

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ¨ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ¨
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ

Ορμονικές αποκρίσεις μετά από πρωτόκολλα αερόβιας άσκησης με συμμετοχή διαφορετικών μυϊκών ομάδων

Διπλωματική Εργασία

Αναστάσιος-Αλέξανδρος Κράνης

Αθήνα, 2020



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ¨ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ¨
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ρωξάνη Τέντα (Επιβλέπων/ουσα)
Επίκουρη καθηγήτρια Φυσιολογίας, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Γιαννακούρης Νικόλαος
Αναπληρωτής καθηγητής Βιολογίας-Φυσιολογίας, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Φιλίππου Αναστάσιος
Αναπληρωτής καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας, Εργαστήριο Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ο/Η Αναστάσιος-Αλέξανδρος Κράνης

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.

2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη στα Ελληνικά……σ.5
Περίληψη στα Αγγλικά……σ.6
Κατάλογος Εικόνων……σ.7
Κατάλογος Πινάκων……σ.9
Συντομογραφίες……σ.10
Εισαγωγή……σ.14
Κεφ.1……σ.14
Κεφ.2……σ.25
Κεφ.3……σ.43
Κεφ.4……σ.55
Κεφ.5……σ.69
Κεφ.6……σ.75
Κεφ.7……σ.86
Μεθοδολογία……σ.92
Αποτελέσματα……σ.95
Συζήτηση……σ.98

Βιβλιογραφία……σ.104

Περίληψη στα Ελληνικά

Εισαγωγή : Έχει διαπιστωθεί ότι η υψηλής έντασης άσκηση έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της μυϊκής μάζας και την ανάπτυξη της καρδιοαναπνευστικής αντοχής. Η άσκηση παρέχει επίσης ισχυρά ερεθίσματα που ενεργοποιούν το νευροενδοκρινικό σύστημα. Για την καλύτερη κατανόηση αυτών των νευροενδοκρινικών αποκρίσεων, θα εξεταστεί η ποικιλομορφία τόσο των φυσιολογικών ρόλων των ορμονών όσο και του συγκεκριμένου ερεθίσματος άσκησης. Οι ορμονικοί μηχανισμοί εξυπηρετούν στη βέλτιστη δυνατή ρύθμιση τόσο του άμεσου ομοιοστατικού ελέγχου όσο και των μακροπρόθεσμων κυτταρικών προσαρμογών λόγω της άσκησης, καθώς οι ορμόνες αλληλεπιδρούν με τους σκελετικούς μύες και άλλους ιστούς που επηρεάζουν την φυσιολογία του μυϊκού συστήματος.

Σκοπός : Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι ο προσδιορισμός των μεταβολών των θυρεοειδικών ορμονών (T4 και της TSH) και της προλακτίνης, ύστερα από εφαρμογή διαφορετικών πρωτοκόλλων αερόβιας άσκησης.

Μεθοδολογία : 10 νέοι, υγιείς και αθλητικά δραστήριοι άνδρες πραγματοποίησαν εναλλάξ ένα πρωτόκολλο ποδηλάτησης και ένα τρεξίματος, αμφότερα σε ένταση που αντιστοιχούσε στο 80% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας (HRmax) και διάρκειας 30 λεπτών, με χρονικό κενό 5-7 ημερών μεταξύ αυτών και τυχαία σειρά. Έγιναν αιμοληψίες στους εθελοντές 5 λεπτά πριν και μετά την εφαρμογή του εκάστοτε πρωτοκόλλου και τα δείγματα ακολούθως χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό των υπό μελέτη ορμονών στον ορό με τη μέθοδο Elisa.

Αποτελέσματα : Το πρωτόκολλο ποδηλάτησης δεν προκάλεσε σημαντική μεταβολή σε καμία από τις μελετούμενες ορμόνες. Το πρωτόκολλο τρεξίματος προκάλεσε σημαντική αύξηση στην TSH (37% αύξηση, p=0.02) και την T_4 (11% αύξηση, p=0.03) αλλά, όπως και η ποδηλάτηση, όχι σημαντική μεταβολή στα επίπεδα προλακτίνης. Επιπλέον, έγινε σύγκριση μεταξύ των δύο πρωτοκόλλων όσον αφορά την απόλυτη αλλά και την ποσοστιαία μεταβολή που επέφεραν για κάθε ορμόνη ξεχωριστά και δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ τους και στις έξι περιπτώσεις.

Συμπέρασμα : Κανένα είδος άσκησης δεν προκάλεσε σημαντική μεταβολή στην προλακτίνη, ενώ το τρέξιμο φαίνεται πιο αποτελεσματικό στην αύξηση των θυρεοειδικών ορμονών συγκριτικά με την ποδηλάτηση. Επειδή οι διαταραχές των θυρεοειδικών ορμονών και της προλακτίνης αποτελούν μείζων σύγχρονο πρόβλημα υγείας, απαιτούνται περισσότερες μελέτες που θα διαλευκάνουν τον πιθανό ρόλο της άσκησης σαν ένα οικονομικότερο και ασφαλέστερο παράγοντα τροποποίησης της πορείας των εν λόγω διαταραχών.

Λέξεις κλειδιά: [ορμόνες του θυρεοειδούς, προλακτίνη, αερόβια άσκηση]

Abstract ή Περίληψη στα Αγγλικά

Introduction: High intensity exercise has been shown to lead to increases in both muscle mass and cardiovascular endurance. Exercise can also produce powerful stimuli, which can activate the neuroendocrine system. In order to better understand these neuroendocrine responses, the diversity of both the hormonal part as well as the specific exercise stimulus will need to be examined. Hormonal mechanisms ensure the best possible regulation of both short-term homeostatic control as well as long-term exercise induced adaptations, given the fact that hormones interact with skeletal muscle and various other tissues that can affect the physiology of musculoskeletal system.

Purpose: The purpose of this study was to determine the changes in the levels of thyroid hormones (T4 and TSH) and prolactin after using different aerobic exercise protocols.

Methodology: 10 young, healthy and accustomed to exercise men performed one running and one cycling exercise protocol, both with an 80% HRmax equivalent intensity level and a duration of 30 minutes, in a crossover manner, with a 5-7 days washout period and in random order. Blood samples were drawn from the volunteers 5 minutes before and after the application of each exercise protocol and were consequently examined to check the levels of the pre-specified hormones using the ELISA method.

Results: The cycling protocol did not result in any significant changes in the levels of all the relevant hormones. The running protocol significantly increased the levels of TSH (37% increase, $p=0.02$) and T_4 (11% increase, $p=0.03$), whereas no effect was observed regarding the levels of prolactin. Moreover, both absolute and percentage change values were compared between the two exercise modes for each hormone and the results did not differ significantly for all 6 cases.

Conclusion: Neither exercise mode managed to change the levels of prolactin significantly, while it appears that running is more efficient in raising the levels of thyroid hormones compared to cycling. Considering that thyroid and prolactin disorders consist a major global health problem, more studies are required in order to clarify the possible role of exercise, as a safer and cheaper alternative, in modulating the course of the aforementioned disorders.

Keywords: [thyroid hormones, prolactin, aerobic exercise]

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικ.1.1 Μετωπιαία διατομή των εγκεφαλικών ημισφαιρίων όπου φαίνονται οι πυρήνες του υποθαλάμου ……σ.15
Εικ.1.2 Ενδοκρινικό σύστημα……σ.16
Εικ.1.3 Κλασσικοί ενδοκρινείς αδένες και οι ορμόνες τους……σ.17
Εικ.1.4 Μη κλασσικοί ενδοκρινείς αδένες και οι ορμόνες τους……σ.18
Εικ.1.5 Περιφερικός μηχανισμός ανατροφοδότησης και ο καταρράκτης της εκατομμυριάκις ενίσχυσης του ορμονικού σήματος……σ.20
Εικ.1.6 Μοντέλο για τη ρύθμιση της έκκρισης των ορμονών της πρόσθιας υπόφυσης μέσω τριών επιπέδων ελέγχου……σ.21
Εικ.2.1 Φυσιολογικά θυρεοτρόφα κύτταρα……σ.25
Εικ.2.2 Φυσιολογικά θυρεοτρόφα κύτταρα, εικόνα από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο……σ.26
Εικ.2.3 Τριτοταγής δομή της TSH……σ.28
Εικ.2.4 Λειτουργίες του θυρεοειδικού κυττάρου που διεγείρει η θυρεοτροπίνη……σ.31
Εικ.2.5 Δράση των θυρεοειδικών ορμονών στα κύτταρα στόχους……σ.36
Εικ.2.6 Ο υποθάλαμο-υποφυσεο-θυρεοειδικός άξονας……σ.38
Εικ.2.7 Η γραμμική λογαριθμική σχέση μεταξύ των συγκεντρώσεων TSH και της ελεύθερης T4 ……σ.39
Εικ.2.8 Φυσιολογικά μονοπάτια για τη ρύθμιση των υποφυσιοτροπικών TRH νευρώνων……σ.40
Εικ.2.9 Διεγερτικοί και ανασταλτικού παράγοντες της έκκρισης της TSH……σ.43
Εικ.3.1 Μερικό τρισδιάστατο μοντέλο του μορίου της ανθρώπινης προλακτίνης……σ.44
Εικ.3.2 Ηλεκτρονική μικρογραφία ενός φυσιολογικού λακτοτρόφου……σ.45
Εικ.3.3 Επαγόμενη από προλακτίνη υπερπλασία των λακτοτρόφων……σ.45
Εικ.3.4 Προλακτίνη, αυξητική ορμόνη και στάδια ύπνου σε άρρενα εθελοντή ηλικίας 23 ετών……σ.46
Εικ.3.5 Προσδετο-εξαρτώμενος και προσδετο-ανεξάρτητος διμερισμός του υποδοχέα (PRLr) της προλακτίνης (PRL)……σ.48
Εικ.3.6 Επίδραση της υπερπρολακτιναιμίας στην καταστολή των εκκριτικών προτύπων της FSH και LH……σ.51
Εικ.3.7 Ρύθμιση του υποθάλαμο-υποφυσιο-προλακτινικού άξονα……σ.55
Εικ.4.1 Μικροσκοπικά στοιχεία του σαρκομερίου……σ.58
Εικ.4.2 Ζεύξη διέγερσης συστολής……σ.61
Εικ.4.3 Σύνοψη των τριών ενεργειακών συστημάτων που δύνανται να επανασυνθέσουν ATP……σ.62
Εικ.4.4 Μέγιστος ρυθμός αναγέννησης ATP για κάθε ενεργειακό σύστημα……σ.63
Εικ.4.5 Η συγχώνευση και αλληλεπικάλυψη των τριών ενεργειακών συστημάτων κατά τη διάρκεια δύο διαφορετικών ασκησιακών συνθηκών……σ.64
Εικ.5.1 Σύνοψη των οξέων καρδιοαναπνευστικών προσαρμογών κατά την άσκηση……σ.72
Εικ.5.2 Σύνοψη των οξέων αναπνευστικών προσαρμογών κατά την άσκηση……σ.73
Εικ.5.3 Χρόνιες καρδιοαναπνευστικές προσαρμογές λόγω αερόβιας άσκησης……σ.75
Εικ.6.1 Επί τοις εκατό μεταβολή στις συγκεντρώσεις πλάσματος επιλεγμένων ορμονών κατά τη διάρκεια παρατεταμένης άσκησης 120 λεπτών……σ.76

Εικ.6.2 Επίδρασης της αντιδιουρητικής ορμόνης στη διατήρηση του σωματικού ύδατος κατά τη διάρκεια άσκησης……σ.79
Εικ.6.3 Επίδραση της αλδοστερόνης στη διατήρηση του σωματικού ύδατος κατά την άσκηση……σ.80
Εικ.6.4 Ορμονικές προσαρμογές στην αερόβια άσκηση και προπόνηση……..σ.85
Εικ.9.1 Αποτελέσματα, διαφορά TSH πριν και μετά το κάθε πρωτόκολλο……σ.95
Εικ.9.2 Αποτελέσματα, διαφορά T_4 πριν και μετά το κάθε πρωτόκολλο……σ.96
Εικ.9.3 Αποτελέσματα, διαφορά PRL πριν και μετά το κάθε πρωτόκολλο……σ.97
Εικ.9.4 Αποτελέσματα, σύγκριση της απόλυτης μεταβολής συγκέντρωσης των ορμονών με την άσκηση (Μετά-Πριν την άσκηση) μεταξύ των 2 συνθηκών……σ.97
Εικ.9.5 Αποτελέσματα, σύγκριση της ποσοστιαίας μεταβολής συγκέντρωσης των ορμονών με την άσκηση (Μετά-Πριν την άσκηση) μεταξύ των 2 συνθηκών……..σ.98
Εικ.10 Κατανομή του ετήσιου οικονομικού κόστους της σχετικής με θυρεοειδικές διαταραχές νοσηρότητας στη Γερμανία……σ.99

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίν.1: Διαφορές μεταξύ των τριών τύπων μυϊκών ινών ……σ.66

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

α-MSH	α-Melanocyte-Stimulating-Hormone
a-VO2	Αρτηριοφλεβική (διαφορά) οξυγόνου
AC	Αδενυλική κυκλάση
ACE	Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης
ACTH	Αδρενο-κορτικοτοτρόπος ορμόνη (ή κορτικοτροπίνη)
ADH	Αντιδιουρητική ορμόνη (ή αλλιώς αργινίνη-βασοπρεσσίνη)
ADP	Διφωσφορική αδενοσίνη
AGRP	Agouti-related-protein
ANP	Κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο
ATP	Τριφωσφορική αδενοσίνη
AVP	Αργινίνη-βασοπρεσσίνη (ή αλλιώς αντιδιουρητική ορμόνη)
BNP	Εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο
CART	Cocaine- and amphetamine-regulated transcript
cAMP	Κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη
CCK	Χολοκυστοκινίνη
CNS	Κεντρικό νευρικό σύστημα
CO2	Διοξείδιο του άνθρακα
CRH	Corticotropin Releasing Hormone (Εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης)
Ca^{2+}	Δισθενή ιόντα ασβεστίου
D1, D2, D3	Αποϊωδινάσες (1, 2, 3)
DAG	Δι-άκυλο-γλυκερόλη
DHEA	Διυδροεπιανδροστερόνη
DIT	Δι-ιωδο-τυροσίνη
DNA	Δεοξυ-ριβονουκλεϊκό-οξύ
DUOX-1	Dual oxidase-1 (διπλή οξειδάση 1)
DUOX-2	Dual oxidase-2 (διπλή οξειδάση 2)
Da	Dalton (μονάδα μέτρησης μοριακής μάζας, 1kDa=1000 Dalton)
EDV	End Diastolic Volume (Τελοδιαστολικός όγκος)
EGF	Epidermal Growth Factor (Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας)
FGF	Fibroblast Growth Factor (Αυξητικός παράγων των ινοβλαστών)
g	Γραμμάριο ($1g=10^3mg=10^6\mu g=10^9ng=10^{12}pg$)
G_{11}	Υποκατηγορία α-υπομονάδας G πρωτεϊνών
G_s	Υποκατηγορία α-υπομονάδας G πρωτεϊνών
G_q	Υποκατηγορία α-υπομονάδας G πρωτεϊνών
GABA	Γ-Αμινοβουτυρικό-οξύ
$GATA_2$	Είδος μεταγραφικού παράγοντα (κωδικοποιείται από το $GATA_2$ γονιδιο)
GDP	Διφωσφορική γουανοσίνη
GH	Growth Hormone (Αυξητική ορμόνη)

GHRH	Growth Hormone Releasing hormone (Ορμόνη εκλύουσα την GH)
GLP-1	Glucagon-like peptide (πεπτίδιο ομοιάζον με την γλυκαγόνη)
GTP	Τριφωσφορική γουανοσίνη
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone (Ορμόνη εκλύουσα τις γοναδοτροπίνες)
H_2	Τύπος υποδοχέα ισταμίνης
H_2O_2	Υπεροξείδιο του υδρογόνου
hCG	Human Chorionic Gonadotropin (Ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη)
HNF-3	Hepatocyte Nuclear Factor-3 (Ηπατοκυτταρικός πυρηνικός παράγοντας, είδος μεταγραφικού παράγοντα)
hPL	Human Placental Lactogen (Ανθρώπινο πλακουντιακό λακτογόνο)
HR	Heart Rate (Καρδιακός ρυθμός)
hr	Hour (ώρα, μονάδα μέτρησης χρόνου)
HR_{MAX}	Heart Rate Maximum (μέγιστος καρδιακός ρυθμός)
H^+	Κατιόντα υδρογόνου
I_2	Ιώδιο
I^{2-}	Δισθενή ανιόντα Ιωδίου
IGF	Insulin-like Growth Factor (Ινσουλινο-μιμητικός αυξητικός παράγοντας)
IL-6	Ιντερλευκίνη-6
IP_3	Τριφωσφωρική ινοσιτόλη
IU	International Unit (μονάδα μέτρησης μάζας ή όγκου, 1IU=1000mIU)
JAK	Janus Kinase (οικογένεια ενδοκυτταρικών τυροσινικών κινασών)
kg	Κιλό (μονάδα μέτρησης μάζας, 1kg=1000g)
km	Χιλιόμετρο (μονάδα μέτρησης μήκους, 1km=1000m)
L	Λίτρο (μονάδα μέτρησης όγκου 1L=1000mL)
LH	Luteinizing Hormone (Ωχρινοτρόπος ορμόνη)
LHRH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone (Ορμόνη εκλύουσα την LH)
M	Molarity (μονάδα μέτρησης συγκέντρωσης, συγκεκριμένα mol διαλυόμενης ουσίας ανά λίτρο διαλύματος)
MCT-8	Monocarboxylate Transporter 8 (μεταφορέας μονοκαρβοξυλικών-8)
MCT-10	Monocarboxylate Transporter 10 (μεταφορέας μονοκαρβοξυλικών-10)
MIT	Μονοϊωδοθυρονίνη
mol	Mole (μονάδα μέτρησης μάζας χημικής ουσίας)
mRNA	messenger RNA (αγγελιαφόρο ριβονουκλεϊκό οξύ)
MSH	Melanocyte-Stimulating-Hormones (κατηγορία ορμονών, λέγονται επίσης και μελανοτροπίνες ή ιντερμεδίνες)
Na^+	Κατιόν Νατρίου
NIS	Na^+/I^- Symporter (Συμμεταφορέας νατρίου-ιωδίου)
NPY	Neuropeptide Y (Νευροπεπτίδιο Υ)

OATP	Organic Anion Transporter Polypeptide (Πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων)
PAX8	Paired-box gene 8 (γονίδιο που κωδικοποιεί τον ομώνυμο μεταγραφικό παράγοντα)
PCO2	Μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα
PDGF	Platelet Derived Growth Factor (Μεταγραφικός παράγοντας που προέρχεται από τα αιμοπετάλια)
PIT-1	Pituitary transcription factor-1 (Μεταγραφικός παράγοντας υπόφυσης-1)
PKA	Protein Kinase A (Πρωτεϊνική κινάση Α)
PLA2	Φωσφολιπάση Α2
PLC	Φωσφολιπάση C
POMC	Proopiomelanocortin (Προ-οπιο-μελανο-κορτίνη)
PRA	Plasma Renin Activity (Δραστικότητα ρενίνης πλάσματος)
PRF	Prolactin Releasing Factors (Παράγοντες έκλυσης προλακτίνης)
PRL	Προλακτίνη
PRLr	Υποδοχέας Προλακτίνης
PTH	Παραθορμόνη
PrRP	Prolactin Releasing Peptide (Πεπτίδιο εκλύον την προλακτίνη)
RAA	Renin Angiotensin Aldosteron (Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης)
REM	Rapid Eye Movement (είδος σταδίου ύπνου)
rT_3	Ανάστροφη T_3
SNS	Sympathetic Nervous System (Συμπαθητικό νευρικό σύστημα)
SRE	Steroid Response Elements (Στοιχεία απόκρισης στα στεροειδή)
SV	Stroke Volume (όγκος παλμού)
Stat-5	Signal transducer and activator of transcription 5 (Επαγωγέας σήματος και ενεργοποιητής της μεταγραφής 5)
T_2	Διϊωδοθυρονίνη
T_3	Τριϊωδοθυρονίνη
T_4	Τετραϊωδοθυρονίνη
TBab	TSH Blocking antibodies (αντισώματα που αναστέλλουν την TSH)
TGF-α	Transforming Growth Factor-α (Αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού-α)
TGF-β	Transforming Growth Factor-β (Αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού-β)
TIDA	Tuberoinfundibular (Φυματοχοανικός)
TNF-a	Tumor Necrosis Factor-a (Παράγοντας νέκρωσης όγκων-α)
TPO	Θυρεοειδική υπεροξειδάση (επίσης γράφεται και TP)
TPR	Total Peripheral Resistance (Ολική περιφερική αντίσταση)
TR	Thyroid Receptor (Υποδοχέας θυρεοειδικών ορμονών)
TRab	Thyroid Receptor antibodies (αντισώματα που αναστέλλουν τον TR)

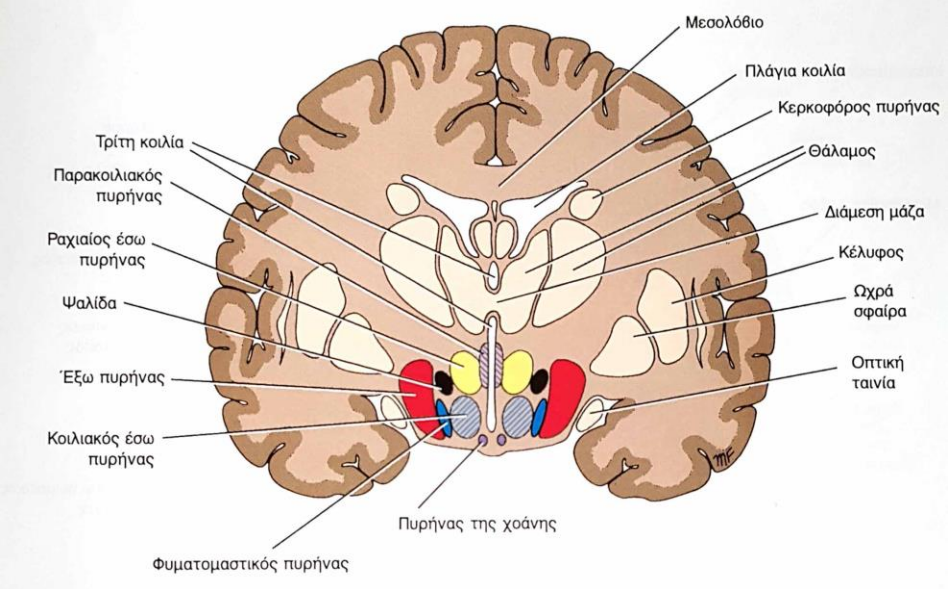
TRH	Thyrotropin Releasing Hormone (Θυρεοεκλυτική ορμόνη))
TSH	Thyroid Stimulating Hormone (Θυρεοτροπίνη)
TSHR	TSH Receptor (Υποδοχέας της TSH)
TSHβ	β-υπομονάδα της TSH (κωδικοποιείται από το ομώνυμο γονίδιο)
TTF-1, TTF-2	Thyroid Transcription factor (Θυρεοειδικοί μεταγραφικοί παράγοντες 1 και 2)
Tg	Θυρεοσφαιρίνη
VIP	Vasoactive Intestinal Peptide (Εντερικό αγγειοδραστικό πεπτίδιο)
VO2	Πρόσληψη οξυγόνου
VO2 MAX	Μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου
% VO2 MAX	Ποσοστό (επί τοις εκατό) της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κεφάλαιο 1 Το νευροενδοκρινικό σύστημα

Κεφάλαιο 1.1 Ο υποθάλαμος

Ο υποθάλαμος, αν και πολύ μικρός σε μέγεθος (0,3% του συνολικού εγκεφάλου), αποτελεί πολύ σημαντικό μέρος του κεντρικού νευρικού συστήματος. Με τον έλεγχο που ασκεί στο αυτόνομο νευρικό σύστημα και στο σύστημα των ενδοκρινών αδένων ελέγχει εμμέσως την ομοιόσταση του σώματος και παίζει σημαντικό ρόλο στη συναισθηματική συμπεριφορά. Ο υποθάλαμος αποτελεί τμήμα του διάμεσου εγκεφάλου, που εκτείνεται από την περιοχή του οπτικού χιάσματος μέχρι το ουραίο άκρο των μαστίων. Βρίσκεται υπό του θαλάμου και σχηματίζει το έδαφος και τα πλάγια τοιχώματα της τρίτης κοιλίας. Μικροσκοπικώς, αποτελείται από μικρά νευρικά κύτταρα διατεταγμένα σε ομάδες (ή πυρήνες) που δεν ξεχωρίζουν σαφώς μεταξύ τους. (Εικ. 1.1) (Snell, 2008)



Εικόνα 1.1 Μετωπιαία διατομή των εγκεφαλικών ημισφαιρίων όπου φαίνονται οι πυρήνες του υποθαλάμου.

