

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ STRESS ΣΤΟΥΣ ΑΘΛΗΤΕΣ

Γ. ΜΑΣΤΟΡΑΚΟΣ  
Μ.Γ. ΠΑΥΛΑΤΟΥ  
Ν. ΣΑΛΑΚΟΣ

Η άσκηση είναι ένα είδος σωματικού stress, που διαταράσσει την ομοιόσταση του οργανισμού. Με στόχο την επαναφορά αυτής, ο οργανισμός απαντά με ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος και του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού (ΥΥΕ) άξονα.

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα άνοδο των επιπέδων της κορτιζόλης και των κατεχολαμινών στο πλάσμα. Η χρόνια εξάσκηση σχετίζεται με χρόνια υπερκορτιζολαιμία στην ηρεμία. Παράλληλα, κατά την άσκηση ενεργοποιούνται και οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες, κυρίως η IL-6. Εξάλλου το stress της άσκησης μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή του υποθαλαμο-υποφυσιο-γοναδικού (ΥΥΓ) άξονα.

Η μείωση της λεπτίνης, ορμόνης που παράγεται από τα λιποκύτταρα, δίνει στα υποθαλαμικά κέντρα το σήμα για την καταστολή αυτή.

Εκτός από τα οφέλη που προσφέρει η άσκηση, παρατηρούνται με αυξανόμενη συχνότητα και οι αρνητικές επιδράσεις αυτής, οι οποίες περιγράφονται από τον όρο «αθλητική αναπαραγωγική δυσλειτουργία σχετιζόμενη με την άσκηση», που περιλαμβάνει τα εξής: αμηνόρροια, στειρότητα, διαταραχές διατροφής, οστεοπόρωση, στεφανιαία νόσο και σύνδρομο ευθυροειδικού ασθενούς. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεση των παραπάνω διαταραχών αναλύονται παρακάτω.

### ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ STRESS

Ο όρος stress περιγράφει την κατάσταση στην οποία υπεισέρχεται ο οργανισμός όταν εξωτερικά ή εσωτερικά ερεθίσματα -ερεθίσματα stress- απειλούν να μεταβάλλουν την δυναμική κατάσταση ισορροπίας στην οποία βρίσκεται φυσιολογικά, δηλαδή την ομοιόστασή του. Φυσιολογικά και μέχρι ένα ορισμένο σημείο τα ερεθίσματα stress προκαλούν απαντήσεις προσαρμογής ειδικές για κάθε ερέθισμα.

Μόλις όμως ένας συγκεκριμένος ουδός ξεπεραστεί, τότε λαμβάνει χώρα μία συστηματική αντίδραση, η οποία εκτελείται από το «σύστημα του stress» στον εγκέφαλο σε συνεργασία με τα περιφερικά του συστατικά: τον ΥΥΕ άξονα και το απαγωγό συμπαθητικό νευρικό σύστημα<sup>1</sup>.

Οι κεντρικοί συντελεστές του συστήματος αυτού είναι η εκλυτική ορμόνη της φλοιοτρόπου ορμόνης (CRH) και η αντιδιουρητική ορμόνη [αργινίνη-βαζοπρεσίνη (AVP), οι νευρώνες των οποίων βρίσκονται στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου (PVN)], το σύστημα του υπομέλανα τόπου/νορεπινεφρίνης (LC/NE) και το κεντρικό αυτόνομο συμπαθητικό νευρικό σύστημα στο εγκεφαλικό στέλεχος. Νευρώνες της CRH υπάρχουν και σε εξωυποθαλαμικές περιοχές.

## **Ο υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακός άξονας και το συμπαθητικό σύστημα**

Οι βασικοί ρυθμιστές του ΥΥΕ άξονα είναι η CRH και η AVP. Το πρώτο επίπεδο του άξονα αποτελεί η CRH. Η CRH είναι ο κύριος φυσιολογικός διεγέρτης της φλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH) και συντίθεται στους μικροκυτταρικούς και στους μεγαλοκυτταρικούς νευρώνες του παρακοιλιακού υποθαλαμικού πυρήνα (PVN). Στη συνέχεια, μαζί με τον άλλο διεγέρτη της έκκρισης της ACTH, την AVP, εκκρίνεται στην πυλαία κυκλοφορία και στην οπίσθια υπόφυση αντίστοιχα. Οι νευρώνες της CRH και της AVP καταλήγουν και σε διάφορες άλλες περιοχές εκτός της πυλαίας κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένων των νευρώνων του τοξοειδούς πυρήνα που περιέχουν προοπιομελανοκορτινή (POMC). Νευράξονες των νευρώνων της CRH καταλήγουν επίσης και στο σύστημα υπομέλανα τόπου/νορεπινεφρίνης (LC/NE) - συμπαθητικού συστήματος, που εδράζεται στο εγκεφαλικό στέλεχος. Από την άλλη μεριά, νευρικές απολήξεις, κυρίως νοραδρενεργικές, προερχόμενες από το παραπάνω σύστημα, προβάλλονται στον παρακοιλιακό (PVN) πυρήνα. Υπάρχουν συνεπώς αμοιβαίες διεγερτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των νευρώνων που συνθέτουν CRH και αυτών που εμπεριέχονται στο σύστημα LC/NE - συμπαθητικού. Επιπλέον, υπάρχει παράλληλη ρύθμιση των δύο κεντρικών συστατικών του συστήματος του stress, διαμέσου διεγερτικών και ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών και νευρορυθμιστών<sup>2-5</sup>. Έτσι τα γλυκοκορτικοειδή διαμέσου του μηχανισμού αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης ασκούν ανασταλτική δράση τόσο στον ΥΥΕ άξονα όσο και στο σύστημα LC/NE - συμπαθητικού.

Το δεύτερο επίπεδο του άξονα αποτελεί η πρόσθια υπόφυση, τα κορτικοτρόπα κύτταρα της οποίας, ύστερα από τη διέγερση της CRH και της AVP, συνθέτουν και απελευθερώνουν ACTH.

Το τρίτο, τέλος, επίπεδο του άξονα αποτελεί ο επινεφριδιακός φλοιός. Η σύνδεση της ACTH με τους -υψηλής ως προς αυτήν- χημικής συγγένειας μεμβρανικούς υποδοχείς των επινεφριδιακών κυττάρων οδηγεί στη βιοσύνθεση της κορτιζόλης.

## **ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ-ΥΠΟΦΥΣΙΟ-ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΟΣ ΑΞΟΝΑΣ**

Η άσκηση αποτελεί μια κατάσταση εκτροπής πολλών συστημάτων του οργανισμού -και κυρίως του καρδιοαναπνευστικού- στην οποία πρέπει να προσαρμοστούν. Πράγματι, σε απάντηση στην άσκηση ο οργανισμός ενεργοποιεί τα δύο κυρίαρχα συστήματα του stress.

