3.8	106.8±3.8
<b>FT4 (pmol/L)</b>	17.3±0.4	20.6±0.6
<b>T3 (nmol/L)</b>	1.5±0.1	1.7±0.1
<b>FT3 (pmol/L)</b>	4.8±0.1	5.4±0.3
<b>Immune Function</b>		
<b>MBL (mg/L)</b>	1.63±0.13	1.88±0.11
<b>Leptin (µg/L)</b>	1.41±0.14	0.19±0.03

## Stress

<b>Cortisol (nmol/L)</b>	13.9±4.3	31.1±9.9
<b>Cardiac Stress</b>		
<b>NT pro-BNP (ng/L)</b>	40.1±9.6	964.6±153.9
<b>Troponin T (μg/L)</b>	None detected	None detected

Πίνακας 3. 2<sup>η</sup> μέτρηση αμέσως μετά τον αγώνα.

Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά τους προσδιορισμούς των SAA, CRP και IL-6 οι τιμές άλλαξαν τρομακτικά με ανοδική πορεία φτάνοντας σε τιμές εκατονταπλάσιες των αρχικών. Η MBL αυξήθηκε ελαφρώς παραμένοντας ωστόσο σε φυσιολογικά επίπεδα ενώ η λεπτίνη μειώθηκε από το 1,41mg/ml στο 0,19mg/ml ποσοστό αρκετά μεγάλο σε σημείο που η τιμή να είναι αρκετά χαμηλότερη από το κατώτατο φυσιολογικό όριο. Οι τιμές των θυρεοειδών ορμονών είχαν όλες ανοδική πορεία παραμένοντας ακόμα όμως σε φυσιολογικά πλαίσια. Οι μεγαλύτερες αλλαγές παρουσιάστηκαν στα επίπεδα της κορτιζόλης, της οποίας η τιμή μετά τον αγώνα τριπλασιάστηκε από την αρχική τιμή καθώς ακραία ήταν και η αύξηση του καρδιακού στρες και πιο συγκεκριμένα της NTproBNP, όπου οι τιμές έφτασαν και το 964.6±153.9 pg/ml με όριο σε υγιείς ανθρώπους το < 120 pg/ml.

### 11.3 3<sup>η</sup> Χρονική στιγμή

Η τρίτη και τελευταία αιμοληψία έγινε 48 ώρες αργότερα με σκοπό να ελεγχθεί κατά πόσο αποκαταστάθηκαν οι μεταβολές που προκλήθηκαν στον οργανισμό των συμμετεχόντων καθώς και η συμπεριφορά των ορμονών μετά το διάστημα αυτό.

	pre	Post	48h-post
<b>Inflammation</b>			
<b>SAA (mg/L)</b>	3.2±0.56	340.8±62.2	444.6±77.3
<b>CRP (mg/L)</b>	0.65±0.2	97.3±17.4	63.8±12.1

<b>IL-6 (ng/L)</b>	0.9±0.1	7781.0±2017.0	0.7±0.1
<b>Thyroid Function</b>			
<b>TSH (mU/L)</b>	1.9±0.2	3.4±0.5	2.0±0.2
<b>T4 (nmol/L)</b>	98.4±3.8	106.8±3.8	97.6±2.9
<b>FT4 (pmol/L)</b>	17.3±0.4	20.6±0.6	18.3±0.4
<b>T3 (nmol/L)</b>	1.5±0.1	1.7±0.1	1.4±0.0
<b>FT3 (pmol/L)</b>	4.8±0.1	5.4±0.3	4.5±0.1
<b>Immune Function</b>			
<b>MBL (mg/L)</b>	1.63±0.13	1.88±0.11	2.00±0.16
<b>Leptin (μg/L)</b>	1.41±0.14	0.19±0.03	0.86±0.44
<b>Stress</b>			
<b>Cortisol (nmol/L)</b>	13.9±4.3	31.1±9.9	12.2±5.6
<b>Cardiac Stress</b>			
<b>NT pro-BNP (ng/L)</b>	40.1±9.6	964.6±153.9	82.1±12.1
<b>Troponin T (μg/L)</b>	Non detected	Non detected	Non detected

Πίνακας 4. 3<sup>η</sup> μέτρηση 48h μετά το τέλος του αγώνα

Όπως φαίνεται από τον παραπάνω πίνακα μετά από 48 ώρες η SAA αυξήθηκε ακόμα περισσότερο από την δεύτερη χρονική στιγμή φτάνοντας να έχει τιμή 444.6±77.3 mg/L. Η CRP μειώθηκε αισθητά παραμένοντας ωστόσο σε υψηλά επίπεδα και όπως και η SAA σε σημείο αρκετά πιο υψηλό από το ανώτατο φυσιολογικό όριο αλλά και πολύ υψηλότερο από την αρχική μέτρηση. Η IL-6 παρά την τεράστια αύξηση της αμέσως μετά τον αγώνα, επανήλθε σε απόλυτα φυσιολογικές τιμές στην 3<sup>η</sup> χρονική στιγμή. Η MBL αυξήθηκε ελάχιστα από την προηγούμενη μέτρηση παραμένοντας πάλι εντός φυσιολογικών τιμών.

Παρόμοια ήταν και η συμπεριφορά της λεπτίνης η οποία αυξήθηκε αρκετά από την προηγούμενη μέτρηση και τείνει να πλησιάσει την αρχική τιμή της πριν τον αγώνα. Καταγράφηκε μικρή διαφοροποίηση στις τιμές των ορμονών του θυροειδή, όπου παρατηρήθηκε σε όλες μικρή πτώση και τάση επανόδου στις αρχικές τιμές μέτρησης. Καθοδική ήταν και η πορεία της κορτιζόλης, η οποία αφού τριπλασιάστηκε στην μέτρηση αμέσως μετά τον αγώνα, 48 ώρες αργότερα μειώθηκε αλλά όχι στατιστικά σημαντικά. Μεγάλη ήταν και η πτώση της NT pro BNP η οποία όμως παρέμεινε ακριβώς στην διπλάσια τιμή σε σχέση με την μέτρηση της πρώτης χρονικής στιγμής. Τέλος, οι συγκεντρώσεις της τροπονίνης και στις 3 χρονικές στιγμές ήταν κάτω από τις κατώτερες ανιχνεύσιμες τιμές συνεπώς μη ανιχνεύσιμη.

## **E. ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

### **12. Συμπεράσματα**

Από προηγούμενες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η παρατεταμένη, έντονη άσκηση μπορεί να αποτελέσει ένα από τα πιο έντονα στρεσογόνα ερεθίσματα για τον ανθρώπινο οργανισμό (88). Προκαλεί αύξηση των επιπέδων πλάσματος IL-6, CRP, αμυλοιδούς Α στον ορό (SAA) αλλά και άλλων δεικτών όπως εκείνων της ενδοθηλιακής ενεργοποίησης που φθάνουν σε επίπεδα που παρατηρούνται σε καταστάσεις σοβαρού τραύματος, σηπτικού σοκ, συστηματικής φλεγμονής και θάνατο (89, 90, 91).

Οι αντιδράσεις του ανοσοποιητικού συστήματος στην άσκηση εξαρτώνται από τη φύση, το βαθμό και τη διάρκεια της σωματικής δραστηριότητας και εξαρτώνται άμεσα από την ικανότητα των λευκοκυττάρων να μεταναστεύσουν μέσω του αίματος σε γεινιάζοντες ιστούς (16, 92). Η παρατεταμένη έντονη άσκηση προκαλεί συστηματικές φλεγμονώδεις μεταβολές και πιθανή βλάβη οργάνων, όπως υποδεικνύεται από τη δραματική αύξηση της IL-6, CRP, SAA, και άλλων δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και ειδικά ένζυμα μυϊκής βλάβης όπως αναφέρεται και στην μελέτη Goussetis και συν (2009), (50). Παρόλα αυτά αποτελεί ένα από τα καλύτερα μοντέλα που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην έρευνα διότι προσφέρει την ευκαιρία μελέτης των φυσιολογικών μηχανισμών (ανεξαρτήτως αν ακολουθηθεί από επιτυχημένη αποκατάσταση των βλαβών) δεδομένου ότι οποιαδήποτε μεταβολή ή βλάβη που πιθανόν δημιουργηθεί στον οργανισμό σε οποιοδήποτε επίπεδο είναι αναστρέψιμη (93-95). Με σκοπό να μπορέσει να διατηρήσει την ομοιόσταση του ακέραια, ο οργανισμός αντιμετωπίζει την κατάσταση αυτή καταβάλλοντας τεράστια προσπάθεια άμυνας (25, 96, 97).