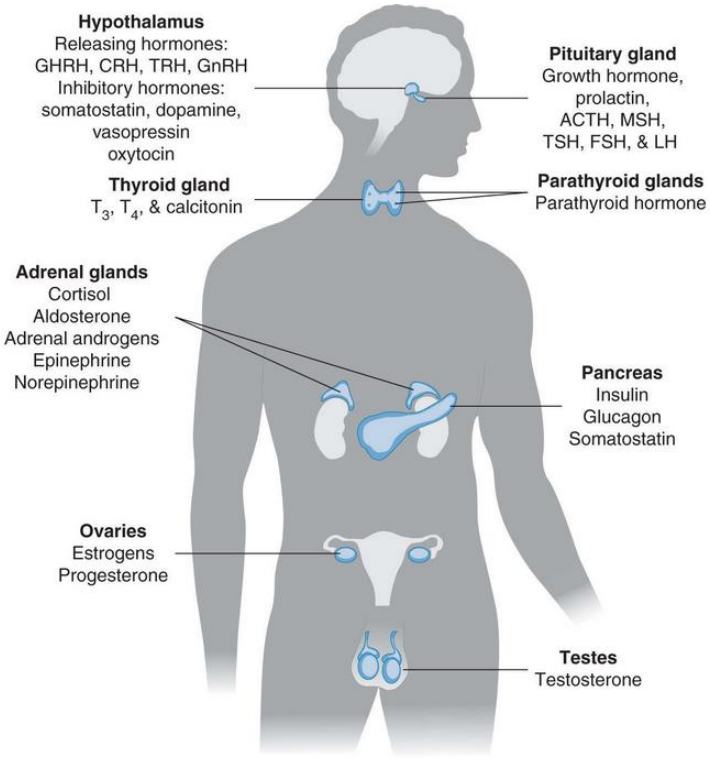
(Snell, 2008)

Κεφάλαιο 1.2 Το ενδοκρινικό σύστημα, βασικά στοιχεία

Ως ενδοκρινικό σύστημα στον οργανισμό ορίζεται ένα ενοποιημένο δίκτυο πολλαπλών οργάνων, με διαφορετικές ιστολογικές καταβολές, τα οποία απελευθερώνουν ορμόνες (κυμαίνονται σε μέγεθος από μικρά πεπτίδια μέχρι γλυκοπρωτεΐνες) που ασκούν τη δράση τους σε γειτονικά ή μακρινά κύτταρα στόχους. Τρία βασικά μέρη συνθέτουν τον πυρήνα του ενδοκρινικού συστήματος. Αυτά είναι οι ενδοκρινείς αδένες, οι ορμόνες και τα κύτταρα στόχοι. (Molina, 2018)

Κλασσικά οι ενδοκρινείς αδένες δεν διαθέτουν πόρους, αλλά εκκρίνουν τα χημικά προϊόντα τους (ορμόνες) στο διάμεσο κυτταρικό χώρο, από όπου εισέρχονται στην κυκλοφορία. Εν αντιθέσει με άλλα συστήματα (πεπτικό, νεφρικό, καρδιαγγειακό), οι ενδοκρινείς αδένες δεν είναι ανατομικά συνδεδεμένοι, αλλά βρίσκονται σκορπισμένοι σε διάφορα σημεία εντός του σώματος (Εικ. 1.2). Η

επικοινωνία μεταξύ των διάφορων οργάνων επιτυγχάνεται μέσω της έκκρισης ορμονών και νευροδιαβιβαστών.(Molina, 2018)



Εικόνα 1.2 Το ενδοκρινικό σύστημα. Τα ενδοκρινή όργανα εντοπίζονται διάσπαρτα σε όλο το σώμα, ενώ η λειτουργία τους ελέγχεται από ορμόνες (που είτε παραδίδονται σε αυτά μέσω της κυκλοφορίας, είτε παράγονται τοπικά) αλλά και με άμεση νευροενδοκρινική διέγερση. Η παραγωγή των ορμονών από τα ενδοκρινή όργανα ελέγχεται από τον υποθάλαμο.

(Molina, 2018)

Κεφάλαιο 1.3 Ορμόνες, ορισμός και βασικά στοιχεία

Οι ορμόνες είναι χημικά προϊόντα που παράγονται σε μικρές ποσότητες και ασκούν τη βιολογική τους δράση σε κύτταρα στόχους. Εκκρίνονται από ενδοκρινείς αδένες (όπως η ινσουλίνη και η

κορτιζόλη), τον εγκέφαλο (CRH, αντιδιουρητική ορμόνη, οξυτοκίνη) και άλλα όργανα όπως η καρδιά (κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο), το ήπαρ (ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας -1) και ο λιπώδης ιστός (λεπτίνη). (Molina, 2018) (Εικ. 1.3 και 1.4)

Classical Endocrine Glands and Their Hormones

Gland		*Hormone*
Pituitary	Anterior lobe	Luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), prolactin (PRL), growth hormone (GH), adrenocorticotropin (ACTH), β-lipotropin, β-endorphin, thyroid-stimulating hormone (TSH)
	Intermediate lobe	Melanocyte-stimulating hormone (MSH), β-endorphin
	Posterior lobe	Vasopressin (AVP) or antidiuretic hormone (ADH), oxytocin
Thyroid		Thyroxine (T4), 3,5,3'-triiodothyronine (T_3), calcitonin
Parathyroid		Parathyroid hormone (PTH)
Adrenal	Cortex	Cortisol, aldosterone, dehydroepiandrosterone, androstenedione
	Medulla	Epinephrine, norepinephrine
Gonads	Testis	Testosterone, estradiol, androstenedione, inhibin, activin, müllerian-inhibiting substance
	Ovary	Estradiol, progesterone, testosterone, androstenedione, inhibin, activin, FSH-releasing peptide, relaxin, follistatin
Placenta		Human chorionic gonadotropin (hCG), human placental lactogen (hPL), progesterone, estrogen
Pancreas		Insulin, glucagon, somatostatin, pancreatic polypeptide, gastrin, vasoactive intestinal peptide (VIP)
Pineal		Melatonin, biogenic amines, several peptides

Εικόνα 1.3 Κλασσικοί ενδοκρινείς αδένες και οι ορμόνες τους.
(Kovacs & Ojeda, 2011)

Τα όργανα στόχοι διαθέτουν κύτταρα που εκφράζουν ορμονο-ειδικούς υποδοχείς, οι οποίοι ανταποκρίνονται στην πρόσδεση της ορμόνης με μία ξεχωριστή απόκριση. (Molina, 2018)

Nonclassical "Endocrine Organs" and Their Hormones

Organ	*Hormone*
Brain (especially hypothalamus)	Corticotropin-releasing hormone (CRH), thyrotropin-releasing hormone (TRH), gonadotropin hormone–releasing hormone (GnRH), RFamide-related peptides, growth hormone–releasing hormone (GHRH), somatostatin, growth factors [fibroblast growth factors, transforming growth factor-alpha (TGF-α), transforming growth factor-beta (TGF-β), insulin-like growth factor I (IGF-I)]
Heart	Atrial natriuretic peptides
Kidney	Erythropoietin, renin, 1,25-dihydroxyvitamin D
Liver, other organs, fibroblasts	IGF-I
Adipose tissue	Leptin, adiponectin, tumor necrosis factor-alpha (TNFα), interleukin 6 (IL-6)
Gastrointestinal tract	Cholecystokinin (CCK), gastrin, ghrelin, secretin, vasoactive intestinal peptide (VIP), enteroglucagon, gastrin-releasing peptide
Platelets	Platelet-derived growth factor (PDGF), TGF-β
Macrophages, lymphocytes	[a]Cytokines, TGF-β, pro-opiomelanocortin (POMC)-derived peptides, TNFα
Various sites	[a]Epidermal growth factor (EGF), TGF-α, neuregulins, neurotrophins

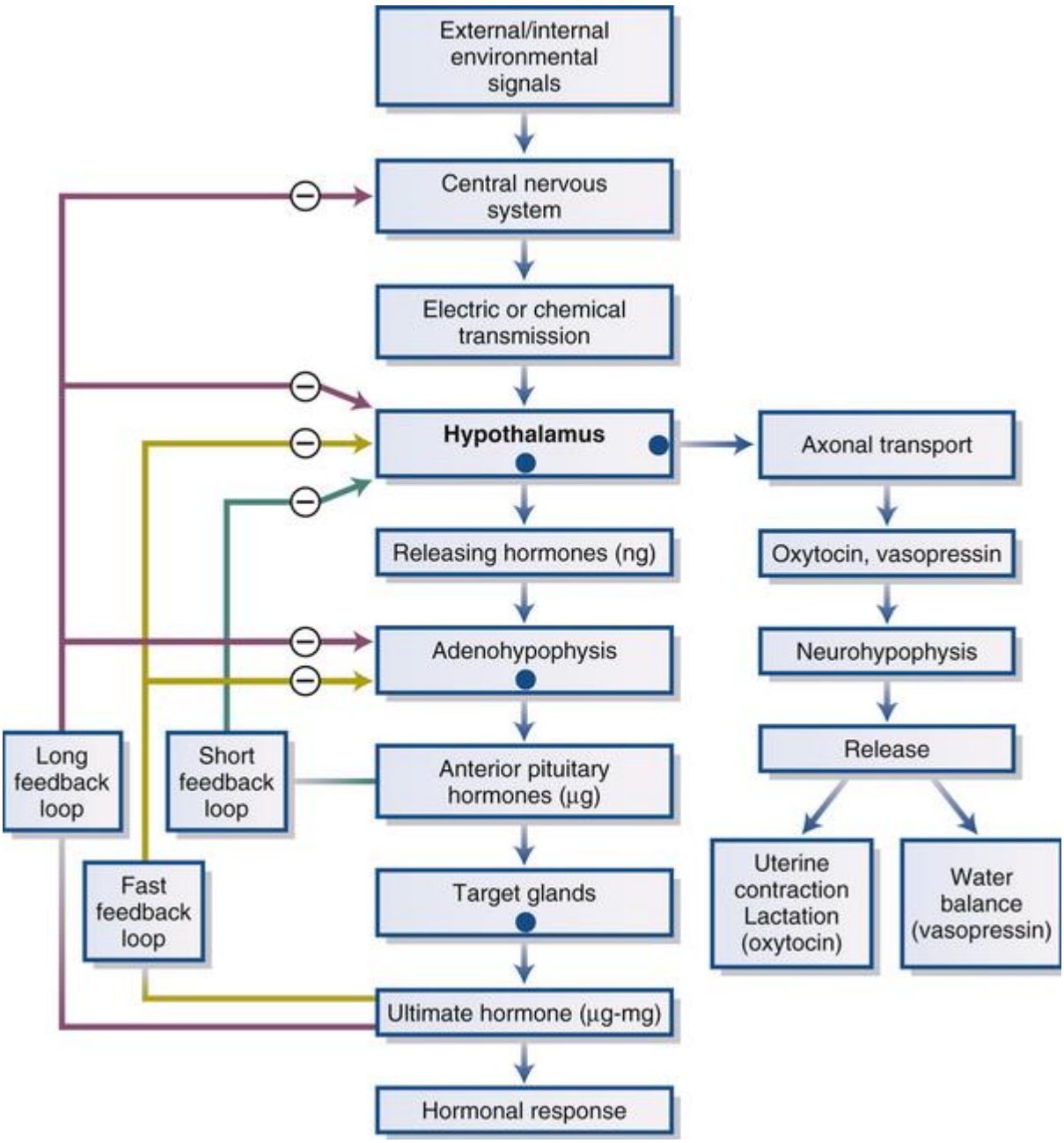
[a]Not considered to be hormones, but they can act as such.

Εικόνα 1.4 Μη κλασσικοί ενδοκρινείς αδένες και οι ορμόνες τους.
(Kovacs & Ojeda, 2011)

Κεφάλαιο 1.4 Το νευροενδοκρινικό σύστημα. Ορισμός και βασική ρύθμιση

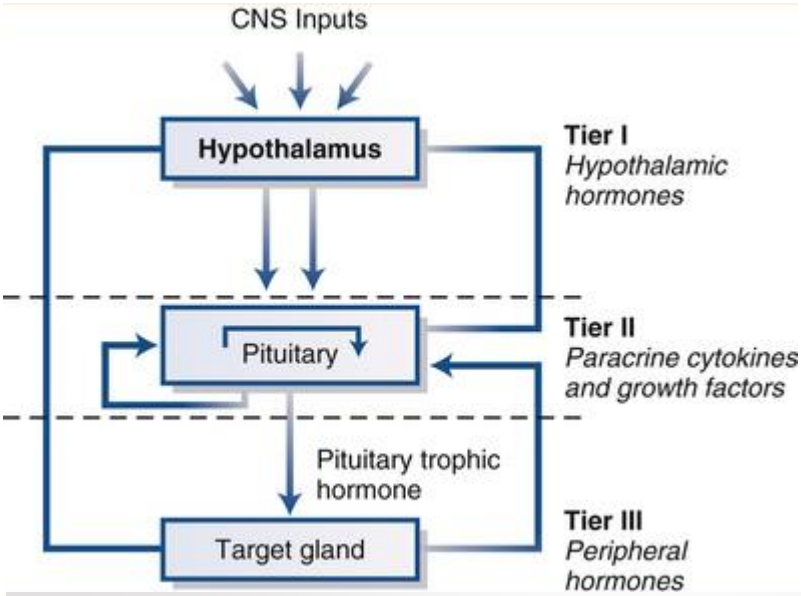
Τα δύο αυτά συστήματα (νευρικό και ενδοκρινικό) επικοινωνούν πολύ στενά μεταξύ των. Η πιο κλασσική σύνδεση είναι αυτή μεταξύ υποθαλάμου και υπόφυσης. Υποθαλαμικά νευρικά κύτταρα παράγουν ουσίες οι οποίες παραδίδονται στα πυλαία φλεβικά αγγεία και μεταφέρονται στην πρόσθια υπόφυση (αδενο-υπόφυση), όπου ρυθμίζουν την έκκριση αδενο-υποφυσιακών ορμονών. Άλλοι υποθαλαμικοί νευρώνες στέλνουν τους νευράξονές τους στην οπίσθια υπόφυση, μέσω της οποίας απελευθερώνουν τα νευρο-εκκριτικά προϊόντα τους απευθείας στην κυκλοφορία. Το νευρικό σύστημα νευρώνει τους περισσότερους (εάν όχι όλους) τους ενδοκρινείς αδένες, συμπεριλαμβανομένων των γονάδων, του θυρεοειδούς και των επινεφριδίων. Τα νεύρα αυτά ελέγχουν, πέρα από τη ρύθμιση της αιματικής ροής, την έκκριση ορμονών. Σε αντάλλαγμα, το ενδοκρινικό σύστημα ρυθμίζει τη λειτουργία του νευρικού συστήματος. (Εικ. 1.5 και 1.6) Για παράδειγμα, γοναδικές και φλοιο-επινεφριδιακές ορμόνες δρουν απευθείας στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ώστε να αναστείλουν ή να διεγείρουν την έκκριση νευροπεπτιδίων που σχετίζονται με τους γοναδο-υποφυσιακούς και επινεφριδιο-υποφυσιακούς άξονες αντιστοίχως (π.χ. LHRH και CRH). (Kovacs & Ojeda, 2011)

Εξαιτίας των στενών αλληλεπιδράσεων τους, οι ενδοκρινείς αδένες μαζί με τα μέρη του νευρικού συστήματος που ρυθμίζουν την ενδοκρινή λειτουργία αναφέρονται συνολικά ως το νευροενδοκρινικό σύστημα. Είναι πλέον γνωστό πως το σύστημα αυτό δεν λειτουργεί ξεχωριστά, αλλά υπόκειται σε ρύθμιση από μια φαινομενικά άσχετη πηγή, το ανοσοποιητικό σύστημα. Η σχέση μεταξύ των δύο αυτών συστημάτων είναι αμφίπλευρη. Οι ορμόνες επηρεάζουν το ανοσοποιητικό και οι κυτταροκίνες (τα εκκριτικά προϊόντα του ανοσοποιητικού) το νευροενδοκρινικό. Επιπλέον, ορμόνες που μέχρι πρότινος πιστεύονταν ότι εκκρίνονται αποκλειστικά από τον εγκέφαλο ή/και την υπόφυση (όπως ACTH, β-ενδορφίνη, προλακτίνη και GnRH), βρέθηκε ότι εκκρίνονται επίσης από κύτταρα του ανοσοποιητικού. (Kovacs & Ojeda, 2011)


External/internal environmental signals
Central nervous system
Electric or chemical transmission
Hypothalamus
Releasing hormones (ng)
Adenohypophysis
Anterior pituitary hormones (μg)
Target glands
Ultimate hormone (μg-mg)
Hormonal response
Axonal transport
Oxytocin, vasopressin
Neurohypophysis
Release
Uterine contraction Lactation (oxytocin)
Water balance (vasopressin)
Long feedback loop
Short feedback loop
Fast feedback loop

Εικόνα 1.5 Περιφερικός μηχανισμός ανατροφοδότησης και ο καταρράκτης της εκατομμυριάκις ενίσχυσης του ορμονικού σήματος. Τα περιβαλλοντικά σήματα μεταδίδονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα, που νευρώνει τον υποθάλαμο, ο οποίος αποκρίνεται εκλύοντας ποσότητες νανογραμμαρίων μιας συγκεκριμένης ορμόνης. Οι εκλυόμενες ορμόνες μεταφέρονται μέσω ενός κλειστού πυλαίου συστήματος, διαπερνώντας τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μέσω των ειδικών εγκεφαλικών τριχοειδών, προσδένονται σε ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης της πρόσθιας υπόφυσης και οδηγούν στην έκκριση μικρογραμμαρίων ειδικών υποφυσιακών ορμονών. Αυτές οι ορμόνες εισέρχονται στη φλεβική κυκλοφορία διαμέσου διατρητών τοπικών αγγείων, προσδένονται σε ειδικούς αδενικούς υποδοχείς-στόχους, προκαλούν την απελευθέρωση ποσοτήτων μg έως mg των ημερήσιων ορμονών και εγείρουν αποκρίσεις κατόπιν της πρόσδεσής τους σε άπω περιφερικούς ιστούς. Έτσι, λοιπόν, μέσα από ένα μονήρες εναρκτήριο περιβαλλοντικό ερέθισμα, οι περιφερικοί ορμονικοί υποδοχείς ενεργοποιούν μία διάχυτη κυτταρική σηματοδότηση, διευκολύνοντας με αυτό τον τρόπο το συσχετισμό της ενδογενούς ομοιόστασης με το εξωτερικό περιβάλλον. Τα βέλη με κουκίδα στο σημείο έναρξής τους υποδεικνύουν εκκριτικό μηχανισμό.

(Melmed et al., 2016)



Εικόνα 1.6 Μοντέλο για τη ρύθμιση της έκκρισης των ορμονών της πρόσθιας υπόφυσης μέσω τριών επιπέδων ελέγχου. Οι υποθαλαμικές ορμόνες εισβάλλουν απευθείας στα όργανα στόχους τους. Οι διαϋποφυσιακές κυτταροκίνες και αυξητικοί παράγοντες ρυθμίζουν τη λειτουργία των τροφικών κυττάρων μέσω παρακρινούς (αλλά και αυτοκρινούς ελέγχου). Οι περιφερικές ορμόνες επιφέρουν αναστολή τύπου αρνητικής ανατροφοδότησης της σύνθεσης και έκκρισης των αντίστοιχων υποφυσιακών τροφικών ορμονών.

(Melmed et al., 2016)

Κεφάλαιο 1.5 Ορμόνες και τρόποι μεταφοράς στην κυκλοφορία

Από τη στιγμή που μια ορμόνη φτάσει στην κυκλοφορία, μπορεί να κυκλοφορεί είτε ελεύθερη (εάν είναι υδατοδιαλυτή) είτε συνδεδεμένη με ειδικές πρωτεΐνες φορείς. Γενικά, οι αμινικές, πεπτιδικές και πρωτεϊνικές ορμόνες κυκλοφορούν ελεύθερες, ενώ οι στερεοειδικές και θυρεοειδικές ορμόνες συνδεδεμένες με πρωτεΐνες φορείς. Μερικές πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως αλβουμίνη και προ-αλβουμίνη, έχουν την ικανότητα να μεταφέρουν μη επιλεκτικά κάποιες ορμόνες χαμηλού μοριακού βάρους. Αντίθετα, ειδικές πρωτεΐνες μεταφοράς που είναι σφαιρίνες έχουν ειδικές θέσης πρόσδεσης για τις ορμόνες που μεταφέρουν και οι θέσεις αυτές δύνανται να κορεστούν. (Kovacs & Ojeda, 2011) Οι μεταφορείς αυτοί λειτουργούν σαν ρεζερβουάρ της αντίστοιχης ορμόνης, παρατείνοντας το χρόνο ημιζωής της. Επιπλέον, η αλληλεπίδραση μεταξύ ορμόνης και μεταφορέα βρίσκεται σε δυναμική ισορροπία και επιτρέπει να γίνονται προσαρμογές οι οποίες αποτρέπουν την κλινική εμφάνιση συμπτωμάτων ανεπάρκειας ή υπερέκκρισης, όταν η συγκέντρωση της ορμόνης μεταβάλλεται έντονα. (Molina, 2018)

Κεφάλαιο 1.6 Υποδοχείς ορμονών και μετάδοση σήματος

Ανεξάρτητα από τη χημική τους δομή, οι ορμόνες βρίσκονται στην κυκλοφορία σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις (10^{-7} έως 10^{-12} M). Για το λόγο αυτό, προκειμένου μια ορμόνη να επάγει τις δράσεις της, θα πρέπει να προσδεθεί πρώτα σε ειδικούς, υψηλής συγγένειας, κυτταρικούς υποδοχείς. Οι υποδοχείς αυτοί μπορεί είτε να βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη, όπως στην περίπτωση των πρωτεϊνικών ορμονών και αμινών, είτε μέσα στο πυρήνα, όπως στην περίπτωση των στερεοειδικών ορμονών. (Kovacs & Ojeda, 2011)

Από δομικής απόψεως, οι υποδοχείς αυτοί μπορεί να έχουν διάφορες μορφές. Παραδείγματα (όσον αφορά μεμβρανικούς υποδοχείς) είναι οι υποδοχείς τύπου G-πρωτεΐνης (συνδεδεμένοι με αδενυλικη κυκλάση AC ή φωσφολιπάση C PLC ή φωσφολιπάση A_2 $PLA_{2)}$, τυροσινικής κινάσης, JAK κινάσης για πεπτιδικές και πρωτεϊνικές ορμόνες. Οι στερεοειδικές ορμόνες εισέρχονται στο κύτταρο με διάχυση και συνδέονται με υποδοχείς είτε στο κυτταρόπλασμα (στερεοειδικοί υποδοχείς heat shock protein) είτε στον πυρήνα με αποτέλεσμα το ενεργό σύμπλοκο υποδοχέα-ορμόνης να συνδέεται σε ειδικές αλληλουχίες DNA (ονομαζόμενα SRE΄s ή στοιχεία απόκρισης στα στερεοειδή). Παρόμοια τακτική με τις στερεοειδικές ακολουθούν και οι θυρεοειδικές ορμόνες με σύνδεση στον πυρήνα και ακολούθως σε αντίστοιχες αλληλουχίες DNA ως σύμπλοκο ορμόνης-υποδοχέως. Οι αμινικές ορμόνες χρησιμοποιούν επίσης υποδοχείς τύπου G-πρωτεΐνης. (Boron & Boulpaep, 2005)

Η δράση των συμπλόκων ορμόνης-υποδοχέως, όσον αφορά τις πεπτιδικές-πρωτεϊνικές και αμινικές ορμόνες, επιτυγχάνεται με έναν καταρράκτη μεταβίβασης σημάτων (συνήθως με αλυσιδωτές φωσφορυλιώσεις-αποφωσφορυλιώσεις ενδιάμεσων μορίων) που οδηγεί στο τελικό σήμα (π.χ. έκλυση ιόντων Ca^{2+} στο κυτταρόπλασμα) το οποίο επηρεάζει πολλές κυτταρικές λειτουργίες. Στις στερεοειδείς και θυρεοειδικές ορμόνες η δράση των συμπλόκων οδηγεί στη ρύθμιση μεταγραφής συγκεκριμένων γονιδίων (κυρίως) και εν τέλει αύξηση ή μείωση παραγωγής των αντίστοιχων πεπτιδικών προϊόντων. Οι διαφορές στον τρόπο δράσης των συμπλόκων που αναφέρθηκαν εξηγούν και τη διαφορά στο χρόνο ανταπόκρισης μεταξύ των ορμονικών κατηγοριών (ώρες έως μέρες κυρίως για στερεοειδικές και θυρεοειδικές ορμόνες και δευτερόλεπτα έως λεπτά για πεπτιδικές και πρωτεϊνικές ορμόνες. (Boron & Boulpaep, 2005)

Κεφάλαιο 1.7 Ρόλος και δράση ορμονών

Ένα άλλο χαρακτηριστικό των ορμονών είναι ότι μία ορμόνη μπορεί να έχει διαφορετικές δράσεις σε ποικίλους ιστούς (π.χ. οιστραδιόλη αυξητική δράση στη μήτρα, μαστούς και οστά, ρύθμιση

έκκρισης γοναδοτροπινών και προλακτίνης στο υποθαλαμο-υποφυσιακό σύστημα, ρύθμιση εξωκυττάριου υγρού κ.α.) και αντίστροφα, διάφορες ορμόνες να ρυθμίζουν την ίδια δράση (π.χ. η δράση της λιπόλυσης διεγείρεται από κατεχολαμίνες, γλυκαγόνη, σικρετίνη, προλακτίνη, β-λιποτροπίνη μέσω ενεργοποίησης της ορμονο-ευαίσθητης λιπάσης ή από την αυξητική ορμόνη και τα γλυκοκορτικοειδή μέσω αύξησης της παραγωγής τους προαναφερθέντος ενζύμου. Αντίστροφα, ορμόνες, όπως ινσουλίνη, ινσουλινομιμητικοί αυξητικοί παράγοντες (IGFs), οξυτοκίνη και γαστρο-ανασταλτικό πολυπεπτίδιο, αναστέλλουν τη λιπόλυση. (Kovacs & Ojeda, 2011)