Οι βασικές απογευματινές τιμές της ACTH και της κορτιζόλης βρέθηκαν αυξημένες σε έντονα αθλούμενους δρομείς σε σχέση με μη και μέτρια αθλούμενους

εθελοντές<sup>6</sup>. Η άσκηση προκάλεσε παρόμοια αύξηση των συγκεντρώσεων της ACTH και της κορτιζόλης και στις τρεις ομάδες των εθελοντών και μάλιστα ανάλογη με την έντασή της κάθε φορά. Οι απαντήσεις αυτές, όταν υπολογίστηκαν σε σχέση με το απόλυτο φορτίο, βρέθηκαν αρκετά ηπιότερες στους έντονα αθλούμενους αθλητές. Μειωμένες ήταν επίσης οι απαντήσεις των ACTH και κορτιζόλης ύστερα από ενδοφλέβια χορήγηση μίας δόσης CRH προβάτου (οCRH) στους έντονα αθλούμενους εθελοντές. Προφανώς οι έντονα προπονημένοι αθλητές σε φυσιολογικές συνθήκες βρίσκονται σε ήπιο υπερκορτιζολισμό και έτσι, κατά τη διάρκεια της άσκησης, ο ΥΥΕ άξονάς τους «είναι ήδη προπονημένος» και απαντά με ηπιότερο τρόπο. Η καθημερινή επίπονη άσκηση φαίνεται πως οδηγεί σε χρόνια υπερέκκριση της ACTH, καθώς και σε χρόνια επινεφριδιακή υπερλειτουργία, ένα φαινόμενο που επίσης έχει παρατηρηθεί σε πειραματόζωα. Ήπια χρόνια υπερκορτιζολαιμία και αμβλυμένες απαντήσεις της κορτιζόλης και της ACTH στη δοκιμασία διέγερσης με οCRH παρατηρούνται επίσης και σε ασθενείς με νευρογενή ανορεξία ή κατάθλιψη. Συνεπώς, η έντονη και χρόνια άσκηση μπορεί να θεωρηθεί μία χρόνια κατάσταση stress.

## **Άσκηση, ΥΥΕ άξονας και κυτοκίνες**

### **1. Ο ΥΥΕ άξονας και ο ρόλος των φλεγμονωδών κυτοκινών**

Το σύστημα του stress ενεργοποιείται ως απάντηση σε διάφορα σήματα<sup>7</sup>. Σε αυτά περιλαμβάνονται και οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες TNF $\alpha$ , IL-1 και IL-6 που προάγουν τη φλεγμονή. Οι τρεις φλεγμονώδεις κυτοκίνες διεγείρουν την έκκριση της υποθαλαμικής CRH ή και της AVP, οδηγώντας έμμεσα, διαμέσου της έκκρισης των γλυκοκορτικοειδών, στον περιορισμό της φλεγμονής στην περιφέρεια<sup>8</sup>. Σε υψηλές δόσεις ή σε μεγαλύτερη διάρκεια χρόνου μπορούν να διεγείρουν άμεσα και την έκκριση της επινεφριδιακής κορτιζόλης. Επιπλέον, η IL-6 αυξάνεται στη συστηματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια του stress ανεξαρτήτως της ύπαρξης φλεγμονής, προφανώς διεγερόμενη από τις κατεχολαμίνες διαμέσου των  $\beta_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων.

Όπως έχουμε δείξει, η χορήγηση IL-6 στους ανθρώπους αυξάνει τη συγκέντρωση της ACTH και της κορτιζόλης στο πλάσμα σε επίπεδα πολύ υψηλότερα από αυτά που επιτυγχάνονται με τη μέγιστη δόση διέγερσης με CRH<sup>9</sup>.

Εκτός όμως από τη συστηματικά χορηγούμενη και η ενδογενής IL-6 μπορεί να διεγείρει τον ΥΥΕ άξονα, όπως συμβαίνει σε ασθενείς με πρόσφατα διεγνωσμένη ρευματοειδή αρθρίτιδα<sup>10</sup>.

Οι κατεχολαμίνες, το άλλο τελικό προϊόν του συστήματος του stress, διαδραματίζουν μείζονα ρόλο στον έλεγχο της φλεγμονής, καθώς διεγείρουν την έκκριση της IL-6, η οποία με τη σειρά της αναστέλλει την έκκριση των δύο άλλων κυτοκινών, διεγείρει την έκκριση των γλυκοκορτικοειδών (που αναστέλλουν τη φλεγμονή) και προάγει την παραγωγή των πρωτεϊνών της οξειάς φάσης<sup>11</sup>.

## **2. Άσκηση, φλεγμονώδεις κυτοκίνες και ορμόνες σχετιζόμενες με το stress**

Το 1996 διερευνήθηκε κατά πόσο η άσκηση υψηλής έντασης μπορεί να προκαλέσει έκκριση IL-6 σε ανθρώπους και σε ποιο βαθμό αυτό σχετίζεται με την έκκριση των κατεχολαμινών<sup>12</sup>. Διαπιστώθηκε ότι η άσκηση υψηλής έντασης οδηγεί σε έκκριση αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης με υψηλότερη τιμή 15 λεπτά μετά την έναρξη της άσκησης. Η συγκέντρωση της IL-6 στο πλάσμα κορυφώθηκε δύο φορές (15 και 45 λεπτά) μετά την έναρξη της άσκησης. Θετική συσχέτιση διαπιστώθηκε μεταξύ των κορυφώσεων της αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης και της IL-6 στα 15 λεπτά. Είναι πιθανό ότι η άσκηση υψηλής έντασης διεγείρει την έκκριση της IL-6 μέσω των κατεχολαμινών.

Σε πρόσφατη μελέτη μας χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου υγιή άτομα που υποβλήθηκαν σε μέγιστης έντασης καρδιοπνευμονική άσκηση πάνω σε κυλιόμενο τάπητα<sup>13</sup>. Τόσο κατά τη διάρκεια της άσκησης όσο και μετά το πέρας αυτής, η IL-6 αυξήθηκε παράλληλα με την αύξηση της κορτιζόλης το διάστημα αυτό στους υγιείς εθελοντές. Φαίνεται ότι η άσκηση διεγείρει την έκκριση κορτιζόλης μέσω της IL-6.

Εκτός από τη διέγερση του ΥΥΕ άξονα, η IL-6 διεγείρει την έκκριση δύο ακόμη ορμονών: της αυξητικής ορμόνης (GH) και της προλακτίνης (PRL), οι οποίες στη διαδικασία της εξέλιξης σχετίζονται επίσης με την απάντηση στο stress. Η συγκέντρωση της προλακτίνης αυξάνεται ανάλογα με την ένταση της άσκησης, ενώ η αυξητική ορμόνη αυξάνεται σημαντικά όταν η ένταση της άσκησης είναι ακόμη χαμηλή<sup>14</sup>. Η άσκηση επάγει με διαφορετικό τρόπο μεταβολές στις συγκεντρώσεις των διαφόρων ορμονών. Η απάντηση των δύο ορμονών ως προς το απόλυτο φορτίο είναι αντιστρόφως ανάλογη του βαθμού της προπόνησης. Δηλαδή στο απόλυτο φορτίο, όπου οι απαντήσεις των δύο ορμονών είναι ήδη μέγιστες στους μη προπονημένους εθελοντές, δεν επιτυγχάνεται απάντηση στους έντονα προπονημένους εθελοντές.