Ειδικά στην κατηγορία των επαγγελματιών αθλητών, όπου τα προπονητικά προγράμματα είναι πολύ έντονα και σε αναντιστοιχία με τους μικρούς χρόνους αποκατάστασης, παρατηρείται ραβδομύωση και αυξημένο οξειδωτικό στρες, παράγοντες που επιβεβαιώνουν την σοβαρή φλεγμονή στην οποία βρίσκεται ο οργανισμός του αθλητή (98-100), γεγονός που δικαιολογεί και τις ακραίες τιμές που παρατηρήθηκαν στην δεύτερη χρονική στιγμή της μελέτης αμέσως μετά το τέλος του αγώνα. Οι σημαντικότερες μεταβολές στην συγκεκριμένη έρευνα

παρατηρήθηκαν στις φλεγμονώδεις ορμόνες με τεράστια αύξηση των τιμών μετά τον αγώνα αλλά και παραμονή τους σε υψηλά επίπεδα και μετά τις 48 ώρες αποκατάστασης ειδικά του SAA που αυξήθηκε ακόμα περισσότερο την 3<sup>η</sup> χρονική στιγμή. Μικρές σχετικά ήταν οι αυξομειώσεις στις ορμόνες του θυροειδή. Ιδιαίτερα αυξητική ήταν η πορεία της NTproBNP, όπου οι τιμές μετά τον αγώνα αγγίζανε ή και ξεπερνούσαν κατά πολύ τα ανθρώπινα φυσιολογικά όρια.

Παρόμοιας πορείας αλλά μικρότερης έντασης ήταν και η αύξηση της κορτιζόλης, που τριπλασιάστηκε την 2<sup>η</sup> χρονική στιγμή αλλά επανήλθε σε τιμές χαμηλότερες της αρχικής μέτρησης μετά το χρονικό παράθυρο αποκατάστασης. Αντίθετη ήταν η πορεία της λεπτίνης όπου τα επίπεδα άγγιξαν μια πτώση της τάξης του 80% ενώ παρέμειναν πολύ χαμηλότερα από την αρχική μέτρηση και μετά το πέρας των 48 ωρών. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι συσχετίσεις πριν και 48 ώρες μετά το τέλος του αγώνα μεταξύ των θυροειδών ορμονών FT3 και FT4 και της MBL, υποδηλώνοντας έτσι μια ενδεχόμενη στενή αλληλεπίδραση μεταξύ του ανοσοποιητικού και του ενδοκρινικού συστήματος. Οι αλλαγές στη συγκέντρωση της MBL έχουν συσχετιστεί προηγουμένως με τη λειτουργία του θυροειδούς στη νόσο Graves, όπου τα αυξημένα επίπεδα MBL επηρέασαν τη συγκέντρωση των ίδιων των θυροειδών ορμονών (101).

Παρόμοια δεδομένα έχουν ληφθεί από ασθενείς με θυροειδίτιδα Hashimoto. Τα αποτελέσματά μας υποδηλώνουν ότι οι θυροειδείς ορμόνες και το MBL παρουσιάζουν μια συσχέτιση και σε άλλες καταστάσεις, όπως η παρατεταμένη άσκηση. Η IL-6 μπορεί να διαδραματίσει κάποιο ρόλο σε αυτή τη συσχέτιση, καθώς τα επίπεδα της βρίσκονται σε αύξηση στη νόσο Graves και επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα μετά την αποκατάσταση των επιπέδων των θυροειδικών ορμονών (101, 102). Το MBL έχει επίσης δειχθεί ότι αυξάνεται με την άσκηση και σε ασθένειες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αλλά και στην περίπτωση του συνδρόμου υπερπροπύνησης (16, 103, 104).

Στη μελέτη μας, η αυξητική πορεία των τιμών MBL και στις τρεις χρονικές στιγμές δείχνουν μια σταθερή αύξηση που προκαλείται από την άσκηση, γεγονός που μπορεί να καταστήσει το MBL έμμεσο δείκτη βλάβης μυϊκού ιστού και φλεγμονής ύστερα από άσκηση. Η λεπτίνη είναι ένας βασικός ενδοκρινικός

μεσολαβητής με πολλαπλούς ρόλους σε διάφορες ενδοκρινολογικές οδούς, συμπεριλαμβανομένης της θυρεοειδικής λειτουργίας (105,106). Στη μελέτη αυτή, τα επίπεδα λεπτίνης αμέσως μετά τον αγώνα συσχετίζονται με την TSH πριν και 48 ώρες μετά τον αγώνα, ενισχύοντας ακόμα πιο πολύ την παραπάνω υπόθεση.

Η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των θυρεοειδών ορμονών και της λεπτίνης, η οποία παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη, μπορεί να αποδοθεί στην κατανάλωση του λιπώδους ιστού στους συμμετέχοντες (107). Στην πραγματικότητα, τα μειωμένα επίπεδα λεπτίνης σε προπονημένους αθλητές σε σχέση με ανθρώπους που ακολουθούν έναν πιο καθιστικό τρόπο ζωής, έχουν αποδειχθεί και αιτιολογηθεί με 2 τρόπους (108). Οφείλονται είτε σε μια χρόνια καταβολική διαδικασία είτε στον μειωμένο λιπώδη ιστό των αθλητών. (109). Υπάρχει όμως και η αντίθετη άποψη σχετικά με την επίδραση της άσκησης στα επίπεδα της λεπτίνης. Τα αντικρουόμενα δεδομένα μπορεί να οφείλονται σε μεθοδολογικές διαφορές, σε διακυμάνσεις στην ένταση και τη διάρκεια της άσκησης, στην προπονητική κατάσταση των δρομέων ακόμα και στη διαιτητική και συμπληρωματική πρόσληψη, αλλά και στις διαφορετικές χρονικές στιγμές προσδιορισμού της σε σύγκριση με την έντονη άσκηση (110, 111). Για αυτό και στην παρούσα μελέτη, η αύξηση της λεπτίνης 48 ώρες μετά τον αγώνα είναι θέμα περαιτέρω μελέτης.

Οι Μαργέλη Α και συν (2005) σε παρόμοια μελέτη αναφέρουν ότι η IL-6, CRP, SAA και ελεύθερα επίπεδα DNA πλάσματος αυξήθηκαν αξιοσημείωτα (κατά 8000-, 152- 108- και 10 φορές, αντίστοιχα) από τις αρχικές τιμές αναφοράς, στο τέλος του αγώνα (89). Ωστόσο, τα επίπεδα της IL-6, επέστρεψαν στο φυσιολογικό 48 ώρες, ενώ η πρωτεΐνη CRP, το SAA A και ελεύθερο DNA πλάσματος παρέμειναν αυξημένα. Αδιαμφισβήτητη συνέπεια ενός υπερμαραθωνίου είναι η κυτταρική βλάβη στην οποία υπόκεινται οι αθλητές (112-114). Πιο συγκεκριμένα, η βλάβη του μυοκαρδίου έχει αξιολογηθεί μέσω τεχνικών απεικόνισης, όπως είναι ο καρδιαγγειακός μαγνητικός συντονισμός και το υπερηχοκαρδιογράφημα, καθώς και οι δείκτες ορού, όπως η τροπονίνη και το NT pro-BNP (115,116). Η καρδιακή βλάβη οφείλεται σε φλεγμονή του μυοκαρδίου και καρδιακή κόπωση που

προκαλείται από την άσκηση και όχι στη νέκρωση, ενώ οι αναφορές για την κοιλιακή λειτουργία είναι μάλλον αντιφατικές (117).