Οι ορμόνες επάγουν τις δράσεις τους σε τέσσερις ευρείς τομείς της ανθρώπινης φυσιολογίας :

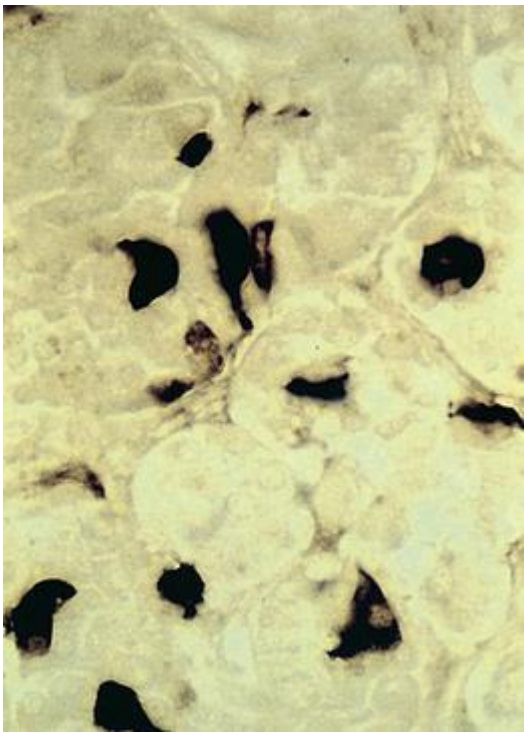
- Αναπαραγωγή. Ορμόνες των γονάδων (ανδρογόνα, οιστρογόνα, προγεστίνη) και της πρόσθιας υπόφυσης (LH, FSH, GH, προλακτίνη) αλληλεπιδρούν για να ρυθμίσουν την αύξηση και την ανατομική ακεραιότητα των αναπαραγωγικών οργάνων, τη σεξουαλική συμπεριφορά, παραγωγή γαμετών, φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του φύλου κ.α. .
- Αύξηση και ανάπτυξη. Διάφορες ορμόνες παίζουν πρωτεύοντα ή δευτερεύοντα ρόλο στη ρύθμιση της αύξησης τόσο του ολικού σωματικού βάρους, όσο και του εκάστοτε ιστού (π.χ. μυϊκού, σκελετικού, νευρικού κ.α.), όπως οι διάφοροι IGFs, η GH, οι θυρεοειδικές ορμόνες, ινσουλίνη, γλυκοκορτικοειδή, ανδρογόνα και οιστρογόνα .
- Ομοιοστασία εσωτερικού περιβάλλοντος. Για παράδειγμα, έλεγχος εξωκυττάριου όγκου, αρτηριακής πίεσης, ηλεκτρολυτών, και αποθηκών οστού, μυός και λίπους μέσω ορμονών όπως αντιδιουρητική ορμόνη, αλδοστερόνη, παραθορμόνη αλλά και ανδρογόνων, οιστρογόνων, ινσουλίνης, γλυκαγόνης, GH, κατεχολαμινών και κορτικοστεροειδών.
- Ρύθμιση ενεργειακού ισοζυγίου. Για παράδειγμα, η απαρτίωση προσαγωγών αισθητηριακών αλλά και ορμονικών πληροφορίων που αντανακλούν τη διατροφική κατάσταση του οργανισμού από τον υποθάλαμο, οδηγεί στην παραγωγή απαγωγών εκφορτίσεων που οδηγούν σε τροποποίηση της διατροφικής συμπεριφοράς αλλά και του βασικού μεταβολισμού. Σε αυτές τις δράσεις συμβάλλουν ορμόνες όπως ινσουλίνη, γλυκαγόνη, θυρεοειδικές ορμόνες, λεπτίνη, ορεξίνες, γκρελίνη κ.α. (Kovacs & Ojeda, 2011)

Κεφάλαιο 2 Θυρεοτροπίνη,TSH

Το υποθαλαμικο-υποφυσιο-θυρεοειδικό σύστημα παίζει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη, την αύξηση αλλά και τον κυτταρικό μεταβολισμό. Η διαθεσιμότητα αλλά και η δράση των θυρεοειδικών ορμονών ελέγχεται από πολύπλοκα συστήματα στους ιστούς. (Melmed et al., 2016)

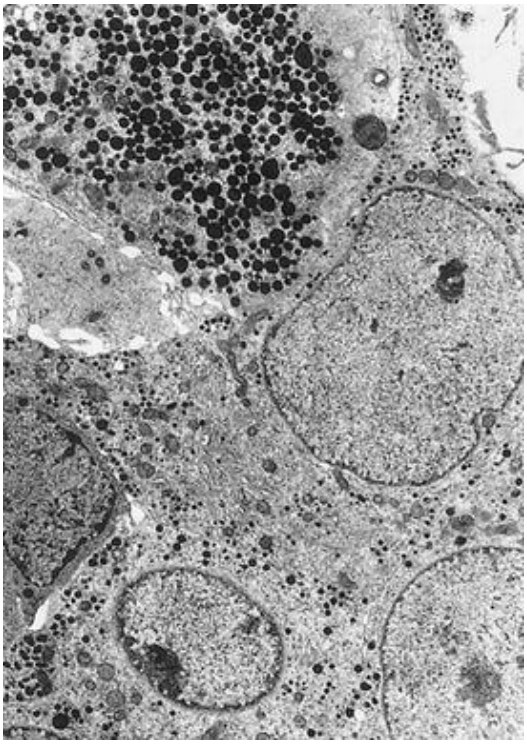
Κεφάλαιο 2.1 Θυρεοτρόφα κύτταρα

Τα θυρεοτρόφα κύτταρα αποτελούν περίπου το 5% των λειτουργικών κυττάρων της πρόσθιας υπόφυσης και εδράζουν ως επί το πλείστον στις πρόσθιες-έσω περιοχές του αδένος. Ιστολογικά, είναι μικρότεροι από τους άλλους κυτταρικούς τύπους του λειτουργικού τμήματος της υπόφυσης, χωρίς σταθερό σχήμα, με επίπεδους πυρήνες και σχετικά μικρά εκκριτικά κοκκία τα οποία κυμαίνονται σε μέγεθος από 120-150 μm (Εικ 2.1 και 2.2) (Melmed et al., 2016)



Εικόνα 2.1 Φυσιολογικά θυρεοτρόφα κύτταρα. Παρουσιάζουν γωνιώδες κυτταρικό σώμα με επιμήκεις αποφυάδες.

(Melmed et al., 2016)

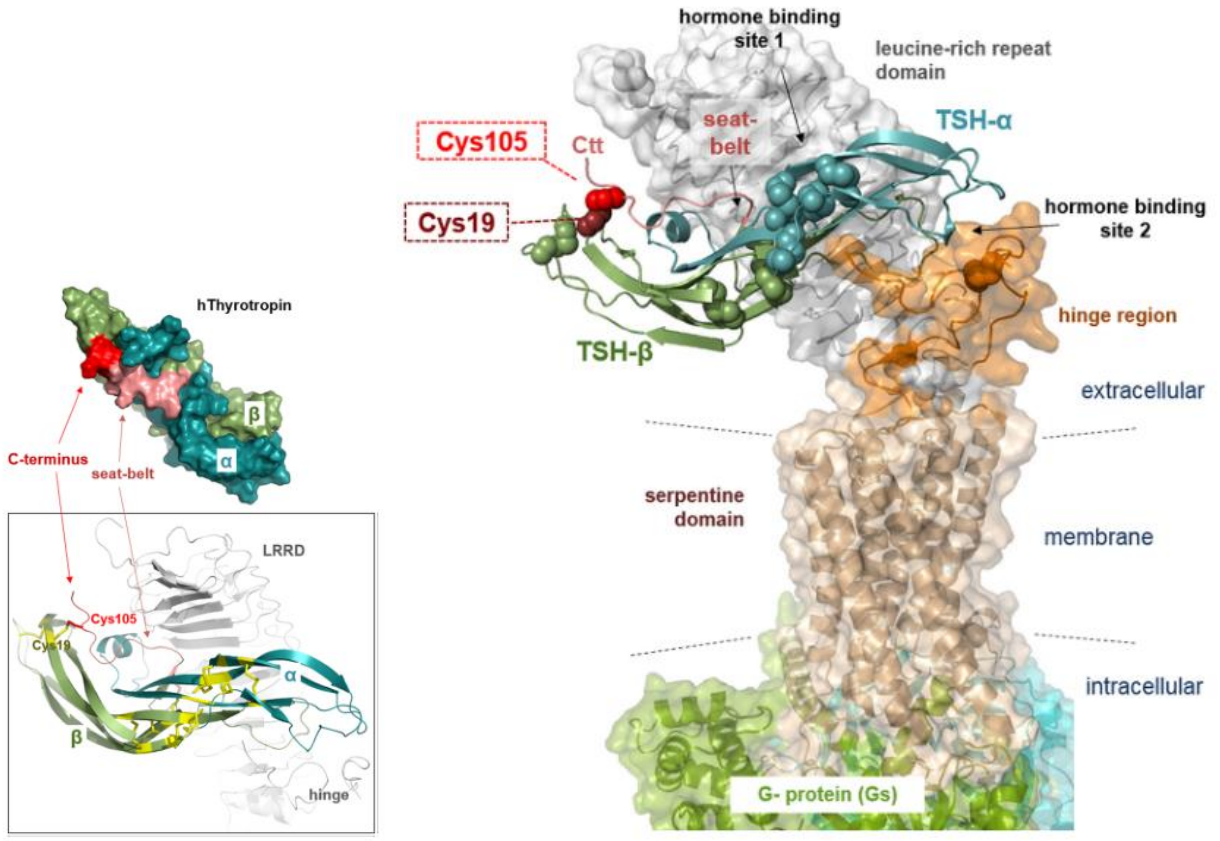


Εικόνα 2.2 Φυσιολογικά θυρεοτρόφα κύτταρα. Εικόνα από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.
(Melmed et al., 2016)

Κεφάλαιο 2.2 TSH, Δομή, Χημικά και μοριακά στοιχεία

Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη και αποτελείται από ένα ετεροδιμερές (μεγέθους 28-kDa) δύο μη ομοιοπολικά συνδεδεμένων α- και β- υπομονάδων (Pierce & Parsons, 1981) Η τριτοταγής δομή της TSH αποτελείται από τρεις βρόχους τύπου φουρκέτας που διαχωρίζονται μεταξύ των από κεντρικούς δισουλφιδικούς δεσμούς, με το μακρύτερο βρόχο να είναι ελαφρώς απομακρυσμένος σε σχέση με τους άλλους δύο (Εικ 2.3). (Abel et al., 1999; Beck-Peccoz & Persani, 1994) Η α-υπομονάδα είναι συχνή στις ορμόνες TSH, LH, FSH και hCG, εν αντιθέσει με τη β- υπομονάδα η οποία είναι μοναδική και προσφέρει μια ειδικότητα στη δράση της TSH. (Grossmann et al., 1997) Ενώ το γονίδιο που εκφράζει την α-υπομονάδα είναι από τα πρώτα ορμονικά γονίδια που εκφράζονται στην εμβρυική ζωή, η ενεργοποίηση του γονιδίου της β-υπομονάδας συμβαίνει πολύ αργότερα κάτω από την επίδραση των $GATA_2$ και Pit_1. (Dasen et al., 1999) Το γονίδιο της α-υπομονάδας (μεγέθους 13.5 kb) εδράζεται στο χρωμόσωμα 6,

αποτελούμενο από 4 εξώνια και 3 εσώνια. (Fiddes & Goodman, 1981) Αν και το γονίδιο της α-υπομονάδας εκφράζεται στα θυρεοτρόφα, γοναδοτρόφα και πλακουντιακά κύτταρα, εντούτοις η ρύθμισή του είναι αποκλειστικά κυτταρο-ειδική. Δηλαδή απαιτούνται διαφορετικοί υποκινητές σε διαφορετικές περιοχές του γονιδίου ώστε να γίνεται η έκφρασή του στα γοναδοτροφικά, θυρεοτροφικά ή πλακουντιακά κύτταρα .(Sarapura et al., 1998) Η μεταγραφή της α-υπομονάδας αναστέλλεται από την T3 σε περιοχές κοντά στο τμήμα έναρξης της μεταγραφής, εν αντιθέσει με άλλους πυρηνικούς συναναστολείς. (Tagami et al., 1997) Όσον αφορά το γονίδιο της β-υπομονάδας (μεγέθους 4.9kb) της TSH, εδράζεται στο χρωμόσωμα 1 και αποτελείται από 3 εξώνια και 2 εσώνια. (Wondisford et al., 1988) Ο Pit_1 προσδένεται απευθείας στον υποκινητή του αντίστοιχου γονιδίου, επιφέροντας ιστο-ειδική έκφραση. (Steinfelder et al., 1991) Η μεταγραφή του γονίδιου αυτού αναστέλλεται από τον υποδοχέα θυρεοειδικής ορμόνης (TR), οποίος δρα απευθείας στο εξώνιο 1. (Bodenner et al., 1991) Αυτή η ισχυρή αναστολή, που γίνεται εμφανής μέσα σε 30 λεπτά από την έκθεση στην T_3, είναι βασικός καθοριστικός παράγων της σύνθεσης και ολικής έκφρασης της TSH. Επιπλέον, η TRH επάγει, ενώ η ντοπαμίνη αναστέλλει τη μεταγραφή των γονιδίων που αφορούν και τις δύο υπομονάδες. (Ross et al., 1983) Η δια-υποφυσιακή TSH αποθηκεύεται σε εκκριτικά κοκκία, ενώ η ώριμη ορμόνη απελευθερώνεται ως απάντηση στην υποθαλαμική TRH. (Melmed et al., 2016)



Εικόνα 2.3 Τριτοταγής δομή της TSH.

(Kleinau et al., 2016)

Για την παραγωγή του ώριμου ετεροδιμερούς μορίου της TSH απαιτείται μια πολύπλοκη γλυκοζυλίωση και αναδίπλωση των νεοδημιουργηθέντων α- και β- υπομονάδων η οποία συμβαίνει ήδη κατά τη διάρκεια της μετάφρασης του γονιδίου. (Grossmann et al., 1997) Ύστερα από τη μετάφραση των υπομονάδων και τη διάσπαση των σηματοδοτικών πεπτιδίων, πραγματοποιείται η γλυκοζυλίωση των α- (στα ασπαραγινικά κατάλοιπά 52 και 78) και β- (στο ασπαραγινικό κατάλοιπο 23) υπομονάδων. (Lania et al., 1998) Για την ακριβή μοριακή αναδίπλωση και τον επακόλουθο συνδυασμό των υπομονάδων για την παραγωγή του ετεροδιμερούς, απαιτείται η κατάλληλη γλυκοζυλίωση μέσα στο ενδοπλασματικό δίκτυο και τη συσκευή Golgi. Η γλυκοζυλίωση της TSH ρυθμίζεται τόσο από την TRH όσο και από την T_3, με τον ανάποδο ωστόσο τρόπο. Πιο συγκεκριμένα,

η προσθήκη του ολιγοσακχαριδίου στο μόριο της TSH ενισχύεται από την έκθεση στην TRH και από τη στέρηση της T_3. (Papandreou et al., 1993)

Κεφάλαιο 2.3 Η TSH στην κυκλοφορία

Καθημερινά παράγονται περί τα 100-400 mIU TSH (Ridgway et al., 1974) και ο χρόνος ημιζωής της ορμόνης στην κυκλοφορία είναι περίπου 50 λεπτά. Ωστόσο, ο ρυθμός παραγωγής της μπορεί να αυξηθεί έως και 15 φορές σε καταστάσεις υποθυρεοειδισμού, ενώ αντίθετα καταστέλλεται κατά τον υπερθυρεοειδισμό. Επιπλέον, ο βαθμός γλυκοζυλίωσης της TSH φαίνεται να καθορίζει τόσο το ρυθμό μεταβολικής κάθαρσης όσο και τη βιοδραστικότητά της και μάλιστα κατά τον υποθυρεοειδισμό το μόριο παρουσιάζεται εντόνως σιαλυλιωμένο με ενισχυμένη βιοδραστικότητα. (Lania et al., 1998) Η ανίχνευση ανοσοδραστικής εμβρυικής υποφυσιακής TSH μπορεί να συμβεί ήδη από τη 12^{η} εβδομάδα κύησης. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της TSH παρουσιάζουν μια ραγδαία αύξηση κατά τη γέννηση (τελειόμηνου εμβρύου) και παραμένουν έτσι για 5 ημέρες, πριν μειωθούν ξανά σε επίπεδα ενηλίκου. (Vanhole et al., 1997) Παρόλο που η έκκριση της TSH είναι παλμική, ο συνδυασμός του χαμηλού εύρους παλμού με τον υψηλό χρόνο ημιζωής της έχει ως αποτέλεσμα η διακύμανση των επιπέδων της στην κυκλοφορία να είναι σχετικά μικρή. Η διακύμανση αυτή ενισχύεται κατά τον υποθυρεοειδισμό και εξαφανίζεται σε περιπτώσεις σοβαρής ασθένειας. (van de Berghe et al., 1997) Όσον αφορά τους εκκριτικούς παλμούς, αυτοί πραγματοποιούνται κάθε δύο με τρεις ώρες, σε συνδυασμό με σκόρπιες μη παλμικές εκκρίσεις TSH. (Samuels et al., 1991) Η κιρκάδια έκκριση της ορμόνης κορυφώνεται στο χρονικό διάστημα μεταξύ 23:00 – 05:00, κυρίως λόγω αύξησης του εύρους του παλμού η οποία δεν σχετίζεται με τον ύπνο. (Goichot et al., 1998)Επιπρόσθετα η 24ωρη έκκριση της TSH είναι σταθερή και ανεξάρτητη φύλου, δείκτη μάζας σώματος και ηλικίας. (Roeflsema et al., 2014) Τέλος, το εύρος του παλμού, άλλα και εν γένει η έκκριση της, φαίνεται να καταστέλλονται από τις θυρεοειδικές ορμόνες. (Melmed et al., 2016)

Κεφάλαιο 2.4 Υποδοχέας TSH και δράση της ορμόνης

Προκειμένου η TSH να ασκήσει τη δράση της, πρέπει πρώτα να προσδεθεί στον υποδοχέα της (υποδοχέα της θυρεοτροπίνης TSHR). Ο υποδοχέας αυτός εκφράζεται από τα θυρεοειδικά θυλακοειδή κύτταρα και ανήκει στην οικογένεια των συνδεδεμένων με G-πρωτεΐνες υποδοχέων. Διαθέτει μια μεγάλη εξωκυττάρια αμινοτελική περιοχή, 7 διαμεμβρανικές περιοχές και μία ενδοκυττάρια, η οποία προάγει τη μεταγωγή του σήματος προωθώντας την ανταλλαγή διφωσφορικής γουανοσίνης (GDP) προς τριφωσφωρική γουανοσίνη (GTP) στην α-υπομονάδα των G-πρωτεϊνών. (Davies et al., 2005; de Felice & di Lauro, 2007; Park & Chatterjee, 2005) Για την ακρίβεια, έχει αναφερθεί ότι ο TSHR μπορεί να προσδεθεί σε 11 διαφορετικές τέτοιες α-υπομονάδες in vitro και, ως εκ τούτου οι γνώσεις μας για τη μεταγωγή σήματος μέσω αυτού να είναι ακόμα σχετικά ελλείπεις. Αν και ο TSHR προσδένεται σε G-πρωτεΐνες τύπου G_s (οι οποίες μεταγάγουν το σήμα μέσω του μονοπατιού cAMP και πρωτεϊνικής κινάσης A, PKA), εντούτοις, όταν ενεργοποιείται από υψηλές συγκεντρώσεις TSH (100 φορές πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα) προσδένεται επίσης σε G-πρωτεΐνες τύπου G_q/G_{11} (οι οποίες μεταγάγουν το σήμα μέσω του μονοπατιού φωσφολιπάση C PLC - τριφωσφωρικής ινοσιτόλης IP_3 – διακυλογλυκερόλης DAG). Η μεταγωγή του σήματος μέσω της φωσφολιπάσης C και της επακόλουθης αύξησης της συγκέντρωσης των ενδοκυττάριων Ca^{2+} ρυθμίζει την έξοδο ιωδίου, την παραγωγή H_2O_2 και την ιωδίωση της θυρεοσφαιρίνης, ενώ αυτή μέσω του συστήματος cAMP – PKA ρυθμίζει την πρόσληψη ιωδίου, αλλά και τη μεταγραφή του mRNA της θυρεοσφαιρίνης (Tg), θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (TPO) και του συμμεταφορέα Na^+-I^- (NIS) οδηγώντας, εν τέλει, στην παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών (Corvilain et al., 2001; Saavedra et al., 2002). Η δράσεις της θυρεοτροπίνης στα θυρεοειδικά κύτταρα συνοψίζεται στην Εικ. 2.4.

Πέραν της TSH, ο TSHR προσδένεται επίσης και με άλλες ενώσεις όπως το διεγείρον τον TSHR αντίσωμα (TRAb), αντισώματα που αποκλείουν το θυρεοειδή (TBAb) και άλλα ουδέτερα αντισώματα του TSHR. Επιπλέον, άλλες ορμόνες που μπορούν να συνδεθούν στον TSHR και να επάγουν τη δράση του είναι οι (στενά συσχετιζόμενη με αυτόν) ωχρινοτρόπος ορμόνη LH και η

χοριακή γοναδοτροπίνη hCG (Davies et al., 2005). Η τελευταία μάλιστα σχετίζεται με τον φυσιολογικό υπερθυρεοειδισμό που παρατηρείται στα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης. Τέλος, πέραν του θυρεοκυττάρου, ο TSHR εκφράζεται σε ποικίλους ιστούς όπως οστεοκλάστες, ινοβλάστες κύτταρα του λιπώδους ιστού και το δέρμα (Cianfarani et al., 2010; Davies et al., 2005) .

