

**URHEILIJAN PITKÄAIKAISEN YLIKUORMITUSTILAN VAIKUTUS  
SYTOKIINIINIAINEENVAIHDUNTAAN RASITUKSESSA**

*Raimo Joro*  
Tutkielma  
Lääketieteen koulutusohjelma  
Itä-Suomen yliopisto  
Terveystieteiden tiedekunta  
Lääketieteen laitos / Biolääketieteen yksikkö  
Tammikuu 2015

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

JORO, RAIMO: URHEILIJAN PITKÄAIKAISEN YLIKUORMITUSTILAN VAIKUTUS SYTOKIINIINVAIHDUNTAAN RASITUKSESSA

Opinnäytetutkielma, 30 sivua

Tutkielman ohjaajat: Mustafa Atalay, dosentti, Arja Uusitalo, dosentti.

Tammikuu 2015

---

**Avainsanat:** sytokiini, liikunta, ylikuormitus, palautuminen.

Urheilijan ylikuormittumisoireyhtymä on edelleen diagnostinen haaste. Sytokiinien on pitkään arveltu olevan mahdollisesti käyttökelpoisia ylikuormittumisen ja palautumistilan seuraamiseksi, mutta vakuuttava tutkimusnäyttö puuttuu.

Tutkimusryhmämme tutki sytokiineja ylikuormittuneissa urheilijoissa (N=7) ja terveessä verrokkiryhmässä (N=10). Urheilijoita seurattiin vuoden ajan ja mittaukset suoritettiin tutkimuksen alussa, puolen vuoden ja vuoden seurannan jälkeen. Aerobinen suorituskyky määritettiin maksimaalisella polkupyöräergometritestillä. Laskimoverinäytteet otettiin kyynärlaskimosta ennen testiä ja heti testin jälkeen. Tulehduksellisten sytokiinien (IL-6, IL-10, IL-1ra, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), adipokiini leptiinin ja insuliininkaltaisen kasvutekijä 1:n (IGF-1) pitoisuudet määritettiin ELISA-menetelmällä.

Tulehduksellisten sytokiinien pitoisuudet eivät eronneet ryhmien välillä. Leptiinipitoisuus oli matalampi ylikuormittuneilla ( $p < 0.050$ ). Liikunta vähensi IGF-1 pitoisuutta ylikuormittuneilla urheilijoilla ( $p < 0.050$ ). IL-6- ja TNF- $\alpha$ -pitoisuudet kasvoivat liikunnassa molemmissa ryhmissä, mutta tulehdusta voimistavan IL-1 $\beta$ :n pitoisuus kasvoi vain ylikuormittuneilla ja vastaavasti tulehdusta hillitsevän IL-10:n vain verrokeilla. IL-6- ja TNF- $\alpha$ -vasteet rasitukseen kasvoivat ylikuormittuneilla tutkimuksen aikana ( $p < 0.050$ ).

Matala leptiinipitoisuus levossa ja negatiivinen IGF-1-vaste liikuntaan voivat liittyä ylikuormittuneiden urheilijoiden pitkäaikaiseen palautumattomuuteen ja loppuunpalamiseen. Liikunnalla voi olla tulehdusta voimistava vaikutus ylikuormittuneilla urheilijoilla, jolloin se voi altistaa urheilijat esimerkiksi ylähengitystietulehduksille. IL-6- ja TNF- $\alpha$ -rasitusvasteiden voimistuminen ylikuormittuneilla urheilijoilla voi liittyä sekä palautumiseen että harjoittelemattomuuteen.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences  
School of Medicine  
Medicine

JORO, RAIMO: THE EFFECT OF OVERTRAINING SYNDROME IN ATHLETES ON  
CYTOKINE METABOLISM DURING EXERCISE

Thesis, 30 pages

Tutors: Mustafa Atalay, docent, Arja Uusitalo, docent.

January 2015

---

**Keywords:** cytokine, exercise, overtraining, recovery.

Overtraining syndrome in athletes is still a diagnostic challenge. Cytokines has been proposed to be useful in the evaluation of overtraining and recovery status but convincing study results are missing.

We examined cytokines in overtrained athletes (N=7) ja in an healthy control group (N=10). The athletes were followed for one year and they were measured at the baseline and after six and twelve months of follow-up. Aerobic performance capacity was measured by maximal cycle-ergometer test. Venous blood samples were collected before and immediately after exercise from brachial vena. Inflammatory cytokines (IL-6, IL-10, IL-1ra, TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), adipokine leptin and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) concentrations were measured by ELISA.

Inflammatory cytokines did not differ between groups. Leptin concentration at rest was lower in the overtrained athletes ( $p < 0.050$ ). IGF-1 concentration decreased in the overtrained athletes after exercise ( $p < 0.050$ ). IL-6 and TNF- $\alpha$  concentration increased after exercise in both groups but the concentration of pro-inflammatory IL-1 $\beta$  increased only in the overtrained and that of anti-inflammatory IL-10 only in controls. IL-6 and TNF- $\alpha$  responses to exercise increased in the overtrained athletes during follow-up ( $p < 0.050$ ).

Low leptin concentration and negative IGF-1 response to acute maximal exercise may indicate chronic maladaptation and burn out in overtrained athletes. Exercise may have pro-inflammatory effect in overtrained athletes thus increasing the risk of upper-respiratory infections, for example. The increase of IL6 and TNF- $\alpha$  exercise responses in overtrained atheletes can associate to both recovery and lack of proper practice.

# SISÄLTÖ

<b>1 JOHDANTO</b> .....	5
<b>1.1 Urheilijan pitkäaikainen ylikuormitus</b> .....	5
<b>1.2 Etiologia, oireet ja diagnoosi</b> .....	5
<b>2 LIIKUNTA JA SYTOKIINIT</b> .....	7
<b>2.1 Yleistä</b> .....	7
<b>2.2 Sytokiinit kuormituksen merkkiaineina</b> .....	9
<b>3 TUTKIMUKSEN TAVOITE</b> .....	12
<b>4 AINEISTO JA MENETELMÄT</b> .....	13
<b>5 TULOKSET</b> .....	16
<b>6 POHDINTA</b> .....	21
<b>7 LÄHTEET</b> .....	25

# 1 JOHDANTO

## 1.1 Urheilijan pitkäaikainen ylikuormitustila

Urheilijan pitkäaikainen ylikuormitustila ja sitä seuraava uupumistila (engl. *overtraining, overtraining syndrome* tai *unexplained underperformance syndrome*) on vaikea urheilijoiden stressiperäinen sairaus. Harjoittelun volyymin ja tehon lisääminen johtaa vähitellen myönteisiin muutoksiin urheilijan suorituskyvyssä riittävän palautumisen ja sopeutumisen myötä. Lyhytkestoinen ylikuormittuminen (engl. *overreaching*) lisää urheilijan suorituskykyä verrattuna lähtötilanteeseen muutamana päivän tai viikon palautumisen jälkeen. Pitkäkestoinen ylikuormitustila ja sitä seuraava uupumistila voivat viivästyttää palautumista useilla kuukausilla. Tila johtaa aina urheilijan suorituskyvyn alenemiseen ja voi aiheuttaa monia psykologisia ja fysiologisia oireita (Meeusen ym. 2013, Uusitalo 2001). Toisaalta myös riittämätön tai epäsopiva harjoittelu voi heikentää urheilijan suorituskykyä (engl. *detraining*), mutta yleensä palautuminen ei ole näissä tilanteissa häiriintynyt. Harjoittelun suunnittelu ja urheilijan kehityksen seuraaminen lisääntyvän harjoituskuormituksen aikana ja muiden stressitekijöiden muuttuessa palautumisen varmistamiseksi on pitkäaikaisen ylikuormittumisen välttämiseksi tärkeää.

## 1.2 Etiologia, oireet ja diagnostiikka

Liikunta on stressitekijä, jonka jälkeen lepo (stressitekijöistä vapaa tai matala kuormittainen aika) ennen harjoittelun jatkamista on välttämätöntä elimistön palautumiselle ja myönteiselle harjoitusvasteelle. Urheilijan hyvinvoinnin ja suorituskyvyn kannalta palautumiseen vaikuttaa useita fysiologisia, psykososiaalisia ja ravitsemuksellisia tekijöitä. Jos kuormitusta jatketaan pitkään huomioimatta palautumattomuustilannetta, joudutaan pitkäaikaiseen ylikuormitustilaan ja lopulta päädytään uupumustilaan, jolloin palautumisaika voi venyä kuukausiin tai jopa vuosiin (Roose ym. 2009).

Koska ylikuormittuminen on usean eri stressitekijän aiheuttama tila, oireet voivat ilmetä monella eri tasolla. Pitkäaikaista ylikuormitustilaa ei aiheuta ainoastaan epätasapaino harjoittelun ja levon välillä, vaan esimerkiksi infektiot, harjoittelu ääriolosuhteissa, energiavaaje sekä kilpailuun, haasteellisiin tavoitteisiin ja arkielämän ongelmiin liittyvät psykologiset stressitekijät voivat pitkittää palautumiseen tarvittavaa aikaa (Meeusen ym. 2013, Uusitalo 2001). Siten myös oireet heijastuvat yksilöllisinä fysiologisina, psykologisina tai psykomo-

torisina muutoksina (Roose ym. 2009). Usein raportoituja oireita suoritustason laskun lisäksi ovat mm. kyvyttömyys harjoitella normaalilla tasolla, jatkuva väsymys, masennus, ruokahaluttomuus ja toistuvat infektiot.