Για να διερευνηθεί κατά πόσο η IL-6 είναι ένας από τους πιθανούς μεσολαβητές της έκκρισης των GH και PRL, χορηγήθηκαν διάφορες δόσεις ανασυνδυασμένης ανθρώπινης IL-6 σε υγιείς εθελοντές και τα επίπεδα

των υποφυσιακών ορμονών μετρήθηκαν στο πλάσμα<sup>15</sup>. Από τη μέτρηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των ορμονών της πρόσθιας υπόφυσης διαπιστώθηκε πως η IL-6 συσχετίζεται με δραματική οξεία αύξηση της έκκρισης της GH και της PRL. Η δόση μάλιστα είναι πολύ μικρότερη από αυτή που χρειάζεται για να προκαλέσει διέγερση του ΥΥΕ άξονα. Η άμεση επίδραση της IL-6 στην GH και την PRL συντελείται πιθανόν μέσω του υποθαλάμου.

## **ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ-ΥΠΟΦΥΣΙΟΓΟΝΑΔΙΚΟΣ (ΥΥΓ) ΑΞΟΝΑΣ**

Ο άξονας της αναπαραγωγής (ΥΥΓ) αναστέλλεται σε όλα τα επίπεδα από τα περισσότερα συστατικά του ΥΥΕ άξονα<sup>5</sup>. Είτε απευθείας είτε διαμέσου του POMC νευρώνα που παράγει και ελευθερώνει β-ενδορφίνη, η CRH καταστέλλει την παραγωγή και έκκριση της ορμόνης απελευθέρωσης της γοναδοτροπίνης (GnRH) από τους αντίστοιχους νευρώνες στον τοξοειδή και τον προοπτικό πυρήνα. Τα γλυκοκορτικοειδή ασκούν ανασταλτική δράση στο επίπεδο του GnRH νευρώνα, των γοναδοτρόπων κυττάρων της υπόφυσης, αναστέλλοντας κυρίως την έκκριση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), όπως επίσης και στο επίπεδο των γονάδων, ενώ καθιστούν τους ιστούς-στόχους των στεροειδών του φύλου ανθεκτικούς στη δράση αυτών των ορμονών. Η CRH είναι επίσης ένας εν δυνάμει αρνητικός ρυθμιστής των δράσεων της LH επί των διάμεσων κυττάρων του όρχεως (κύτταρα Leydig). Αυτό το ανασταλτικό κύκλωμα χρησιμεύει για να μειώνει το ερέθισμα της LH προς παραγωγή ανδρογόνων<sup>16</sup>.

Κατά τη διάρκεια του φλεγμονώδους stress, οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες καταστέλλουν επίσης την αναπαραγωγική λειτουργία σε διάφορα επίπεδα. Η δράση τους αυτή διενεργείται είτε άμεσα είτε έμμεσα, μέσω ενεργοποίησης του ΥΥΕ άξονα<sup>17</sup>. Έντονα ασκούμενοι δρομείς και των δύο φύλων, χορεύτριες μπαλέτου, καθώς και άτομα που πάσχουν από νευρογενή ανορεξία ή καχεξία, αποτελούν χαρακτηριστικά παραδείγματα αυτής της χρόνιας καταστολής της γοναδικής λειτουργίας. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν επίσης αθλητές που προπονούνται έντονα. Τα παραπάνω άτομα επιδεικνύουν μια ήπια υπερκορτιζολαιμία στην ηρεμία και βιοχημική εικόνα υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού. Η επίπονη γυμναστική στις γυναίκες μπορεί να προκαλέσει αραιομηνόρροια ή αμηνόρροια και μπορεί να επηρεάσει την ηλικία της εμμηναρχής, όταν έχει αρχίσει πριν την έναρξη της εμμηνου ρύσεως<sup>18</sup>. Πράγματι, σε πρόσφατη μελέτη εξετάστηκαν νεαρές χορεύτριες μπαλέτου και πρώην χορεύτριες μπαλέτου οι οποίες συγκρίθηκαν με γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας, μη χορεύτριες, με φυσι-

ολογικό καταμήνιο κύκλο<sup>19</sup>. Τόσο στις χορεύτριες όσο και στις πρώην χορεύτριες διαπιστώθηκε παρατεταμένη προεφηβική περίοδος, λόγω της σημαντικής καθυστέρησης έναρξης της εμμήνου ρύσεως, καθώς και ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας στην οποία πραγματοποιήθηκε η εμμηναρχή και των χρόνων μπαλέτου πριν την εμμηναρχή, καθώς και της ηλικίας έναρξης του χορού, αλλά και των συνολικών χρόνων μπαλέτου. Στις χορεύτριες και πρώην χορεύτριες το σωματικό βάρος, ο δείκτης μάζας σώματος, η συνολική ημερήσια πρόσληψη θερμίδων και η οστική πυκνότητα ήταν σημαντικά χαμηλότερα. Τέλος, στις χορεύτριες βρέθηκαν χαμηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντων γοναδοτροπινών και αλλαγμένη δομή των ισομορφών τους, χαμηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντων οιστρογόνων, με μειωμένη δραστηριότητά τους στην περιφέρεια. Σύμφωνα με μελέτες, η άσκηση υψηλής έντασης οδηγεί το μεταβολισμό των οιστρογόνων προς σχηματισμό κατεχολοιστρογόνων<sup>20</sup>. Τα κατεχολοιστρογόνα σε αυξημένα επίπεδα πιθανόν να ανταγωνίζονται το ένζυμο απενεργοποίησης των κατεχολαμινών κατεχολ-ο-μεθυλ-τρανσφεράση (COMT). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερες συγκεντρώσεις νοραδρεναλίνης, που εμποδίζουν τη φυσιολογική ρυθμικότητα στην έκκριση των γοναδοτροπινών διατηρώντας ένα επίπεδο υποοιστρογοναιμίας<sup>21,22</sup>.

Ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας που μπορεί να μεσολαβεί είναι η σύσταση του σώματος. Κατά τη διάρκεια της εφηβείας και καθώς οι ορμόνες του φύλου αυξάνονται, λαμβάνουν χώρα αλλαγές στην αναλογία μεταξύ μυϊκής, λιπώδους και σκελετικής μάζας. Για τα κορίτσια η αύξηση του λίπους του σώματος ξεκινά στα 7 έτη και συνεχίζεται μέχρι τα 16-18 χρόνια. Οι Frisch και συν. πρώτοι παρατήρησαν μία συσχέτιση μεταξύ αμηνόρροιας και μειωμένου λίπους σώματος ως αποτέλεσμα της γυμναστικής ή/και της περιορισμένης διαίτας. Οι ίδιοι αναφέρουν ότι για την έναρξη της εμμήνου ρύσεως είναι απαραίτητο 17% λίπους σώματος και 22% λίπους σώματος για τη διατήρηση φυσιολογικού κύκλου<sup>23,24</sup>. Είναι επίσης πιθανό πως η υπερβολική γυμναστική μεταβάλλει την αναλογία μυϊκής μάζας προς λίπος σώματος, οδηγώντας τελικά σε διαταραχές του κύκλου.