Function Affected	General Mechanism
Iodide Metabolism	
Increase I^- in follicular lumen	PLC
Delayed increase in NIS expression	cAMP
Increase in thyroid blood flow	↑ Nitric oxide synthesis (↓ cellular iodide)
Increase in I^- efflux from thyroid cell	?
Thyroid Hormone Synthesis	
Hydrogen peroxide	PLC
Thyroglobulin and TPO synthesis	cAMP
NADPH via pentose-phosphate	?
Pathway	
Thyroid Hormone Secretion	
Pinocytosis of thyroglobulin	cAMP
Release of thyroglobulin into	cAMP (?)
plasma via basolateral membrane	
Mitogenesis	cAMP, PLC, and IGF-I^- and FGF-mediated kinase activation

Εικόνα 2.4 Λειτουργίες του θυρεοειδικού κυττάρου που διεγείρει η θυρεοτροπίνη.
(Melmed et al., 2016)

Κεφάλαιο 2.5 Θυλακιώδη κύτταρα του θυρεοειδούς

Ο θυρεοειδής είναι ένας από τους μεγαλύτερους ενδοκρινείς αδένες του οργανισμού με βάρος περί τα 15-20g σε υγιείς ενήλικες. Φυσιολογικά χωρίζεται σε δύο λοβούς οι οποίοι ενώνονται από μία λεπτή δέσμη ιστού, ονομαζόμενη ισθμός. Ο αδένας αποτελείται από στενά πακεταρισμένες σφαιρικές μονάδες που ονομάζονται θυλάκια και αιματώνονται από ένα πλούσιο δίκτυο τριχοειδών. Το εσωτερικό του θυλακίου είναι γεμάτο με ένα διαυγές πρωτεϊνικό κολλοειδές, το οποίο απαρτίζει την πλειονότητα της συνολικής θυρεοειδικής μάζας. Σε εγκάρσια διατομή, ο

θυρεοειδικός ιστός απεικονίζεται σαν στενά πακεταρισμένες δακτυλιοειδείς δομές, αποτελούμενες από μια μονήρη στρώση θυρεοειδικών κυττάρων που περιβάλλουν έναν αυλό. Η διάμετρος των θυλακίων παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση με μέσο όρο περί τα 200nm. Το επιθήλιο εδράζεται σε μία, πλούσια σε γλυκοπρωτεΐνες, βασική μεμβράνη η οποία διαχωρίζει τα θυλακιώδη κύτταρα από τα περιβάλλοντα τριχοειδή. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, τα θυλακιώδη κύτταρα φαίνεται να έχουν πολλά κοινά στοιχεία με άλλα εκκριτικά κύτταρα, αλλά και κάποια δικά τους ιδιάζοντα χαρακτηριστικά. Στην κορυφαία τους επιφάνεια υπάρχει μεγάλος αριθμός μικρολαχνών οι οποίες επεκτείνονται στο κολλοειδές. Η ιωδίνωση, η εξωκυττάρωση και η αρχική φάση της έκκρισης των θυρεοειδικών ορμονών συμβαίνει πάνω η κοντά σε αυτή την επιφάνεια. (Melmed et al., 2016)

Κεφάλαιο 2.6 Σύνθεση και απελευθέρωση θυρεοειδικών ορμονών

Ο πυρήνας των κυττάρων αυτών δεν παρουσιάζει κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, ενώ το κυτταρόπλασμα αποτελείται από ένα εκτεταμένο ενδοπλασματικό δίκτυο με μικροσωμάτια. Το ενδοπλασματικό αυτό δίκτυο απαρτιώνεται από ένα δίκτυο με πλατείς ακαθόριστους σωληνίσκους, οι οποίοι περιέχουν το προγονικό μόριο της θυρεοσφαιρίνης (thyreoglobulin, TG). Το υδατανθρακικό τμήμα της TG προστίθεται σε αυτό το προγονικό μόριο στη συσκευή Golgi, η οποία εντοπίζεται στην κορυφαία επιφάνεια. Όσον αφορά τα λυσσοσώματα και τα μιτοχόνδρια, αυτά βρίσκονται διάχυτα στο κυτταρόπλασμα. Η διέγερση από την TSH οδηγεί σε μεγέθυνση της συσκευής Golgi, σχηματισμό ψευδοποδίων στην κορυφαία επιφάνεια και την εμφάνιση στο κορυφαίο τμήμα του κυττάρου πολλών σταγονιδίων που περιέχουν κολλοειδές, λαμβανόμενο από το αυλό του κυττάρου. (Melmed et al., 2016)

Η λειτουργία του θυρεοειδούς αδένα είναι η παραγωγή της απαιτούμενης, για την εύρυθμη λειτουργία του οργανισμού, ποσότητας θυρεοειδικών ορμονών. Η δράση αυτή απαιτεί την πρόσληψη ιωδίου από το συμμεταφορέα νατρίου-ιωδίου (sodium-iodide symporter, NIS), τη μεταφορά του στο κολλοειδές και την οξείδωση του από τη θυρεοειδική υπεροξειδάση (thyroidic

peroxidase , TP), προκειμένου να επιτευχθεί η σύνθεση περίπου 110 nMol/L ή 85μg T4. Αυτό απαιτεί την TG, μια γλυκοπρωτείνη βάρους περί τα 330 kDa. Εν συνεχεία, ειδικά τυροσινικά κατάλοιπα ομοδιμερών TG ιωδιόνωνται στην κορυφαία πλευρά του θυλακιώδους κυττάρου, προς σχηματισμό μονοιωδοτυροσίνης (MIT) και διϊωδοτυροσίνης (DIT). Το τελευταίο απαιτεί το σχηματισμό υπεροξειδίου του υδρογόνου (H2O2) από τις διπλές οξειδάσες (DUOX1 και DUOX2), αλλά και από την TPO η οποία καταλύει την οξείδωση των I- και τη μεταφορά τους στην τυροσίνη. Επιπλέον, η TPO καταλύει και τη σύζευξη είτε δύο μορίων DIT, είτε ενός DIT και ενός MIT, οδηγώντας στο σχηματισμό της T4 και της T3 αντιστοίχως, οι οποίες στη συνέχεια αποθηκεύονται στο κολλοειδές, ως τμήμα του μορίου της TG. (Melmed et al., 2016)

Η πινοκυττάρωση του αποθηκευμένου κολλοειδούς οδηγεί στο σχηματισμό φαγο-λυσσοσωμάτων, δηλαδή των σταγονιδίων εκείνων του κολλοειδούς μέσα στα οποία η TG υφίσταται πέψη από ειδικές πρωτεάσες, προς απελευθέρωση T3, T4, DIT και MIT, ενόσω αυτά τα σταγονίδια μετατοπίζονται στη βασική μεμβράνη του θυλακιώδους κυττάρου. Ύστερα, η T3 και η T4 μεταφέρονται εκτός των φαγο-λυσσοσωμάτων και, διαμέσου της βασεοπλευρικής μεμβράνης, εξέρχονται του κυττάρου και εισέρχονται τελικά στην κυκλοφορία, ενώ, όσον αφορά τις MIT και DIT, αυτές αποϊωδιόνωνται μέσω του ενζύμου από-αλογενάση της ιωδοτυροσίνης, με στόχο την ανακύκλωση των I-. (Melmed et al., 2016) Η σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών εξαρτάται επίσης και από άλλες ειδικές για το θυρεοειδικό κύτταρο πρωτεΐνες, μεταξύ των οποίων είναι ο TSHR (μέσω του οποίου γίνεται η μεταγωγή του σήματος της εξωκυττάριας TSH και είναι αναγκαίο για την αποτελεσματική σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών) και μια πλειάδα μεταγραφικών παραγόντων όπως οι TTF-1, TTF-2, HNF-3, PAX8 αλλά και η ίδια η TSH (μέσω των οποίων επιτυγχάνεται η κατάλληλη διαφοροποίηση των θυλακιωδών κυττάρων και η έναρξη της ορμονογένεσης). (Melmed et al., 2016)

Κεφάλαιο 2.7 Η Τ4 στην κυκλοφορία

Οι μείζονες ιωδοθυρονίνες, λόγω της κακής υδατοδιαλυτότητάς τους, προσδένονται αντιστρεπτά σε πρωτεΐνες του πλάσματος. Για την Τ4 οι κύριες πρωτεΐνες μεταφορείς είναι η σφαιρίνη δεσμεύουσα τις θυρεοειδικές ορμόνες, η τρανσθυρετίνη και αλβουμίνη. (Melmed et al., 2016) Οι πρωτεΐνες αυτές έχουν μεγάλη συγγένεια για την Τ4 (και λίγο μικρότερη για την Τ3), έτσι ώστε το 99.8% της Τ4 να κυκλοφορεί όντας συνδεδεμένη με αυτές. (Boron & Boulpaep, 2005) Εντούτοις, οι ελεύθερες ορμόνες είναι εκείνες που είναι διαθέσιμες για τη διακυτταρική μεταφορά και την επαγωγή των ορμονικών δράσεων (Melmed et al., 2016), ενώ η δεσμευμένες φαίνεται να λειτουργούν σαν δεξαμενή ορμονών στην κυκλοφορία που αποτρέπει τις απότομες αλλαγές στα επίπεδα της ορμόνης. (Boron & Boulpaep, 2005) Επίσης, η σύνδεση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του χρόνου ημιζωής των θυρεοειδικών ορμονών η οποία φτάνει τις 8 μέρες για την Τ4 και τις 24 ώρες για την Τ3. (Boron & Boulpaep, 2005) Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι για την πλειονότητα της ορμονικής δράσης των θυρεοειδικών ορμονών ευθύνεται η Τ3. (Boron & Boulpaep, 2005)

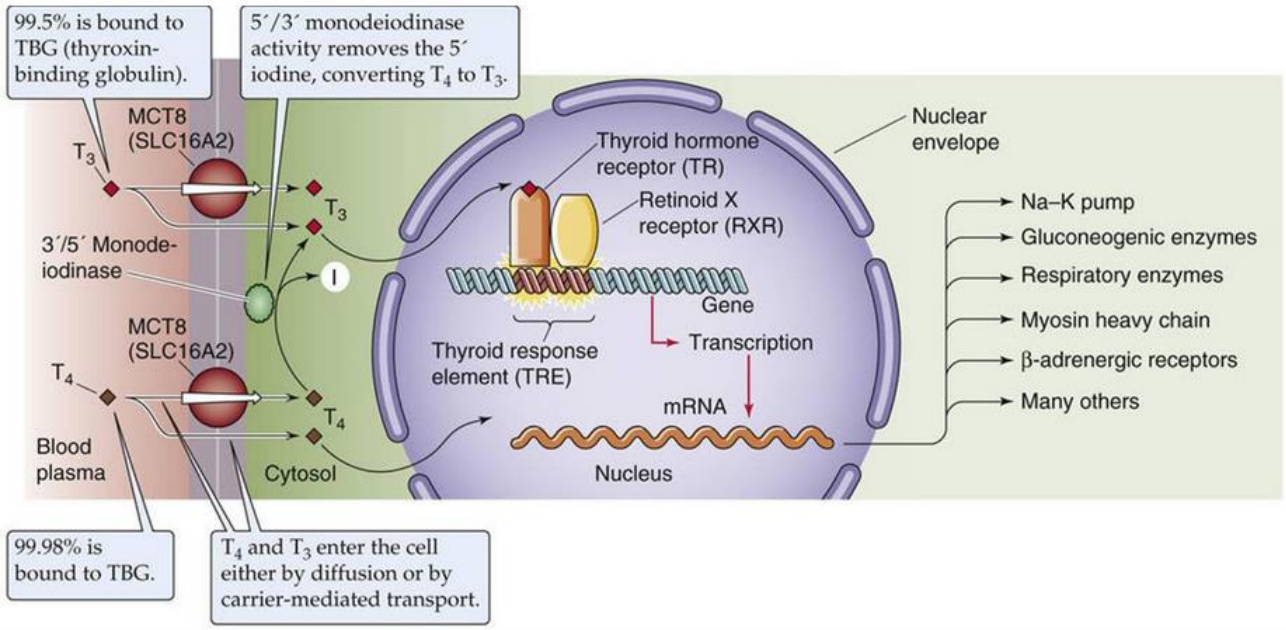
Το μεταβολικό μέλλον της Τ4 μπορεί να είναι : α) είσοδος στο κύτταρο και εν συνεχεία στο πυρήνα ασκώντας την ορμονική της δράση β) μετατροπή της στο κύτταρο σε Τ3 μέσω της δράσης της 5’/3’-αποϊωδινάσης (η οποία απαντάται σε 3 διαφορετικούς τύπους ,αναλόγως του ιστού, D1, D2 και D3) και, εν συνεχεία είτε είσοδος αυτής στον πυρήνα προς επαγωγή της ορμονικής της δράσης, είτε μετατροπή της με δράση αποϊωδινασών σε άλλες ανενεργές MIT και DIT. γ) μετατροπή της στο κύτταρο σε rT3 (ανάστροφη Τ3) η οποία είναι ανενεργή και από την οποία μπορούν, εν συνεχεία, να προκύψουν και άλλες ανενεργές MIT και DIT, πάλι μέσω δράσης των αποϊωδινασών. δ) απενεργοποίηση της στο ήπαρ μέσω θείωσης και γλυκουρονιδίωσης και απέκκριση της από τον οργανισμό μέσω της χολής (αν και ένα μέρος επαναρροφάται στο έντερο, ύστερα από απογλυκουρονιδίωση). (Boron & Boulpaep, 2005; Melmed et al., 2016)

Κεφάλαιο 2.8 Διακυτταρική μεταφορά και δράση της Τ4

Αν και για καιρό υπήρχε η αντίληψη ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες εισέρχονται παθητικά στο κύτταρο, γίνεται ολοένα πιο φανερό πως η κυτταρική είσοδος και ροή των θυρεοειδικών ορμονών μεσολαβείται από την παρουσία μεταφορέων. Διάφοροι τέτοιοι μεταφορείς έχουν ανακαλυφθεί, συμπεριλαμβανομένων των μεταφορέων των μονοκαρβοξυλικών (mono-carboxylate transporter MCT) MCT8 και MCT10 και του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1C1 (Organic anion transporting polypeptide 1C1, OATP1C1). Οι δύο πρώτοι εκφράζονται σε ποικίλους ιστούς, διευκολύνοντας τη μεταφορά των T3,T4, rT3 και T2 διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών, ενώ ο τελευταίος εκφράζεται στον εγκέφαλο και μεταφέρει κυρίως την T4, όπου μπορεί να μεσολαβεί για την είσοδο της T4 στα αστροκύτταρα. (Melmed et al., 2016)

Μετά την είσοδό τους στο κυτταρόπλασμα, οι θυρεοειδικές ορμόνες μπορούν να προσδεθούν σε διάφορες θέσεις εντός του κύτταρου που περιλαμβάνουν το κυτταρόπλασμα, τα μικροσώματα, τα μιτοχόνδρια αλλά και τον πυρήνα. Από αυτές τις θέσεις μακράν η βασικότερη για την επαγωγή των δράσεων των θυρεοειδικών ορμονών είναι στον πυρήνα, ύστερα από την πρόσδεση στους υποδοχείς των θυρεοειδικών ορμονών (thyroid hormone receptors, THRs). Η ύπαρξη των υπόλοιπων θέσεων σύνδεσης έχει δημιουργήσει τη θεωρία ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες μπορεί να έχουν και άλλες δράσεις πέραν της μεταγραφικής ρύθμισης. Η τελευταία, όμως, αποτελεί το βασικό μηχανισμό δράσης των ορμονών αυτών. (Boron & Boulpaep, 2005) Υπάρχουν 4 υπότυποι των THRs (οι TRα1, TRβ1, TRβ2, TRβ3) και ο κάθε ένας εξ αυτών φαίνεται να εκφράζεται σε διαφορετικά είδη κυττάρων. (Melmed et al., 2016) Η β ισομορφή εκφράζεται περισσότερο στο ήπαρ, ενώ η α στον εγκέφαλο. (Boron & Boulpaep, 2005) Επιπλέον, οι THRs έχουν περίπου δεκαπλάσια συγγένεια για την T3 σε σχέση με την T4, κάτι που εξηγεί σε μεγάλο μέρος την προαναφερθείσα υπεροχή της T3, όσον αφορά την επαγωγή των βιολογικών δράσεων των θυρεοειδικών ορμονών. (Boron & Boulpaep, 2005) Ο THR συνδέεται εκλεκτικά στο DNA (ως ετεροδιμερές μαζί με τον υποδοχέα του ρετινοϊκού οξέος X) και το προκύπτον σύμπλεγμα υποδοχέων-DNA οδηγεί, εν τέλει, στην ενεργοποίηση ή την καταστολή ειδικών γονιδίων. (Boron & Boulpaep, 2005) Η διαδικασία

παρουσιάζεται στην εικόνα 2.5. Η τελική δράση των θυρεοειδικών ορμονών επηρεάζει διάφορους τομείς της φυσιολογίας του οργανισμού μεταξύ των οποίων είναι ο βασικός μεταβολικός ρυθμός, η θερμογένεση, η λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ο μεταβολισμός των ενεργειακών υποστρωμάτων κ.α. (Εικ. 2.5)

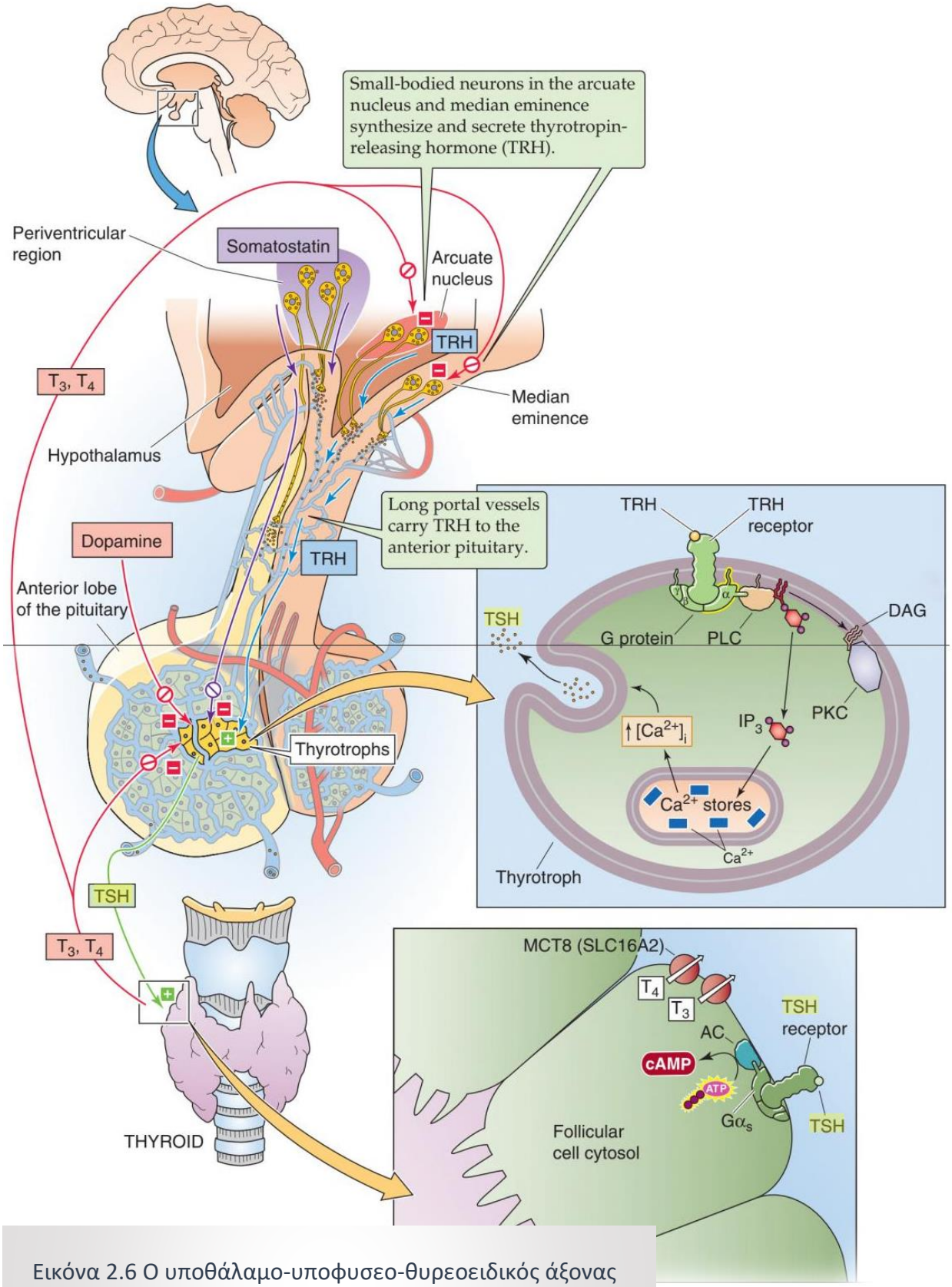


Εικόνα 2.5 Δράση των θυρεοειδικών ορμονών στα κύτταρα στόχους. Ελεύθερη εξωκυτταρική θυροξίνη (T_4) και τριϊωδοθυρονίνη (T_3) εισέρχονται στο κύτταρο-στόχο, είτε με διάχυση, είτε με διαμεσολαβούμενη μεταφορά. Μόλις η T_4 εισέλθει στο κύτταρο, μία κυτταροπλασματική 5′/3′ μονοαποϊωδινάση μετατρέπει μεγάλο μέρος της T_4 σε T_3 με αποτέλεσμα τα επίπεδα της T_4 και της T_3 στο κυτταρόπλασμα να είναι περίπου η ίδια. Τόσο η T_4, όσο και η T_3 εισέρχονται στον πυρήνα. Οι υποδοχείς των θυρεοειδικών ορμονών συνδέονται στο DNA σε στοιχεία απόκρισης των θυρεοειδικών ορμονών (TRE) στην περιοχή του υποκινητή των θυρεοειδοεξαρτώμενων γονιδίων. Η σύνδεση της T_4 και της T_3 στον υποδοχέα ρυθμίζει τη μεταγραφή αυτών των γονιδίων. Ο υποδοχέας παρουσιάζει μεγάλη συγγένεια για την T_3. Συνεπώς, από τη συνολική ορμόνη που συνδέεται με τον υποδοχέα, περίπου το 90% είναι T_3. Ο υποδοχέας, ο οποίος συνδέεται εκλεκτικά με το DNA, είναι ένα ετεροδιμερές του υποδοχέα της θυρεοειδικής ορμόνης (TR) και του υποδοχέα του ρετινοϊκού οξέος X (RXR). Η θυρεοειδική ορμόνη ευοδώνει τη μεταγραφή γονιδίων κωδικοποιώντας ένα ευρύ φάσμα πρωτεϊνών.

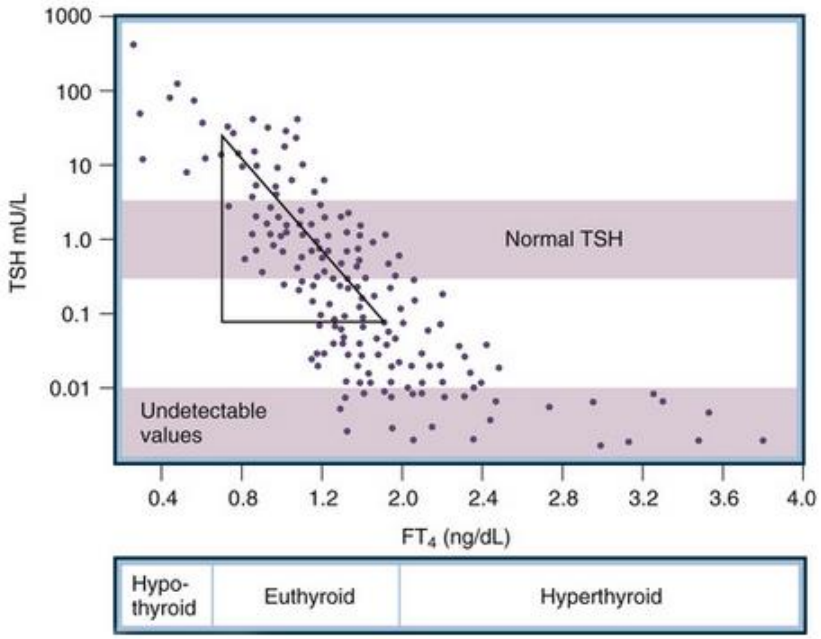
(Boron & Boulpaep, 2005)

Κεφάλαιο 2.9 Ρύθμιση του θυρεοειδικού άξονος

Η απελευθέρωση της TSH ρυθμίζεται από τον υποθάλαμο-υποφύσιο-θυρεοειδικό άξονα. Ο υποθάλαμος εκκρίνει TRH, η οποία διεγείρει την πρόσθια υπόφυση προς έκκριση TSH. Στη συνέχεια, η εκκρινόμενη αυτή TSH διεγείρει τα θυλακιώδη κύτταρα του θυρεοειδούς προς έκκριση T_4 (80%) και T_3 (20%). Η T_4 που απελευθερώνεται στην κυκλοφορία μπορεί να μετατραπεί σε T_3 (που είναι πιο ισχυρή) με τη διαδικασία της αποϊωδίνωσης. (Stathatos, 2012) Από την υπάρχουσα T_3 μόνο το 20% φαίνεται να προέρχεται απευθείας από το θυρεοειδή αδένα, ενώ το υπόλοιπο 80 % προέρχεται από την περιφερική μετατροπή της T_4 σε T_3, μέσω της δράσης της αποϊωδινάσης. Περισσότερο από το 99% των θυρεοειδικών ορμονών, είναι δεσμευμένες στην σφαιρίνη-δεσμεύουσα τις θυρεοειδικές ορμόνες (thyroid binding globulin), στην προ-αλβουμίνη και την αλβουμίνη. Η T_3 στη συνέχεια προσδένεται στον υποδοχέα της στον πυρήνα, κάτι που ενεργοποιεί τη μεταγραφή DNA, μετάφραση του αντίστοιχου mRNA και ,εν τέλει, την παραγωγή της πρωτεΐνης στόχου. (Grasberger & Refetoff, 2017) Αυτές οι δύο ορμόνες (T_3 και T_4) έχουν δράση αρνητικής ανατροφοδότησης στην TSH, με υψηλά επίπεδα αυτών να μειώνουν τα επίπεδα TSH και χαμηλά επίπεδα αυτών να αυξάνουν τα επίπεδα TSH που παράγονται από την πρόσθια υπόφυση. Από αυτές, η T_3 είναι ο κατ' εξοχήν αναστολέας της έκκρισης TSH (Εικ. 2.6). Μάλιστα, επειδή η TSH είναι πολύ ευαίσθητη ακόμα και σε μικρές αλλαγές της ελεύθερης T_4 που κυκλοφορεί στον ορό, μέσω της προαναφερθείσας αρνητικής ανατροφοδότησης, τα ανώμαλα επίπεδά της ανιχνεύονται νωρίτερα από τα αντίστοιχα των T_3 και T_4 σε καταστάσεις υπέρ ή υπό-θυρεοειδισμού. Επιπλέον, υπάρχει μια γραμμική λογαριθμική σχέση μεταξύ των επιπέδων T_3/T_4 και TSH, με μικρές αλλαγές στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών να έχουν ως αποτέλεσμα μεγάλη μεταβολή στα επίπεδα της TSH. (Stathatos, 2012)(Εικ 2.7)



Εικόνα 2.6 Ο υποθάλαμο-υποφυσεο-θυρεοειδικός άξονας
(Boron & Boulpaep, 2005)

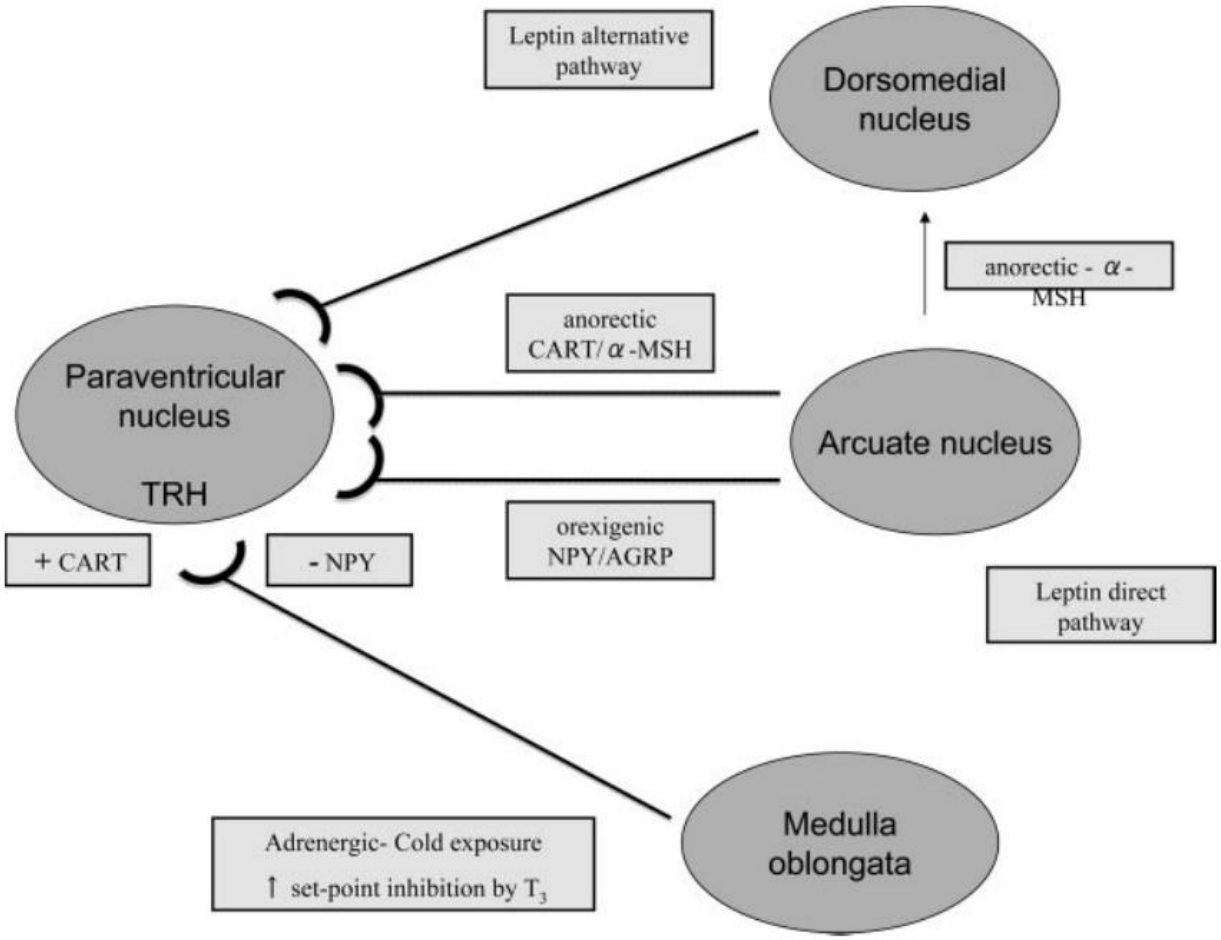


Εικόνα 2.7 Η γραμμική λογαριθμική σχέση μεταξύ των συγκεντρώσεων TSH (στον κάθετο άξονα) και της ελεύθερης T_4. Παρουσιάζονται τυπικές συγκεντρώσεις ελεύθερης T_4 σε υποθυρεοειδικούς, ευθυρεοειδικούς και υπερθυρεοειδικούς ασθενείς.