Ylikuormittumisoireyhtymän oireita selittävää ja sen määritelmää tukevaa fysiologista elimistöstä mitattavissa olevaa muuttujaa tukemaan sairauden aikaista havaitsemista ja diagnostiikkaa ei ole vielä löydetty. Muun muassa sytokiinit voivat olla käyttökelpoisia urheilijan palautumistilan seuraamiseksi (Jurimae ym. 2011, Robson 2003, Smith 2000). Ylikuormitustilaa ei tällä hetkellä voida diagnosoida ilman merkittävää suorituskyvyn laskua ja tyypillisiä ylikuormitusoireita, kuten yleinen pitkittynyt väsymys (Meeusen ym. 2013, Uusitalo 2001). Muut oireita selittävät tilat tulee poissulkea ennen diagnoosin asettamista. Erotusdiagnostiikassa tulisi pystyä myös erottamaan lyhytaikainen yllirasittuminen varsinaisesta pitkäaikaisesta ylikuormittumisesta. Tällä hetkellä diagnoosi tehdään usein vasta urheilijan suorituskyvyn laskiessa, jolloin uupumistila on jo puhjennut ja palautuminen vie pahimmillaan vuosia.

## 2 LIIKUNTA JA SYTOKIINIT

### 2.1 Yleistä

Aiemmin käsitys liikuntasuorituksen vaikutuksesta tulehduksen merkkiaineisiin poikkesi nykykäsityksestä. Ajateltiin, että raskaan liikuntasuorituksen aikana tapahtuva plasman tulehduksellisten sytokiinien pitoisuuksien nousu liittyy lihasvaurioon ja akuuttiin tulehdusvasteeseen (Smith 2000). Tulehdukselliset sytokiinit voivat joko hillitä tai lisätä tulehdusreaktion voimakkuutta. Useimmiten tulehdusreaktion ja sytokiinituotannon käynnistää Tollin-kaltaiseen reseptoriin sitoutuva lipopolysakkaridi, joka aktivoi sytokiinituotantoa *nukleaarisen säätelytekijä  $\kappa\beta$ :n* (NF- $\kappa$ B) välityksellä (Vaure ja Liu 2014). Tulehdusta voimistavat sytokiinit, kuten *tuumorinekroositekijä- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) ja *interleukiini-1 $\beta$*  (IL-1 $\beta$ ), kiihdyttävät mm. NF- $\kappa$ B-signaalivälitysketjua reseptoriensa välityksellä, mikä johtaa immuunijärjestelmän voimakkaampaan aktivaatioon. Nämä sytokiinit voivat paikallisten tulehduksen oireiden lisäksi aiheuttaa systeemisiä oireita, kuten kuume ja yleinen sairauden tunne (Dantzer 2001). Sen sijaan esimerkiksi tulehdusta hillitsevät sytokiinit, kuten *interleukiini-10* (IL-10), vähentävät immuunijärjestelmän toimintaa ja herkkyyttä tulehdusta voimistaville sytokiineille (Banchereau ym. 2012). *Interleukiini-6* (IL-6) ei ole selkeästi tulehdusta lisäävä eikä vähentävä, mutta se voi muokata tulehdusvastetta vasteena eri stressitekijöihin (Pedersen 2012, Rohleder ym. 2012).

Nykykäsityksen mukaan liikunta voi aiheuttaa akuutin tulehdusreaktion kaltaisen sytokiinien vapautumisen verenkiertoon, mutta pääosa tästä aiheutunee supistuvan lihaksen endokriinisesta toiminnasta. Poikkijuovainen lihas tuottaa supistuessaan para- ja endokriinisesti aktiivisia peptidejä eli myokiineja. Liikunnan aikana lihas on pääasiallinen sytokiinien tuottava kudokseksi eikä esimerkiksi valkosoluissa ole todettu vastaavanlaista sytokiinituotannon lisäystä (Starkie ym. 2001). Myokiineja on useita, ja niillä arvellaan olevan tärkeä tehtävä liikunnan terveysvaikutusten välittäjinä. Myokiinit esimerkiksi säätelevät energia-aineenvaihduntaa rasituksen aikana ohjaten maksan, rasva- ja lihaskudoksen yhteistyötä (Pedersen 2012). Lisäksi ne vaikuttavat kehon energiankulutukseen levossa (Bostrom ym. 2012). Pedersen ym. (2012) ovat myös esittäneet, että liikunnan terveyshyödyt voivat joh-

tua myokiinivälitteisestä tulehduksen hillitsemisestä ja tulehduksen vastaisesta vaikutuksesta.

Parhaiten tunnettu myokiini on tällä hetkellä IL-6. Kohonnut lihassyyn sisäinen kalsiumpitoisuus, happiradikaalien lisääntynyt muodostuminen ja vähentynyt lihaksen glykogeenipitoisuus lisäävät IL-6:n tuotantoa lihaksessa (Allen ym. 2010, Fischer ym. 2004, Keller ym. 2001, Zembron-Lacny ym. 2010). Raskaassa, suuria lihasryhmiä kuormittavassa liikunnassa plasman IL-6-pitoisuus voi kohota jopa 100-kertaiseksi (Fischer ym. 2004, Peake ym. 2005). Palautumisen myötä pitoisuus laskee lähtötasolle. Lepopitoisuus voi säännöllisen harjoittelun myötä laskea ja myös rasitusvasteen aikaansaamiseksi tarvitaan suurempi kuormitus (Croft ym. 2009, Fischer ym. 2004, Lira ym. 2009, Rosa Neto ym. 2009, Sorichter ym. 2006). IL-6 vaikuttaa reseptorinsa välityksellä aktivoitujen *adenosiinimonofosfaattiriippuvaisen proteiinikinaasin* (AMPK) ja *fosfoinositidi-3-kinaasin* (PI3K) ohjaamia signaalivälitysketjuja (Al-Khalili ym. 2006, Carey ym. 2006, Kelly ym. 2004). Pääasiassa näiden signaalivälitysketjujen avulla IL-6 säätelee kehon energia-aineenvaihduntaa, tulehdustilaa sekä lihaksen kasvua (Pedersen 2012).

Myokiinien lisäksi liikunta vaikuttaa valkosolujen tuottamiin tulehdusta vähentäviin eli anti- ja tulehdusta lisääviin eli pro-inflammatorisiin sytokiineihin (kuten TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10 ja *interleukiini-1-reseptoriantagonisti* IL-1ra), moniin kasvutekijöihin (esimerkiksi kasvuhormoni ja *insuliininkaltainen kasvutekijä-1* IGF-1) sekä adipokiineihin (kuten leptiini). Lihaksen ei yleensä tuota systeemiseen verenkiertoon havaittavia määriä pro-inflammatorisia sytokiineja, mutta voi myokiinien välityksellä muokata valkosolujen toimintaa ja sytokiinituotantoa (Nieman ym. 2006, Zaldivar ym. 2006). Tottumattomuus rasitukseen voi olla tulehdusta lisäävän vasteen syynä (Sorichter ym. 2006). Yleensä liikunnan, sekä akuutin että säännöllisen, vaikutus tulehduksellisiin sytokiineihin on kuitenkin vähäisempi kuin IL-6-tasoon (Piers ym. 2011, Starkie ym. 2003, Starkie ym. 2001). IL-6 voi lisätä anti- ja vähentää pro-inflammatoristen sytokiinien tuotantoa (Keller ym. 2004, Starkie ym. 2003). Tulehduksellisten sytokiinien merkitys liikunnan ja lihaksen toiminnan kannalta on epäselvä. Esimerkiksi TNF- $\alpha$ :lla tiedetään olevan katabolinen vaikutus lihaskudoksessa (Bach ym. 2013, Degens 2010), ja se voi liittyä lihaksen väsymiseen (Hardin ym. 2008). Toisaalta TNF-a aktiivisuuden lisääntyminen voi liittyä aikaiseen sopeutumisreaktioon rasituksen jälkeen (Karagounis ym. 2010).



Kuten lihassyty, rasvasolut ovat endokriinisesti aktiivisia. Tunnetuin adipokiini on leptiini, joka viestittää hypotalamusta elimistön energiavarantojen tilasta ja energiatasapainosta. Hypotalamuksen välityksellä leptiini vaikuttaa esimerkiksi kylläisyyden ja nälän tunteeseen, perusaineenvaihduntaan, kasvuun ja lisääntymistoimintoihin (Dardeno ym. 2010, Myers ym. 2008). Leptiini vaikuttaa myös rasvakudoksen, maksan ja haiman toimintaan anoreksigeenisesti lisäten energiankulutusta, rasvahappojen oksidaatiota, sympatikonusta ja insuliiniherkkyyttä (Dardeno ym. 2010). Säännöllinen liikunta vähentää leptiinipitoisuutta ainakin, jos kehon rasvapitoisuus vähenee (de Oliveira ym. 2010, Keller ym. 2005, Yasari ym. 2009). Myös akuutti energiavajaus ja raskas liikuntasuoritus vähentävät leptiinin plasmapitoisuutta (Bouassida ym. 2010).