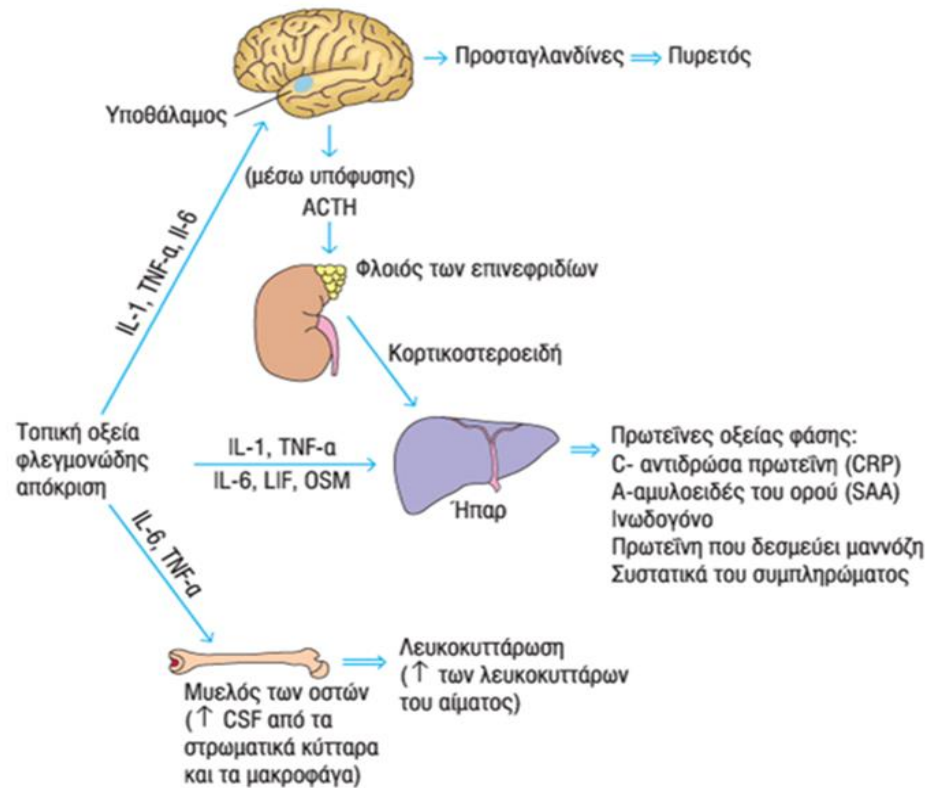
Οι Μπατζελιώτου και συν (2007) σε παρόμοια μεθοδολογικά μελέτη αναφέρουν ότι η NT-pro-BNP έφτασε στη μέγιστη τιμή στο τέλος του αγώνα αυξανόμενη κατά 24 φορές λόγω φυσιολογικής ενεργοποίησης του ενδοθηλίου και / ή αυξημένη τάση αριστερού κοιλιακού τοιχώματος ως συνέπεια της έντονης άσκησης (76). Ωστόσο από το σημείο εκείνο μέχρι και 48 ώρες αργότερα υπήρξε πτωτική τάση, γεγονός που υποδηλώνει ότι το ενδοθήλιο έφτασε στη φάση χάλασης μετά τις 48 ώρες και το <<στρεσαρισμένο>> μυοκάρδιο επηρεάστηκε μόνο παροδικά. Η καρδιακή τροπονίνη T και το NTpro-BNP παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη βλάβη των καρδιακών κυττάρων και την τάση του καρδιακού τοιχώματος. Τα επίπεδα της τροπονίνης όπως και στην παρούσα μελέτη δεν ήταν ανιχνεύσιμα σε καμία χρονική στιγμή αφού ήταν χαμηλότερα από τις τιμές αναφοράς σε όλες τις χρονικές στιγμές. Σε μελέτη που έγινε στους δρομείς που συμμετείχαν στο μαραθώνιο της Μαδρίτης, οι συγκεντρώσεις της καρδιακής τροπονίνης ήταν ανιχνεύσιμες αλλά πάντα εντός φυσιολογικών ορίων, καθώς και η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας έμεινε ανεπηρέαστη από αυτού του είδους την άσκηση (118,119).

Συμπερασματικά, πολλά είναι τα ευρήματα που δείχνουν ότι η συμμετοχή σε έναν μαραθώνιο αγώνα δεν επηρεάζει αρνητικά την καρδιακή λειτουργία υγιών ανθρώπων ανεξαρτήτως του προπονητικού υπόβαθρου. Όσον αφορά τους δείκτες ενδοθηλιακής ενεργοποίησης φαίνεται ότι αν και επηρεάζονται έντονα μετά από ένα τέτοιο γεγονός έχουν την δυνατότητα να ανακάμψουν γρήγορα (98, 120).

Μελέτες συσχέτισης μεταξύ NTpro-BNP και θυρεοειδών ορμονών έχουν πραγματοποιηθεί σε διάφορες καταστάσεις θυρεοειδικής λειτουργίας (121). Ο υπερθυρεοειδισμός έχει συνδεθεί με υψηλότερα επίπεδα NT pro-BNP, ενώ αντίστροφη σχέση μεταξύ των FT3 και των νατριουρητικών πεπτιδίων έχει εντοπιστεί σε ασθενείς που πάσχουν από δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή καρδιακή ανεπάρκεια (113, 122). Στη μελέτη μας, η συγκέντρωση NTpro-BNP και στα τρία χρονικά σημεία έδειξε μια αντίστροφη συσχέτιση με τις θυρεοειδικές ορμόνες πριν και μετά τον αγώνα.



Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης των πρωτεϊνών οξείας φάσης και κυρίως αυτών που μεταβολίζονται πολύ γρήγορα, όπως CRP και το SAA, είναι δυνατόν να επιβεβαιώσει ή να αποκλείσει την φλεγμονή ή ιστική νέκρωση στην επείγουσα διαφοροδιαγνωστική (123, 124). Οι τιμές μετά τη δεύτερη αιμοληψία των CRP, SAA αλλά και IL-6 επιβεβαιώνουν την οξεία φλεγμονή στην οποία βρίσκεται ο οργανισμός αμέσως μετά τον αγώνα καθώς εκατονταπλασιάζονται σε σχέση με τις αρχικές. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) καθώς και άλλες πρωτεΐνες οξείας φάσης όπως η SAA, το ινωδογόνο και η MBP παράγονται από τα ηπατοκύτταρα ως απόκριση στην έκκριση κυτοκινών ή άλλων μεσολαβητών σε διάφορες καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της οξείας φλεγμονής, της μόλυνσης, της νέκρωσης ιστών ή κυττάρων, αλλά και σε αυτοάνοσες ή κακοήθειες νόσους (125-127). Παράλληλα, σε κατάσταση φλεγμονής ενεργοποιούνται τα μακροφάγα μέσω των MIP-1a, MIP-1b (macrophage inflammatory proteins), που με τη σειρά τους εκκρίνουν άλλους μεσολαβητές (IL-1, IL-6, TNF-α), με πλειοτροπική δράση (128-131). Η ιντερλευκίνη-6, η οποία ανήκει στις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, θεωρείται ένας δυναμικός διεγέρτης της CRH, με αποτέλεσμα να προκαλείται υπερδραστηριότητα στον άξονα HPA (131-136). Αυτή η υπερδραστηριότητα έχει ως επακόλουθο την αυξημένη παραγωγή ACTH και κορτιζόλης, γεγονός που επιβεβαιώνεται από την σύγκριση των τιμών στην 2<sup>η</sup> και 3<sup>η</sup> αιμοληψία.



Η IL-1, η IL-6 και ο TNF-α, που παράγονται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα στο σημείο της φλεγμονής, αποτελούν ιδιαίτερα σημαντικούς μεσολαβητές των επιδράσεων της οξείας φάσης.

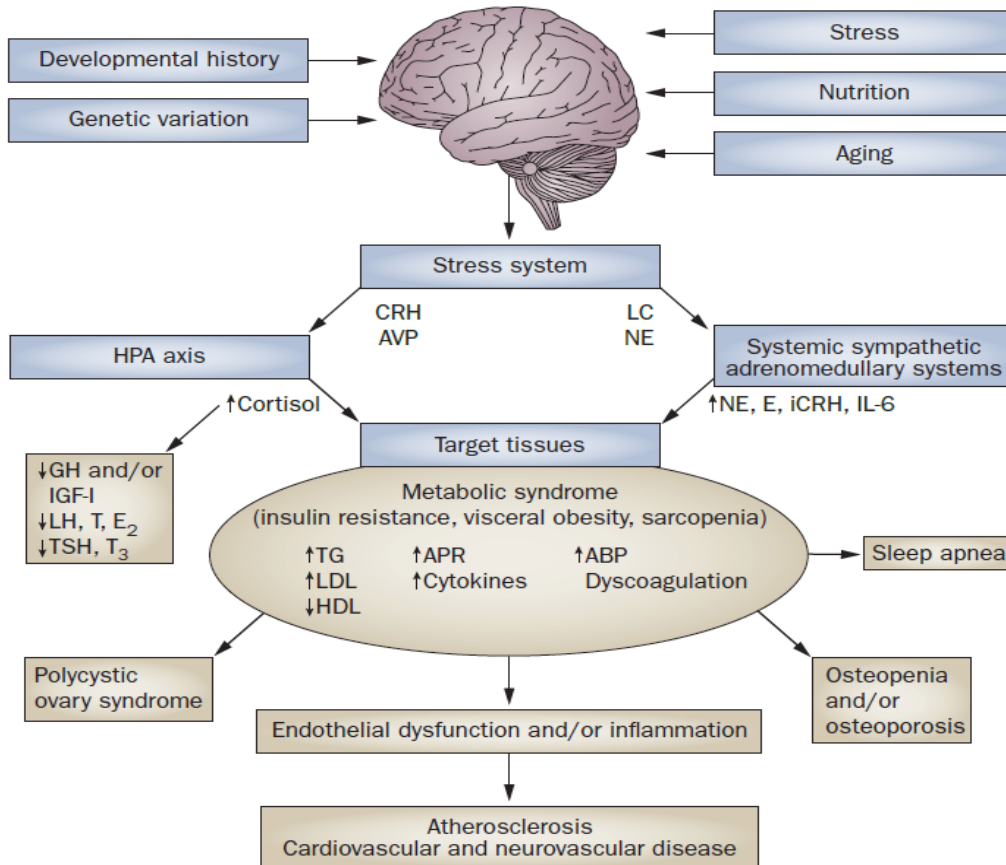
LIF= Ανασταλτικός παράγοντας της Λευχαιμίας (Leukemia Inhibitory Factor), OSM= Ογκοστατίνη Μ (Oncostatin M).