Στην καταστολή της γοναδικής λειτουργίας και στην εμφάνιση των διαταραχών του κύκλου φαίνεται πως συμμετέχει ένας ακόμη βασικός παράγοντας, που είναι το αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο. Αυτό εκφράζεται ως χρόνιο έλλειμμα ενέργειας, αποτέλεσμα της μειωμένης πρόσληψης τροφής σε σχέση με την καταναλισκόμενη ενέργεια. Πράγματι οι Loucks και συν. υπέθεσαν ότι η μειωμένη διαθεσιμότητα ενέργειας καταστέλλει κεντρικά τον ΥΥΓ άξονα<sup>25</sup>. Έδειξαν επίσης πως υπάρχει ένα κατώτερο όριο στην ενεργειακή διαθεσιμότητα (20-25 kcal/kg μυϊκής μάζας σώματος) κάτω από το οποίο οι γυναίκες

που ασκούνται εμφανίζουν διαταραχές στον καταμήνιο κύκλο<sup>26</sup>. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε επίσης από τους Williams και συν., ο οποίος διαπίστωσαν ότι θηλυκοί ενήλικοι πίθηκοι ανέπτυξαν αμηνόρροια μετά από μία περίοδο καθημερινής άσκησης συνεχώς αυξανόμενης έντασης, αλλά υπό σταθερή πρόσληψη τροφής<sup>27,28</sup>. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι η μακροχρόνια άσκηση σε επίπεδα όπου η ενέργεια που καταναλίσκεται ξεπερνά τον ουδό παραγωγής του γαλακτικού οξέος επηρεάζει τη γοναδική λειτουργία περισσότερο από ό,τι η μακροχρόνια άσκηση που πραγματοποιείται στα όρια ή κάτω από τον ουδό παραγωγής του γαλακτικού οξέος.

Ένας εναλλακτικός μηχανισμός που θα μπορούσε να ερμηνεύσει την καταστολή της γοναδικής λειτουργίας στην άσκηση είναι πιθανά η υπερανδρογοναιμία. Η υπόθεση αυτή διερευνήθηκε σε μία σχετική μελέτη, στην οποία μελετήθηκαν αθλήτριες που παρουσίαζαν αμηνόρροια ή ολιγομηνόρροια<sup>29</sup>. Στις γυναίκες αυτές υπήρχε μία υποομάδα στην οποία η ελεύθερη και ολική τεστοστερόνη, η ανδροστενδιόνη και ο λόγος LH/FSH στο πλάσμα ήταν υψηλότερα, ενώ η SHBG χαμηλότερη συγκριτικά με τις υπόλοιπες. Διαπιστώθηκε υψηλότερη μέγιστη κατανάλωση σε οξυγόνο και καλύτερη γενική επίδοση από τις άλλες αθλήτριες με αμηνόρροια ή ολιγομηνόρροια και φυσιολογικά επίπεδα ανδρογόνων. Ο υπερανδρογονισμός μπορεί να αποτελεί ένα διαφορετικό μηχανισμό πρόκλησης της ολιγομηνόρροιας ή αμηνόρροιας στις νεαρές αθλήτριες, που στην ουσία αποτελεί ένα πλεονέκτημα για τις αθλήτριες αυτές όσον αφορά στην αθλητική τους επίδοση.

## 1. Άσκηση, λιπώδης ιστός και ΥΥΓ άξονας

Η λεπτίνη αποτελεί το συνδετικό κρίκο μεταξύ λιπώδους ιστού, και αναπαραγωγικού συστήματος<sup>30</sup>. Η λεπτίνη είναι μία ορμόνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο της παχυσαρκίας, εκφράζεται στα λιποκύτταρα και συμμετέχει στη ρύθμιση της όρεξης<sup>31</sup>. Αυτό πιθανά επιτυγχάνεται μέσω ενός μηχανισμού παλίνδρομης ρύθμισης στον οποίο η λεπτίνη συμμετέχει ως προσαγωγό σήμα κορεσμού που επιδρά τόσο στην όρεξη όσο και στα εγκεφαλικά κέντρα του κορεσμού αυτής. Όπως έδειξαν οι Considine και συν., η λεπτίνη είναι αυξημένη στα παχύσαρκα άτομα και οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα παρουσιάζουν μία ισχυρή θετική συσχέτιση με το ποσοστό του λίπους στο σώμα<sup>30</sup>. Η σχέση μεταξύ λεπτίνης και εμμηναρχής είναι αντίστροφα ανάλογη. Πράγματι, οι Matkovic και συν., σε μία μελέτη με έφηβα κορίτσια πριν την έναρξη της εμμήνου ρύσεως διαπίστωσαν πως ένα κριτικό επίπεδο λεπτίνης, της τάξης των 12,2 ng/ml, χρειάζεται τόσο για την έναρξη και όσο και τη διατήρηση της περιοδικότητας του καταμήνιου κύκλου, ενώ οποιαδήποτε

αύξηση πέρα από αυτό, οδηγεί στη μείωση της ηλικίας εμμηναρχής<sup>32</sup>. Η συγκέντρωση αυτή της λεπτίνης των 12,2 ng/ml αντιστοιχεί σε BMI ίσο με 22,3, καθώς και σε μία ποσότητα λίπους ίση με 16 kg, ενώ ομοίως οποιαδήποτε αύξηση στο σωματικό λίπος μειώνει επίσης την ηλικία εμμηναρχής. Στην ίδια μελέτη η λεπτίνη φάνηκε να σχετίζεται θετικά με την οστική μάζα, επιδρώντας επί του περιοστικού φακέλου. Πιθανολογείται λοιπόν ότι η ανεπάρκεια λεπτίνης αποτελεί πρωταρχική αιτία καθυστερημένης εφηβείας και εμμηναρχής στα άτομα εκείνα που ζουν υπό συνθήκες απόλυτης ή σχετικής ένδειας τροφής και ενέργειας.

Η αμνόρροια που δεν οφείλεται σε οργανική βλάβη ή ωοθυλακική ανεπάρκεια ονομάζεται υποθαλαμική αμνόρροια και διακρίνεται σε 3 κατηγορίες: λειτουργική υποθαλαμική αμνόρροια οφειλόμενη στην άσκηση, λειτουργική υποθαλαμική αμνόρροια μη οφειλόμενη σε άσκηση (εδώ ανήκει και η ψυχογενής αμνόρροια) και νευρογενής ανορεξία<sup>33</sup>. Επειδή η κατάσταση αυτή συνοδεύεται από μειωμένο ενεργειακό ισοζύγιο, τα χαμηλά επίπεδα λεπτίνης που παρατηρούνται σε αθλήτριες με δευτεροπαθή αμνόρροια, μπορεί να είναι υπεύθυνα για την απάντηση προσαρμογής στην κατάσταση αυτή του ενεργειακού ελλείμματος. Οι Graham και συν. παρατήρησαν ότι στις αθλήτριες με αμνόρροια παράλληλα με την υπολεπτιναιμία παρατηρείται και υποϊνσουλιναιμία, αποτελώντας πιθανά ένα μηχανισμό με τον οποίον ο λιπώδης ιστός ανιχνεύει το ενεργειακό έλλειμμα και στη συνέχεια καταστέλλει την έκφραση του ob γονιδίου της λεπτίνης και την έκκρισή της<sup>34</sup>. Επιπρόσθετα, στις γυναίκες αυτές βρέθηκε μείωση των T3 και T4, που εκφράζει την προσπάθεια του οργανισμού να συντηρήσει το μεταβολισμό<sup>33</sup>.