IGF-1 on maksan ja lihaksen tuottama kasvuhormonin vaikutuksia välittävä anabolinen hormoni. Varsinkin voimaharjoittelun yhteydessä aktivoitua kasvuhormoni ja IGF-1 signaalivälitysketju muokkaa lihaskudosta ja edesauttaa lihasten kasvua. Tärkeimmät IGF-1:n solunsisäiset vaikutuskohteet ovat proteiinisynteesiä kiihdyttävä mTOR (engl. *mammalian target of rapamycin*) proteiinikompleksia aktivoivat ja proteolyttisiä FoxO (engl. *forkhead box protein O*) transkriptiotekijöitä estävät *proteiinikinaasi B* (PKB)-perheen proteiinikinaasit (Coffey ja Hawley 2007). Liikunnan aikana IGF-1:n aktiivisuus voi lisääntyä myös *insuliininkaltaista kasvutekijää sitovan proteiini-3:n* (IGFBP-3) hajotessa, mikä voi olla suoja mekanismi katabolisilta reaktioilta raskaan liikunnan aikana (Elloumi ym. 2005). Plasman IGF-1-pitoisuuden ja liikunnan yhteys ei kuitenkaan ole selkeä. Paikallisesti vaikuttava IGF-1 voi olla tärkeä osa normaalia rasiinukseen sopeutumista, vaikka liikunnan yhteydessä IGF-1-plasmapitoisuuden muutosta ei havaitaisikaan (Nindl ja Pierce 2010).

## 2.2 Sytokiinit kuormituksen merkkiaineina

IL-6, TNF- $\alpha$  ja leptiini ovat tutkituimpia kuormittumisen arviointiin mahdollisesti käytettäviä sytokiineja. IL-6 ja sen spesifinen reseptori ovat jopa saaneet aikaan oman ylikuormitusteorian. Robson ym. (2003) esittivät, että IL-6-tuotanto ja sen biologinen aktiivisuus voivat liittyä ylikuormittumisen patofysiologiaan. Teoriaa tukevia löydöksiä on kuitenkin niukasti ja IL-6:n, kuten muidenkin sytokiinien, merkitys urheilijan kuormittumisen ja palautumistilan arvioinnissa on vielä kyseenalainen (Jurimae ym. 2011).

Plasman kohonnut IL-6-lepopitoisuus on liitetty ylikuormittumiseen viittaaviin oireisiin aiemmissa tutkimuksissa (Main ym. 2009, Main ym. 2010, Robson-Ansley ym. 2007). Pitkäaikaiseen IL-6-pitoisuuden kohoamiseen voi liittyä immuunijärjestelmän aktivaatio ja paikallinen tai systeeminen häiriö sen toiminnassa (Smith 2000). Lisääntynyt IL-6-eritys ja herkistyminen IL-6:n vaikutuksille saattaa myös liittyä ylikuormittumisoireyhtymän kehittymiseen palautumattomuuden pitkittyessä (Robson 2003, Robson-Ansley ym. 2007). Eri stressitekijöiden aiheuttamat fysiologiset muutokset (kuten veri-aivoaidakkeen läpäisevyyden lisääntyminen) ja liukoisten IL-6-reseptorien lisääntyminen voimistavat IL-6:n keskushermostovaikutuksia mahdollisesti aiheuttaen ylikuormitusoireita (Banks 2005). Lihaksen endokriinisiä ominaisuuksia ylikuormittumisen yhteydessä ei ole vielä tutkittu, mutta Jurimae ym. (2010) esittivät, että ylikuormittuneilla havaittu kohonnut IL-6-rasitusvaste voi johtua energiatasapainon häiriöstä ylikuormituksen seurauksena (vähentynyt lihaksen glykogeenipitoisuus ja aliravitsemus). Toisaalta kasvanut IL-6-rasitusvaste voi liittyä myös palautumiseen ja suorituskyvyn paranemiseen harjoittelun jälkeen eikä se siten ole välttämättä spesifinen ylikuormittumisen merkkiaine (Maestu ym. 2010).

Tulehdusta voimistavien sytokiinipitoisuuksien muutos rasituksessa voi liittyä urheilijan herkyyteen sairastua ylähengitystieinfektioihin (Cox ym. 2007), mikä saattaa myös olla merkittävä ylikuormitussyntyisen riskitekijä (Meeusen ym. 2013). Eniten huomiota tulehduksellisista sytokiineista liikunnan ja ylikuormittumisen suhteen on saanut TNF- $\alpha$ . Sen on todettu olevan yhteydessä ylikuormitusoireisiin urheilijoilla (Main ym. 2009, Main ym. 2010), ja sen tiedetään aiheuttavan lihasoireita, kuten heikkous ja kipu (Coffey ym. 2009, Degens 2010, Hardin ym. 2008). Toisaalta yhteys voimistuneen TNF- $\alpha$ -rasitusvasteen ja suorituskyvyn paranemisen kanssa on myös havaittu (Maestu ym. 2010). Siksi TNF- $\alpha$ , kuten IL-6, voi enneminkin olla luonnollinen osa rasitukseen sopeutumista kuin merkki ylikuormittumisesta. Toisaalta urheilijan ylikuormitukseen mahdollisesti liittyvät lihasvauriot ja negatiivinen energiataase voivat nostaa TNF- $\alpha$ -pitoisuutta, mutta näyttö on tämänkin teorian suhteen puutteellinen (Jurimae ym. 2011).

Leptiini ja muut adipokiinit ovat myös olleet ylikuormitustutkimuksen kohteina. Plasman leptiinipitoisuus laskee hetkellisesti, jos kuormitus ja ennen kaikkea energiankulutus on riittävän suuri (Bouassida ym. 2010). Raskaaseen harjoitteluun voi liittyä pitempiaikainen leptiinipitoisuuden lasku (Ramson ym. 2008, Ramson ym. 2012). Osa tästä laskusta selittyy rasvakudoksen vähenemisellä (Jurimae ym. 2003), mutta urheilijoilla plasman leptiini-

nipitoisuuden vaihteluun vaikuttanevat myös muut jatkuvaan kuormitukseen liittyvät tekijät (Ishigaki ym. 2005). Tämän vuoksi leptiini on IL-6:n ja TNF- $\alpha$ :n ohella mahdollisesti kuormituksen muutoksiin reagoiva merkkiaine, mutta vielä ei ole riittävää näyttöä siitä, että sen avulla voitaisiin seurata urheilijan kuormitusta ja palautumistilaa (Jurimae ym. 2011).

### **3 TUTKIMUKSEN TAVOITE**

Tässä tutkielmassa oli tarkoitus tutkia sytokiinien yhteyttä urheilijan ylikuormittumiseen ja sitä seuraavaan uupumistilaan, fyysiseen suorituskykyyn ja palautumiseen. Lisäksi selvitimme sytokiiniaineenvaihdunnan ja detraining-efektin välisiä yhteyksiä. Tarkoitus oli selvittää, tapahtuuko sytokiiniaineenvaihdunnassa plasmasta mitattavissa olevia patofysiologisia ja/tai sopeutumiseen liittyviä muutoksia ylikuormittumistilassa tai palautumisen ja suorituskyvyn parantamiseen tähtäävän harjoittelun aikana.

## 4 AINEISTO JA MENETELMÄT

Vaikeasti ylikuormittuneet urheilijat urheilulajista ja sukupuolesta riippumatta toimivat koehenkilöinä. Tutkimukseen osallistui 7 ylikuormittunutta urheilijaa ja 10 tervettä urheilijaa verrokeiksi. Urheilijoita rekrytoitiin maanlaajuisesti mainostamalla urheilulehdissä, urheiluliitoissa, tiedottamalla urheilijoita hoitavia lääkäreitä ja liikuntalääketieteen keskuksia. Kaikilla tutkimukseen valituilla urheilijoilla oli kansallisen tason kilpailukokemusta yli kaksi vuotta.

Tutkimus on hyväksytty Kuopion yliopistollisen sairaalan eettisessä toimikunnassa. Salassapitovelvollisuutta ja tietosuojaa koskevia säädöksiä noudatettiin tutkimusta suoritettaessa. Tutkimushenkilöiltä on pyydetty kirjallinen suostumus ennen testejä ja osallistuneilla on ollut mahdollisuus keskeyttää tutkimus milloin tahansa.