Εικόνα 4. Μονοπάτι ενεργοποίησης και ανατροφοδότησης κορτιζόλης. Chrousos G. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. N Engl J Med. 1995; 332:1351-1362.

Βιβλιογραφικά δεδομένα φαίνεται να συνδέουν την συγκέντρωση της IL-6 μετά από την επίδραση φυσικής δραστηριότητας στην περίπτωση ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη (137). Μάλιστα παρατηρείται καθυστέρηση στην εμφάνιση διαταραχών στη γλυκόζη μέσω της εμπλοκής της μυϊκής δραστηριότητας στην παραγωγή κυτταροκινών (138). Η οξεία φλεγμονώδης αντίδραση που οδηγεί σε παραγωγή κυτταροκινών συχνά εμπλέκεται στην παθογένεση ΣΔ τύπου 2. Αρκετές μελέτες σε πρόσφατα διαγνωσμένους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 επισημαίνουν ότι δείκτες φλεγμονής, όπως η CRP και η ιντερλευκίνη-6, είναι αρκετά αυξημένοι (139, 140). Στην παραπάνω διαδικασία εμπλέκεται και η κορτιζόλη, η οποία όταν βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα, αποδυναμώνει τη διαχείριση της γλυκόζης και καθιστά αδύνατη την αντίδραση του σώματος στην ινσουλίνη (141). Και στην περίπτωση του θυροειδή σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου

2, υψηλά επίπεδα κορτιζόλης στον οργανισμό, εμποδίζουν την μετατροπή της ανενεργής ορμόνης θυροξίνης (T4), στην ενεργή ορμόνη τριωδοθυρονίνη (T3), η οποία πρέπει να ταξιδέψει σε όλο το σώμα και να ενεργοποιήσει κάθε κύτταρο του οργανισμού (102,103,142,143). Κατά την διάρκεια των στρεσογόνων καταστάσεων, αυξάνεται η μετατροπή της ορμόνης T4 στην αντίστροφη T3 (RT3 ή Reverse T3), η οποία αποτελεί έναν αδρανή τύπο της T3 και η οποία συναγωνίζεται στους υποδοχείς των κυττάρων με την ενεργή T3, εμποδίζοντας την να φθάσει πρώτη στα κύτταρα. Για αυτό και οι ακραία ανεβασμένες τιμές της κορτιζόλης μετά το τέλος του αγώνα συνοδεύτηκαν από μειωμένες τιμές T4 και κατ' επέκταση T3.

Τέλος, όσον αφορά τις χρόνιες παθήσεις, στην μελέτη του ο Lancet (2010) αναφέρει ότι στις χρόνιες καρδιακές παθήσεις βρέθηκε η συγκέντρωση της CRP να συσχετίζεται θετικά με τις συγκεντρώσεις χοληστερόλης HDL, τριγλυκεριδίων, ινωδογόνου, της ιντερλευκίνης 6, της συστολικής αρτηριακής πίεσης, του δείκτη μάζας σώματος και των λευκοκυττάρων ενώ αντιστρόφως με συγκεντρώσεις HDL χοληστερόλης και αλβουμίνης (144). Η λειτουργία της καρδιάς και των αγγείων είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με το ενδοκρινικό σύστημα (145). Μελέτες αποδεικνύουν ότι η ίδια η καρδιά μπορεί και «λειτουργεί ως ενδοκρινής αδένας», αφού μπορεί και συνθέτει και εκκρίνει ένα σημαντικό αριθμό στεροειδικών και πεπτιδικών ορμονών . Σε ασθενείς που πάσχουν από τέτοιες παθήσεις όπως οι προαναφερθείσες παρατηρούνται υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης απ' ότι σε υγιείς ανθρώπους (146,147). Απορυθμισμένη φαίνεται να τείνει να είναι και η θυροειδική λειτουργία αφού σε άτομα με καρδιακές παθήσεις, η εμφάνιση διαταραχών του θυροειδή είναι ιδιαίτερα συχνή με τις μεγαλύτερες διαφοροποιήσεις στις τιμές να εμφανίζονται στις ορμόνες T3 και T4 (102). Ταυτόχρονα οι τιμές και της τροπονίνης αλλά και της NTproBNP εμφανίζονται ανεβασμένες στις περιπτώσεις αυτές, αφού αποτελούν βιοδείκτες/διαγνωστικούς δείκτες καρδιακών παθήσεων (148, 149).



Εικόνα 5. Σύστημα χρόνιου στρες. George P. Chrousos. Stress and disorders of the stress system. Nat. Rev. Endocrinol. 2009;5:374–381.

### 13. Περιορισμοί της μελέτης-μελλοντικές προοπτικές

Βασικός περιορισμός της μελέτης αυτής είναι η συμμετοχή τόσο ανδρών όσο και γυναικών στην μελέτη, χωρίς η τελική αναλογία να είναι ίση. Είναι γνωστό ότι ο ανθρώπινος οργανισμός ανταποκρίνεται αρκετά διαφορετικά σε ερεθίσματα ανάλογα με το φύλο, γεγονός που πιθανόν και στην δική μας έρευνα να έπαιξε κάποιο ρόλο στη διακύμανση των αποτελεσμάτων. Ιδιαίτερα χρήσιμη για την επιστημονική κοινότητα και στο χώρο της βιοχημείας της άσκησης θα ήταν η πραγματοποίηση μελλοντικών ερευνών σε χωριστές ομάδες ανδρών και γυναικών με όσο πιο κοινά χαρακτηριστικά είναι εφικτό ώστε να παρατηρηθούν πέρα από τα αποτελέσματα της εκάστοτε παρέμβασης-αγώνα, και οι διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα (150, 151).

## 14. Επίλογος

Πληθώρα μελετών σε μαραθνοδρόμους επιβεβαιώνει ότι η έντονη και παρατεταμένη άσκηση προκαλεί εξαντλητική ραβδομύωση, η οποία παραμένει ασυμπτωματική και πολλές φορές δεν σχετίζεται με τα κλινικά συμπτώματα που συχνά παρατηρούνται στους αθλητές αυτούς. Ωστόσο χαρακτηρίζεται ως μοναδικό μοντέλο μελέτης οξείας φλεγμονής διότι η οποιαδήποτε βλάβη που μπορεί να προκληθεί είναι αναστρέψιμη. Σύμφωνα με όσα γνωρίζουμε, καμία μελέτη δεν έχει εξετάσει την μυϊκή και όχι μόνο βλάβη προκαλούμενη από άσκηση συνδυάζοντας τόσους διαφορετικούς βιοδείκτες όπως αυτή. Καθώς επίσης και ελάχιστες είναι οι μελέτες που ασχολούνται με το συνολικό στρες του οργανισμού και όχι μόνο με το οξειδωτικό.

Η συγκεκριμένη μελέτη επιβεβαιώνει για ακόμα μια φορά ότι τύποι άσκησης όπως ο μαραθώνιος του Σπάρταθλου οδηγεί τον οργανισμό σε ακραίες βιολογικές καταστάσεις. Παρατηρήθηκε ομοιότητα στην συμπεριφορά της κορτιζόλης με την CRP, την IL-6 και την NT-proBNP καθώς υπήρξε μια δραματική αύξηση των παραπάνω τιμών αμέσως μετά το τέλος του αγώνα και σχετική επαναφορά τους στα φυσιολογικά όρια μετά το παράθυρο αποκατάστασης των 48 ωρών, γεγονός που ενισχύει την αλληλεπίδραση των συστημάτων του ανθρώπινου οργανισμού και ειδικότερα στην περίπτωση μας του ενδοκρινικού με το ανοσοποιητικό.

Μελλοντικές μελέτες είναι απαραίτητες για την επιβεβαίωση των παρατηρηθέντων ευρημάτων σε μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων.

## ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Berryman JW. Exercise is medicine: a historical perspective. *Curr Sport Med Rep.* 2010; 9:195-201.
- 2) Φάλκος Αρβανιτάκης. Ο Ελληνικός αθλητισμός. Βόλος 2003.
- 3) Charles M.Tipton. The history of “Exercise is Medicine” in ancient civilizations. *Adv Physiol.Educ.*2014;**38**(2):109-117.
- 4) Margaria R, Cerretelli P, Diprampero PE, Massari C, Torelli G. Kinetics and mechanism of oxygen debt contraction in man. *J Appl Physiol.* 1963; 18:371-7.
- 5) Margaria R, Cerretelli P, Aghemo P, Ssassi G. Energy cost of running. *J Appl Physiol.* 1963; 18:367-70.
- 6) Kristina da Fonseca-Engelhardt, Beat Knechtle,corresponding, Christoph Alexander Rüst,Patrizia Knechtle,Romuald Lepers, Thomas Rosemann. Participation and performance trends in ultra-endurance running races under extreme conditions - ‘Spartathlon’ versus ‘Badwater’. *Extrem Physiol Med.* 2013; 2:15.
- 7) Lepers R, Stapley PJ. Master Athletes Are Extending the Limits of Human Endurance. *Front Physiol.* 2016; 7:613.
- 8) Knechtle B, Nikolaidis PT. Physiology and Pathophysiology in Ultra-Marathon Running. *Front Physiol.* 2018; 9:634.
- 9) <https://www.spartathlon.gr/el>
- 10) Jeffrey B Kreher. Diagnosis and prevention of overtraining syndrome: an opinion on education strategies. *Sports Med.* 2016; **7:115–122**.
- 11) Angeli A, Minetto M, Dovic A, Paccotti P. The overtraining syndrome in athletes: a stress-related disorder. *J Endocrinol Invest.* 2004;**27**(6):603-12.
- 12) Flavio A. Cadegiani and Claudio E. Kater. Hormonal aspects of overtraining syndrome: a systematic review. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2017; **9:14**.
- 13) Michael Gleeson. Biochemical and Immunological Markers of Over-Training. *J Sports Sci Med.* 2002;**1**(2):31–41.

- 14) Flavio A. Cadegianicorresponding author and Claudio E. Kater. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis Functioning in Overtraining Syndrome: Findings from Endocrine and Metabolic Responses on Overtraining Syndrome (EROS)—EROS-HPA Axis. *Sports Med.* 2017;(3):45.
- 15) Nikolaidis M. G., Jamurtas A. Z., Paschalis V., Fatouros I. G., Koutedakis Y., Kouretas D. The effect of muscle-damaging exercise on blood and skeletal muscle oxidative stress: magnitude and time-course considerations. *Sports Medicine.* 2008;**38**(7):579–606.
- 16) Μιχαηλίδης Ι. (2012). Ασκησιογενής μυϊκός τραυματισμός και οξειδωτικό στρες. Διατριβή. Τμημάτων Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης και του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
- 17) Tanskanen M1, Atalay M, Uusitalo A. Altered oxidative stress in overtrained athletes. *J Sports Sci.* 2010;**28**(3):309-17.
- 18) Margonis K, Fatouros I, Jamurtas A, Nikolaidis M, Douroudos I, Chatzinikolaou A, Mitrakou A, Mastorakos G, Papassotiriou I, Taxildaris K, Kouretas D. Oxidative stress biomarkers responses to physical overtraining: implications for diagnosis. *Free Radic Biol Med.* 2007;**43**(6):901-10.
- 19) Harris C., Hansen J. M. Oxidative stress, thiols, and redox profiles. *Methods in Molecular Biology.* 2012; 889:325–346.
- 20) Bloomer R. J., Fisher-Wellman K. H. Blood oxidative stress biomarkers: influence of sex, exercise training status, and dietary intake. *Gender Medicine.* 2008;**5**(3):218–228.
- 21) Dimitrios Stagos, Nikolaos Goutzourelas, Amalia-Maria Ntontou, Ioannis Kafantaris, Chariklia K. Deli, Athanasios Poullos, Athanasios Z. Jamurtas, David Bar-Or, Dimitrios Kouretas. Assessment of Eccentric Exercise-Induced Oxidative Stress Using Oxidation-Reduction Potential Markers. *Oxid Med Cell Longevity.* 2015;2015.
- 22) Maria L. Urso Priscilla M. Clarkson. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology.* 2003;**189**(1–2):41-54.
- 23) Duclos M, Tabarin A. Exercise and the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis. *Sports Endocrinology.* 2016; 47:12-26.

- 24) Alexis M. Stranahan, Kim Lee, Mark P. Mattson. Central Mechanisms of HPA axis Regulation by Voluntary Exercise. *Neuromolecular Med.* 2008;**10**(2):118–127.
- 25) Luger A, Deuster PA, Kyle SB, Gallucci WT, Montgomery LC, Gold PW, Lynn Loriaux D, Chrousos GP: Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. *N Engl J Med.*1987; 316:1309-1315.
- 26) Wittert GA, Stewart DE, Graves MP, Ellis MJ, Evans MJ, Wells JE. Plasma corticotrophin releasing factor and vasopressin responses to exercise in normal man. *Clin Endocrinol Oxford.* 2001; 35:311-317.
- 27) Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;**5**(7):374-81.
- 28) Hackney AC, Premo MC, McMurray RG. Influence of aerobic versus anaerobic exercise on the relationship between reproductive hormones in men. *J Sports Sci.* 1995; 13:305-311.
- 29) Bergeron MF, Maresh CM, Kraemer WJ, Abraham A, Conroy B, Gabaree C. Tennis, a physiological profile during match play. *Int J Sports Med.* 1991; 12:474-479.
- 30) Hakkinen K, Pakarinen A. Acute hormonal responses to heavy resistance exercise in men and women at different ages. *Int J Sports Med.* 1995; 16:507-513.
- 31) Lutoslawska G, Obminski Z, Krogulski A, Senddecki W. Plasma cortisol and testosterone following 19-km and 42-km kayak races. *J Sports Med Phys Fitness.* 1991;**31**(4):538-42.
- 32) Brandenberger G, Follenius M. Influence of timing and intensity of muscular exercise on temporal patterns of plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;**40**(5):845-9.
- 33) Kraemer WJ, Fleck SJ, Dziados JE, Harman EA, Marchitelli LJ, Gordon SE, Mello R, Frykman PN, Koziris LP, Triplett NT. Changes in hormonal concentrations after different heavy-resistance exercise protocols in women. *J Appl Physiol.*1993;**75**(2):594-604.
- 34) Fournier PE, Stalder J, Mermillod B, Chantraine A. Effectsof a 110-kilometer ultra-marathon race on plasma hormone levels. *Int J Sports Med.* 1997; 18:252-256.



- 35) Heitkamp HC, Huber W, Scheib K. Beta-Endorphin and adrenocorticotrophin after incremental exercise and marathon running—female responses. *Eur J Appl Physiol.* 1996; 72:417-424.
- 36) Silverman HG, Mazzeo RS. Hormonal responses to maximal and submaximal exercise in trained and untrained men of various ages. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*1996;**51**(1):30-7.
- 37) Carroll et al 1995, M Martyn-St James, S Carroll. A meta-analysis of impact exercise on postmenopausal bone loss: the case for mixed loading exercise programmes. *British Journal of Sports Medicine.*1995;**13**(12).
- 38) O.V. Korkushko, M.V. Frolkis, V.B. Shatilo, Yu. T. Yaroschenko. Hormonal and Autonomic Reactions to Exercise in Elderly Healthy Subjects and Patients with Ischemic Heart Disease. *International Journal of Clinical and Laboratory Medicine.*1990;45:3.
- 39) Tabata, Izumi, Nishimura, Kouijl, Kouzaki, Motoki, Hirai, Yussuke, Ogita, Futoshi, Miyachi, Motohiko, Yamamoto, Kaoru.Effects of moderate-intensity endurance and high-intensity intermittent training on anaerobic capacity and ·VO2max. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 1996;**28**(10):1327-1330.
- 40) Vasankari TJ, Kujala UM, Viljanen TT, Huhtaniemi IT. Carbohydrate ingestion during prolonged running exercise results in an increase of serum cortisol and decrease of gonadotrophins. *Acta Physiol Scand.* 1991;**141**(3):373-7.
- 41) Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation, the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends in Immunology.* 2004; 25:4-7.
- 42) Shibata A, Oka K, Harada K, Nakamura Y, Muraoka I. Psychological, social, and environmental factors to meeting physical activity recommendations among Japanese adults. *Int J Behav Nutr Phys.* 2009; 6:60-72.
- 43) Hoffman JR, Falk B, Radom Isaac S, Weinstein Y, Magazanik A, Wang Y. The effect of environmental temperature on testosterone and cortisol responses to high intensity, intermittent exercise in humans. *Eur J Appl Physiol.* 1997; 75:83-87.
- 44) Νικόλαος Π Πάρθυμος. Ενδοκρινολογική και ανοσολογική επίδραση της εξάντλησης της άσκησης. Διδακτορική διατριβή, Αθήνα, 2013: Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