(Melmed et al., 2016)

Οι σχετικοί με την TRH νευρώνες του υποθαλάμου παίζουν κεντρικό ρόλο για τον καθορισμό του υποθάλαμο-υποφύσιο-θυρεοειδικού άξονος, μέσω της ρύθμισης της έκκρισης της TSH. (Chiamolera & Wondisford, 2009) Για τις επιδράσεις των φυσιολογικών ερεθισμάτων στους υποθαλαμικούς TRH νευρώνες, οι οποίοι εντοπίζονται στον παρακοιλιακό πυρήνα, μεσολαβούν τρεις κύριες νευρωνικές ομάδες (Εικ 2.8). Η πρώτη αφορά κύτταρα στον προμήκη μυελό, τα οποία φέρουν προσαγωγές αδρενεργικές ίνες στον TRH νευρώνα, μεσολαβώντας έτσι για τη μεταφορά του διεγερτικού ερεθίσματος της έκθεσης του σώματος στο ψυχρό. Οι κατεχολαμίνες αυξάνουν τον ουδό αναστολής του γονιδίου της TRH από την T_3, επιτρέποντας στα επακόλουθα υψηλά των θυρεοειδικών ορμονών να αυξήσουν τη θερμογένεση. (Lechan & Fekete, 2006) Η δεύτερη ομάδα αφορά κύτταρα του τοξοειδούς πυρήνα (οι ίνες των οποίων προβάλλουν στον TRH νευρώνα) που περιέχουν δύο ανταποκρινόμενες στη λεπτίνη ομάδες : το σύστημα προ-οπιο-μελανο-κορτίνης (POMC) που προάγει την αύξηση βάρους και το σύστημα νευροπεπτίδιο Y (NPY) /agouti

σχετιζόμενη πρωτεΐνη (AGRP) που προάγει την απώλεια βάρους. (Lechan & Fekete, 2006) Η νηστεία οδηγεί στην ελάττωση της έκφρασης της TRH, μέσω της καταστολής του συστήματος POMC και διέγερσης του συστήματος NPY/AGRP. Η τρίτη ομάδα αφορά κύτταρα του ραχιαίου έσω πυρήνος του υποθαλάμου η οποία προβάλλει στον παρακοιλιακό πυρήνα και αντιπροσωπεύει εναλλακτικά μονοπάτια μέσω των οποίων μπορεί να δράσει η λεπτίνη για τη ρύθμιση των νευρώνων TRH. (Lechan & Fekete, 2006)



Εικόνα 2.8 Φυσιολογικά μονοπάτια για τη ρύθμιση των υποφυσιοτροπικών TRH νευρώνων.

(Chiamolera & Wondisford, 2009)

Η ρύθμιση της ανατροφοδότησης των θυρεοειδικών ορμονών πάνω στις ορμόνες TSH και TRH γίνεται μέσω ενός περίπλοκου δικτύου παρακρινούς ελέγχου. Η επιδράσεις των θυρεοειδικών ορμονών γίνονται μέσω των υποδοχέων των θυρεοειδικών ορμονών (TRs), οι οποίοι ανήκουν στην υπεροικογένεια των πυρηνικών ορμονικών υποδοχέων. Οι TRs αυτοί βρίσκονται σε δύο ισομορφές, τις TRα και TRβ. Η TRα είναι η βασική ισομορφή που είναι υπεύθυνη για την (μεσολαβούμενη από T_3) αρνητική ανατροφοδότηση από τους υποφυσιοτροπικούς TRH νευρώνες. (Abel et al., 1999) Η τοπική διαθεσιμότητα της T_3 καθορίζεται από τις αποϊωδινάσες 2 και 3, οι οποίες παρέχουν και απενεργοποιούν την T_3 αντιστοίχως. (Chiamolera & Wondisford, 2009)

Η αποϊωδινάση 2 εκφράζεται στα περιβάλλοντα γλοιακά κύτταρα του υποθαλάμου (Fliers et al., 2006) και στα τανυκύτταρα (τύπος επενδυματικού κυττάρου στο έδαφος της τρίτης κοιλίας), τα οποία παράγουν T_3 από την κυκλοφορούσα θυροξίνη (T_4). Τα τανυκύτταρα αυτά φαίνεται να είναι ο μείζων παράγοντας για τη ρύθμιση της αρνητικής ανατροφοδότησης τους υποθάλαμου-υποφυσιακού-θυρεοειδικού άξονος. (Chiamolera & Wondisford, 2009) Όσον αφορά την αποϊωδινάση 3 (που απενεργοποιεί την T_3), η έκφρασή της από τους TRH νευρώνες υποδεικνύει την ύπαρξη ενός επιπέδου ρύθμισης της TRH που έχει τοπικό χαρακτήρα. Η T_3 καταστέλλει τη σύνθεση της υποθαλαμικής TRH και μειώνει τον αριθμό των υποφυσιακών υποδοχέων TRH. (Melmed et al., 2016)

Στην πρόσθια υπόφυση, η αποϊωδινάση 2 βρίσκεται σε έναν υπότυπο υποστηρικτών κυττάρων (folliculo-stellate cells), ενώ οι TRs και η αποϊωδινάση 3 εκφράζονται στα θυρεοτρόφα κύτταρα. (Fliers et al., 2006) Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι τα προαναφερθέντα υποστηρικτικά κύτταρα παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην επεξεργασία και ενεργοποίηση της T_4. Η παραγωγή και η δράση της τοπικής TSH πραγματοποιείται σε διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους του υποθαλάμου και της πρόσθιας υπόφυσης, γεγονότα που καθορίζουν το επίπεδο δυναμικού της TSH. (Melmed et al., 2016)

Οι μεταφορείς των θυρεοειδικών ορμονών φαίνεται να έχουν ρόλο κλειδί στη ρύθμιση των TRH νευρώνων. Οι δύο πιο σημαντικές κατηγορίες μεταφορέων που εμπλέκονται στη μεταφορά θυρεοειδικών ορμονών στον εγκέφαλο είναι οι : πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων (organic ion transporting polypeptide, OATP) και ο μεταφορέας μονοκαρβοξυλικών (monocarboxylate transporter MCT) (Chiamolera & Wondisford, 2009). Ανάμεσα σε αυτούς, ο OATP14 εκφράζεται έντονα στον παρακοιλιακό πυρήνα και ο OATP8 στους εγκεφαλικούς νευρώνες. (Trajkovic et al., 2007) Οι μεταλλάξεις του γονιδίου της MCT8 στο χρωμόσωμα X (σε ανθρώπους) οδηγεί στη γέννηση αρρένων με νευρολογικές ανωμαλίες, καθώς και ένα συνδυασμό αυξημένων επιπέδων T_3 και αντίστοιχα μειωμένων T_4 με φυσιολογικά, ωστόσο, επίπεδα έκκρισης TSH. (Dumitrescu et al., 2004)

Η TSH μπορεί να επηρεαστεί, επίσης, από μία πλειάδα ορμονών και άλλων μορίων. Τέτοια παραδείγματα είναι : η σωματοστατίνη, η ντοπαμίνη και τα γλυκοκορτικοειδή που μειώνουν τα επίπεδα της TSH και φάρμακα που είτε έχουν δράση αγωνιστή/ανταγωνιστή των παραπάνω ουσιών είτε άλλα, όπως η βεξαροτίνη, η οποία μειώνει τη μεταγραφή του γονιδίου της TSHβ κ.α. (Beck-Peccoz et al., 1996; Biller et al., 1996; Chiamolera & Wondisford, 2009; Sharma et al., 2006; Sherman et al., 1999) (Εικ 2.9). Επιπρόσθετα, στη ρύθμιση της σύνθεσης και έκκρισης της TSH (είτε άμεσα, είτε έμμεσα) παίζουν σημαντικό ρόλο και οι νευροδιαβιβαστές. Ένα πολύπλοκο δίκτυο από νευρώνες σχετικούς με έκλυση νευροδιαβιβαστών καταλήγει στα κύτταρα των υποφυσιοτροπικών νευρώνων και πολλοί από αυτούς τους νευροδιαβιβαστές (όπως η προαναφερθείσα ντοπαμίνη) απελευθερώνονται απευθείας στο υποφυσιακό πυλαίο σύστημα, ασκώντας τη δράση τους στα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης. Είναι γνωστό ότι πολλά ντοπαμινεργικά, σεροτονινεργικά, ισταμινεργικά, κατεχολαμινεργικά, οπιοειδεργικά, GABAεργικά συστήματα προβάλλουν από διάφορες υποθαλαμικές και άλλες εγκεφαλικές περιοχές στους υποφυσιοτροπικούς νευρώνες που εμπλέκονται στη ρύθμιση της TSH. Οι συνδέσεις αυτές, αν και σημαντικές για το φυσιολογικό κιρκάδιο ρυθμό της TSH, αλλά και την ανταπόκριση σε εξωτερικά ερεθίσματα όπως στρες και έκθεση στο ψυχρό, δεν επηρεάζουν τη βασική έκκριση της TSH, η οποία ρυθμίζεται κυρίως από την ενδογενή υποθαλαμική λειτουργία (Nakabayashi et al., 2002).

Stimulatory Agents	Inhibitory Agents
Thyrotropin-releasing hormone (TRH) Prostaglandins (?) α-Adrenergic agonist (? via TRH) Opioids (humans) Arginine vasopressin (AVP) Glucagon-like peptide 1 (GLP1) Galanin Leptin Glucocorticoids (in vitro)	Thyroid hormones and analogues Dopamine and dopamine agonists Gastrin Opioids (rat) Glucocorticoids (in vivo, high dose) Serotonin Cholecystokinin (CCK) Gastrin-releasing peptide (GRP) Vasopressin (AVP) Neuropeptide Y (NPY) Interleukin 1β and 6 Tumor necrosis factor α (TNF-α) Bexarotene (retinoid receptor agonist) Phenytoin Somatostatin and somatostatin analogues

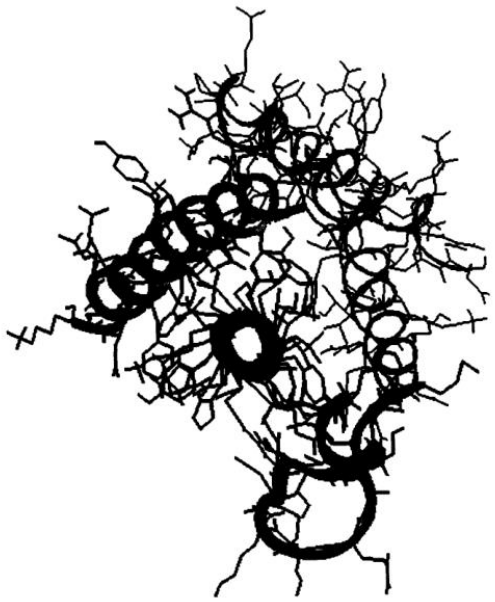
Εικόνα 2.9 Διεγερτικοί και ανασταλτικοί παράγοντες της έκκρισης της TSH.
(Melmed et al., 2016)

Κεφάλαιο 3 Προλακτίνη

Κεφάλαιο 3.1 Δομή της προλακτίνης

Το ανθρώπινο γονίδιο της προλακτίνης, που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 6 (Owerbach et al., 1981), προήλθε από ένα κοινό αρχέγονο γονίδιο, από το οποίο, εν τέλει, εξελίχθηκαν οι σχετικά ομόλογες προλακτίνη (PRL), αυξητική ορμόνη (GH) και πλακουντιακές πρωτεΐνες σχετιζόμενες με λακτογόνα (placental lactogen-related proteins). (Cooke et al., 1980) Η προλακτίνη είναι ένα πολυπεπτίδιο 199 αμινοξέων και περιέχει 3 διαμοριακούς δισουλφιδικούς δεσμούς (Εικ 3.1). Κυκλοφορεί στο αίμα σε

διάφορα μεγέθη : ¨μικρή προλακτίνη¨ μεγέθους 23 kDa (monomeric PRL), ¨μεγάλη προλακτίνη¨ μεγέθους 48-56 kDa (dimeric PRL) και ¨μεγάλη, μεγάλη προλακτίνη¨ μεγέθους >100 kDa (polymeric PRL). (Farkouh et al., 1979; Sinha, 1995; Suh & Frantz, 1974) Από αυτές, η ¨μικρή προλακτίνη¨ είναι η πλέον βιοδραστική. Ως ανταπόκριση στην TRH, το ποσοστό της monomeric PRL αυξάνεται (σε σχέση με τις άλλες μορφές). Επιπλέον, μια γλυκοζυλιωμένη μορφή PRL που ανευρίσκεται σε εκχυλίσματα υπόφυσης είναι λίγοτερο δραστική της monomeric PRL. (Lewis et al., 1985) Τέλος, είναι γνωστό ότι η monomeric PRL υφίσταται πρωτεόλυση σε 8 και 16 kDa μορφές. (Mittra, 1980).



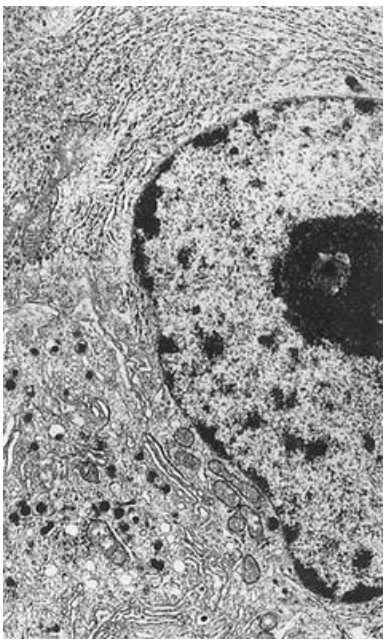
Εικόνα 3.1 Μερικό τρισδιάστατο μοντέλο του μορίου της ανθρώπινης προλακτίνης. Δωρεά των γιατρών Goffin, Martial και Summers.

(Sinha, 1995)

Κεφάλαιο 3.2 Λακτοτρόφα κύτταρα

Τα λακτοτρόφα κύτταρα αποτελούν το 15-25% των λειτουργικών κυττάρων την πρόσθιας υπόφυσης. Τα περισσότερα κύτταρα που εκφράζουν PRL φαίνεται να προέρχονται από κύτταρα που παράγουν GH, όπως υποδεικνύουν πειράματα σε ποντίκια. (Burrows et al., 1996) Δύο κυτταρικές μορφές που εκφράζουν το γονίδιο της PRL είναι : μεγάλα πολυεδρικά κύτταρα που βρίσκονται σε όλη την έκταση του αδένος και μικρά γωνιώδη ή επιμήκη κύτταρα συμπυκνωμένα

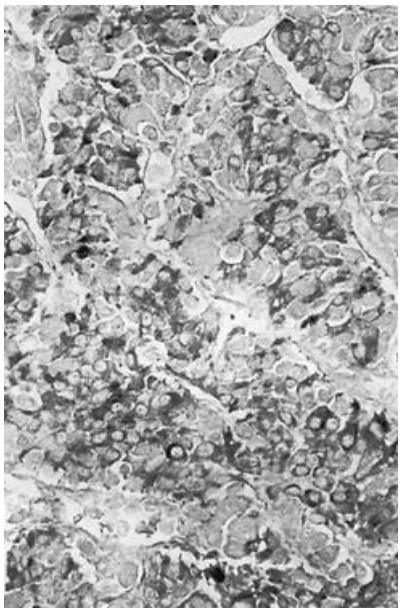
κυρίως στις πλάγιες πτέρυγες και στην έσω σφήνα. Από αυτά, τα μεγάλα κύτταρα διαθέτουν μεγάλα PRL-εκκρίνοντα κοκκία (250-800 nm), ενώ τα μικρά κύτταρα διαθέτουν (διασκορπισμένα αραιά) μικρότερα κοκκία (200 -350 nm) (Εικ 3.2).



Εικόνα 3.2 Ηλεκτρονική μικρογραφία ενός φυσιολογικού λακτοτρόφου. Παρουσιάζεται ένα καλά ανεπτυγμένο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο που σχηματίζει συγκεντρικές σπείρες. Ένα εξέχον σύμπλεγμα Golgi είναι φανερό στην παρα-πυρηνική περιοχή που γειτνιάζει με σχηματιζόμενα πλειομορφικά εκκριτικά κοκκία. Το κυτταρόπλασμα φαίνεται κατά τα άλλα αραιώς κοκκιωμένο.

(Melmed et al., 2016)

Αν και ο απόλυτος αριθμός των λακτοτρόφων παραμένει σταθερός κατά τη διάρκεια της ζωής, εντούτοις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας παρατηρείται υπερπλασία, η οποία λύεται λίγους μήνες μετά τον τοκετό. (Scheithauer et al., 1990) (Εικ 3.3)

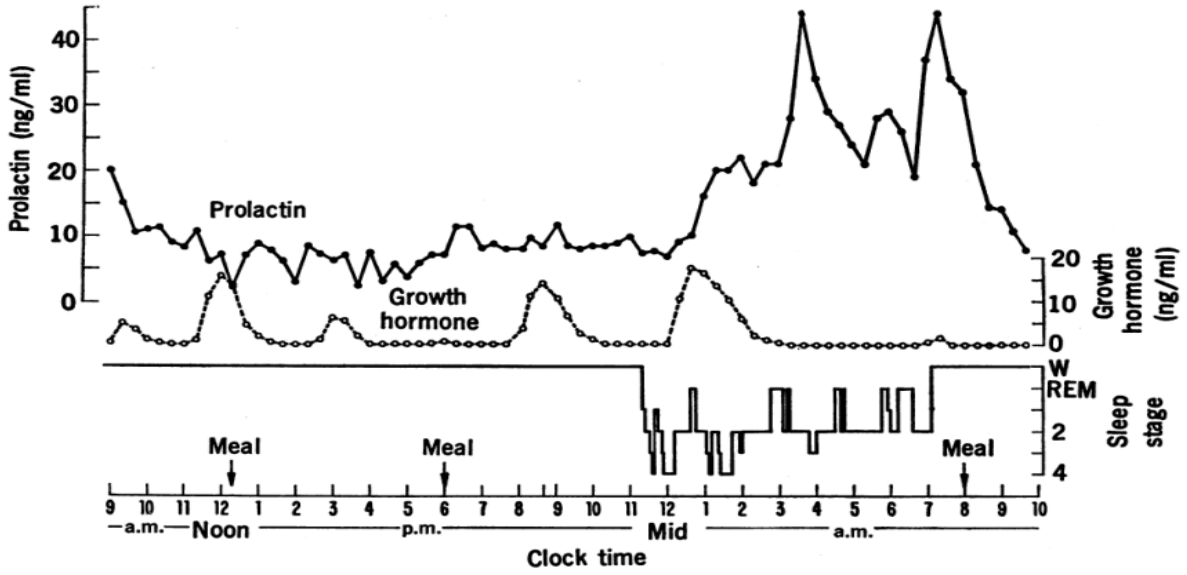


Εικόνα 3.3 Επαγόμενη από προλακτίνη υπερπλασία των λακτοτρόφων. Συμβαίνει στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Τα κύτταρα που περιέχουν ανοσοδραστική προλακτίνη αποτελούν σχεδόν το 50% του πληθυσμού του αδένος.

(Melmed et al., 2016)

Κεφάλαιο 3.3 Έκκριση της προλακτίνης

Ο υπολογισμένος ρυθμός παραγωγής PRL κυμαίνεται μεταξύ 200 και 536 mg/ημέρα/m^2 και ο ρυθμός μεταβολικής κάθαρσης κυμαίνεται μεταξύ 40 και 71 mL/λεπτό/m^2. (Cooper et al., 1979) Η PRL αποβάλλεται γρήγορα από την κυκλοφορία, με το χρόνο ημιζωής της να υπολογίζεται περίπου στα 26-47 λεπτά. Η έκκριση της συμβαίνει επεισοδιακά, σε 4-14 εκκριτικούς παλμούς κατά τη διάρκεια του 24ώρου, με τον κάθε παλμό να διαρκεί 67-76 λεπτά. Τα μέγιστα επίπεδά της παρατηρούνται κατά τη διάρκεια του ύπνου και τα ελάχιστα μεταξύ 10 π.μ. και μεσημεριού. (Sassin et al., 1972) (Εικ 3.4) Αυτή η νυχτερινή αύξηση σχετίζεται με τον ύπνο και μάλιστα φαίνεται να υπάρχει μια χρονολογική σχέση μεταξύ των περιόδων REM και non-REM του ύπνου. (Parker et al., 1974) Τα επίπεδα της PRL ελαττώνονται με την ηλικία και στα δύο φύλα. Πιο συγκεκριμένα, στους ηλικιωμένους άντρες παρατηρείται μειωμένη ποσότητα έκκρισης ανά παλμό σε σχέση με τους νέους. (Iranmanesh et al., 1998) Αντίστοιχα, στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες παρατηρούνται χαμηλότερα επίπεδα PRL ορού, όπως επίσης και μειωμένη συχνότητα εκκριτικών παλμών σε σχέση με τις προ-εμμηνοπαυσιακές, γεγονός που υποδεικνύει μια διεγερτική επίδραση των οιστρογόνων και στις δύο παραμέτρους. (Katznelson et al., 1998)

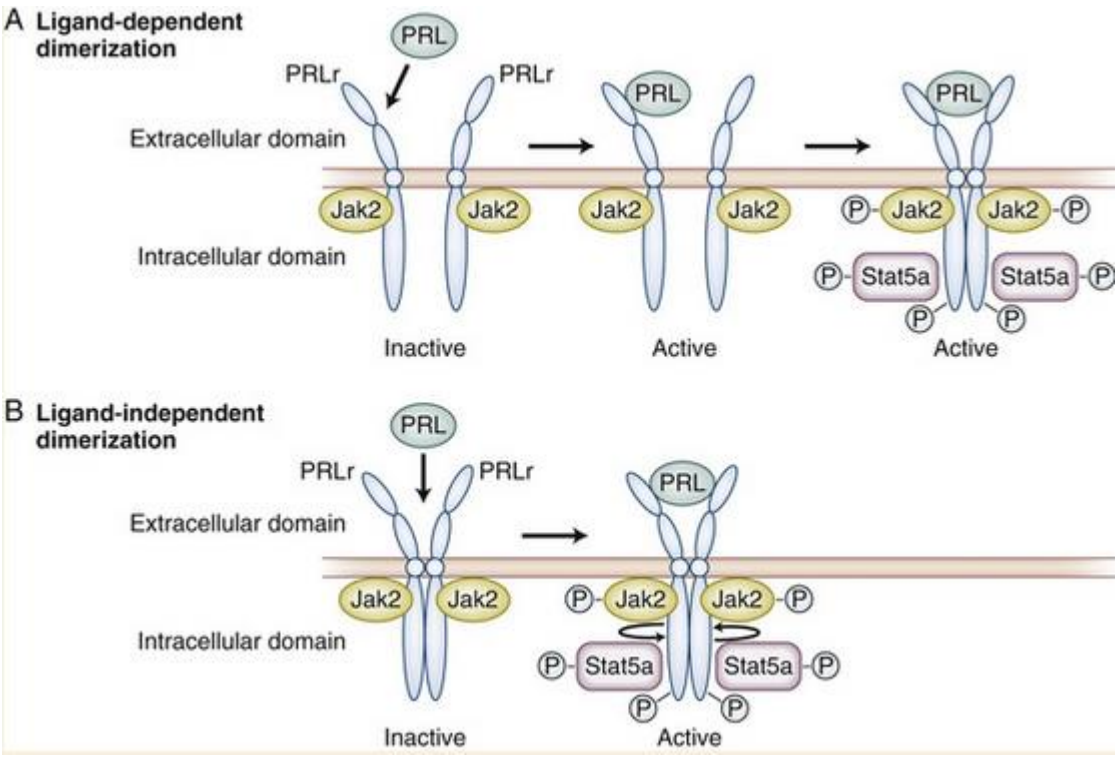


Εικόνα 3.4 Προλακτίνη, αυξητική ορμόνη και στάδια ύπνου σε άρρενα εθελοντή ηλικίας 23 ετών. W=wake, ξύπνιος

(Sassin et al., 1972)

Κεφάλαιο 3.4 Υποδοχέας της προλακτίνης

Το γονίδιο του υποδοχέα της προλακτίνης ανήκει στην υπερ-οικογένεια των υποδοχέων κυτταροκινών. (Bazan, 1990) Εδράζεται στο χρωμόσωμα 5p13 και αποτελείται από 3 τμήματα : ένα εξωκυττάριο μέρος, μια υδρόφοβη διαμεμβρανική περιοχή, και μια δια-κυτταροπλασματική περιοχή ομόλογη με τον υποδοχέα της GH. (Hu et al., 1999) Ο υποδοχέας αυτός υφίσταται διμερισμό (με εξαρτώμενο αλλά και μη εξαρτώμενο από προσδέτη τρόπο) και κάθε μονήρες μόριο προλακτίνης προσδένεται και στα δύο μέλη του διμερούς του υποδοχέα. Η πρόσδεση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την έναρξη του σηματοδοτικού καταρράκτη που περιλαμβάνει τη φωσφορυλίωση της κινάσης Janus 2 (Janus kinase 2, Jak2), τη φωσφορυλίωση του υποδοχέα της προλακτίνης (PRLr) και την πρόσληψη και κινητοποίηση του ¨μεταγωγέα σήματος και ενεργοποιητή της μεταγραφής¨ (signal transducer and activator of transcription, Stat5). Για τη δημιουργία του τριμερούς (διμερές υποδοχέα και μόριο προλακτίνης) και την επακόλουθη μετάδοση του σήματος, είναι αποφασιστικής σημασίας η ύπαρξη δύο περιοχών δέσμευσης προσδέτη-υποδοχέως (μία για την πρόσδεση της προλακτίνης με το ένα μονομέρες υποδοχέα και μία για την πρόσδεση του συμπλόκου μονομερές-προλακτίνη στο δεύτερο μονομερές υποδοχέα). (Bole-Feysot et al., 1998; Clevenger et al., 2009; de Vos et al., 1992) Ύστερα από τη (επαγόμενη από τον PRLr) φωσφορυλίωση καταλοίπων τυροσίνης και την ενεργοποίηση των προαναφερθέντων μορίων (JAK2 Και $STAT_{1-5}$) (Gao et al., 1996; Hynes et al., 1997), ακολουθεί η μεταγραφική ενεργοποίηση του γονίδιου της β-καζεΐνης (με τη μεσόλαβηση της φωσφορυλίωσης του $STAT_5$). (Goffin & Kelly, 1997) Για την καλύτερη κατανόηση της ανωτέρου παραγράφου βοηθά η μελέτη της εικόνας 3.5.