Ylikuormitusdiagnoosin kriteerit olivat: 1) urheilijalla oli selittämätön suorituskyvyn lasku ja uupumus, joka oli jatkunut useista viikoista useisiin kuukausiin, 2) urheilija todettiin muutoin terveeksi kliinisessä tutkimuksessa sekä useiden laboratoriomittausten ja fysiologisten testien avulla, 3) urheilijalla oli ylikuormitukseen sopiva harjoitushistoria (viimeisen 10 kuukauden aikana asteittain lisätty harjoittelun teho ja määrä sekä urheilija oli koettanut jatkaa harjoittelua oireiden ilmaannuttua), 4) palautumattomuus jatkui yli kolme viikkoa kestäneestä levosta tai kevennetystä harjoittelusta huolimatta. Kliinisten tutkimusten tueksi urheilijoita ja valmentajia haastateltiin ja urheilijoiden harjoituspäiväkirjat tarkastettiin.

Urheilijoita seurattiin 12 kuukautta ja heille suoritettiin alkumittausten lisäksi mittauksia 6 ja 12 kuukauden kuluttua tutkimuksen alusta. Ylikuormittuneet osallistuivat mittauksiin myös 1 kuukauden kuluttua tutkimuksen alusta. Urheilijoiden paino ja kehonkoostumus mitattiin jokaisella tutkimuskerralla InBody 3.0-bioimpedanssilaitteella (Biospace, Korea) ja pituus ensimmäisellä kerralla (taulukko 1). Ylikuormittuneiden harjoittelua rajoitettiin tutkimuksen alussa (korkeintaan kolme tuntia kävelyä/viikko) ja valvottua harjoittelua lisättiin vähitellen palautumisen edetessä. Verrokkiryhmä jatkoi normaalia harjoitteluaan.

Urheilijoiden suorituskykyä mittaavat testit suoritettiin jokaisella mittauskerralla. Fyysistä suorituskykyä mittaavat spiroergometriatestit suoritettiin Kilpa- ja huippu-urheilun tutki-

muskeskuksessa (KIHU) Jyväskylässä. Urheilijoilta määritettiin jokaisella mittauskerralla maksimisyke ja maksimaalinen hapenottookyky (HR ja VO<sub>2</sub>max, taulukko 1). Urheilijoille suoritettiin lukuisia muita testejä ja mittauksia, mutta niiden tuloksia ei hyödynnetä suoraan tässä työssä (mm. autonomisen hermoston toimintakoe, aivojen serotoniiniaktiivisuus ja sydämen rytmin autonominen vaihtelu) (Hynynen ym. 2006, Tanskanen ym. 2010, Uusitalo ym. 2006).

Taulukko 1. Urheilijoiden pituus, paino, rasvaprosentti (Rasva%), maksimaalinen hapenottookyky (VO<sub>2</sub>max) ja maksimisyke (HR) tutkimuksen aikana.

Ryhmä	Aika	Pituus	Paino	Rasva%	VO <sub>2</sub> max	HR
Verrokki	0	171.1±2.1	64.9±1.9	15.6±2.3	58.4±3.1	189.7±3.9
	6		64.4±1.9	16.9±3.8	61.7±2.9	183.7±5.6
	12		64.5±1.9	15.6±2.8	60.5±2.7	182.8±6.1
Ylikuormittunut	0	176.7±3.4	71.6±3.9	17.2±3.2	54.6±4.7	191.6±2.0
	6		74.8±3.0	15.9±2.1	56.9±5.4	191.5±2.5
	12		75.0±2.6	19.6±6.5	56.15±8.0	189.6±1.3

Pituus = cm  
Paino = kg  
Rasva% = %  
VO<sub>2</sub>max = ml/kg/min  
HR = 1/min

Kaikilla mittauskerroilla urheilijoilta otettiin laskimoverinäyte kyynärlaskimosta ennen spiroergometriatestiä ja testin jälkeen. Plasma erotettiin verestä sentrifugaation jälkeen ja säilöttiin -80 C°:n lämpötilassa analysointiin asti. TNF- $\alpha$ , IL-1ra, IL-6, IL-10, leptiini ja IGF-1 määritettiin plasmasta ELISA-menetelmällä valmistajan ohjeen mukaan (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ : Sanquin Reagents, Amsterdam, Alankomaat ja IL-1ra, IL-10, leptiini, IGF-1: R&D Systems, Minneapolis, USA).

Aineiston tilastollinen testaus tehtiin IBM SPSS 19.0.0-ohjelmalla (IBM Corporation, USA). Lineaarinen sekamalli valittiin ensisijaiseksi menetelmäksi. Ryhmä, aika, ja sukupuoli asetettiin muuttujiksi kaikkiin malleihin ja rasvaprosentti näiden lisäksi leptiinimal-

leihin. Parivertailut tehtiin ilman monitestauskorjausta. Jännöstermien jakauma tarkistettiin silmämääräisesti histogrammeista ja QQ-kuvaajista sekä varianssi kuvaajasta, johon laskettiin jännöstermi vastaan ennustetut arvot. Koska jännöstermin jakauma ei ollut normaalijakauman mukainen, IL-6, IL-10 ja IGF-1 analysoitiin non-parametrisia testejä käyttäen (Kruskal-Wallis testin ja Wilcoxonin testi). Leptiinin lepopitoisuuden testaamiseksi käytettiin logaritmuunnosta. Pearsonin korrelaatiot laskettiin normaalisti jakautuneille muuttujille ja Spearmanin korrelaatiot muille. Korrelaatiokerroin ( $r$ ) on ilmoitettu tarvittaessa tekstissä. Tulokset esitetään muodossa keskiarvo  $\pm$  keskiarvon keskivirhe. P-arvo alle 0.05 tulkitaan tilastollisesti merkittäväksi.

## **5 TULOKSET**

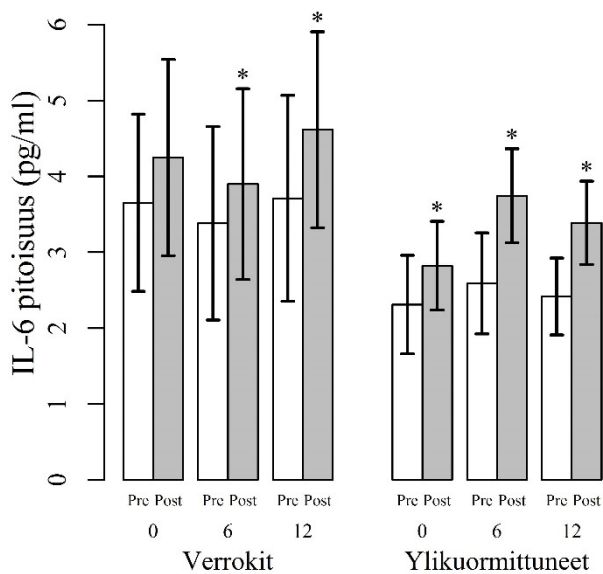
Ylikuormittuneista urheilijoista vain kolme pystyi harjoittelemaan suunnitellusti ensimmäisen kuukauden jälkeen. Ylikuormittuneiden VO<sub>2</sub>max laski ensimmäisen kuukauden aikana (taulukko 1,  $p=0.032$ ), mutta muita merkittäviä muutoksia hapenottokyvyssä tai maksimisykkeessä havaittu tutkimuksen aikana kummassakaan ryhmässä. Kaksi ylikuormittunutta jäi pois tutkimuksesta puolen vuoden jälkeen ja yksi yhdeksän kuukauden jälkeen ylikuormitusoireiden pahenemisen vuoksi. Muut urheilijat palautuivat ainakin osittain vuoden aikana kliinisen tutkimuksen, suorituskyvyn kehityksen ja urheilijoiden haastattelun perusteella.

VO<sub>2</sub>max nousi yhtä urheilijaa lukuun ottamatta kaikilla ylikuormittuneilla urheilijoilla seurannan aikana verrattuna lähtötasoon. Urheilija, jonka oireisto paheni tutkimuksen aikana, oli ainoa, jolla VO<sub>2</sub>max laski jokaisen mittauksen välillä. Kahdella urheilijalla todennäköisesti harjoittelelemattomuus aiheutti pienen laskun hapenottokyvyssä viimeisen kuuden kuukauden aikana. Lisäksi yhdellä urheilijalla oireet eivät helpottaneet, mutta VO<sub>2</sub>max nousi tasaisesti.

IL-6-pitoisuus kohosi maksimaalisen spiroergometriatestin aikana molemmissa ryhmissä lukuun ottamatta ensimmäistä mittausta, jossa verrokkiryhmässä ei havaittu IL-6-pitoisuuden muutosta liikunnassa (kuva 1,  $p<0.050$ ). Ylikuormittuneilla IL-6-vaste liikuntaan kasvoi tutkimuksen aikana, enimmäkseen ensimmäisen kuuden kuukauden aikana (kuva 1,  $p=0.011$ ). Vasteen kasvu korreloi VO<sub>2</sub>max-kasvun kanssa viimeisen kuuden kuukauden aikana, kun ryhmät yhdistettiin ( $r=0.792$ ,  $p=0.001$ ). Liikunta lisäsi myös IL-1 $\alpha$ -pitoisuutta verrokeissa kuuden ja 12 kuukauden mittauksessa ja ylikuormittuneissa tutkimuksen alussa (taulukko 2,  $p<0.050$ ). TNF- $\alpha$ -pitoisuus kasvoi liikunnan aikana verrokeilla joka mittauksessa ja ylikuormittuneilla kuuden ja 12 kuukauden mittauksissa (kuva 2,  $p<0.050$ ). TNF- $\alpha$ -vaste rasiukseen siis kasvoi ylikuormittuneilla (kuva 2,  $p=0.019$ ). IL-1 $\beta$ -pitoisuus kasvoi liikunnassa vain ylikuormittuneilla ja IL-10 vastaavasti vain verrokeilla (taulukko 2,  $p<0.050$ ). Mainittujen sytokiinien lepopitoisuudet eivät eronneet ryhmien välillä eivätkä muuttuneet tutkimuksen aikana kummassakaan ryhmässä.