- 45) E. Papacosta, G.P. Nassis. Saliva as a Tool for Monitoring Steroid, Peptide and Immune Markers in Sport and Exercise Science. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2011; 14:424–434.
- 46) AK Tyka, M Chwastowski, T Cison, T Palka, A Tyka, Z Szygula, W Pilch, M Strzala, M Cepero. Effect of creatine malate supplementation on physical performance, body composition and selected hormone levels in sprinters and long-distance runners. *Acta Physiologica Hungarica*. 2015; **102**(1):114–122.
- 47) Sander M1, Röcker L. Influence of marathon running on thyroid hormones. *Int J Sports Med*. 1988; **9**(2):123-6.
- 48) Ciloglu F, Peker I, Pehlivan A, Karacabey K, Ilhan N, Saygin O, Ozmerdivenli R. Exercise intensity and its effects on thyroid hormones. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005; **26**(6):830-4.
- 49) Balfoussia E, Skenderi K, Tsironi M, Anagnostopoulos AK, Parthimos N, Vougas K, Papassotiriou I, Tsangaris GT, Chrousos GP. A proteomic study of plasma protein changes under extreme physical stress. *Journal of Proteomics*. 2014; **98**:1-14.
- 50) Evgenios Goussetis, Maria Tsironi, Antonia Spiropoulos, Katerina Skenderi, Alexandra Margeli, Stelios Graphakos, Panayiotis Baltopoulos, Ioannis Papassotiriou. Spartathlon, a 246-kilometer foot race: Effects of acute inflammation induced by prolonged exercise on circulating progenitor reparative cells. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2009; **42**(3):294-299.
- 51) Λάμπρος Β Μελίστας. (2010) Συσχέτιση γενετικών και διατροφικών παραγόντων με δείκτες παχυσαρκίας και ινσουλινοαντίστασης σε υγιείς ελληνίδες γυναίκες. Διδακτορική διατριβή, Αθήνα: Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών.
- 52) Hickey MS1, Considine RV, Israel RG, Mahar TL, McCammon MR, Tyndall GL, Houmard JA, Caro JF. Leptin is related to body fat content in male distance runners. *Am J Physiol*. 1996; **271**(5):938-40.
- 53) Marco Zaccaria, Andrea Ermelo, Giulio Sergio Roi Piera Englaro, Giovanna Tegon, Maurizio Varnier. Leptin reduction after endurance races differing in duration and energy expenditure. *European Journal of Applied Physiology*. 2002; **87**(2):108–111.

- 54) Hickey MS, Israel RG, Gardiner SN, Considine RV, McCammon MR, Tyndall GL, Houmard JA, Marks RH, Caro JF. Gender differences in serum leptin levels in humans. *Biochem Mol Med.* 1996;**59**(1):1-6.
- 55) Ytting H, Christensen IJ, Thiel S, Jensenius JC, Svendsen MN, Nielsen L, Lottenburger T, Nielsen HJ. Biological variation in circulating levels of mannan-binding lectin (MBL) and MBL-associated serine protease-2 and the influence of age, gender and physical exercise. *Scand J Immunol.* 2007;**66**(4):458-64.
- 56) Fatouros IG, Jamurtas AZ, Nikolaidis MG, Destouni A, Michailidis Y, Vrettou C, Douroudos II, Avloniti A, Chatzinikolaou A, Taxildaris K, Kanavakis E, Papassotiriou I, Kouretas D. Time of sampling is crucial for measurement of cell-free plasma DNA following acute aseptic inflammation induced by exercise. *Clinical Biochemistry.* 2010;**43** (16,17):1368-1370.
- 57) I. Ispirlidis, I.G. Fatouros, I. A.Z. Jamurtas, Ioannis Michailidis, I. Douroudos, Michailidis, K. Margonis, A. Chatzinikolaou, M.G. Nikolaidis, E. Kalistratos, I. Katrabasas, V. Alexiou, K. Taxildaris. Time-course of Changes in Performance and Inflammatory Responses Following a Football Game. *Clinical Journal of Sports Medicine.* 2008;**18**(5):423-431.
- 58) Whitney P.Deneen , Alexis B.Jones. Cortisol and Alpha-amylase changes during an Ultra-Running Event. *Int J Exerc Sci.* 2017;**10**(4): 531–540.
- 59) Granger DA, Kivlighan KT, El Sheikh M, Gordis EB, Stroud LR. Salivary alpha-amylase in biobehavioral research: recent developments and applications. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1098:122–144.
- 60) Chatterton RT, Vogelsong KM, Lu YC, Ellman AB, Hudgens GA. Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clin Physiol.* 1996; 16:433–448.
- 61) Kivlighan KT, Granger DA. Salivary  $\alpha$ -amylase response to competition: relation to gender, previous experience, and attitudes. *Psychoneuroendocrinology.* 2006; 31:703–714.
- 62) Backes TP, Horvath PJ, Kazial KA. Salivary alpha amylase and salivary cortisol response to fluid consumption in exercising athletes. *Biol Sport.* 2015;**32**(4):275-80.

- 63) Brown WM, Davison GW, McClean CM, Murphy MH. A Systematic Review of the Acute Effects of Exercise on Immune and Inflammatory Indices in Untrained Adults. *Sports Med Open*. 2015;**1**(1):35.
- 64) Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Exercise and interleukin-6. *Curr Opin Hematol*. 2001;**8**(3):137-41.
- 65) Reihmane D, Dela F. Interleukin-6: possible biological roles during exercise. *Eur J Sport Sci*. 2014;**14**(3):242-50.
- 66) Farbod Sedaghat-Hamedani, Elham Kayvanpour, Lutz Frankenstein, Derliz Mereles, Ali Amr, Sebastian Buss, Andreas Keller, Evangelos Giannitsis, Katrin Jensen, Hugo A. Katus and Benjamin Meder. Biomarker Changes after Strenuous Exercise Can Mimic Pulmonary Embolism and Cardiac Injury—A Metaanalysis of 45 Studies. *Clinical Chemistry*. 2015;**61**(10).
- 67) Lin C-C, Kardia S, Li C-I, Liu C-S, Lai M-M, Lin W-Y, et al. The relationship of high sensitivity C-reactive protein to percent body fat mass, body mass index, waist-to-hip ratio, and waist circumference in a Taiwanese population. *BMC Public Health*. 2010; **10**:579.
- 68) Bizheh N, Jaafari M. The effect of a single bout circuit resistance exercise on homocysteine, hs-CRP and fibrinogen in sedentary middle-aged men. *Iran J Basic Med Sci*. 2011;**14**(6):568–73.
- 69) George Mastorakos, Maria Pavlatou, Evanthia Diamanti-Kandarakis, George P. Chrousos. Exercise and the stress system. *Hormones*. 2005;**4**(2):73-89.
- 70) Gresslien T, Agewall S. Troponin and exercise. *Int J Cardiol*. 2016; 221:609-21.
- 71) Guenther Neumayr MD, Rudolf Pfister MD, Guenther Mitterbauer PhD, Guenther Eibl PhD, and Helmut Hoertnagl MD. Effect of Competitive Marathon Cycling on Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Cardiac Troponin T in Healthy Recreational Cyclists. *The American Journal of Cardiology*. 2005;(96):732-735.
- 72) Leers MP, Schepers R, Baumgarten R. Effects of a long-distance run on cardiac markers in healthy athletes. *Clin Chem Lab Med*. 2006;**44**(8):999-1003.