Οι Μαντζώρος και συν. χορήγησαν σε γυναίκες με υποθαλαμική αμνόρροια οφειλόμενη σε έντονη γυμναστική ή πολύ χαμηλό σωματικό βάρος ανθρώπινη ανασυνδυασμένη λεπτίνη για 3 μήνες<sup>35</sup>. Τα βασικά επίπεδα της LH και η συχνότητα του ρυθμού έκκρισής της αυξήθηκαν μέσα σε δύο εβδομάδες, ενώ σε χρόνο 3 μηνών αυξήθηκε η μέγιστη διάμετρος των ωοθυλακίων, ο αριθμός των κυρίαρχων ωοθυλακίων, ο ωοθηκικός όγκος και τα επίπεδα της οιστραδιόλης. Τρεις από τις ασθενείς είχαν έναν ωοθυλακιορρηκτικό κύκλο, δύο άλλες είχαν προωοθυλακιορρηκτική ανάπτυξη ωοθυλακίου και αιμόρροια εξ αποσύρσεως κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αξίζει να σημειωθεί ότι η βελτίωση στην αναπαραγωγική λειτουργία δεν προέκυψε από την αλλαγή στο πρόγραμμα της άσκησης ή στην απόκτηση βάρους. Επιπλέον, η ανασυνδυασμένη λεπτίνη αύξησε επίσης σημαντικά τα επίπεδα της ελεύθερης τριωδοθυρονίνης (fT3), της ελεύθερης θυροξίνης (fT4), του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1) και της πρωτεΐνης

δέσμευσης του IGF-1 3 (IGF-BP3). Επιπλέον η λεπτίνη οδήγησε σε αύξηση της οστικής αλκαλικής φωσφατάσης και της οστεοκαλσίνης.

## **ΒΡΑΧΥΠΡΟΘΕΣΜΕΣ ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ**

Τα τελευταία 30 χρόνια έχει αυξηθεί σημαντικά ο αριθμός των γυναικών που γυμνάζονται. Η άσκηση προσφέρει πολλά οφέλη για την υγεία. Η έντονη και επίπονη όμως άσκηση μπορεί να κρύβει και πολλούς κινδύνους, ιδιαίτερα για το γυναικείο οργανισμό. Η «γυναικεία αθλητική τριάδα» ή «γυναικεία αναπαραγωγική δυσλειτουργία σχετιζόμενη με την άσκηση» (ERFRD) είναι όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει αυτούς ακριβώς τους κινδύνους και περιλαμβάνει τρεις κλινικές οντότητες: την αμνόρροια, την οστεοπόρωση και τις διαταραχές διατροφής, που παρατηρούνται σε αθλήτριες γυναίκες και κορίτσια<sup>36,37</sup>.

### **1. Βραχυπρόθεσμες συνέπειες**

Οι κλινικές εκδηλώσεις της γοναδικής δυσλειτουργίας, που εμφανίζονται στις γυναίκες και στα κορίτσια που αθλούνται έντονα, περιλαμβάνουν: καθυστερημένη εφηβεία και εμμηναρχή, ανεπάρκεια ωχρού σωματίου, αραιο-αμνόρροια και ανοωοθυλακιορρηξία.

Η «αθλητική αμνόρροια» είναι 4-20 φορές πιο συχνή από ό,τι η αμνόρροια που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό<sup>38</sup>. Με τον όρο αυτό ορίζουμε την παρουσία ενός καταμήνιου κύκλου το χρόνο ή και λιγότερο<sup>39</sup>. Άλλοι ορισμοί περιλαμβάνουν την απουσία εμμήνου ρύσεως (EP) για 6 μήνες ή την απουσία EP για διάστημα μεγαλύτερο από μία περίοδο που αντιστοιχεί σε 3 καθορισμένους προηγούμενους κύκλους<sup>40</sup>. Η γυναίκα με αθλητική αμνόρροια έχει επίπεδα οιστραδιόλης στο πλάσμα που κυμαίνονται σε αυτά της εμμηνόπαυσης. Έτσι δεν εκδηλώνει αιμόρροια εξ αποσύρσεως ως απάντηση στη θεραπεία με προγεστερόνη. Τα επίπεδα των γοναδοτροπινών είναι στα κατώτερα φυσιολογικά όρια, αντανακλώντας καταστολή του άξονα κεντρικά<sup>18</sup>. Το υποοιστρογονικό περιβάλλον μπορεί να προκαλέσει ατροφικές αλλαγές στο επιθήλιο του κόλπου, οδηγώντας σε ερεθισμό αυτού, κολπίτιδες και δυσπαρευνία μέσα σε μικρό σχετικά διάστημα<sup>41</sup>. Το εύρος των διαταραχών του κύκλου που σχετίζονται με την άσκηση είναι ανάλογο του βαθμού σοβαρότητας στην ανωμαλία έκκρισης της GnRH και του βαθμού της υποοιστρογοναιμίας. Η αμνόρροια μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής.

Η πρωτοπαθής αμνόρροια (απουσία καταμήνιου κύκλου από την ηλικία των 16 χρόνων) αναφέρεται στα κορίτσια που άρχισαν την έντονη γυμναστική πριν την

εφηβεία τους. Γενικά, τα κορίτσια αυτά δεν πάσχουν από χαμηλό ανάστημα ούτε από καθυστέρηση της αδρεναρχίας, όπως παρατηρείται στην ιδιοσυγκρασιακή καθυστέρηση της ήβης<sup>42</sup>. Από την άλλη μεριά, μελέτες στις παραμέτρους ανάπτυξης σε έφηβες αθλήτριες δείχνουν ότι τα κορίτσια αυτά είναι πιο κοντά στο ύψος, έχουν χαμηλότερο βάρος, καθώς και σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό λίπους σώματος από τις συνομήλικές τους μη αθλήτριες ή αθλήτριες σε λιγότερο επίπονα αθλήματα όπως είναι η κολύμβηση<sup>43</sup>. Σε μία άλλη μελέτη που πραγματοποίησαν οι Theintz και συν. σε έφηβες γυμνάστριες και κολυμβήτριες παρατήρησαν πως οι πρώτες είχαν σημαντικά χαμηλότερες ταχύτητες ανάπτυξης από τη σκελετική ηλικία των 11-13 χρόνων, δείχνοντας μία μέγιστη ταχύτητα για το ύψος της τάξης των 5,48±0,32 εκ./έτος<sup>44</sup>. Σε σύγκριση με αυτήν των 8,0±0,50 εκ./έτος για τις κολυμβήτριες. Με το πέρασμα του χρόνου τα SD αποτελέσματα για το ύψος μειώθηκαν σημαντικά στις γυμνάστριες χωρίς να υπάρξει αλλαγή στην αναλογία της χρονολογικής ηλικίας προς την ηλικία του οστού. Δηλαδή το προσδοκώμενο ύψος για τις γυμνάστριες μειώθηκε, όχι όμως και για τις κολυμβήτριες. Το πρόβλημα λοιπόν εντοπίζεται στο φορτίο της άσκησης. Αλλαγές στην ωρίμανση της ανάπτυξης και της εφηβείας δεν παρατηρούνται στις έφηβες που γυμνάζονται λιγότερο από 15 ώρες/εβδομάδα. Επιτάχυνση και επάνοδος της ανάπτυξης στο κατάλληλο επίπεδο έχει αναφερθεί σε γυμνάστριες που μείωσαν ή σταμάτησαν την άσκηση.