Kuva 1. IL-6-pitoisuus nousi rasiuksessa ylikuormittuneilla joka mittauksessa ja vaste kasvoi tutkimuksen aikana ( $p<0.050$ ).



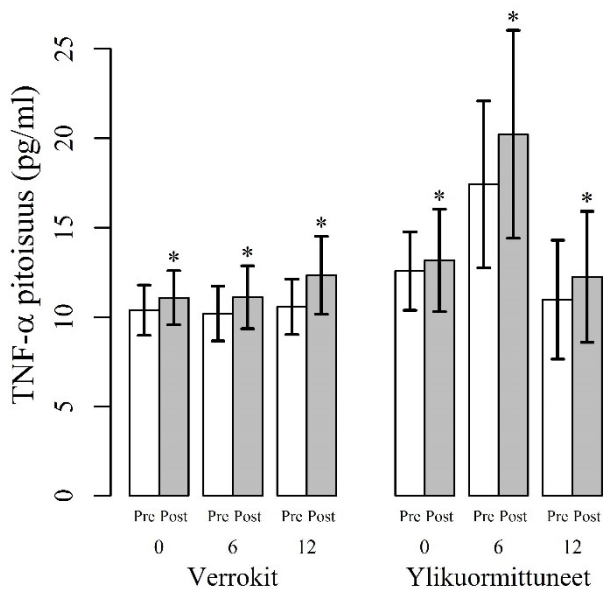


Pre=Pitoisuus levossa

Post=Pitoisuus ergometritestin jälkeen

\*Pre ja Post pitoisuudet erosivat toisistaan ( $p < 0.050$ )

Kuva 2. TNF- $\alpha$ -pitoisuus nousi rasituksessa ja rasitusvaste kasvoi ylikuormittuneilla seurannan aikana ( $p < 0.050$ )

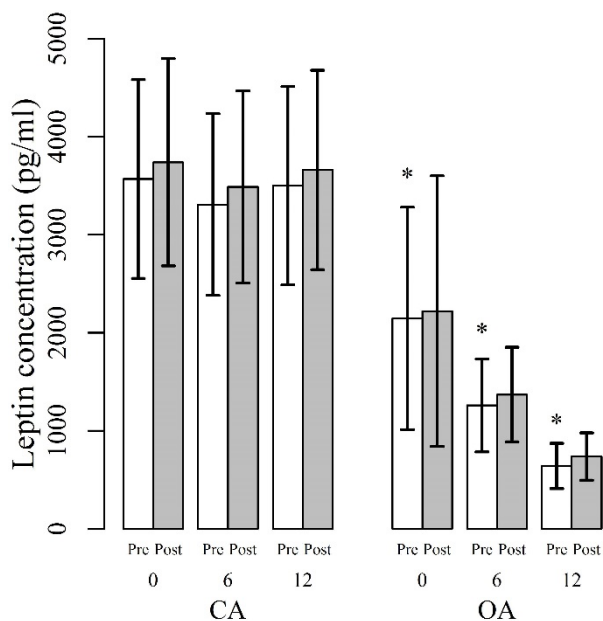


Pre=Pitoisuus levossa

Post=Pitoisuus ergometritestin jälkeen

\*Pre ja Post pitoisuudet erosivat toisistaan ( $p < 0.050$ )

Kuva 3. Leptiinipitoisuus oli ylikuormittuneilla matalampi, kun sukupuoli ja rasvaprosentti huomioitiin ( $p < 0.050$ ). Rasitus ei vaikuttanut leptiinitasoon.



Pre=Pitoisuus levossa

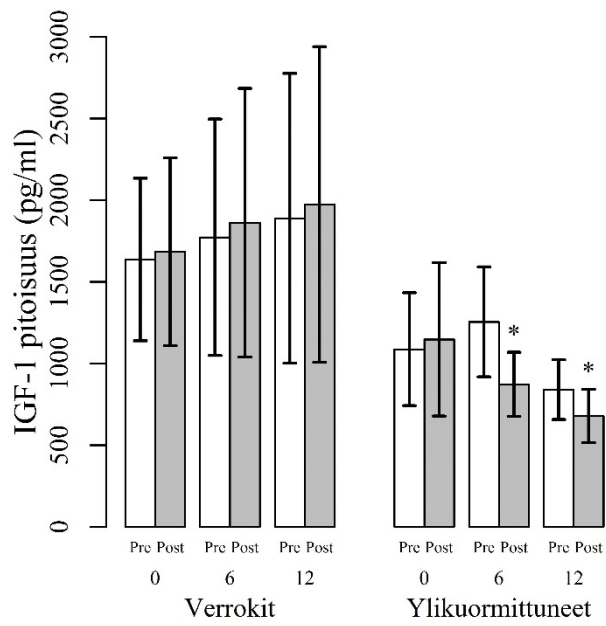
Post=Pitoisuus ergometritestin jälkeen

\*Pre pitoisuudet erosivat ryhmien välillä ( $p < 0.050$ )

Leptiinipitoisuus oli levossa matalampi ylikuormittuneilla kuin verrokeilla (kuva 3,  $p < 0.050$ ). Leptiinipitoisuus levossa ei muuttunut tutkimuksen aikana kummassakaan ryhmässä. Leptiinipitoisuus levossa korreloi negatiivisesti IL-6-lepopitoisuuden kanssa molemmissa ryhmässä (verrokkit:  $r = -0.415$ ,  $p = 0.044$ , ylikuormittuneet:  $r = -0.393$ ,  $p = 0.039$ ). Leptiinin lepopitoisuus korreloi lisäksi negatiivisesti maksimaalisen hapenottokyvyn kanssa verrokeilla ( $r = -0.718$ ,  $p = 0.019$ ), mutta ei ylikuormittuneilla. Liikunta ei vaikuttanut leptiinipitoisuuteen kummassakaan ryhmässä.

IGF-1-pitoisuus väheni rasituksessa ylikuormittuneilla kuuden ja 12 kuukauden mittauksissa (kuva 4,  $p < 0.050$ ), kun taas verrokeilla ei havaittu muutosta. Lepopitoisuus pysyi molemmissa ryhmässä samana tutkimuksen ajan. Ensimmäisessä mittauksessa ylikuormittuneilla ei havaittu muutosta IGF-1-pitoisuudessa rasituksen aikana, mutta se johtuneesta poikkeavan suuresta vasteesta (+395 pg/ml).

Kuva 4. IGF-1-pitoisuus laski ylikuormittuneilla rasituksessa ( $p < 0.050$ ), mutta kontrolliryhmässä rasituksella ei ollut vaikutusta.



Pre=Pitoisuus levossa

Post=Pitoisuus ergometritestin jälkeen

\*Post matalampi kuin Pre ( $p < 0.050$ )

Taulukko 2. IL-1 $\beta$ -, IL-1ra- ja IL-10-pitoisuudet ennen ja jälkeen maksimaalisen polku-  
pyöräergometritestin.

Ryhmä	Aika		IL-1 $\beta$	IL-1ra	IL-10
Verrokki	0	Ennen	59.52 $\pm$ 13.90	158.01 $\pm$ 10.97	236.94 $\pm$ 49.67
		Jälkeen	48.26 $\pm$ 17.15	159.90 $\pm$ 15.61	260.17 $\pm$ 56.63*
	6	Ennen	61.53 $\pm$ 14.87	164.74 $\pm$ 17.21	231.12 $\pm$ 57.24
		Jälkeen	49.72 $\pm$ 14.89	204.48 $\pm$ 27.90*	297.88 $\pm$ 56.63*
	12	Ennen	53.28 $\pm$ 13.68	154.81 $\pm$ 14.61	255.33 $\pm$ 71.27
		Jälkeen	53.16 $\pm$ 15.19	183.25 $\pm$ 14.17*	300.46 $\pm$ 80.85*
Ylikuormittunut	0	Ennen	35.59 $\pm$ 19.05	167.94 $\pm$ 13.50	213.46 $\pm$ 62.81
		Jälkeen	49.25 $\pm$ 14.47*	197.99 $\pm$ 13.50*	254.23 $\pm$ 70.00
	6	Ennen	56.50 $\pm$ 17.36	160.94 $\pm$ 7.03	201.18 $\pm$ 50.20
		Jälkeen	49.25 $\pm$ 14.47*	191.88 $\pm$ 12.82	247.28 $\pm$ 63.68
	12	Ennen	57.92 $\pm$ 23.55	162.24 $\pm$ 11.34	151.17 $\pm$ 34.06
		Jälkeen	65.89 $\pm$ 83.85*	174.98 $\pm$ 16.90	156.73 $\pm$ 34.25

Ennen = pg/ml levossa.