- 73) Somayeh Bordbar, Mohammad Ali Babaei Bigi, Amir Aslani, Eskandar Rahimi, and Nader Ahmadi. Effect of endurance and strength exercise on release of brain natriuretic peptide. *J Cardiovasc Dis Res.* 2012;**3**(1):22–25.
- 74) Marianne Schultz, Jens Faber, Caroline Kistorp, Anne Jarløv, Frants Pedersen, Niels Wiinberg and Per Hildebrandt. Blackwell Publishing Ltd. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states. *Clinical Endocrinology.* 2004;(60):54–59.
- 75) Isabelle Tchou, Alexandra Margeli, Maria Tsironi, Katerina Skenderi, Marc Barnet, Christina Kanaka-Gantenbein, Ioannis Papassotiriou, Photis Beris. Growth-differentiation factor-15, endoglin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide induction in athletes participating in an ultramarathon foot race. *Biomarkers.* 2009;**14**(6):418-422.
- 76) Anastasia Bartzeliotou, Alexandra Margeli, Maria Tsironi, Katerina Skenderi, Chryssa Bacoula, George Chrousos, Ioannis Papassotiriou. Circulating levels of adhesion molecules and markers of endothelial activation in acute inflammation induced by prolonged brisk exercise. *Clinical Biochemistry.* 2007;**40**(11):765-770.
- 77) Neilan TG, Januzzi JL, Lee-Lewandrowski E, Ton-Nu TT, Yoerger DM, Jassal DS, Lewandrowski KB, Siegel AJ, Marshall JE, Douglas PS, Lawlor D, Picard MH, Wood MJ. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation.* 2006;**114**(22):2325-33.
- 78) Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart.* 2006;**92**(6):843-9.
- 79) Hellhammer DH, Wüst S, Kudielka BM. Salivary cortisol as a bio-marker in stress research. *Psychoneuroendocrinology.* 2009; 34:163–171.
- 80) Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol. In: Fink G, McEwen B, de Kloet ER, Rubin R, Chrousos G, Steptoe A, Rose N, Craig I, Feuerstein G, editors. Encyclopedia of stress. *New York: Academic Press;* 2007:405–409.
- 81) Brandtstädter J, Baltes-Götz B, Kirschbaum C, Hellhammer D. Developmental and personality correlates of adrenocortical activity as indexed by salivary cortisol:

- observations in the age range of 35 to 65 years. *J Psychosom Res.* 1991; 35:173–185.
- 82) Häkkinen K, Alen M, Kallinen M, Newton RU, Kraemer WJ. Neuromuscular adaptation during prolonged strength training, detraining and re-strength-training in middle-aged and elderly people. *Eur J Appl Physiol.* 2000;**83**(1):51-62.
- 83) Kraemer WJ, Hakkinen K, Newton RU, Nindl BC, Volek JS, McCormick M, Gotshalk LA, Gordon SE, Fleck SJ, Campbell WW, Putukian M, Evans WJ. Effects of heavy-resistance training on hormonal response patterns in younger vs. older men. *J Appl Physiol.* 1999;**87**(3):982-92.
- 84) Ternynck T & Avrameas S. (1988) Ανοσοενζυμικές τεχνικές. Αθήνα: Ελληνικό Ινστιτούτο Pasteur.
- 85) Klaus W, Bernd T, TimothyR, Hansen. (2015). Nephelometry method and apparatus for determining the concentration of suspended particles in an array of sample containers, Assignee: Becton, Dickinson & Company.
- 86) Guizheng Z, Shufeng L, Guodong L. (2012) Near-infrared electro-generated Chemiluminescence Immuno-Detection method. Assignee: Univ. Shandong.
- 87) Hae-Young Kim. Statistical notes for clinical researchers: assessing normal distribution (2) using skewness and kurtosis. *Restor Dent Endod.* 2013;**38**(1):52-54.
- 88) Donnikov AE, Shkurnikov MY, Akimov EB, Grebenyuk ES, Khaustova SA, Shahmatova EM, Tonevitsky AG. Effect of a six-hour marathon ultra-race on the levels of IL-6, LIF, and SCF. *Bull Exp Biol Med.* 2009;148(5):819-21.
- 89) Alexandra Margeli, Katerina Skenderi, Maria Tsironi, Eugenia Hantzi, Antonia-Leda Matalas, Christina Vrettou, Emmanuel Kanavakis, George Chrousos, Ioannis Papassotiriou. Dramatic Elevations of Interleukin-6 and Acute-Phase Reactants in Athletes Participating in the Ultradistance Foot Race Spartathlon: Severe Systemic Inflammation and Lipid and Lipoprotein Changes in Protracted Exercise. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005;**90**(7):3914–3918.
- 90) Michael Landt, George M. Lawson, Jane M. Helgeson, Victor G. Davila-Roman, Jack H. Ladenson, Allan S. Jaffe and Robert C. Hickner. Prolonged Exercise Decreases Serum Leptin Concentrations. *Metabolism.*1997;**46**(10):1109-1112.

- 91) Dimitra Pappa, Maria G. Pavlatou, Katerina Skenderi, George P. Chrousos, Ioannis Papassotiriou, Maria Tsironi. Effect of an ultra-distance foot race on the hypothalamic-pituitary testicular adrenocortical axes insulin growth factor levels: distinct patterns of suppression, stimulation and recovery. *Ann Res Hosp.* 2019; 3:5.
- 92) K.Skenderi, M.Tsironi, C.Lazaropoulou, A.Anastasiou, A-L.Matalas, I.Kanavaki, M. Thalmann, E.Goussetis, I.Papassotiriou, G.Chrousos. Changes in free radical generation and antioxidant capacity during ultramarathon foot race. *European Journal of Clinical Investigation.* 2008;38(3):159-165.
- 93) Sorensen B, Jones JF, Vernon SD, Rajeevan MS. Transcriptional control of complement activation in an exercise model of chronic fatigue syndrome. *Mol Med.* 2009;15(1-2):34-42.
- 94) Franchimont, D., Kino, T., Galon, J., Meduri, G. U.& Chrousos, G. P. Glucocorticoids and inflammation revisited. NiH Clinical staff Conference. *Neuroimmunomodulation.* 2003; 10:247–260.
- 95) Ceciliani F, Giordano A, Spagnolo V. The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins. *Protein Pept Lett.* 2002; 9:211–223.
- 96) Singh A, Papanicolaou DA, Lawrence LL, Howell EA, Chrousos GP, Deuster PA. Neuroendocrine responses to exhaustive running in women. *Med Sci Sports Exerc.* 1999; 31:536–542.
- 97) Chrousos GP. Stress, chronic inflammation, and emotional and physical well-being: concurrent effects and chronic sequelae. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106:275–S291.
- 98) Da Ponte A, Giovanelli N, Antonutto G, Nigris D, Curcio F, Cortese P, Lazzer S. Changes in cardiac and muscle biomarkers following an uphill-only marathon. *Res Sports Med.* 2018;26(1):100-111.
- 99) Piacentini MF, Minganti C, Ferragina A, Ammendolia A, Capranica L, Cibelli G. Stress related changes during a half marathon in master endurance athletes. *J Sports Med Phys Fitness.* 2015;55(4):329-36.

- 100) Niemelä M, Kangastupa P, Niemelä O, Bloigu R, Juvonen T. Acute Changes in Inflammatory Biomarker Levels in Recreational Runners Participating in a Marathon or Half-Marathon. *Sports Med Open*. 2016;2(1):21.
- 101) Wahrenberg H, Wennlund A, Hoffstedt J. Increased adipose tissue secretion of interleukin-6, but not of leptin, plasminogen activator inhibitor-1 or tumour necrosis factor alpha, in Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(5):607-11.
- 102) Arnaldo Moura Neto, Maria Candida Ribeiro Parisi, Sarah Monte Alegre, Elizabeth Joao Pavin, Marcos Antonio Tambascia, Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann. Relation of thyroid hormone abnormalities with subclinical inflammatory activity in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2015;51(1):64-71.
- 103) Riis AL, Hansen TK, Thiel S, Gravholt CH, Gjedde S, Gormsen LC, Jørgensen JO, Weeke J, Møller N. Thyroid hormone increases mannan-binding lectin levels. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(5):643-9.
- 104) Potlukova E, Jiskra J, Freiburger T, Limanova Z, Zivorova D, Malickova K, Springer D, Grodecka L, Antosova M, Telicka Z, Pesickova SS, Trendelenburg M. The production of mannan-binding lectin is dependent upon thyroid hormones regardless of the genotype: a cohort study of 95 patients with autoimmune thyroid disorders. *Clin Immunol*. 2010;136(1):123-9.
- 105) La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004 ;4(5):371-9.
- 106) Perseghin G, Lattuada G, Ragogna F, Alberti G, La Torre A, Luzi L. Free leptin index and thyroid function in male highly trained athletes. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(6):871-6.
- 107) Vernillo, G., Savoldelli, A., Zignoli, A., Trabucchi, P., Pellegrini, B., Millet, G.P., & Schena, F. Influence of the world's most challenging mountain ultramarathon on energy cost and running mechanics. *European Journal of Applied Physiology*. 2014;114(5):929-939.
- 108) Bobbert T, Mai K, Brechtel L, Schulte HM, Weger B, Pfeiffer AF, Spranger J, Diederich S. Leptin and endocrine parameters in marathon runners. *Int J Sports Med*. 2012;33(3):244-8.