Η διάγνωση των ανωμαλιών του κύκλου που οφείλονται στην άσκηση τίθεται εξ αποκλεισμού. Ένα καλό ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, φυσική εξέταση, εργαστηριακή εξέταση των επιπέδων της TSH, FSH και προλακτίνης στο πλάσμα, αποκλεισμός εγκυμοσύνης, είναι οι πρώτες εξετάσεις που πρέπει να πραγματοποιηθούν. Περαιτέρω εξετάσεις περιλαμβάνουν υπολογιστική και κάποιες φορές μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, υπερηχογράφημα πυέλου και ακτινογραφίες άκρων χειρών για προσδιορισμό της οστικής ηλικίας<sup>45</sup>.

Η δευτεροπαθής αμηνόρροια αναφέρεται σε γυναίκες που πριν την εγκατάσταση της αμηνόρροιας είχαν ποικίλα βιοχημικά και σωματικά γεγονότα που προκάλεσαν αναστολή της φυσιολογικής περιοδικότητας της έκκρισης των LH και FSH. Οι αλλαγές αυτές είναι υποκλινικές και μόνο μετά τη χρόνια επανάληψή τους εκδηλώνονται με άρση του καταμήνιου κύκλου. Οι ασθενείς αυτές έχουν συνήθως χαμηλότερο από το «ιδανικό βάρος», χαμηλό ποσοστό λίπους σώματος, χαμηλό BMI και αθλούνται έντονα. Η διάγνωση τίθεται από τα χαμηλά επίπεδα γοναδοτροπινών (και κυρίως από τη χαμηλή LH), τα φυσιολογικά επίπεδα προλακτίνης, το αρνητικό τεστ για εγκυμοσύνη και από την απουσία σημείων αρρενοποίησης<sup>42</sup>.

Η αραιομηνόρροια (διάστημα μεταξύ των κύκλων 45 και 90 μέρες) ή ανωθυλακιορρηκτική αιμορραγία μπορεί να συμβαίνει όταν η έκκριση των γοναδοτροπινών είναι μειωμένη, αλλά όχι πλήρως απύσχα. Παθολογική ανάπτυξη των ωθυλακίων και μη κυκλική παραγωγή οιστρογόνων μπορεί επίσης να συμβαίνει<sup>46</sup>. Είναι άγνωστο αν αυτή η κατάσταση και εφόσον είναι μόνιμη αυξάνει τον κίνδυνο της υπερπλασίας του ενδομητρίου.

Η μείωση της ωχρινικής φάσης επίσης μπορεί να σχετίζεται με την έντονη άσκηση<sup>47</sup>. Και εδώ πιθανολογείται πως η αιτία είναι η παθολογική ή ανεπαρκής διέγερση των ωθυλακίων από τις γοναδοτροπίνες. Ωθυλακιορρηξία συμβαίνει, αλλά το ωχρό σωματίο που προκύπτει δεν έχει πλήρως αναπτυχθεί και παράγει ανεπαρκείς για τη σωστή ανάπτυξη του ενδομητρίου στην εκκριτική φάση ποσότητες προγεστερόνης. Τόσο η μείωση της ωχρινικής φάσης όσο και οι ανωθυλακιορρηκτικοί κύκλοι αποτελούν τις πιο γνωστές ανωμαλίες του κύκλου που σχετίζονται με την άσκηση. Εδώ, εκτός από άλλες εξετάσεις, χρήσιμες είναι η διαπίστωση της ωθυλακιορρηξίας ή η χρήση ενός βασικού διαγράμματος θερμοκρασίας για τον υπολογισμό της ωθυλακιορρηξίας. Χρήσιμη επίσης είναι η βιοψία ενδομητρίου για τον αποκλεισμό ανωμαλίας στην ωχρινική φάση, καθώς και η μέτρηση των επιπέδων των γοναδοτροπινών για τον αποκλεισμό της ωθητικής ανεπάρκειας.

## 2. Μακροχρόνιες επιπτώσεις

Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις της έντονης γυμναστικής είναι συνοπτικά: οστεοπενία/οστεοπόρωση, αυξημένος κίνδυνος στεφανιαίας νόσου και το σύνδρομο του ευθυροειδικού ασθενούς.

Η οστεοπόρωση μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Στην προεμμηνόπαυσιακή οστεοπόρωση η πλήρης επίτευξη της μέγιστης οστικής μάζας μπορεί να ανακοπεί, ενώ επιταχυνόμενη απώλεια οστού μπορεί να συμβεί σε νεαρούς ενήλικες. Ένας από τους υπεύθυνους παράγοντες μπορεί να είναι και η έντονη άσκηση<sup>48</sup>. Πράγματι η άσκηση οδηγεί σε υπερκορτιζολαιμία, υπογοναδισμό, αυξημένη παραγωγή κυτοκινών και εξάντληση των θρεπτικών στοιχείων, αλλά και σε ανεπαρκή πρόσληψη, για τις αυξημένες ανάγκες, ασβεστίου και βιταμίνης D<sup>49</sup>. Η εφηβεία είναι η περίοδος όπου συμβαίνει γρήγορη σκελετική ανάπτυξη. Περίπου η μισή από τη σκελετική μάζα του ενήλικα επιτυγχάνεται στην εφηβεία. Το στάδιο αυτό είναι επίσης ένα παράθυρο στην ανάπτυξη, κατά το οποίο δίνεται η ευκαιρία να μεταβληθεί η μέγιστη οστική μάζα και να μειωθούν έτσι ή να αυξηθούν οι κίνδυνοι για οστεοπόρωση αργότερα στην ενήλικη ζωή. Ενδοκρινικοί παράγοντες όπως ο IGF-1 που ρυθμίζουν τη σκελετική ανάπτυξη, καθώς και οι γοναδοτροπίνες που

διεγείρουν την ωρίμανση των επιφύσεων, είναι μειωμένοι στους αθλητές<sup>50</sup>. Τα αυξημένα επίπεδα της κορτιζόλης αναστέλλουν την οστεοβλαστική δραστηριότητα<sup>51,52</sup>. Από την άλλη μεριά, η IL-6, που αυξάνεται με την άσκηση, διεγείρει την οστεοκλαστική δραστηριότητα, επιδρώντας έτσι στον οστικό μετασχηματισμό και τη σκελετική ομοιόσταση<sup>52</sup>. Τέλος, η μείωση της λεπτίνης που παρατηρείται στην άσκηση μπορεί να έχει σημασία καθώς η λεπτίνη οδηγεί σε περισοτική οστική εναπόθεση και αύξηση του όγκου του οστού, με συνοδό αλλαγή στη μέγιστη οστική μάζα<sup>32</sup>. Το μέγεθος του οστού φαίνεται τελικά να καθορίζει τον κίνδυνο κατάγματος. Οι αθλητές επίσης, και κυρίως οι γυναίκες που παρουσιάζουν καθυστέρηση της εμμηναρχής ή και ανωμαλίες του κύκλου και χαμηλό σωματικό σωματικό βάρος, έχουν αυξημένο κίνδυνο χαμηλής οστικής μεταλλικής πυκνότητας, οστεοπόρωσης και αυτόματων καταγμάτων. Κλινικά η οστεοπενία αυτή των αθλητών εμφανίζεται με μία μείωση του συμπαγούς οστού των σπονδύλων, καθώς και μία αύξηση των καταγμάτων stress. Η διαγνωστική προσπέλαση των ασθενών αυτών πρέπει να περιλαμβάνει μέτρηση των επιπέδων της οιστραδιόλης ή δοκιμασία προγεστερόνης. Όταν τα επίπεδα της E2 είναι μικρότερα από 60 pg/ml (κατώτερο όριο για τη διατήρηση της οστικής μάζας στην ώριμη γυναίκα) ή όταν η δοκιμασία της προγεστερόνης είναι αρνητική, η οστική πυκνότητα θα δώσει το μέγεθος της οστεοπενίας.