Jälkeen = pg/ml ergometritestin jälkeen.

\*Ennen ja jälkeen pitoisuuksien välillä on tilastollisesti merkittävä ero ( $p < 0.050$ ).

## 6 POHDINTA

Ylikuormittuneilla urheilijoilla todettiin verrokkeja matalampi leptiinipitoisuus levossa ja negatiivinen IGF-1-vaste rasitukseen, jotka voivat liittyä urheilijoiden pitkäaikaiseen ylikuormittumiseen ja uupumiseen. Tulehduksellisten sytokiinien pitoisuudet eivät eronneet ryhmien välillä levossa eivätkä rasituksen yhteydessä. Lisäksi IL-6- ja TNF- $\alpha$ -rasitusvasteet kasvoivat ylikuormittuneilla tutkimuksen aikana mahdollisesti kuvastaen palautumista ja toisaalta harjoittelemattomuutta.

Leptiinin lepopitoisuus oli ylikuormittuneilla keskimäärin matalampi jokaisessa mittauksessa. Harjoittelun määrän lisääminen on aiemmissa tutkimuksissa liitetty leptiinipitoisuuden laskuun, mutta yleensä kehonkoostumus on muuttunut samanaikaisesti (Jurimae ym. 2003, Ramson ym. 2012). Tutkielmassani urheilijoiden rasvaprosentin ei todettu eroavan ryhmien välillä eikä rasvaprosentissa havaittu muutoksia tutkimuksen aikana. Toisaalta urheilijoiden matala rasvaprosentti ja yleensä matala leptiinipitoisuus eivät välttämättä reagoi rasituksen lisääntymiseen samanaikaisesti (Ishigaki ym. 2005). Matala leptiinitaso voi kertoa myös hyvästä fyysisestä suorituskyvystä samalla, kun kehonkoostumus on otettu huomioon (Bobbert ym. 2012). On siis todennäköistä, että kehon rasvapitoisuuden vähenemisen lisäksi rasituksen lisääminen vaikuttaa itsenäisesti tai muiden mekanismien kautta urheilijoiden lepiinitasoon (Bouassida ym. 2010, Jurimae ym. 2011). Edelleenkin emme kuitenkaan pysty osoittamaan, voimmeko hyödyntää leptiiniä ylikuormittumisen ja urheilijan palautumistilan arvioinnissa, koska osa muutoksista liittyy myös normaaliin harjoitteluun sopeutumiseen.

Leptiinitason todettiin laskevan urheilijoilla vasteena kolmen viikon tehostettuun harjoitteluun, mutta pitoisuuden lasku korjaantui viikossa, kun urheilijat palasivat normaaliin harjoitteluunsa (Ramson ym. 2008, Ramson ym. 2012). Tutkimuksessamme leptiinitaso ei muuttunut ylikuormittuneilla urheilijoilla vuoden seurannan aikana, vaikka heidän yhtä koehenkilöä lukuun ottamatta todettiin klinisen tutkimuksen, haastattelun ja suorituskykymittausten avulla vähintään osittain palautuneen tutkimuksen lopussa. Tämän vuoksi leptiinin lepopitoisuus ei vaikuta käyttökelpoiselta ylikuormittumistilan tai palautumisen seurantaan ainakaan sen jälkeen, kun tila on ehtinyt kehittyä. Toisaalta osa urheilijoista on edelleen voinut kärsiä ylikuormitustilasta ja jatkuva palautumattomuustilanne on voinut heijastua matalana leptiinipitoisuutena myös tutkimuksen lopussa. Leptiinivaste liikuntaan oli vähäinen molemmissa ryhmissä, mikä voi johtua liian lyhytkestoisesta kuormituksesta, jota testissä hyödynnettiin (Bouassida ym. 2010).

IL-6-pitoisuus ennen ja jälkeen liikunnan korreloi negatiivisesti leptiinitasoon. IL-6-tason nousu liikunnassa liittyy energia-aineenvaihdunnan kiihtymiseen tai glykogeenivarastojen ehtymiseen (Pedersen 2012). Toisaalta myös leptiinitason pieneneminen voi merkitä lisääntyntä energia-aineenvaihduntaa ja rasvahappojen vapautumista rasvakudoksesta (Bouassida ym. 2010, Jurimae ym. 2011). Tämän vuoksi korrelaatio on looginen.

IGF-1-pitoisuus laskee ylikuormittuneilla urheilijoilla liikunnassa. Vain muutamissa aiemmissä tutkimuksissa on kuvattu negatiivinen IGF-1-rasitusvaste terveissä urheilijoissa (Koistinen ym. 1996, Vislocky ym. 2008). Vaikka plasman IGF-1-pitoisuuden ja sen muutosten merkitys akuutin liikunnan vaikutusten arvioinnissa on ristiriitainen, IGF-1-pitoisuuden lasku voi kertoa liikunnan katabolisesta vaikutuksesta ylikuormittuneissa urheilijoissa (Frystyk 2010). IGF-1 saattaa myös liittyä akuutin liikunnan mielihyvää tuottavaan vaikutukseen (Llorens-Martin ym. 2010). Siksi negatiivinen IGF-1-rasitusvaste voi liittyä ylikuormitusoireiden patofysiologiaan. Vastoin meidän löydöksiämme, Elloumi ym. (Elloumi ym. 2005) raportoivat, että IGF-1-pitoisuuden sijaan rasituksen jälkeen vähentynyt IGFBP-3-pitoisuus liittyi väsymyksen tunteeseen urheilijoilla eli näyttö IGF-1-rasitusvasteen ja ylikuormitusoireiden välisestä yhteydestä on vielä heikko.

IGF-1-lepopitoisuuden on todettu laskevan jo muutaman päivän tehoharjoittelujakson yhteydessä ainakin, jos energiatasapaino on negatiivinen (Alemany ym. 2008). Tutkielmassani IGF-1-pitoisuus levossa ei liittynyt ylikuormitukseen eikä pitoisuudessa havaittu muutoksia tutkimuksen aikana. IGF-1-lepopitoisuuden lasku liittyyneekin lähinnä lyhytaikaiseen kovaan harjoitteluun ainakin, jos energiasaanti on samalla puutteellista (Nemet ym. 2004). Liikunnan tehon ja energiansaannin lisäksi esimerkiksi ruokavalion valkuaisainepitoisuus voi vaikuttaa IGF-1-tasoon (Alemany ym. 2008).

Aikaisemmin samasta aineistosta on raportoitu, ettei plasman proteiinikarbonyylipitoisuus noussut rasituksessa ylikuormittuneilla urheilijoilla, vaikka merkittävä nousu havaittiin verrokeissa (Tanskanen ym. 2010). Proteiinikarbonyylit heijastavat lisääntyntä proteiinien hapetusta, joka puolestaan johtuu lisääntyneestä happiradikaalien muodostumisesta. Happiradikaalit voivat olla merkittävä osa esimerkiksi poikkijuovaisen lihaksen uudelleenmuokkausta (Powers ym. 2011). Verrokeissa liikunnan aikana tapahtuva IGF-1-pitoisuuden muutos korreloi voimakkaasti proteiinikarbonyylein muutokseen ( $r=0.733$ ;

$p=0.025$ ). Tämä viittaa myös siihen, että akuutin liikunnan vaikutus on voinut olla ylikuormittuneilla enemmän katabolinen kuin anabolinen.