- 109) Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med.* 2002; 162:1286–1292.
- 110) Blüher S, Shah S, Mantzoros CS. Leptin deficiency: clinical implications and opportunities for therapeutic interventions. *J Investig Med.* 2009;57(7):784-8.
- 111) Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* 2005; 98:1154–62.
- 112) Ostergård T, Nyholm B, Hansen TK, Rasmussen LM, Ingerslev J, Sørensen KE, Bøtker HE, Saltin B, Schmitz O. Endothelial function and biochemical vascular markers in first-degree relatives of type 2 diabetic patients: the effect of exercise training. *Metabolism.* 2006;55(11):1508-15.
- 113) Vidotto C, Tschan H, Atamaniuk J, Pokan R, Bachl N, Muller MM. Responses of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiac troponin I (cTnI) to competitive endurance exercise in recreational athletes. *Int J Sports Med.* 2005; 26:645–50.
- 114) Deuschle M, Gotthardt U, Schweiger U, Dettling M, Holsboer F, Heuser I. Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Dysfunction in Elderly, Male Marathon Runners: Feedback Sensitivity, Stress Response, and Effects on Verbal Memory. *Neuroendocrinology.* 2017;105(2):150-156.
- 115) Yoon JH, Park Y, Ahn J, Shin KA, Kim YJ. Changes in the markers of cardiac damage in men following long-distance and ultra-long-distance running races. *J Sports Med Phys Fitness.* 2016;56(3):295-301.
- 116) Da Ponte A, Giovanelli N, Antonutto G, Nigris D, Curcio F, Cortese P, Lazzer S. Changes in cardiac and muscle biomarkers following an uphill-only marathon. *Res Sports Med.* 2018;26(1):100-111.
- 117) George KP, Warburton DE, Oxborough D, Scott JM, Esch BT, Williams K, Charlesworth S, Foulds H, Oxborough A, Hoffman MD, Shave R. Upper limits of physiological cardiac adaptation in ultramarathon runners. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(6):754-5.

- 118) Herrmann M, Scharhag J, Miclea M, Urhausen A, Herrmann W, Kindermann W. Post-race kinetics of cardiac troponin T and I and Nterminal pro-brain natriuretic peptide in marathon runners. *Clin Chem*. 2003; 49:831–4.
- 119) Middleton N, Shave R, George K, et al. Novel application of flow propagation velocity and ischaemia modified albumin in analysis of postexercise cardiac function. *Exp Physiol*. 2006; 91:511–9.
- 120) Lucia A, Serratos L, Saborido A, et al. Short-term effects of marathon running: no evidence of cardiac dysfunction. *Med Sci Sports Exerc*. 1999; 31:1414–21.
- 121) Emdin M, Passino C, Prontera C, Iervasi A, Ripoli A, Masini S, Zucchelli GC, Clerico A. Cardiac natriuretic hormones, neuro-hormones, thyroid hormones and cytokines in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(6):627-36.
- 122) Ozmen B, Ozmen D, Parildar Z, Mutaf I, Bayindir O. Serum N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Res*. 2007;32(1-2):1-8.
- 123) Kim Y, Lee S, Kim S, Shim S, Han S, Choi S. Differences in cytokines between non-suicidal patients and suicidal patients in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32:356–361.
- 124) Bachi AL, Rios FJ, Vaisberg PH, Martins M, de Sá MC, Victorino AB, Foster R, Sierra AP, Kiss MA, Vaisberg M. Neuro-immuno-endocrine modulation in marathon runners. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(3):196-202.
- 125) Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105:1135–1143.
- 126) Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27:813–823.
- 127) Temelkova-Kurkschtiev T, Henkel E, Koheler C, Karrel K, Hanefield M. Sub-clinical inflammation in newly detected type II diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. 2002; 45:151.
- 128) O'Hanlon R, Wilson M, Wage R, Smith G, Alpendurada FD, Wong J, Dahl A, Oxborough D, Godfrey R, Sharma S, Roughton M, George K, Pennell DJ, Whyte G, Prasad SK. Troponin release following endurance exercise: is inflammation the

- cause? a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010;**2**(12):38.
- 129) Melanson SE, Green SM, Wood MJ, Neilan TG, Lewandrowski EL. Elevation of myeloperoxidase in conjunction with cardiac-specific markers after marathon running. *Am J Clin Pathol.* 2006;**126**(6):888-93.
- 130) John SYudkina, Meena Kumari, Steve E Humphries, Vidya Mohamed-Alia. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis.* 2000;148(2):209-214.
- 131) Magrini D, Khodae M, San-Millan I, Hew-Butler T, Provance A. J. (2017). Serum creatine kinase elevations in ultramarathon runners at high altitude. *Phys. Sportsmed.* 2017;45, 129–133.
- 132) Chrousos G. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med.* 1995; 332:1351–1362.
- 133) Shephard R. Cytokine responses to physical activity, with particular reference to IL-6: Sources, actions, and clinical implications. *Crit Rev Immunol.* 2002; 22:165–182.
- 134) Papanicolaou DA, Petrides JS, Tsigos C, Bina S, Kalogeras KT, Wilder R, Gold PW, Deuster PA, Chrousos GP. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *Am J Physiol.* 1996; 271:601–605.
- 135) Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in humans. *Ann Intern Med.* 1998; 128:127–137.
- 136) Tsigos C, Papanicolaou DA, Defensor R, Mitsiades CS, Kyrou I, Chrousos GP. Dose effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure. *Neuroendocrinology.* 1997; 66:54–62.
- 137) Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiades CS, Chrousos GP. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:4167–4170.
- 138) K. Kontoagelos, C.Papageorgiou, A. Raptis, P.Tsiotra, E.Boutati, G. Papadimitriou, G.Dimitriadis, A.Rabavilas, S Raptis. The role of oxytocin, cortisol,

homocysteine and cytokines in diabetes mellitus and their association with psychological factors. *Archives of Hellenic Medicine*. 2014;31(1):7–22.

- 139) Didier S., Vauthier J. C., Gambier N., Renaud P., Chenuel B., Poussel M. Substance use and misuse in a mountain ultramarathon: new insight into ultrarunners population? *Res. Sports Med*. 2017; 25:244–251.
- 140) Tauler P, Martinez S, Moreno C, Martínez P, Aguilo A. Changes in salivary hormones, immunoglobulin A, and C-reactive protein in response to ultra-endurance exercises. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014;39(5):560-5.
- 141) Gill SK, Teixeira AM, Rosado F, Hankey J, Wright A, Marczak S, Murray A, Costa RJ. The impact of a 24-h ultra-marathon on salivary antimicrobial protein responses..*Int J Sports Med*. 2014;35(11):966-71.
- 142) Copeland JL, Verzosa ML. Endocrine response to an ultra-marathon in pre- and post-menopausal women. *Biol Sport*. 2014;31(2):125-31.
- 143) Longman D. P., Prall S. P., Shattuck E. C., Stephen I. D., Stock J. T., Wells J. C. K., et al. Short-term resource allocation during extensive athletic competition. *Am. J. Hum. Biol*. 2018;30.
- 144) Lancet. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. The Emerging Risk Factors Collaboration. 2010; 375:132–140.
- 145) Grabs V, Peres T, Zelger O, Haller B, Pressler A, Braun S, Halle M, Scherr. Decreased prevalence of cardiac arrhythmias during and after vigorous and prolonged exercise in healthy male marathon runners. *J. Am Heart J*. 2015;170(1):149-55.
- 146) Kluitenberg B, van Middelkoop M, Diercks R, van der Worp H. What are the Differences in Injury Proportions Between Different Populations of Runners? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2015;45(8):1143-61.
- 147) Christensen DL, Espino D, Infante-Ramírez R, Cervantes-Borunda MS, Hernández-Torres RP, Rivera-Cisneros AE, Castillo D, Westgate K, Terzic D, Brage S, Hassager C, Goetze JP, Kjaergaard. Transient cardiac dysfunction but elevated cardiac and kidney biomarkers 24 h following an ultra-distance running event in Mexican Tarahumara. *J Extrem Physiol Med*. 2017;6(3).

- 148) Millet, G. P., & Millet, G. Y. Ultramarathon is an outstanding model for the study of adaptive responses to extreme load and stress. *BMC medicine*. 2012;10(1):77.
- 149) Cote AT, Phillips AA, Foulds HJ, Charlesworth SA, Bredin SS, Burr JF, Koehle MS, Warburton DE. Sex differences in cardiac function after prolonged strenuous exercise. *Clin J Sport Med*. 2015;25(3):276-83.
- 150) Spiropoulos A, Goussetis E, Margeli A, Premetis E, Skenderi K, Graphakos S, Baltopoulos P, Tsironi M, Papassotiriou I. Effect of inflammation induced by prolonged exercise on circulating erythroid progenitors and markers of erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(2):199-203.
- 151) Millet GY, Lepers R. Alterations of neuromuscular function after prolonged running, cycling and skiing exercises. *Sports Med*. 2004;34(2):105-16.