Οι λειτουργικές ανωμαλίες, που κυμαίνονται από μείωση της ωχρινικής φάσης και της παραγωγής προγεστερόνης έως την εμφάνιση της αμηνόρροιας, που παρατηρούνται στους αθλητές επιταχύνουν την ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου<sup>53</sup>. Η υπερκορτιζολαιμία της άσκησης μπορεί να προκαλέσει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία η οποία χειροτερεύει την αθηροσκλήρωση, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο της στεφανιαίας νόσου. Η παρατεταμένη υποοιστρογοναιμία επηρεάζει αρνητικά το λιπιδαιμικό προφίλ. Πράγματι, οι Friday και συν. βρήκαν αυξημένα επίπεδα LDL και HDL χωρίς εμφανή διαφορά στο λόγο LDL/HDL σε αθλήτριες με αμηνόρροια σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Φαίνεται λοιπόν πως η υποοιστρογοναιμία αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο αυξάνοντας τα επίπεδα της LDL<sup>54</sup>. Επιπλέον τα οιστρογόνα έχουν και αντιοξειδωτικές δράσεις και δρουν θετικά τόσο στα κύτταρα του ενδοθηλίου (ECs) όσο και στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων (VSMCs) μέσω των υποδοχέων τους στα κύτταρα αυτά. Οι Sudon και συν. έδειξαν ότι θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα οδηγεί σε αναστολή της απόπτωσης των EC, που παρατηρείται στις αθηρωματικές βλάβες<sup>55</sup>. Επιπλέον οι Nakamura και συν. έδειξαν πως τα οιστρογόνα πιθανόν να έχουν σημαντικές αντιαθηρωγόνους ιδιότητες, καταστέλλοντας την αναπαραγωγική κυτταρική δραστηριότητα των τροποποιημένων VSMCs<sup>56</sup>.

Τέλος, φαίνεται πως παίζουν κρίσιμο ρόλο στην ομοίωση των αιμοπεταλίων αυξάνοντας τη δραστηριότητα της συνθετάσης του νιτρικού οξέος (NOS)<sup>57</sup>.

Τέλος η άσκηση μπορεί να προκαλέσει το σύνδρομο του ευθυροειδικού αρρώστου (ESS). Το ESS είναι μία κατάσταση stress<sup>58</sup>. Χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση του ΥΥΕ άξονα που οδηγεί σε καταστολή της έκκρισης της TSH, του σχηματισμού της T3 από την T4 στην περιφέρεια, ενώ προάγει την παραγωγή της ανάστροφης T3 (rT3). Στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου ενοχοποιούνται ακόμη οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-6 και ο TNFα<sup>59</sup>. Η άσκηση είναι μία κατάσταση stress, με αυξημένη παραγωγή κορτιζόλης και IL-6. Είναι λοιπόν πιθανό η άσκηση να επάγει το ESS. Επίσης, το αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο που παρατηρείται στην άσκηση μπορεί να προκαλέσει ESS. Όντως, η χαμηλή ενεργειακή διαθεσιμότητα σε αθλήτριες για 4 ημέρες μείωσε την T3 και αύξησε την rT3<sup>60,61</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η άσκηση διεγείρει το σύστημα του stress, προκαλώντας αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης και των κατεχολαμινών στο πλάσμα. Ωστόσο, οι έντονα προπονημένοι αθλητές παρουσιάζουν μια ήπια χρόνια υπερκορτιζολαιμία. Η άσκηση επιπλέον διεγείρει την παραγωγή και έκκριση της IL-6 πιθανόν μέσω των κατεχολαμινών, ενώ μειώνει τα επίπεδα της λεπτίνης στο πλάσμα. Τα παραπάνω οδηγούν σε καταστολή του άξονα της αναπαραγωγής, με άμεσες συνέπειες διαταραχές του κύκλου που περιλαμβάνουν αραιο-αμηνόρροια, ανωοθυλακιορρηξία, ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσης ή καθυστερημένη εφηβεία και εμμηναρχή. Βραχυπρόθεσμα ή/και μακροπρόθεσμα μπορεί να οδηγήσουν σε οστεοπόρωση, αύξηση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο και εμφάνιση ευθυροειδικού συνδρόμου. Καθώς όλο και μεγαλύτερος αριθμός γυναικών αθλούνται στις μέρες μας, καθίσταται αναγκαία η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία, αλλά και η πρόληψη των διαταραχών αυτών.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chrousos GP. Regulation and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21:833-858.
2. Mastorakos G, Ilias I. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Ann NY Acad Sci* 2003; 997:1-14.
3. Tsigos C, Chrousos GP. Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23:451-466.
4. Larsen PJ, Jessop D, Patel H, Lightman SL, Chowdrey