Tutkielmassani plasman tulehduksellisten sytokiinien pitoisuudet eivät eronneet tilastollisesti merkittävästi ryhmien välillä. Aiemmissa tutkimuksissa havaittu korrelaatio lyhytaikaisen ylikuormittumisen ylikuormitusoireiden (väsymys, huono rasituksensietokyky, mielialaoireet) ja IL-6- sekä TNF- $\alpha$ -pitoisuuksien välillä (Main ym. 2009, Main ym. 2010, Robson-Ansley ym. 2007) ei siis ole nähtävissä jo kehittyneessä ylikuormitusoireyhtymässä. Siitä huolimatta IL-1 $\beta$ -pitoisuus nousi rasituksessa ylikuormittuneilla, kun taas IL-10 pysyi ennallaan. Main ym. (2010) havaitsivat, että korkea IL-1 $\beta$ - ja matala IL-10-taso liikunnan jälkeen kahdeksan viikon tehoharjoittelujakson jälkeen korreloi urheilijoiden kokemien masennuksen, stressin ja väsymyksen tunteiden kanssa. Kyseisessä tutkimuksessa ei kuitenkaan osoitettu tilastollisesti merkittäviä muutoksia näissä sytokiineissa ja kaikki koehenkilöt kykenivät parantamaan suorituskykyään tämän suhteellisen lyhyen harjoittelujakson aikana. Silti meidän tuloksiemme mukaan on kuitenkin mahdollista, että IL-1 $\beta$ - ja IL-10-rasitusvasteet voivat olla yhteydessä ylikuormitusoireisiin. On myös esitetty, että sairauden ja väsymyksen tunteiden lisäksi tulehdusta tukeva tai epätasapainoinen sytokiini-vaste rasitukseen voi liittyä urheilijoiden lisääntyneeseen ylähengitystietulehdusriskiin (Cox ym. 2007). Toisaalta Gleeson ym. (Gleeson ym. 2013) päättelivät neljän kuukauden tehoharjoittelujakson päätteeksi, että lisääntyneet ylähengitystietulehdukset liittyivät lisääntyneeseen IL-10-tuotantoon. Heidän mukaansa se voi aiheuttaa immuunipuolustusjärjestelmän vajaatoiminnan ja siten lisääntyneen sairastumisriskin. Kuitenkaan lyhyt harjoittelujakso ei välttämättä lisää sairastumisriskiä vaikka se vaikuttaisi tulehduksellisten sytokiinien tasoihin (Nieman ym. 2013). Tämän vuoksi emme voi tehdä tarkkoja johtopäätöksiä, voiko sairastumisherkkiä, ylikuormitusriskissä olevia urheilijoita tunnistaa sytokiinien avulla (Meeusen ym. 2013).

IL-6- ja TNF- $\alpha$ -rasitusvasteet voimistuivat tutkimuksessamme ylikuormittuneilla urheilijoilla etenkin ensimmäisten kuuden kuukauden aikana. Näiden vasteiden kasvu on aiemmin yhdistetty harjoittelun jälkeiseen suorituskyvyn nousuun (Maestu ym. 2010). Myös pelkästään lisääntynyt harjoittelu voi nostaa IL-6-rasitusvastetta (Ramson ym. 2008). Koska palautumisnopeus ja siten harjoitteluun palaaminen vaihteli tutkimuksemme koehenkilöiden välillä, emme havainneet tilastollisesti merkittävää maksimaalisen hapenottokyvyn paranemista. Kuitenkin havaitsimme positiivisen korrelaation IL-6-rasitusvasteen voimistumisen ja hapenottokyvyn paranemisen välillä. Voi olla, että voimistuneet vasteet liittyvät

osin palautumiseen ja uudelleen aloitetun harjoittelun myötä tapahtuvaan energia-aineenvaihdunnan sopeutumiseen (Pedersen 2012) sekä osin harjoittelemattomuuteen (Reihmane ym. 2013, Sorichter ym. 2006).

Tutkimustamme ja löydöstemme tulkintaa rajoittavat pieni otoskoko, joka johtuu todellisen ylikuormitusoireyhtymän harvinaisuudesta. Lisäksi kolme ylikuormittunutta urheilijaa jättäytyi pois tutkimuksesta ennen seurannan päättymistä. Urheilijoiden palautumisnopeus ja siten harjoittelun määrä vaihtelivat huomattavasti, ja siksi yksilöiden ja ryhmien väliset vertailut eivät ole suoraviivaisia. Sekä miehiä että naisia oli mukana tutkimuksessa, vaikka sukupuolten välisiä eroja sytokiiniaineenvaihdunnassa on osoitettu (Edwards ym. 2006, Glaser ym. 2010, Vislocky ym. 2008). Urheilijoilla nämä erot eivät välttämättä ole merkittäviä (Gleeson ym. 2011). Tarkkaa harjoittelun määrää tai tehoa ei ole pystytty arvioimaan seurannan aikana, mikä myös hankaloittaa löydösten tulkintaa, vaikka urheilijoiden palautumistila arvioitiin jokaisessa mittauksessa polkupyöräergometritestin, haastattelun ja kliinisen tutkimuksen perusteella. Lisäksi käytetty maksimaalinen polkupyöräergometritesti ei välttämättä ole ollut riittävä kestoltaan ja kuormittavuudeltaan aiheuttamaan muutoksia esimerkiksi leptiinipitoisuudessa (Bouassida ym. 2010).

Johtopäätöksenä toteamme, että ylikuormitusoireyhtymä liittyi verrokkeja matalampaan leptiinipitoisuuteen levossa ja negatiiviseen IGF-1-rasitusvasteeseen, mutta palautuminen ei vaikuttanut kumpaankaan näistä. Tulehdukselliset sytokiinit eivät selkeästi liittyneet ylikuormitukseen, mutta poikkeavat rasitusvasteet voivat mahdollisesti olla osallisena ylikuormitusoireyhtymän patofysiologiassa. IL-6- ja TNF- $\alpha$ -rasitusvasteet kasvoivat ylikuormittuneilla heijastaen todennäköisesti sekä palautumista, uudelleen harjoittelun aloittamista että tutkimuksen alun harjoittelemattomuutta.

## **7 LÄHTEET**

Aleman JA, Nindl BC, Kellogg MD, Tharion WJ, Young AJ ja Montain SJ. Effects of dietary protein content on IGF-I, testosterone, and body composition during 8 days of severe energy deficit and arduous physical activity. *J Appl Physiol* 2008;105:58-64.



Al-Khalili L, Bouzakri K, Glund S, Lonnqvist F, Koistinen HA ja Krook A. Signaling specificity of interleukin-6 action on glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. *Mol Endocrinol* 2006;20:3364-75.

Allen DL, Uyenishi JJ, Cleary AS, Mehan RS, Lindsay SF ja Reed JM. Calcineurin activates interleukin-6 transcription in mouse skeletal muscle in vivo and in C2C12 myotubes in vitro. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298:R198-210.

Bach E, Nielsen RR, Vendelbo MH, ym. Direct effects of TNF-alpha on local fuel metabolism and cytokine levels in the placebo-controlled, bilaterally infused human leg: increased insulin sensitivity, increased net protein breakdown, and increased IL-6 release. *Diabetes* 2013;62:4023-9.

Banchereau J, Pascual V ja O'Garra A. From IL-2 to IL-37: the expanding spectrum of anti-inflammatory cytokines. *Nat Immunol* 2012;13:925-31.

Banks WA. Blood-brain barrier transport of cytokines: a mechanism for neuropathology. *Curr Pharm Des* 2005;11:973-84.

Bobbert T, Mai K, Brechtel L, ym. Leptin and endocrine parameters in marathon runners. *Int J Sports Med* 2012;33:244-8.

Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, ym. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481:463-8.

Bouassida A, Chamari K, Zaouali M, Feki Y, Zbidi A ja Tabka Z. Review on leptin and adiponectin responses and adaptations to acute and chronic exercise. *Br J Sports Med* 2010;44:620-30.

Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, ym. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes* 2006;55:2688-97.

Coffey VG, Pilegaard H, Garnham AP, O'Brien BJ ja Hawley JA. Consecutive bouts of diverse contractile activity alter acute responses in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2009;106:1187-97.

Coffey VG ja Hawley JA. The molecular bases of training adaptation. *Sports Med* 2007;37:737-63.

Cox AJ, Pyne DB, Saunders PU, Callister R ja Gleeson M. Cytokine responses to treadmill running in healthy and illness-prone athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1918-26.

Croft L, Bartlett JD, MacLaren DP, ym. High-intensity interval training attenuates the exercise-induced increase in plasma IL-6 in response to acute exercise. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009;34:1098-107.

Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:222-34.

Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG ja Mantzoros CS. Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol* 2010;31:377-93.

de Oliveira DC, Rossano Procida I ja das Neves Borges-Silva C. Effect of training judo in the competition period on the plasmatic levels of leptin and pro-inflammatory cytokines in high-performance male athletes. *Biol Trace Elem Res* 2010;135:345-54.

Degens H. The role of systemic inflammation in age-related muscle weakness and wasting. *Scand J Med Sci Sports* 2010;20:28-38.

Edwards KM, Burns VE, Ring C ja Carroll D. Individual differences in the interleukin-6 response to maximal and submaximal exercise tasks. *J Sports Sci* 2006;24:855-62.

Eloumi M, El Elj N, Zaouali M, ym. IGFBP-3, a sensitive marker of physical training and overtraining. *Br J Sports Med* 2005;39:604-10.

Fischer CP, Hiscock NJ, Penkowa M, ym. Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle. *J Physiol* 2004;558:633-45.

Fischer CP, Plomgaard P, Hansen AK, Pilegaard H, Saltin B ja Pedersen BK. Endurance training reduces the contraction-induced interleukin-6 mRNA expression in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E1189-94.

Frystyk J. Exercise and the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:58-66.

Glaser S, Friedrich N, Ewert R, ym. Association of circulating IGF-I and IGFBP-3 concentrations and exercise capacity in healthy volunteers: results of the Study of Health in Pomerania. *Growth Horm IGF Res* 2010;20:404-10.

Gleeson M, Bishop N, Oliveira M ja Tauler P. Influence of training load on upper respiratory tract infection incidence and antigen-stimulated cytokine production. *Scand J Med Sci Sports* 2013;23:451-7.