Εικόνα 3.5 Προσδετο-εξαρτώμενος και προσδετο-ανεξάρτητος διμερισμός του υποδοχέα (PRLr) της προλακτίνης (PRL). Α: Προσδετο-εξαρτώμενο μοντέλο διμερισμού. Ο PRLr είναι σε μονομερική μορφή στην κυτταρική μεμβράνη. Ένα μόριο PRL πρώτα προσδένεται σε ένα μονομερές PRLr μέσω της περιοχής πρόσδεσης 1. Αυτό το 1:1 σύμπλοκο στρατολογεί το δεύτερο PRLr μέσω της περιοχής πρόσδεσης 2. Ο διμερισμός των δύο PRLr οδηγεί σε ενεργοποιητικές αλλαγές στο ενδοκυτταρικό τμήμα, με αποτέλεσμα τη μεταγωγή του σήματος της PRL, όπως η φωσφορυλίωση (P) της Jak2 κινάσης, η φωσφορυλίωση του PRLr και η στρατολόγηση και φωσφορυλίωση του μεταγωγέα του σήματος αλλά και ενεργοποιητή της μεταγραφής (Stat5). Β: Προσδετο-ανεξάρτητο μοντέλο. Οι PRLr υφίστανται σε διμερή μορφή στην κυτταρική μεμβράνη απουσία του προσδέτη. Οι υποδοχείς διατηρούνται σε ανενεργή μορφή μέχρις ότου η πρόσδεση της PRL στο προσχηματισμένο σύμπλοκο επαγάγει ενεργοποιητικές αλλαγές στο ενδοκυττάριο τμήμα, οι οποίες οδηγούν στη φωσφορυλίωση της Jak2 κινάσης, τη φωσφορυλίωσης του PRLr και τη στρατολόγηση και φωσφορυλίωση της Stat5.

(Melmed et al., 2016)

Ο PRLr εκφράζεται, πέραν του μαστού, και σε πολλούς άλλους ιστούς όπως η υπόφυση, το ήπαρ, ο επινεφριδιακός φλοιός, οι νεφροί, ο προστάτης, οι ωοθήκες, οι όρχεις, η επιδερμίδα, το έντερο, παγκρεατικά νησίδια, πνεύμονας, μυοκάρδιο, εγκέφαλος και λεμφοκύτταρα. (Bole-Feysot et al., 1998)

Κεφάλαιο 3.5 Λειτουργίες που επηρεάζει η προλακτίνη

Η προλακτίνη είναι απαραίτητη για την επιβίωση του ανθρώπινου είδους, καθώς είναι υπεύθυνη για την παραγωγή γάλακτος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας. Άλλες βιολογικές λειτουργίες που επηρεάζει η προλακτίνη περιλαμβάνουν αναπαραγωγικές και μεταβολικές επιδράσεις, ανάπτυξη των μαστών, σύνθεση μελανίνης, γονεϊκή συμπεριφορά κ.α. (Riddle, 1963) Αν και η PRL και ο υποδοχέας της είναι καθοριστικής σημασίας στα κατώτερα είδη (Lucas et al., 1998), η επίδραση της PRL στη μητρική συμπεριφορά των ανθρώπων δεν έχει ξεκαθαριστεί πλήρως.

Κεφάλαιο 3.5.1. Ανάπτυξη μαστικού αδένος

Η προλακτίνη δεν είναι απαραίτητη για την μαστική ανάπτυξη κατά την εφηβεία, που όπως φαίνεται απαιτεί τη δράση της GH, η οποία μεσολαβείται από τον IGF-1. (Feldman et al., 1993; Kleinberg et al., 1990; Ruan et al., 1995) Η GH δρα στο διαμέρισμα του στομίου του μαστού προς παραγωγή IGF-1, ο οποίος με τη σειρά του διεγείρει την ανάπτυξη των πόρων σε συνεργασία με τα οιστρογόνα. (Ruan et al., 1995; Walden et al., 1997) Η προγεστερόνη, πιθανόν σε συνδυασμό με την GH και PRL, οδηγεί στη δημιουργία λοβιακών σχηματισμών κατά μήκος των πόρων, οι οποίοι είναι πρόγονοι πραγματικών αδένων. (Anderson et al., 1989) Η ανάπτυξη των μαστών κατά την εφηβεία ξεκινά στα θήλεα άτομα μεταξύ των ηλικιών 8 και 13 ετών και μετά το πέρας της ανάπτυξης τους παραμένουν σε σχετικά σταθερή κατάσταση, μέχρι την εγκυμοσύνη (αν και συμβαίνουν κυκλικές αλλαγές κατά τη διάρκεια του εμμηνορυσιακού κύκλου). (Melmed et al., 2016)

Κατά την εγκυμοσύνη, από τη συνδυαστική δράση οιστρογόνων, PRL, προγεστερόνης και, πιθανόν, IGF-1 και ορμονών του πλακούντα, προκαλείται σταδιακά ο πολλαπλασιασμός των κυψελιδικών στοιχείων που οδηγεί στην παραγωγή γάλακτος και πρωτογάλακτος, άνθιση των τελικών πόρων ακολουθούμενη από λοβιοκυψελιδικούς σχηματισμούς και σχηματισμό πραγματικών κυψελίδων

στο τέλος του πρώτου τριμήνου και, εν τέλει, περαιτέρω πολλαπλασιασμό των αδενικών στοιχείων και εκκριτικών παραγόντων στη μεμβράνη των κυψελίδων. Στο τρίτο τρίμηνο παρατηρούνται λιποσταγονίδια στα κυψελιδικά κύτταρα και οι αδένες γεμίζουν με πρωτόγαλα. (Vorherr, 1979) Δύο άλλα στοιχεία που δείχνουν την αναγκαιότητα της PRL για την ανάπτυξη του μαστού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και γαλουχίας είναι : πρώτον, η απενεργοποίηση του γονιδίου της PRL σε ποντίκια διαταράσσει την ανάπτυξη κυψελιδικών δομών (Horseman et al., 1997) και, δεύτερον, γυναίκες με ανεπάρκεια PRL αδυνατούν να παράγουν γάλα (Falk, 1992) .

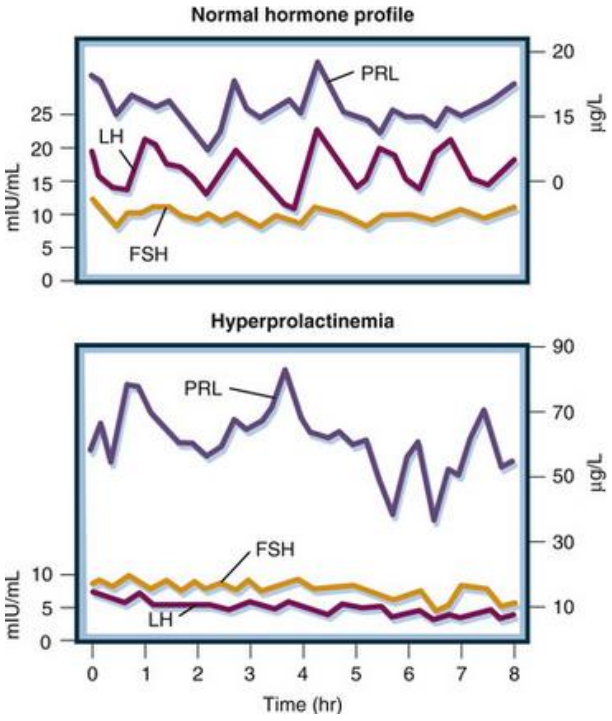
Κεφάλαιο 3.5.2 Γαλουχία

Η ενεργός γαλουχία είναι αποτέλεσμα εξασθένησης της δράσης οιστρογόνων και προγεστερόνης και συγχρόνως αύξησης των επιπέδων της PRL ύστερα από τον τοκετό. Ο θηλασμός οδηγεί στην αύξηση της παραγωγής γάλακτος (μετά τον τοκετό), μέσω της επίδρασής της στην παραγωγή υποφυσιακών ορμονών και επειδή εκκενώνει το μαστικό αδένα. (Vorherr, 1974) Αυτό συμβαίνει γιατί η συσσώρευση γάλακτος στον αδένα αναστέλλει τη σύνθεση γάλακτος και εξηγεί επίσης γιατί απαιτείται συνεχής θηλασμός για την παραγωγή γάλακτος. Απουσία θηλασμού, τα επίπεδα της PRL σταδιακά επιστρέφουν στα προ εγκυμοσύνης επίπεδα μέσα σε 7 ημέρες από το πέρας του τοκετού. (Tyson et al., 1972) Αν και η PRL είναι απαραίτητη για την παραγωγή γάλακτος, η ποσότητα του παραγόμενου γάλακτος δεν σχετίζεται με τα επίπεδα της προλακτίνης ορού. (Melmed et al., 2016)

Κεφάλαιο 3.5.3. Αναπαραγωγική λειτουργία

Η γαλουχία οδηγεί σε αμηνόρροια και δευτεροπαθή στείρωση και αυτή η φυσική μορφή αντισύλληψης εξαρτάται από τη συχνότητα και τη διάρκεια του θηλασμού. (Short, 1984) Οι επιδράσεις αυτές είναι αποτέλεσμα του υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού, ο οποίος προκαλείται από την ανασταλτική δράση που έχει η PRL στους υποθαλαμικούς GnRH νευρώνες

αλλά και στην υπόφυση και την επακόλουθη μείωση των γοναδοτροπινών (LH και FSH). Όσον αφορά την LH ,πιο συγκεκριμένα, υφίσταται μείωση τόσο του εύρους όσο και της συχνότητας των εκκριτικών της παλμών. (Matsuzaki et al., 1994) (Εικ 3.6) Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, μεταβολικοί παράγοντες (επαγόμενοι από το αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο) μπορεί να συνεισφέρουν στη διατάραξη της παλμικής έκκρισης της GnRH και LH. (Melmed et al., 2016)



Εικόνα 3.6 Επίδραση της υπερπρολακτιναιμίας στην καταστολή των εκκριτικών προτύπων της FSH και LH, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπογοναδοτροπισμού σε γυναίκα ασθενή.

(Melmed et al., 2016)

Κεφάλαιο 3.5.4. Ανοσοποιητική λειτουργία

Ενώ τα αρχικά στοιχεία υποδείκνυαν πως η PRL είχε δράση όσον αφορά τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού, εντούτοις οι πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν πως η προλακτίνη μπορεί να μην

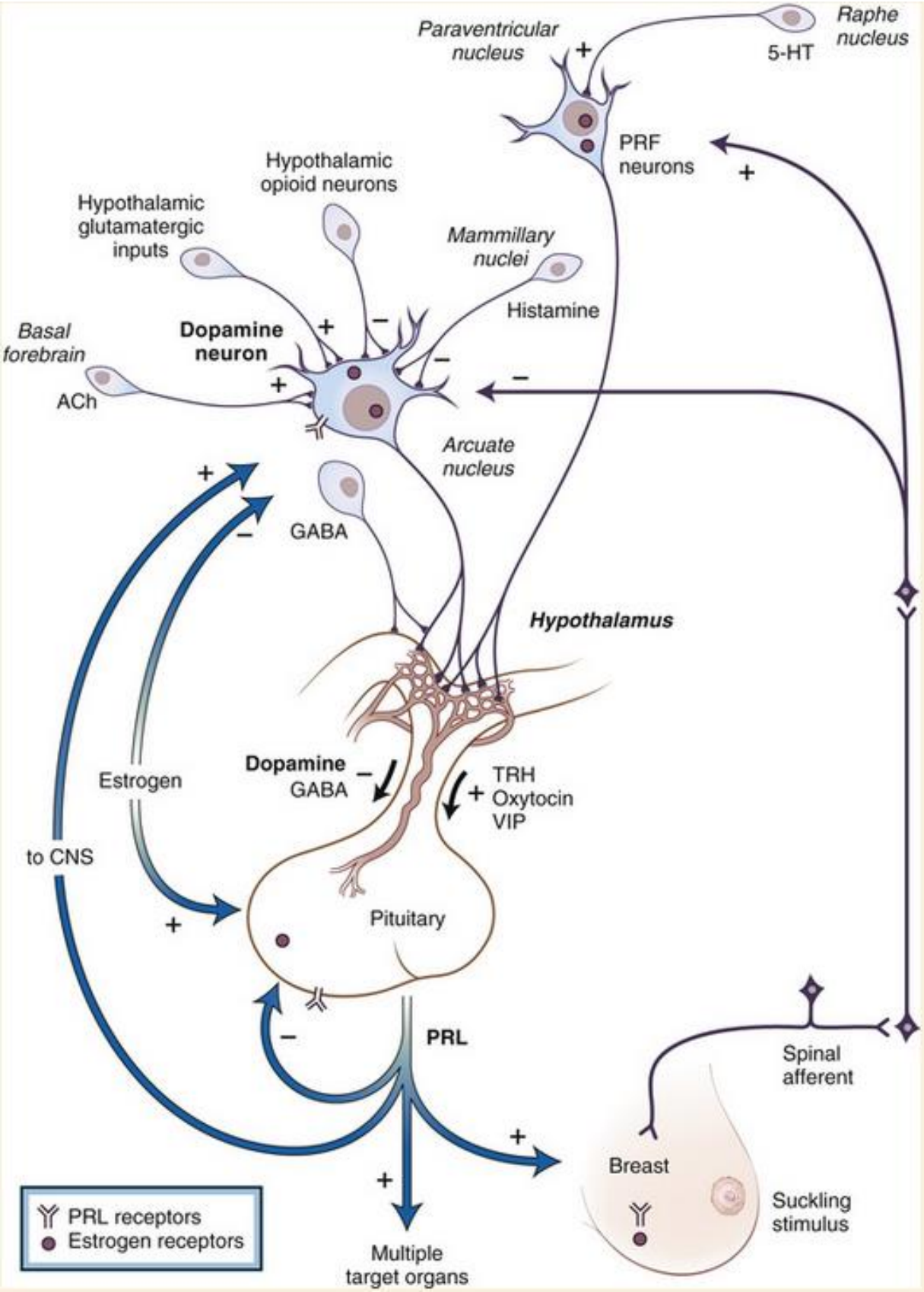
είναι τόσο σημαντική για τη λειτουργία του (Richards & Murphy, 2000), καθώς σε πειράματα σε ποντίκια, στα οποία είχε απενεργοποιηθεί είτε το γονίδιο του PRLr είτε της PRL, δεν παρατηρήθηκε κάποια μεταβολή στη ενδογενή ανοσολογική λειτουργία (Horseman et al., 1997; Ormandy et al., 1997). Από την άλλη πλευρά, έχει δειχθεί ότι η προλακτίνη έχει προστατευτική δράση απέναντι στην απόπτωση των χονδροκυττάρων (επαγόμενη από φλεγμονή), έχοντας δυνατότητα να ελαττώσει τη φλεγμονή και τη χονδρική βλάβη που παρατηρείται σε περιπτώσεις ρευματοειδούς αρθρίτιδας. (Adán et al., 2013)

Κεφάλαιο 3.6 Ρύθμιση της προλακτίνης

Η έκκριση της προλακτίνης βρίσκεται υπό τον έλεγχο της ντοπαμίνης, η οποία παράγεται, ως επί το πλείστον, από φυματο-χοανικά (tuberoinfundibular, TIDA) κύτταρα και το υποθαλαμικό φυματοϋποφυσιακό (tuberohypophyseal) ντοπαμινεργικό σύστημα. (Horseman, 2001; Liu & ben Jonathan, 1994) Η ντοπαμίνη καταφτάνει στα λακτοτρόφα κύτταρα μέσω του υποθαλαμο-υποφυσιακού πυλαίου συστήματος και αναστέλλει την έκκριση PRL, μέσω της πρόσδεσης σε τύπου 2 ντοπαμινεργικούς υποδοχείς στα λακτοτρόφα κύτταρα. (Horseman et al., 1997) Η προλακτίνη, με τη σειρά της, συμμετέχει και η ίδια στο σύστημα αρνητικής ανατροφοδότησής της, καθώς τα αυξανόμενα επίπεδά της οδηγούν στην αύξηση της δραστηριότητας υδροξυλάσης της τυροσίνης (και επακόλουθα των επιπέδων ντοπαμίνης) στους νευρώνες TIDA. (Horseman, 2001) Σε ζώα με έλλειψη προλακτίνης έχει παρατηρηθεί μειωμένη ντοπαμίνη στο μέσο έπαρμα (Steger et al., 1998) [προέχον τμήμα του φαιού φύματος, το συνεχόμενο με τη χοάνη (Snell, 2008)]. Από την άλλη, σε ποντίκια με έλλειψη του D_2 υποδοχέα παρατηρείται υπερπρολακτιναιμία και πολλαπλασιασμός των λακτοτρόφων. (Horseman et al., 1997)

Η έκκριση της προλακτίνης επηρεάζεται και από πολλούς άλλους παράγοντες ,των οποίων, ωστόσο, η φυσιολογική ή κλινική σημασία παραμένει ως επί το πλείστον άγνωστη. Πέραν, λοιπόν, της ντοπαμίνης αυτοί οι παράγοντες είναι :

- Ενδοθηλίνη-1 και TGF-β_1 που δρουν σαν παρακρινείς αναστολείς της PRL. (Kanyicska et al., 1998; Sarkar et al., 1992)
- Καλσιτονίνη, πιθανώς προερχόμενη εκ του υποθαλάμου (Shah et al., 1996), επίσης με δράση αναστολέα.
- Οι fibroblast growth factor (FGF, αυξητικός παράγων των ινοβλαστών) και epidermal growth factor (EGF, αυξητικός επιδερμικός παράγων) επάγουν τη σύνθεση και έκκριση PRL. (Imura, 1994)
- Το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (vasoactive intestinal peptide VIP) διεγείρει τη σύνθεση PRL μέσω του cAMP. (Imura, 1994)
- Το υποθαλαμικό πεπτίδιο που απελευθερώνει προλακτίνη (hypothalamic prolactin-releasing peptide PrRP), το οποίο παράγεται στον υποθάλαμο και δρα μέσω ενός ειδικού υποδοχέα (Hinuma et al., 1998) στα φυσιολογικά λακτοτρόφα αλλά και σε μία υποκατηγορία PRL-εκκριτικών όγκων. (Rubinek et al., 2001)
- Η TRH διεγείρει την παραγωγή προλακτίνης. (Reichlin, 1989)
- Τα οιστρογόνα διεγείρουν τη μεταγραφή του γονιδίου της PRL και την έκκριση της (Cooke et al., 1989), κάτι που εξηγεί γιατί τα θήλεα άτομα έχουν υψηλότερα επίπεδα PRL, ιδιαίτερα κατά την περι-ωορρηξιακή φάση του κύκλου τους. (Katznelson et al., 1998)
- Η σεροτονίνη η οποία δρα αθροιστικά με το VIP για τη διέγερση της έκκρισης της προλακτίνης. Έγχυση 5-υδροξυτρυπτοφάνης, ενός προδρομικού μορίου της σεροτονίνης, επάγει την έκκριση PRL. (Melmed et al., 2016)
- Τα οπιοειδή επάγουν μια οξεία απελευθέρωση PRL. (Melmed et al., 2016)
- Η ορμόνη απελευθέρωσης GH (GH-releasing hormone GHRH) όταν χορηγείται σε υψηλές δόσεις προκαλεί μια ήπια αύξηση της έκκρισης PRL. (Melmed et al., 2016)
- Η ισταμίνη φαίνεται να συμμετέχει στη ρύθμιση της PRL, πιθανώς δρώντας στον υποθάλαμο και οι H_2 αναστολείς της ισταμίνης επάγουν την έκκριση PRL. (Melmed et al., 2016)
- Ο φυσιολογικός ρόλος των παρακάτω ουσιών, όσον αφορά τη ρύθμιση της PRL παραμένει αδιευκρίνιστος : γάμμα-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), νευροτενσίνη, ουσία P, μπομπεσίνη (bombesin), χολοκυστοκινίνη (CCK). (Horseman, 2001)


Paraventricular nucleus
Raphe nucleus
5-HT
PRF neurons
Hypothalamic opioid neurons
Hypothalamic glutamatergic inputs
Mammillary nuclei
Histamine
Basal forebrain
Dopamine neuron
ACh
Arcuate nucleus
GABA
Hypothalamus
Dopamine
GABA
TRH
Oxytocin
VIP
Estrogen
to CNS
Pituitary
PRL
Spinal afferent
Breast
Suckling stimulus
PRL receptors
Estrogen receptors
Multiple target organs

Εικόνα 3.7 Ρύθμιση του υποθάλαμο-υποφυσιο-προλακτινικού άξονα. Η προεξέχουσα επίδραση του υποθαλάμου είναι ανασταλτική, μεσολαβούμενη κυρίως από το χοανο-υποφυσιακό νευρωνικό σύστημα και τους ντοπαμινικούς D_2 υποδοχείς στα λακτοτρόφα. Οι ντοπαμινικοί νευρώνες διεγείρονται από την ακετυλοχολίνη (Ach) και το γλουταμικό οξύ και αναστέλλονται από την ισταμίνη και οπιοειδή πεπτίδια. Ένας ή περισσότεροι παράγοντες που απελευθερώνουν προλακτίνη (PRFs) πιθανόν μεσολαβούν για την οξεία απελευθέρωση της προλακτίνης (π.χ. θηλασμός, στρες). Υπάρχουν αρκετοί υποψήφιοι PRFs, συμπεριλαμβανομένων των TRH, αγγειοενεργό γαστρικό πολυπεπτίδιο (VIP), και της οξυτοκίνης. Οι PRF νευρώνες ενεργοποιούνται από τη σεροτονίνη (5-HT). Τα οιστρογόνα ευαισθητοποιούν την υπόφυση προς απελευθέρωση PRL, η οποία ανατροφοδοτεί την υπόφυση προς ρύθμιση της ίδιας της έκκρισής της (υπερ-βραχύς βρόχος ανατροφοδότησης) και επηρεάζουν την έκκριση των γοναδοτροπινών, μέσω αναστολής της απελευθέρωσης GnRH. Ένας βραχύς βρόχος ανατροφοδότησης επίσης μεσολαβείται εμμέσως από τη ρύθμιση που ασκούν οι προλακτινικοί υποδοχείς στη σύνθεση της υποθαλαμικής ντοπαμίνης. (GABA, γ-αμινοβουτυρικό οξύ).