- HS. Substance P inhibits the release of anterior pituitary adrenocorticotrophin via a central mechanism involving corticotrophin-releasing factor-containing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Neuroendocrinol* 1993; 5:99-105.
5. Kamal EH, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:695-728.
  6. Luger A, Deuster PA, Kyle SB, et al. Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. *N Engl J Med* 1987; 316:1309-15.
  7. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *New Engl J Med* 2004; 332:1351-1362.
  8. Mastorakos G, Bamberger C, Chrousos GP. Neuroendocrine regulation of the immune process. *Cytokines, Stress and Immunity*.
  9. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1690-1694.
  10. Crofford LJ, Kalogeras KT, Mastorakos G, et al. Circadian relationships between interleukin-6 (IL-6) and hypothalamic pituitary-adrenal axis hormones: Failure of IL-6 to cause sustained hypercortisolism in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1279-1283.
  11. Webster EL, Torpy DJ, Elenkov IJ, Chrousos GP. Corticotropin-releasing hormone and inflammation. *Ann NY Acad Sci* 21-32.
  12. Papanicolaou DA, Petrides JS, Tsigos C, et al. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *Am J Physiol* 1996; 271:E601-E6055.
  13. Mastorakos G, Nanas S, Pappa E, et al. Interleukin 6 changes during cardiopulmonary exercise test in sarcoidosis patients and controls. 80th Annual meeting of the Endocrine Society, 1998, New Orleans, Louisiana.
  14. Luger A, Watschinger B, Deuster P, Svoboda T, Clodi M, Chrousos GP. Plasma growth hormone and prolactin responses to graded levels of acute exercise and to a lactate infusion. *Neuroendocrinology* 1992; 56:112-117.
  15. Tsigos C, Papanicolaou DA, Defensor R, Mitsiadis CS, Kyrou I, Chrousos GP. Dose effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure. *Neuroendocrinology* 1997; 66:54-62.
  16. Ulisse S, Fabbri A, Dufau M. Corticotropin-releasing factor receptors and actions in rat Leydig cells. *The Journal of Biological Chemistry* 1989; 264:2156-2163.
  17. Elenkov IJ, Webster EL, Torpy DJ, Chrousos GP. Stress, corticotrophin-releasing hormone, glucocorticoids, and the immune/inflammatory response: Acute and chronic effects. *Ann NY Acad Sci* 1999; 876:1-11; discussion, 11-13.
  18. Velduis JD, Evans WS, Demers LM, Thorner MD, Wakat D, Rogol AD. Altered neuroendocrine regulation of gonadotropin secretion in women distance runners. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:557-63.
  19. Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, D'Amore Giovanni, Dorato M, Lombardi G. The influence of intense ballet training on trabecular bone mass, hormone status, and gonadotropin structure in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4674-4678.
  20. Snow RC, Barbieri RL, Frisch RE. Estrogen 2-hydroxylase oxidation and menstrual function among elite oarswomen. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:369-376.
  21. Carl de Cree, Ball P, Seidlitz B, Kranenburg van G, Geurten P, Keizer H. Responses of catecholesterogen metabolism to acute graded exercise in normal menstruating women before and after training. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3342-3348.
  22. Russel JB, Mitchell DE, Musey PL. The role of  $\beta$ -endorphin and catechol estrogens on the hypothalamic-pituitary axis in female athletes. *Fertil Steril* 1984; 42:690-695.
  23. Frisch RE, Gotz-Welbergen AV, McArthur JW, et al. Delayed menarche and amenorrhea of college athletes in relation to age of onset of training. *JAMA* 1981; 246:1559-1563.
  24. Frisch RE. Body fat, menarche, fitness and fertility. *Hum Reprod* 1987; 2(6):521-33.
  25. Louks AB, Thuma JR. Luteinizing hormone pulsatility is disrupted at a threshold of energy availability in regularly menstruating women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(1):297-311.
  26. Louks AB. Energy availability, not body fatness, regulates reproductive function in women. *Exerc Sport Sci Rev* 2003; 31(3):144-8.
  27. Williams NI, Helmreich DL, Parfitt DB, Caston-Balderrama A, Cameron JL. Evidence for causal role of low energy availability in the induction of menstrual cycle disturbances during strenuous exercise training. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5184-5193.
  28. Williams NI, Caston-Balderrama AL, Helmreich DL, Parfitt DB, Nobsch C, Cameron JL. Longitudinal changes in reproductive hormones and menstrual cyclicity in synomologous monkeys during strenuous exercise training: abrupt transition to exercise-induced amenorrhea. *Endocrinology* 2001; 142:2381-2389.
  29. Rickenlud A, Carlstrom K, Ekblom B, Brismar TB, von Schoultz B, Hirschberg AL. Hyperandrogenicity is an alternative mechanism underlying oligomenorrhea in female athletes and may improve physical performance. *Fertil Steril* 2003; 79(4):947-55.
  30. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334:292-5.
  31. Mastorakos G, Zapanti E. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the neuroendocrine regulation of food intake and obesity: The role of corticotrophin releasing hormone. *Nutritional Neuroscience* 2004; 7:271-280.
  32. Matkovic V, Ilich J.Z, Skugor M, et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3239-3245.
  33. Chan JL, Mantzoros CS. Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa. *Lancet* 2005; 366:74-85.
  34. Thong FS, McLean C, Graham TE. Plasma leptin in female athletes: relationship with body fat, reproductive, nutritional, and

- endocrine factors. *J Appl Physiol* 2000; 88(6):2037-44.
35. Welt CK, Chan JL, Bullen J, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004; 351:987-997.
  36. Papanek PE. The female athlete triad: an emerging role for physical therapy. *J Orthop Sports Phys Ther* 2003; 33(10):594-614.
  37. Cannavo S, Curto L, Trimarchi F. Exercise-related female reproductive dysfunction. *J Endocrinol Invest* 2001; 24(10):823-32.
  38. Eliakim A, Beyth Y. Exercise training, menstrual irregularities and bone development in children and adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16(4):201-6.
  39. Goodman LR, Warren MP. The female athlete and menstrual function. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17(5):466-470.
  40. Rumball JS, Lebrun CM. Preparticipation physical examination: selected issues for the female athlete. *Clin J Sport Med* 2004; 14(3):153-160.
  41. Marshall LA. Clinical evaluation of amenorrhea in active and athletic women. *Clin Sports Med* 1994; 13:371-87.
  42. Warren MP. Health issues for women athletes: Exercise-induced amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84(6):1892-1896.
  43. Rogol AD, Clark PA, Roemmich JN. Growth and pubertal development in children and adolescents: effects of diet and physical activity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (suppl):521S-8S.
  44. Theintz GE, Howald H, Weiss U, Sizonenko PC. Evidence for a reduction of growth potential in adolescent female gymnasts. *J Pediatr* 1993; 122:306-13.
  45. Chen CE, Brzyski RG. Exercise and reproductive dysfunction. *Fertil Steril* 1999; 71:1-6.
  46. Shangold M, Rebar RW, Wentz AC, Schiff I. Evaluation and management of menstrual dysfunction in athletes. *JAMA* 1990; 263:1665-9.
  47. Ellison PT, Lager C. Moderate recreational running is associated with lowered salivary progesterone profiles in women. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:1000-3.
  48. Gourlay ML, Brown SA. Clinical considerations in premenopausal osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004; 164(6):603-14.
  49. Jacoangeli F, Zoli A, Taranto A, et al. Osteoporosis and anorexia nervosa: relative role of endocrine alterations and malnutritions. *Eat Weight Disord* 2002; 7(3):190-5.
  50. Weaver CM. Adolescence: the period of dramatic bone growth. *Endocrine* 2002; 17(1):43-8.
  51. Weiler U, Finsler S, Claus R. Influence of cortisol, gonadal steroids and an energy deficit of biochemical indicators of bone turnover in Swine. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2003; 50(2):79-87.
  52. Papanicolaou DA. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in humans disease. *Ann Intern Med* 1998; 128:127-137.
  53. Kaplan JR, Manusk SB. Ovarian dysfunction, stress, and disease: a primate continuum. *ILAR J* 2004; 45(2):89-115.
  54. Friday KE, Drinkwater BL, Bruemmer B, Chesnut C 3rd, Chait A. Elevated plasma low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol levels in amenorrheic athletes: effects of endogenous hormone status and nutrient intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(6):1605-9.
  55. Sudoh N, Toba K, Akishita M, et al. Estrogens prevents oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in rats. *Circulation* 2001; 103:724-729.
  56. Nakamura Y, Suzuki T, Miki Y, et al. Estrogen receptors in atherosclerotic human aorta: inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation by estrogens. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2004; 219:17-26.
  57. Teran E, Escudero C, Vivero S. Physiological changes in platelet aggregation and nitric oxide levels during menstrual cycle in healthy women. *Nitric Oxide* 2002; 7:217-220.
  58. Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82:329-334.
  59. Michalaki M, Vagenakis AG, Makri M, Kalfarentzos F, Kyriazopoulou V. Dissociation of the early decline in serum T3 concentration and serum IL-6 rise and TNF $\alpha$  in nonthyroidal illness syndrome induced by abdominal surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86:4198-4205.
  60. Greg K. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. *Altern Med Rev* 2000; 5(4):306-333.
  61. Loucks AB, Heath EM. Induction of low-T3 syndrome in exercising women occurs at a threshold of energy availability. *Am J Physiol* 1994; 266:817-823.