Gleeson M, Bishop N, Oliveira M, McCauley T ja Tauler P. Sex differences in immune variables and respiratory infection incidence in an athletic population. *Exerc Immunol Rev* 2011;17:122-35.

Hardin BJ, Campbell KS, Smith JD, ym. TNF-alpha acts via TNFR1 and muscle-derived oxidants to depress myofibrillar force in murine skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985) 2008;104:694-9.

Hynynen E, Uusitalo A, Konttinen N ja Rusko H. Heart rate variability during night sleep and after awakening in overtrained athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:313-7.

Ishigaki T, Koyama K, Tsujita J, Tanaka N, Hori S ja Oku Y. Plasma leptin levels of elite endurance runners after heavy endurance training. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2005;24:573-8.

Jurimae J, Maestu J, Jurimae T, Mangus B ja von Duvillard SP. Peripheral signals of energy homeostasis as possible markers of training stress in athletes: a review. *Metabolism* 2011;60:335-50.

Jurimae J, Maestu J ja Jurimae T. Leptin as a marker of training stress in highly trained male rowers?. *Eur J Appl Physiol* 2003;90:533-8.

Jurimae J, Maestu J ja Jurimae T. Leptin as a marker of training stress in highly trained male rowers?. *Eur J Appl Physiol* 2003;90:533-8.

Karagounis LG, Yaspelkis BB,3rd, Reeder DW, Lancaster GI, Hawley JA ja Coffey VG. Contraction-induced changes in TNFalpha and Akt-mediated signalling are associated with increased myofibrillar protein in rat skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol* 2010;109:839-48.

Keller C, Keller P, Giralt M, Hidalgo J ja Pedersen BK. Exercise normalises overexpression of TNF-alpha in knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;321:179-82.

Keller C, Steensberg A, Pilegaard H, ym. Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content. *FASEB J* 2001;15:2748-50.

Keller P, Keller C, Steensberg A, Robinson LE ja Pedersen BK. Leptin gene expression and systemic levels in healthy men: effect of exercise, carbohydrate, interleukin-6, and epinephrine. *J Appl Physiol* 2005;98:1805-12.

Kelly M, Keller C, Avilucea PR, ym. AMPK activity is diminished in tissues of IL-6 knockout mice: the effect of exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;320:449-54.

Koistinen H, Koistinen R, Selenius L, Ylikorkala Q ja Seppala M. Effect of marathon run on serum IGF-I and IGF-binding protein 1 and 3 levels. *J Appl Physiol* 1996;80:760-4.

Lira FS, Koyama CH, Yamashita AS, ym. Chronic exercise decreases cytokine production in healthy rat skeletal muscle. *Cell Biochem Funct* 2009;27:458-61.

Llorens-Martin M, Torres-Aleman I ja Trejo JL. Exercise modulates insulin-like growth factor 1-dependent and -independent effects on adult hippocampal neurogenesis and behaviour. *Mol Cell Neurosci* 2010;44:109-17.

Maestu J, Jurimae J, Purge P, Ramson R ja Jurimae T. Performance improvement is associated with higher postexercise responses in interleukin-6 and tumor necrosis factor concentrations. *J Sports Med Phys Fitness* 2010;50:524-9.

Main LC, Dawson B, Heel K, Grove JR, Landers GJ ja Goodman C. Relationship between inflammatory cytokines and self-report measures of training overload. *Res Sports Med* 2010;18:127-39.

Main LC, Dawson B, Grove JR, Landers GJ ja Goodman C. Impact of training on changes in perceived stress and cytokine production. *Res Sports Med* 2009;17:121-32.

Meeusen R, Duclos M, Foster C, ym. Prevention, diagnosis, and treatment of the overtraining syndrome: joint consensus statement of the European College of Sport Science and the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc* 2013;45:186-205.

Moldoveanu AI, Shephard RJ ja Shek PN. Exercise elevates plasma levels but not gene expression of IL-1beta, IL-6, and TNF-alpha in blood mononuclear cells. *J Appl Physiol* 2000;89:1499-504.

Myers MG, Cowley MA ja Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol* 2008;70:537-56.

Nemet D, Connolly PH, Pontello-Pescatello AM, ym. Negative energy balance plays a major role in the IGF-I response to exercise training. *J Appl Physiol* 2004;96:276-82.

Nieman DC, Luo B, Dreau D, ym. Immune and inflammation responses to a 3-day period of intensified running versus cycling. *Brain Behav Immun* 2013.

Nieman DC, Henson DA, Davis JM, ym. Blood leukocyte mRNA expression for IL-10, IL-1Ra, and IL-8, but not IL-6, increases after exercise. *J Interferon Cytokine Res* 2006;26:668-74.

Nindl BC ja Pierce JR. Insulin-like growth factor I as a biomarker of health, fitness, and training status. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:39-49.

Peake JM, Suzuki K, Hordern M, Wilson G, Nosaka K ja Coombes JS. Plasma cytokine changes in relation to exercise intensity and muscle damage. *Eur J Appl Physiol* 2005;95:514-21.

Pedersen BK. Muscular interleukin-6 and its role as an energy sensor. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44:392-6.

Piers AT, Lavin T, Radley-Crabb HG, Bakker AJ, Grounds MD ja Pinniger GJ. Blockade of TNF in vivo using cV1q antibody reduces contractile dysfunction of skeletal muscle in response to eccentric exercise in dystrophic mdx and normal mice. *Neuromuscul Disord* 2011;21:132-41.

Powers SK, Talbert EE ja Adhihetty PJ. Reactive oxygen and nitrogen species as intracellular signals in skeletal muscle. *J Physiol* 2011;589:2129-38.

Ramson R, Jurimae J, Jurimae T ja Maestu J. The effect of 4-week training period on plasma neuropeptide Y, leptin and ghrelin responses in male rowers. *Eur J Appl Physiol* 2012;112:1873-80.

Ramson R, Jurimae J, Jurimae T ja Maestu J. The influence of increased training volume on cytokines and ghrelin concentration in college level male rowers. *Eur J Appl Physiol* 2008;104:839-46.

Reihmane D, Hansen AV, Gram M, ym. Immobilization increases interleukin-6, but not tumour necrosis factor-alpha, release from the leg during exercise in humans. *Exp Physiol* 2013;98:778-83.

Robson P. Elucidating the unexplained underperformance syndrome in endurance athletes : the interleukin-6 hypothesis. *Sports Med* 2003;33:771-81.

Robson-Ansley PJ, Blannin A ja Gleeson M. Elevated plasma interleukin-6 levels in trained male triathletes following an acute period of intense interval training. *Eur J Appl Physiol* 2007;99:353-60.

Rohleder N, Aringer M ja Boentert M. Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1261:88-96.

Roose J, de Vries WR, Schmikli SL, Backx FJ ja van Doornen LJ. Evaluation and opportunities in overtraining approaches. *Res Q Exerc Sport* 2009;80:756-64.

Rosa Neto JC, Lira FS, Oyama LM, ym. Exhaustive exercise causes an anti-inflammatory effect in skeletal muscle and a pro-inflammatory effect in adipose tissue in rats. *Eur J Appl Physiol* 2009;106:697-704.

Smith LL. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress?. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:317-31.

Sorichter S, Martin M, Julius P, ym. Effects of unaccustomed and accustomed exercise on the immune response in runners. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:1739-45.

Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M ja Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *FASEB J* 2003;17:884-6.

Starkie RL, Rolland J, Angus DJ, Anderson MJ ja Febbraio MA. Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF-alpha levels after prolonged running. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280:C769-74.

Tanskanen M, Atalay M ja Uusitalo A. Altered oxidative stress in overtrained athletes. *J Sports Sci* 2010;28:309-17.

Uusitalo AL, Vanninen E, Valkonen-Korhonen M ja Kuikka JT. Brain serotonin reuptake did not change during one year in overtrained athletes. *Int J Sports Med* 2006;27:702-8.

Uusitalo AL. Overtraining: making a difficult diagnosis and implementing targeted treatment. *Phys Sportsmed* 2001;29:35-50.

Vaure C ja Liu Y. A comparative review of toll-like receptor 4 expression and functionality in different animal species. *Front Immunol* 2014;5:316.

Vislocky LM, Gaine PC, Pikosky MA, Martin WF ja Rodriguez NR. Gender impacts the post-exercise substrate and endocrine response in trained runners. *J Int Soc Sports Nutr* 2008;5:7.

Yasari S, Wang D, Prud'homme D, Jankowski M, Gutkowska J ja Lavoie JM. Exercise training decreases plasma leptin levels and the expression of hepatic leptin receptor-a, -b, and, -e in rats. *Mol Cell Biochem* 2009;324:13-20.

Zaldivar F, Wang-Rodriguez J, Nemet D, ym. Constitutive pro- and anti-inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes. *J Appl Physiol* 2006;100:1124-33.

Zembron-Lacny A, Naczki M, Gajewski M, ym. Changes of muscle-derived cytokines in relation to thiol redox status and reactive oxygen and nitrogen species. *Physiol Res* 2010;59:945-51.