(Melmed et al., 2016)

Κεφάλαιο 4 Άσκηση

Κεφάλαιο 4.1 Ορισμοί, άσκηση και νευρομυϊκό σύστημα

Ως άσκηση ορίζεται μια εν δυνάμει διατάραξη της ομοιόστασης του οργανισμού προκαλούμενη από μυϊκή δραστηριότητα, η οποία μπορεί να είναι είτε κατά αποκλειστικότητα, είτε συνδυαστικά, μυομετρική, ισομετρική, ή πλειομετρική. (Winter & Fowler, 2009) Όπως προκύπτει από τον ανωτέρω ορισμό, η αδρή εξωτερική κινητικότητα δεν είναι πάντα το κύριο αποτέλεσμα της άσκησης. Όταν πραγματοποιείται επιταχυνόμενη κίνηση, η δραστηριότητα ορίζεται ως δυναμική, ενώ όταν δεν πραγματοποιείται ορίζεται ως στατική. Αυτή η στατική δραστηριότητα (επαγόμενη κατά κύριο λόγο από ισομετρική μυϊκή δράση) είναι βασικός παράγων σε πολλά αθλήματα που είτε απαιτούν ισορροπία (π.χ. ρυθμική γυμναστική),είτε παρατεταμένη στάση σώματος (π.χ. σκοποβολή, ιστιοπλοΐα) (Zatsiorsky & Aktov, 1990), είτε απλά τη σταθεροποιητική δράση μυϊκών ομάδων που, εν τέλει, καθιστούν μια κίνηση άρτια (π.χ. τρέξιμο, άρση βαρών). Επιπλέον, πολλές

δραστηριότητες της καθημερινής ζωής δεν περιλαμβάνουν κίνηση (π.χ. η διατήρηση της στάσης του σώματος). (Winter et al., 2016)

Για την επιτέλεση της μυϊκής δραστηριότητας είναι υπεύθυνο το μυϊκό σύστημα, το οποίο, μαζί με το νευρικό σύστημα συναποτελούν το νευρομυϊκό σύστημα. Το νευρομυϊκό σύστημα, δηλαδή, είναι μια σύνδεση των μυών με τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό, μέσω ενός δικτύου πολύπλοκων νευρικών κυκλωμάτων, που εν τέλει καθορίζει τη ροή ή την αναρροή της παραγόμενης από το μυ ενέργειας. (Porcari et al., 2015)

Κεφάλαιο 4.2 Μυϊκό σύστημα και είδη μυών

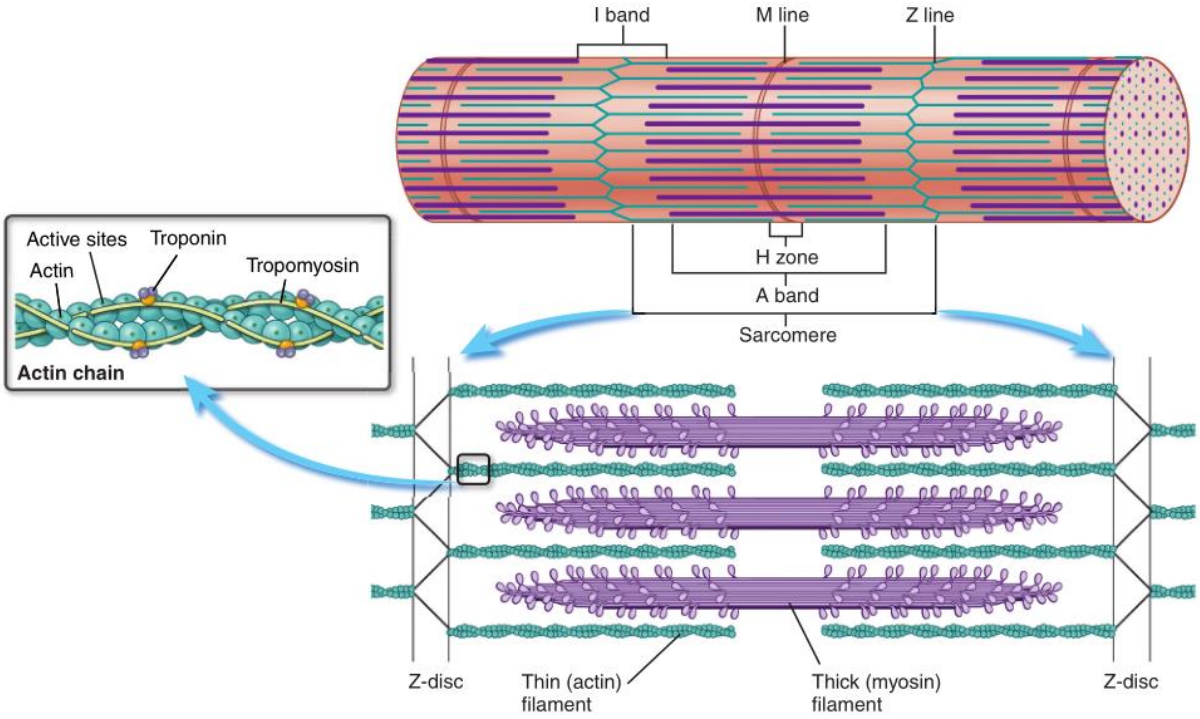
Το μυϊκό σύστημα αποτελείται από περισσότερους από 600 μύες. (Porcari et al., 2015) Υπάρχουν τρία είδη μυών (χωριζόμενα ανάλογα με τη δομή, τις συσταλτικές ιδιότητες και τους μηχανισμούς ελέγχου τους) : ο σκελετικός, ο λείος και ο καρδιακός μυς. Ο σκελετικός μυς συνδέεται με τα οστά (μέσω των τενόντων) και χάρη σε αυτόν επιτυγχάνεται, μέσω της συστολής του, η υποστήριξη και η κίνηση του σκελετού. Οι λείοι μύες βρίσκονται σε διάφορα κοίλα όργανα και αγγεία και παίζουν σημαντικό ρόλο στην εύρυθμη λειτουργία τους, ενώ ελέγχονται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, αλλά και από άλλους παράγοντες. Ο καρδιακός μυς είναι ο μυς της καρδιάς και μέσω της συστολής του προωθείται το αίμα στην κυκλοφορία και, όπως και ο λείος, ελέγχεται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα και τις ορμόνες. Παρόλες τις διαφορές τους, ο μηχανισμός δημιουργίας της κίνησης είναι ο ίδιος. (Vander et al., 2001) Στα πλαίσια περιγραφής της άσκησης θα γίνει κυρίως περιγραφή των σκελετικών μυών και των στοιχείων του, καθότι η συστολή αυτού αποτελεί το κύριο μέσο επίτευξης της κίνησης του σώματος. Η συστολή αυτή ξεκινάει με ώσεις των κινητικών νεύρων προς τον μυ και βρίσκεται συνήθως υπό εθελούσιο έλεγχο. (Vander et al., 2001)

Κεφάλαιο 4.3 Μυϊκό κύτταρο και σαρκομέριο

Ο όρος μυς αναφέρεται σε έναν αριθμό μυϊκών ινών δεμένες όλες μαζί με συνδετικό ιστό, ενώ η μυϊκή ίνα (muscle fiber) είναι ουσιαστικά ένα απλό κύτταρο σκελετικού μυός. Τα περισσότερα έμβια κύτταρα έχουν τη δυνατότητα σε ένα περιορισμένο εύρος να χρησιμοποιούν χημική ενέργεια για την παραγωγή κίνησης. Τα μυϊκά όμως κύτταρα έχουν την ικανότητα αυτή σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό. Η κάθε μυϊκή ίνα είναι πολυπύρηνη και ο σχηματισμός της είναι αποτέλεσμα συγχώνευσης ενός αριθμού μυοβλαστών (μονοπύρηνων αδιαφοροποίητων κυττάρων) κατά την ανάπτυξη του εμβρύου. (Vander et al., 2001) Περιέχει ένα ευρύ δίκτυο επικοινωνούντων δομών και οργανυλίων μέσω των οποίων γίνεται εφικτή η κίνηση. Το στοιχείο κλειδί (και το βασικό συσταλτό στοιχείο του μυός) για την κίνηση αυτή είναι το σαρκομέριο. (Porcari et al., 2015)

Κάθε μυϊκή ίνα αποτελείται από μερικές εκατοντάδες έως χιλιάδες μυοϊνίδια (myofibrils), τα οποία διατρέχουν παράλληλα το ένα το άλλο και εκτείνονται σε όλο το μήκος της ίνας. Επιπλέον, κάθε μυοϊνίδιο αποτελείται από πολλά επαναλαμβανόμενα σαρκομέρια τα οποία είναι συνδεδεμένα σε σειρά μεταξύ τους (τελικο-τελικά). Μέσα σε κάθε σαρκομέριο υπάρχουν πρωτεϊνικά νημάτια που ονομάζονται μυϊκά νημάτια (myofilaments) και τα οποία είναι οργανωμένα με τέτοιο τρόπο ώστε να δίνουν στο μυ τη γραμμωτή του εμφάνιση (για αυτό και ο σκελετικός μυς λέγεται και γραμμωτός μυς). Πιο συγκεκριμένα, οι γραμμώσεις αυτές είναι αποτέλεσμα εναλλαγών σκοτεινών και φωτεινών ζωνών κατά μήκος του κυττάρου. Οι σκοτεινές ζώνες (A bands) περιέχουν τα παχιά νημάτια (thick filaments), τα οποία αποτελούνται κυρίως από την πρωτεΐνη μυοσίνη. Οι φωτεινές ζώνες (ζώνη I, I bands) περιέχουν τα λεπτά νημάτια (thin filaments), τα οποία αλληλοεπικαλύπτονται με τα παχιά νημάτια και αποτελούνται από τις πρωτεΐνες ακτίνη, τροπονίνη, τροπομυοσίνη. (Vander et al., 2001) Δύο ακόμα λωρίδες παρουσιάζονται σε μια ζώνη Α κάθε σαρκομερίου. Η ζώνη Η είναι μία σχετικά φωτεινή λωρίδα στο κέντρο της ζώνης Α και εμπεριέχει μόνο παχιά νημάτια. Ο λόγος που η περιοχή αυτή είναι πιο ανοιχτόχρωμη είναι γιατί τα λεπτά νημάτια δεν εκτείνονται σε αυτή την περιοχή και γιατί το παχύ νημάτιο περιέχει μόνο ουρές μυοσίνης σε αυτό το τμήμα. Τέλος, στο κέντρο της ζώνης Η βρίσκεται η γραμμή Μ η οποία

συγκρατεί τις ουρές της μυοσίνης στην κατάλληλη διαμόρφωση στο μέσο του σαρκομερίου. (Vander et al., 2001) Όλη αυτή η δομή του σαρκομερίου παρουσιάζεται στην εικόνα 4.1.



Εικόνα 4.1 Μικροσκοπικά στοιχεία του σαρκομερίου.

(Porcari et al., 2015)

Κεφάλαιο 4.4 Νημάτια και μηχανισμός συστολής

Το διάστημα μεταξύ γειτονικών παχιών και λεπτών νηματίων γεφυρώνεται από προεκβολές τεμαχίων μυοσίνης (κεφαλές μυοσίνης, myosin heads), που αποκαλούνται εγκάρσιες γέφυρες. Όταν τελείται μία μυϊκή συστολή, οι εγκάρσιες γέφυρες εφάπτονται στα λεπτά νημάτια και τους ασκούν δύναμη. (Vander et al., 2001) Η συστολή του μυός, που δεν σημαίνει απαραίτητα και

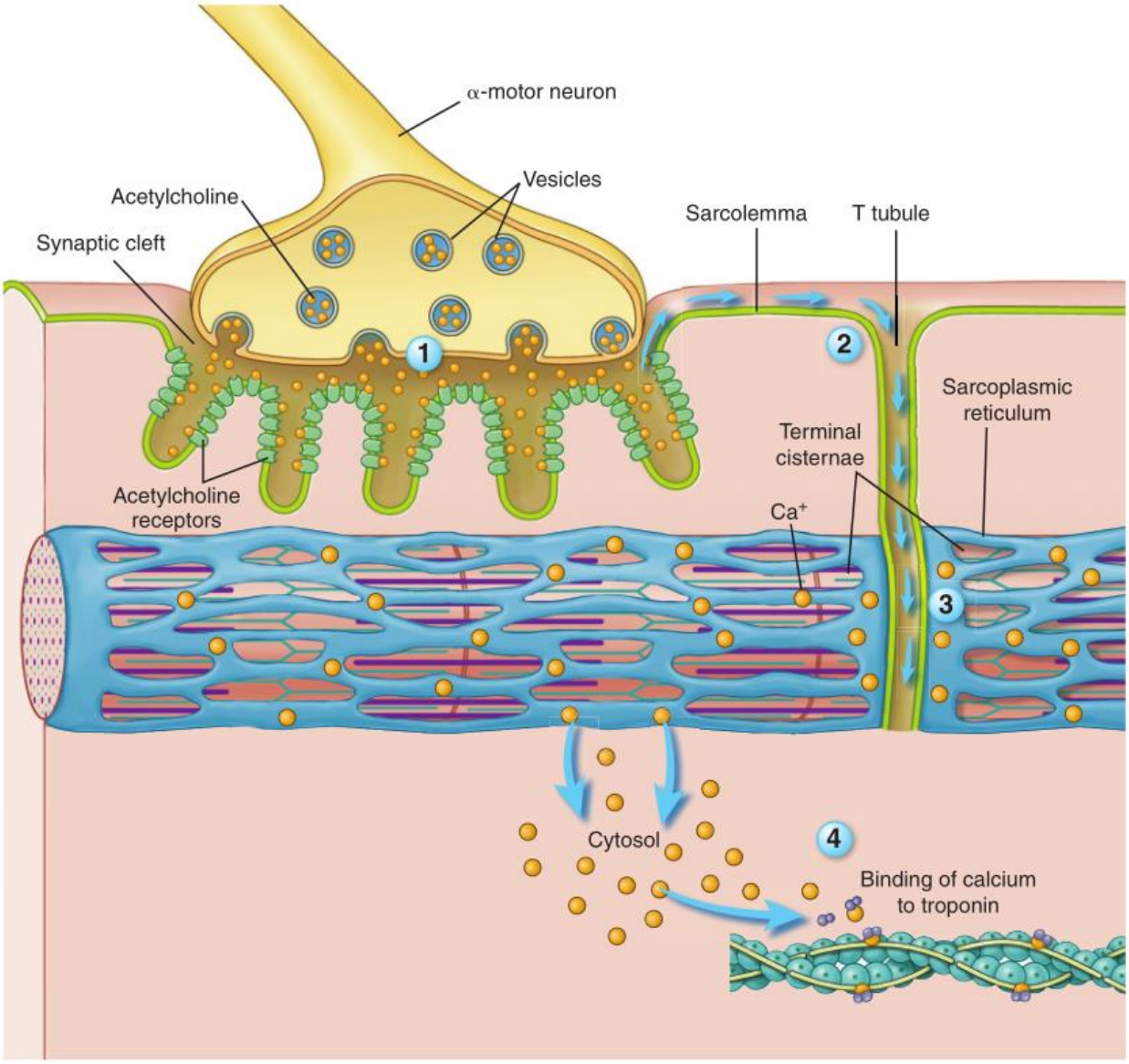
βράχυνσή του, αναφέρεται στην ενεργοποίηση των σημείων παραγωγής δύναμης των εγκάρσιων γεφυρών στη μυϊκή ίνα. Με το πέρας της συστολής, αυτοί οι μηχανισμοί απενεργοποιούνται, η τάση παραγωγής δύναμης μειώνεται και επέρχεται η χάλαση της μυϊκής ίνας. (Vander et al., 2001) Η άσκηση αποτελεί ουσιαστικά εναλλαγή γεγονότων μυϊκής συστολής και χάλασης στις μυϊκές ίνες των εμπλεκόμενων ομάδων. Η επίτευξη της συστολής πραγματοποιείται με μια πολύπλοκη συνεργασία των παραπάνω δομών που περιλαμβάνει τη διολίσθηση των νηματίων ακτίνης πάνω στα νημάτια μυοσίνης (μηχανισμός διολίσθησης νηματίων) μέσω των εγκάρσιων γεφυρών. Για να πραγματοποιηθεί ο μηχανισμός αυτός είναι απαραίτητη η δέσμευση του Ca^{2+} στην τροπομυοσίνη (οδηγεί στην αποκάλυψη των θέσεων της ακτίνης για την πρόσδεση αυτών από τη μυοσίνη) και η πρόσδεση ATP στη μυοσίνη (αλλαγή της δομής της μυοσίνης με την ενέργεια από την υδρόλυση ATP και απελευθέρωση της ενέργειας αυτής με την πρόσδεση του στην ακτίνη με την επακόλουθη κίνηση της εγκάρσιας γέφυρας), με επακόλουθο την κατανάλωση ενέργειας. Η αλληλουχία γεγονότων της πρόσδεσης της εγκάρσιας γέφυρας σε ένα λεπτό νημάτιο και της κίνησής της γίνεται κυκλικά και αποκαλείται κύκλος εγκάρσιας γέφυρας. (Vander et al., 2001)

Κεφάλαιο 4.5 Κινητική μονάδα και ζεύξη διέγερσης-συστολής

Προκειμένου να λάβουν χώρα τα γεγονότα της συστολής που αναπτύχθηκαν νωρίτερα, πρέπει πρώτα η μυϊκή ίνα να διεγερθεί από μια νευρική ώση. (Porcari et al., 2015) Οι ώσεις αυτές στέλνονται από νευρικά κύτταρα που έχουν το κυτταρικό τους σώμα είτε στον εγκέφαλο, είτε στη σπονδυλική στήλη και οι άξονες των οποίων νευρώνουν τη μυϊκή ίνα. Τα κύτταρα αυτά αποκαλούνται κινητικοί νευρώνες. Μόλις φτάσουν στο μυ, οι άξονες των κυττάρων αυτών διακλαδίζονται και κάθε διακλάδωση συνάπτεται με μια μυϊκή ίνα. Με τον τρόπο αυτό, κάθε κινητική μονάδα νευρώνει πολλές διαφορετικές ίνες, ενώ κάθε μυϊκή ίνα ελέγχεται μόνο από έναν κινητικό νευρώνα. Ο κινητικός νευρώνας σε συνδυασμό με τις μυϊκές ίνες που αυτός νευρώνει αποκαλείται κινητική μονάδα. Επιπλέον, η επιφάνεια της κυτταροπλασματικής μεμβράνης της μυϊκής ίνας (σαρκείλημμα, sarcolemma) που βρίσκεται ακριβώς κάτω από την απόληξη του άξονος,

ονομάζεται τελική κινητική πλάκα και φέρει κάποιες ειδικές ιδιότητες. Τέλος, η σύναψη της απόληξης του άξονα του κινητικού νευρώνος με την τελική κινητική πλάκα ονομάζεται νευρομυϊκή σύναψη. (Vander et al., 2001)

Η νευρική ώση που εκκινεί την αλληλουχία γεγονότων που οδηγούν, εν τέλει, στην τέλεση της μυϊκής συστολής ονομάζεται δυναμικό ενέργειας. Εκκινούμενο από τον εγκέφαλο ή το νωτιαίο μυελό, το δυναμικό ενέργειας ταξιδεύει κατά μήκος του άξονος του κινητικού νευρώνα, μέχρι να φτάσει στη νευρομυϊκή σύναψη. Όπως φαίνεται στην εικόνα 4.2, το δυναμικό ενέργειας προκαλεί την απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστού ακετυλοχολίνη, από το τελικό τμήμα του άξονα του κινητικού νευρώνα, στη συναπτική σχισμή (χώρος μεταξύ τελικού τμήματος του άξονα και τελικής κινητικής πλάκας) της νευρομυϊκής σύναψης (Στάδιο 1). Όντας στη συναπτική σχισμή, η ακετυλοχολίνη, συνδεόμενη με τους υποδοχείς ακετυλοχολίνης, προκαλεί τη διέγερση (εκπόλωση) της τελικής κινητικής πλάκας και την παραγωγή του δυναμικού ενέργειας στο σαρκείλημμα, από το οποίο ταξιδεύει μέσω των εγκάρσιων σωληνίσκων (Τ-σωληνίσκοι, t-tubules) βαθιά στο εσωτερικό της μυϊκής ίνας (Στάδιο 2). Η άφιξη του δυναμικού ενεργείας στους Τ-σωληνίσκους αποτελεί το σήμα για την απελευθέρωση του Ca^{2+} από τους πλευρικούς θυλάκους (terminal cisternae) του σαρκοπλασματικού δικτύου (ενδοπλασματικό δίκτυο της μυϊκής ίνας, sarcoplasmic reticulum) (Στάδιο 3). Τέλος, το Ca^{2+} οδηγεί σε αλλαγή της θέσης της τροπομυοσίνης και έκθεση των θέσεων πρόσδεσης της μυοσίνης στο λεπτό νημάτιο, όπως περιγράφη λεπτομερώς νωρίτερα (Στάδιο 4). Όλη αυτή η αλληλουχία γεγονότων από τη διέγερση μέχρι τη συστολή του αποκαλείται ζεύξη διέγερσης-συστολής (excitation-contraction coupling). (Porcari et al., 2015)



Εικόνα 4.2 Ζεύξη διέγερσης συστολής

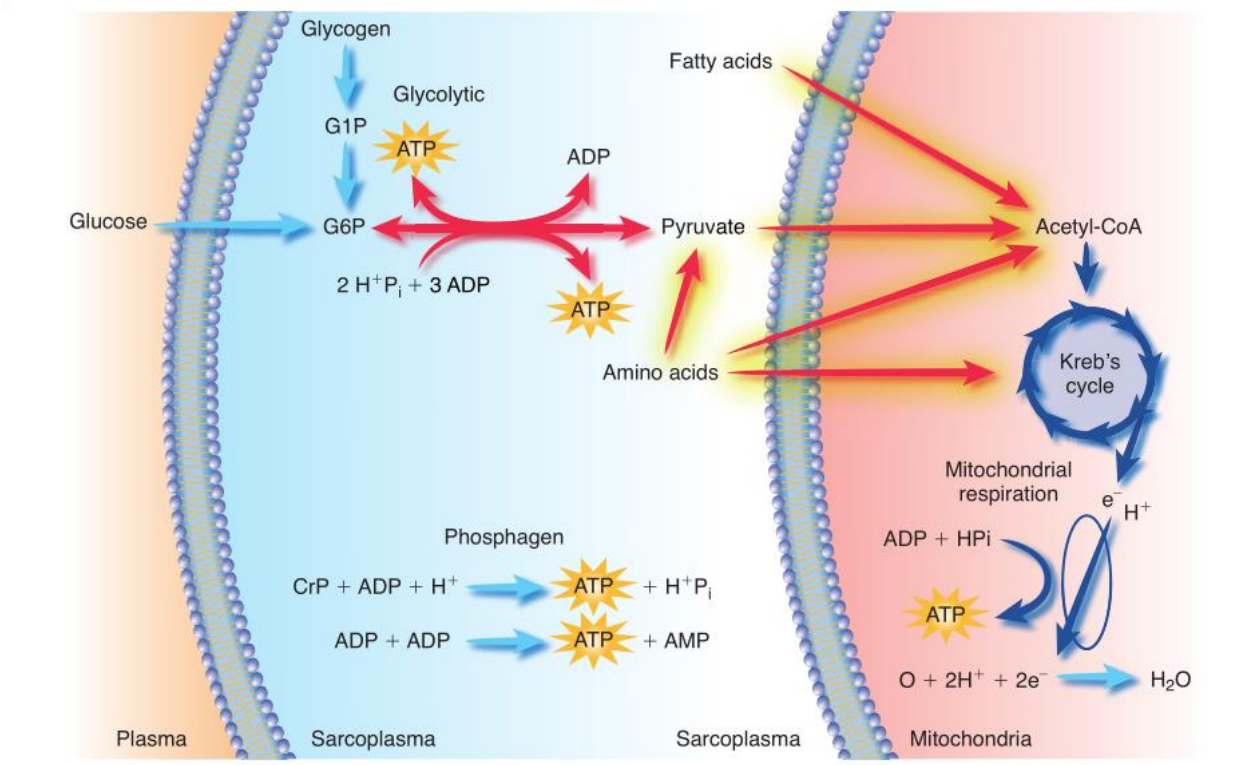
(Porcari et al., 2015)

Κεφάλαιο 4.6 ATP και ενεργειακά καύσιμα μυός

Προκειμένου να γίνουν σωστά κατανοητές οι έννοιες της αερόβιας άσκησης και των ειδών των μυϊκών ινών που θα αναπτυχθούν στην πορεία, πρέπει πρώτα να γίνουν κατανοητά τα βασικά ενεργειακά συστήματα μέσω των οποίων μπορεί ο μυς να προμηθεύεται το ATP. Όπως είδαμε η

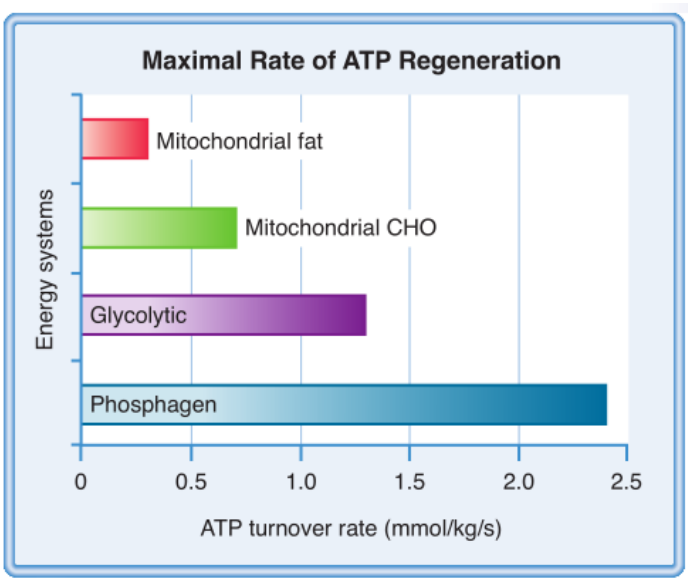
υδρόλυση του ATP είναι απαραίτητη για τη συστολή του σαρκομερίου και άρα του μυός. Η μυϊκή ίνα διαθέτει τρεις τρόπους για το σχηματισμό του ATP (Εικ 4.3) :

- Με φωσφορυλίωση της ADP (Διφωσφορικής αδενοσίνης) από τη φωσφοκρεατίνη (αναερόβιο μη γλυκολυτικο σύστημα ή σύστημα φωσφοκρεατίνης) .
- Με φωσφορυλίωση της ADP στο κυτταρόπλασμα (αναερόβιο γλυκολυτικό σύστημα)
- Με οξειδωτική φωσφορυλίωση της ADP στα μιτοχόνδρια (αερόβιο σύστημα). (Porcari et al., 2015; Vander et al., 2001)



Εικόνα 4.3 Σύνοψη των τριών ενεργειακών συστημάτων που δύνανται να επανασυνθέσουν ATP. Το σύστημα φωσφοκρεατίνης (Phosphagen), το αναερόβιο γλυκολυτικό σύστημα (Glycolytic) και το αερόβιο σύστημα (Mitochondrial respiration).
(Porcari et al., 2015)

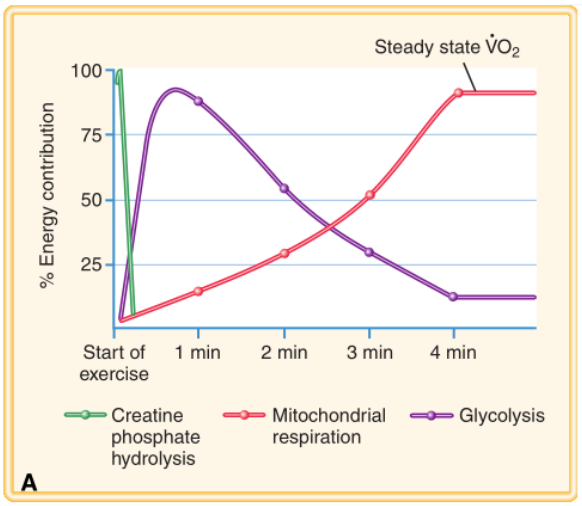
Τα συστήματα διαφέρουν μεταξύ τους τόσο στην ικανότητα ρυθμού παραγωγής ATP (με φθίνουσα πορεία με τη σειρά που αναφέρθηκαν, Εικ 4.4) όσο και στη συνολική ποσότητα ATP που μπορούν να διαθέσουν (αύξουσα πορεία με τη σειρά που αναφέρθηκαν). (Porcari et al., 2015)

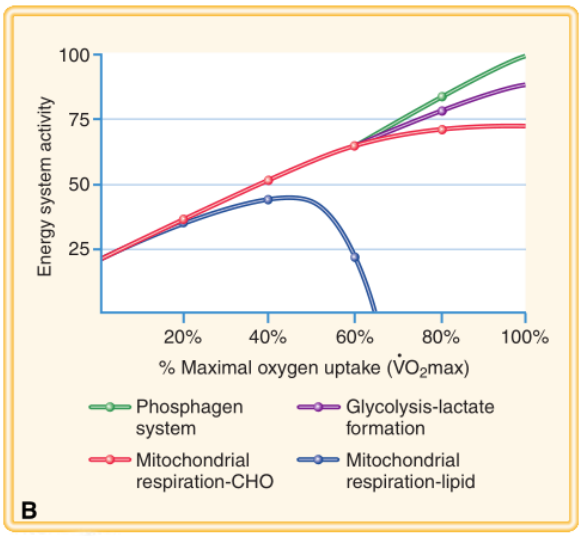


Εικόνα 4.4 Μέγιστος ρυθμός αναγέννησης ATP για κάθε ενεργειακό σύστημα. Ο μέγιστος ρυθμός αναγέννησης ATP μπορεί να ποσοτικοποιηθεί από το ρυθμό παράδοσης ATP σε μονάδες mmol/kg/sec.

(Porcari et al., 2015)

Το κάθε ενεργειακό σύστημα δεν λειτουργεί κατά αποκλειστικότητα, αλλά υπάρχει αλληλοεπικάλυψη όσον αφορά τη σχετική συνεισφορά του στην παροχή ενέργειας με τα υπόλοιπα συστήματα. (Serresse et al., 1988) Η σχετική αυτή συνεισφορά αυτή καθορίζεται, εν τέλει, από τις ενεργειακές απαιτήσεις της κάθε δραστηριότητας και πιο συγκεκριμένα από τη διάρκεια αλλά και την ένταση στην οποία αυτή πραγματοποιείται. (Porcari et al., 2015) Οι διαφορές αυτές παρουσιάζονται στην εικόνα 4.5. Όπως φαίνεται, λοιπόν, το αερόβιο σύστημα είναι κυρίαρχο κυρίως σε χαμηλές εντάσεις και παρατεταμένη διάρκεια άσκησης.





Εικόνα 4.5 Η συγχώνευση και αλληλεπικάλυψη των τριών ενεργειακών συστημάτων κατά τη διάρκεια δύο διαφορετικών ασκησιακών συνθηκών. Α: μέσης έντασης άσκηση από την έναρξη μέχρι την έλευση σταθερής κατάστασης. Β: μέγιστης έντασης άσκηση από την έναρξη μέχρι εθελούσιας κόπωσης.

(Porcari et al., 2015)

Κεφάλαιο 4.7 Τύποι μυϊκών ινών

Οι μυϊκές ίνες μπορούν να διαχωριστούν με βάση :

- Την ταχύτητα βράχυνσής τους, σε ταχείες και βραδείες (fast twitch, slow twitch), ανάλογα με τη δραστηριότητα της μυοσινικής ΑΤΡάσης και άρα του επακόλουθου μέγιστου ρυθμού που μπορεί να λάβει χώρα ο κύκλος εγκάρσιας γέφυρας. Παρόλο την 4 φορές μεγαλύτερη ταχύτητα βράχυνσης των ταχέων ινών, η δύναμη που μπορεί να παραχθεί και από τους δύο τύπος είναι σχεδόν η ίδια. (Vander et al., 2001)
- Το μηχανισμό σύνθεσης ATP, σε οξειδωτικές και γλυκολυτικές. Οι οξειδωτικές ίνες διαθέτουν μεγάλο αριθμό μιτοχονδρίων και ως εκ τούτου μεγάλη ικανότητα οξειδωτικής

φωσφορυλίωσης. Για την παραγωγή ενέργειας αυτές οι ίνες εξαρτώνται πολύ από την παροχή οξυγόνου και για αυτό είναι εντόνως αγγειοβριθείς. Επιπλέον διαθέτουν μια τροποποιημένη μορφή αιμοσφαιρίνης, τη μυοσφαιρίνη, με υψηλότερη συγγένεια για το οξυγόνο. Αυτή η ποσότητα αιμοσφαιρίνης ευθύνεται για το ερυθρό τους χρώμα (και την ονομασία ερυθρές ίνες). Απεναντίας, οι γλυκολυτικές ίνες διαθέτουν σαφώς μικρότερο αριθμό μιτοχονδρίων και λόγω της περιορισμένης (συγκριτικά) χρήσης του οξυγόνου έχουν προσαρμοστεί να είναι λιγότερο αγγειοβριθείς και με μικρότερη ποσότητα μυοσφαιρίνης. Για την παραγωγή ενέργειας βασίζονται περισσότερο στην καύση γλυκογόνου και για αυτό φέρουν μεγαλύτερη ποσότητα αυτού εντός τους και αντιστοίχως υψηλή δραστηριότητα των αναγκαίων γλυκολυτικών ενζύμων. (Vander et al., 2001)

Με βάση και τα δύο χαρακτηριστικά οι μυϊκές ίνες χωρίζονται σε

- Βραδείες οξειδωτικές ίνες (τύπου Ι) .Με χαμηλή δραστηριότητα μυοσινικής ΑΤΡάσης και υψηλή ικανότητα οξειδωτικής φωσφορυλίωσης.
- Ταχείες οξειδωτικές ίνες (τύπου ΙΙα) Με υψηλή δραστηριότητα μυοσινικής ΑΤΡάσης και υψηλή ικανότητα οξειδωτικής φωσφορυλίωσης.
- Ταχείες γλυκολυτικές (τύπου ΙΙβ) Με υψηλή δραστηριότητα μυοσινικής ΑΤΡάσης και υψηλή ικανότητα γλυκόλυσης. (Vander et al., 2001)

Οι περισσότεροι από τους μύες διαθέτουν και τα τρία είδη ινών (άλλα η ποσοστιαία κατανομή τους στους διάφορους μύες μπορεί να αλλάζει), συχνά ανάλογα με το ρόλο που παίζουν στην κίνηση του σώματος (για παράδειγμα μυϊκές ομάδες των ποδιών τείνουν να έχουν περισσότερες τύπου Ι ίνες ώστε να μπορούν να ανταπεξέρχονται σε συνεχές φορτίο διατήρησης της στάσης ή της βάδισης, ενώ αυτές των χεριών διαθέτουν περισσότερες τύπου ΙΙβ προκειμένου να μπορούν να εφαρμόζουν φορτία για την ανύψωση αντικειμένων (Vander et al., 2001). Επιπλέον, η κατηγοριοποίηση των ινών που προαναφέρθηκε αφορά και τις αντίστοιχες κινητικές μονάδες, καθότι ένας κινητικός νευρών συνάπτεται μόνο με ίνες που ανήκουν στην ίδια κατηγορία. (Porcari et al., 2015) Πέραν αυτών που αναφέρθηκαν υπάρχουν και άλλες διαφορές μεταξύ των ινών οι οποίες συνοψίζονται στον πίνακα 1.

	Βραδείες οξειδωτικές ίνες	Ταχείες οξειδωτικές ίνες	Ταχείες Γλυκολυτικές ίνες
Κύρια πηγή παραγωγής ATP	Οξειδωτική φωσφορυλίωση	Οξειδωτική φωσφορυλίωση	Γλυκόλυση
Μιτοχόνδρια	Πολλά	Πολλά	Λίγα
Τριχοειδή	Πολλά	Πολλά	Λίγα
Περιεκτικότητα μυοσφαιρίνης	Υψηλή	Υψηλή	Χαμηλή
Δραστηριότητα γλυκολυτικών ενζύμων	Χαμηλή	Ενδιάμεση	Υψηλή
Περιεκτικότητα γλυκογόνου	Χαμηλή	Ενδιάμεση	Υψηλή
Ρυθμός ανάπτυξης καμάτου	Αργός	Ενδιάμεσος	Γρήγορος
Δραστηριότητα μυοσινικής ATPάσης	Χαμηλή	Υψηλή	Υψηλή
Ταχύτητα συστολής	Αργή	Γρήγορη	Γρήγορη
Διάμετρος Ινών	Μικρή	Ενδιάμεση	Μεγάλη
Μέγεθος κινητικών μονάδων	Μικρό	Ενδιάμεσο	Μεγάλο

Πίνακας 1 Διαφορές μεταξύ των τριών τύπων μυϊκών ινών

(Vander et al., 2001)

Κεφάλαιο 4.8 Επιστράτευση

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, προκειμένου να παραχθεί η μυϊκή συστολή σε μια μυϊκή ίνα, είναι απαραίτητη η ενεργοποίηση της αντίστοιχης κινητικής μονάδας. Ως επιστράτευση ορίζεται η διαδικασία με την οποία αυξάνεται ο αριθμός των ενεργοποιημένων κινητικών μονάδων σε μια δεδομένη χρονική στιγμή. Η διαδικασία αυτή πραγματώνεται με την αύξηση του αριθμού των εισερχομένων διεγερτικών συναπτικών δεδομένων στους κινητικούς νευρώνες. Όσο ο αριθμός των διεγερμένων κινητικών νευρώνων (και άρα κινητικών μονάδων) αυξάνεται, τόσο μεγαλύτερη θα είναι και η παραχθείσα τάση στο μυ. Η επιστράτευση των κινητικών μονάδων επηρεάζεται από το μέγεθος των κινητικών νευρώνων (το μέγεθος αναφέρεται στη διάμετρο του κυτταρικού σώματος του νευρικού κυττάρου, το οποίο σχετίζεται με τη διάμετρο του, και όχι στο μέγεθος του κινητικού νευρώνα). (Vander et al., 2001)

Ο αριθμός των μυϊκών ινών ανά κινητική μονάδα τείνει να είναι μικρότερος στις τύπου Ι κινητικές μονάδες (<300 ίνες ανά κινητική μονάδα), εν αντιθέσει με τις τύπου ΙΙ κινητικές μονάδες (>300 ίνες που φτάνουν μέχρι και 2000 ίνες στους μεγάλους μύες του μηρού). Η διαφοροποίηση αυτή καταδεικνύει γιατί οι τύπου Ι ίνες είναι κατάλληλες για λεπτές κινήσεις ακριβείας (ενώ οι τύπου ΙΙ για αδρές μαζικές κινήσεις). Επιπλέον, όταν γίνεται επιστράτευση μιας κινητικής μονάδας, τότε συσπώνται ταυτόχρονα όλες οι ίνες που την απαρτίζουν. Ωστόσο, όσον αφορά την ολότητα ενός μυ, μόνο ένα μέρος των κινητικών μονάδων που τον απαρτίζουν μπορεί να είναι επιστρατευμένο σε μια δεδομένη χρονική στιγμή (με εξαίρεση ακραίες συνθήκες). (Porcari et al., 2015)

Γενικά ισχύει ότι οι μικρότεροι σε μέγεθος νευρώνες επιστρατεύονται πρώτοι. Όσο το διεγερτικό δυναμικό (και άρα το μέγεθος της εκπόλωσης) αυξάνεται σε ένταση ,αρχίζουν να επιστρατεύονται και οι μεγαλύτεροι νευρώνες, με αποτέλεσμα να αυξάνεται και η δύναμη συστολής του μυός. Ως εκ τούτου, πρώτα επιστρατεύονται οι κινητικές μονάδες των τύπου Ι μυϊκών ινών και ύστερα αυτές των τύπου ΙΙ. Για το λόγο αυτό, στην αερόβια άσκηση ,όπου πραγματοποιούνται παρατεταμένες

συστολές μικρής σχετικά δύναμης, η κίνηση πραγματοποιείται με την επιστράτευση των κινητικών μονάδων των (ανθεκτικών στην κόπωση) οξειδωτικών ινών. Μόνο όταν η ένταση στην άσκηση αυτή ξεπεράσει το 40% της μέγιστη μυϊκής τάσης που δύναται να παραγάγει ο μυς, αρχίζουν να επιστρατεύονται οι κινητικές μονάδες των γλυκολυτικών ίνών. (Vander et al., 2001)

Κεφάλαιο 4.9 Κόπωση

Η συνεχώς επαναλαμβανόμενη διέγερση της μυϊκής ίνας οδηγεί, εν τέλει, σε μείωση της αναπτυσσόμενης τάσης, της ταχύτητας συστολής αλλά και του ρυθμού χάλασης, παρότι αυτή συνεχίζει να διεγείρεται κανονικά. Αυτή η μείωση της παραγομένης τάσης, ως αποτέλεσμα προηγούμενης συσταλτικής δραστηριότητας ορίζεται ως μυϊκός κάματος. Τόσο η έναρξη του καμάτου όσο και ο ρυθμός ανάπτυξής του εξαρτώνται από των τύπο μυϊκών ινών που χρησιμοποιούνται, αλλά και από την ένταση και τη διάρκεια της συστολικής δραστηριότητας. Ο ρυθμός επανάκαμψης (δηλαδή της επαναφοράς της συστολικής ικανότητας του μυός ύστερα από κάματο) σχετίζεται και αυτός με τη ένταση και διάρκεια της συστολικής δραστηριότητας. (Vander et al., 2001)

Σε αερόβιου τύπου άσκηση (ήπια ένταση μεγάλης διάρκειας) ο κάματος (που εμφανίζεται αργά αργά, λεγόμενος και κάματος χαμηλής συχνότητας) μπορεί να χρειαστεί παρατεταμένη περίοδο ξεκούρασης (έως και 24 ώρες) για να επέλθει ανάκαμψη. Έχουν προταθεί διάφορες διεργασίες που μπορεί να είναι υπεύθυνες για τον κάματο στην αερόβια άσκηση, χωρίς όμως καμία να μπορεί να εξηγήσει πλήρως το φαινόμενο. Η πιο δημοφιλής είναι η συσσώρευση γαλακτικού και η μέσω αυτού αύξηση των H^+ , η οποία μπορεί να αλλάξει την τρισδιάστατη δομή και δραστικότητα σημαντικών πρωτεϊνών, όπως ακτίνης, μυοσίνης καθώς και άλλων που σχετίζονται με την απελευθέρωση ασβεστίου. Η σχετική ανάκαμψη πιθανώς πραγματώνεται με αναπλήρωση των αλλοιωμένων πρωτεϊνών, μέσω πρωτεϊνοσύνθεσης. Η εξάντληση του ATP δεν αποτελεί αιτία κόπωσης. Ωστόσο η σχετιζόμενη ελάττωση του μυϊκού γλυκογόνου σχετίζεται στενά με την έναρξη της κόπωσης. (Vander et al., 2001)

Ένα άλλο είδος κόπωσης, διαφορετικό από την προαναφερθείσα μυϊκή κόπωση, ονομάζεται κόπωση κεντρικής εντολής. Η κόπωση αυτή δύναται να εμποδίσει την παραγωγή συστολής σε έναν μυ παρότι αυτός δεν έχει υποστεί κάματο. Αυτό μπορεί να συμβεί ως αποτέλεσμα ανικανότητας του εγκεφαλικού φλοιού να στείλει το, ικανό να διεγείρει τον κινητικό νευρώνα, νευρικό σήμα. (Vander et al., 2001)

Κεφάλαιο 5 Αερόβια άσκηση

Κεφάλαιο 5.1 Ορισμός

Η άσκηση χωρίζεται γενικά σε αερόβια (ή αντοχής) και σε αναερόβια (δύναμης, ισχύος). Κλασσικά, η αερόβια άσκηση περιλαμβάνει άσκηση χαμηλής έντασης πραγματοποιούμενη σε ένα σχετικά μεγάλο χρονικό διάστημα (ενώ αντίθετα η αναερόβια υψηλής έντασης σε μικρό διάστημα). Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι η αμιγώς αερόβια ή αναερόβια άσκηση είναι ένα σχετικά σπάνιο φαινόμενο. (Hughes et al., 2018) Στην αερόβια άσκηση κατηγοριοποιούνται δραστηριότητες σχετικά αυξημένης χρονικής διάρκειας (> 2-3 λεπτά) που βασίζονται κυρίως στον αερόβιο οξειδωτικό μεταβολισμό, όπως τρέξιμο ή κολύμπι μεγάλων αποστάσεων. (Rivera-Brown & Frontera, 2012).

Όπως αναφέρθηκε, όταν η ένταση της άσκησης είναι χαμηλή και υπάρχει σταθερή παροχή οξυγόνου στα μυϊκά κύτταρα, τότε η ενέργεια σε αυτά παράγεται μέσω του μονοπατιού της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. (Spriet & Howlett, 1999) Το οξειδωτικό σύστημα μπορεί να παράσχει μεγάλα ποσά ενέργειας και αποτελεί το βασικότερο ενεργειακό σύστημα σε παρατεταμένη άσκηση. Η αερόβια αυτή διεργασία λαμβάνει χώρο στα μιτοχόνδρια των ενεργών μυϊκών κυττάρων και η ενέργεια παράγεται μέσω του κύκλου του Krebs και εν τέλει της

αναπνευστικής αλυσίδας. Το υπόστρωμα του κύκλου του Krebs (ακέτυλο-συνένζυμο Α, acetyl-CoA) παράγεται είτε από τη γλυκόλυση της γλυκόζης ή τη β-οξείδωση των λιπών. Τα αμινοξέα ελάχιστα συνεισφέρουν στην παραγωγή ενέργειας κατά την άσκηση. (Rivera-Brown & Frontera, 2012)

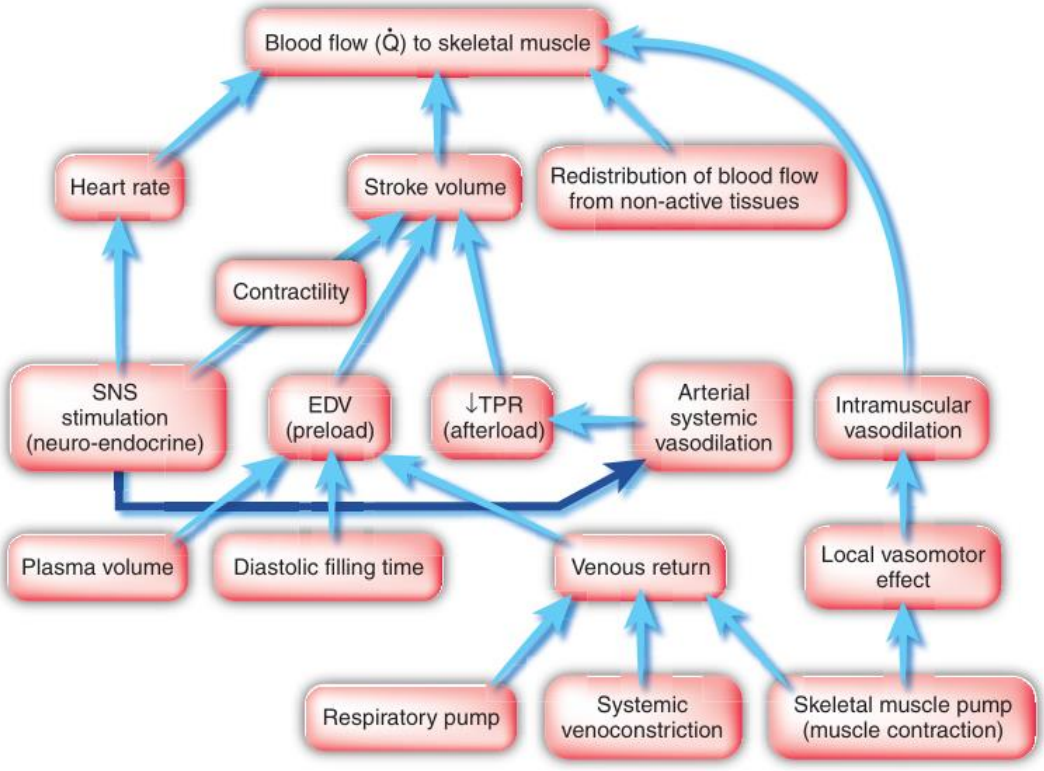
Κεφάλαιο 5.2 Οξείες προσαρμογές στην αερόβια άσκηση

Προηγουμένως αναφέρθηκε ότι η οξειδωτική φωσφορυλίωση εξαρτάται από τη σταθερή παροχή οξυγόνου. Ωστόσο, η ποσότητα οξυγόνου που μπορούν να μεταφέρουν η αιμοσφαιρίνη και μυοσφαιρίνη στα μυϊκά κύτταρα είναι περιορισμένη, ενώ η χρονική διάρκειά που συμβαίνει αυτό είναι μικρή και για το λόγο αυτό το οξυγόνο πρέπει συνεχώς να αναπληρώνεται από το περιβάλλον. Επιπλέον, προϊούσης της έντασης της άσκησης, η κατανάλωση οξυγόνου αυξάνεται συνεχώς μέχρι η κατανάλωση αυτή να φτάσει στο μέγιστο ρυθμό που μπορεί ο οργανισμός να παράγει ενέργεια οξειδωτικά (μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου, VO2 MAX). Προκειμένου να ανταπεξέλθει στις απαιτήσεις οξυγόνου, ο οργανισμός διαθέτει μια πλειάδα μηχανισμών με τις οποίες μπορεί να αυξάνει την πρόσληψη οξυγόνου από τα μυϊκά κύτταρα. (Rivera-Brown & Frontera, 2012)

Οι μηχανισμοί αυτοί εκκινούν ήδη πριν ξεκινήσει η άσκηση αυτή καθαυτή, καθώς ο εγκέφαλος ήδη ανταποκρίνεται στο ενδεχόμενο επερχόμενης άσκησης. Μέσω του εγκέφαλου ανταποκρίνονται και τα δύο βασικότερα συστήματα που είναι απαραίτητα για την αύξηση της πρόσληψης οξυγόνου από τα μυϊκά κύτταρα. Τα δύο αυτά συστήματα που επιφέρουν τις οξείες προσαρμογές στην αερόβια άσκηση είναι το καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό σύστημα. (Porcari et al., 2015)

Όσον αφορά το καρδιαγγειακό, πολλοί παράγοντες λειτουργούν παράλληλα για να αυξήσουν την αιματική ροή (καρδιακή παροχή, Q) στους ενεργούς μύες. Αρχικά, η συμπαθητική διέγερση (προϊόν ανταπόκρισης του εγκεφάλου στην επερχόμενη άσκηση) προκαλεί αύξηση της καρδιακής συχνότητας (Heart rate, HR) και του όγκου παλμού (Stroke Volume, SV), με την τελευταία να είναι

αποτέλεσμα αύξησης της συσταλτικότητας του καρδιακού μυός. Επιπλέον, τοπικοί παράγοντες στο περιβάλλον του μυός (αλλά και φυσικά η γενική συμπαθητική διέγερση) προκαλούν αγγειοδιαστολή η οποία ελαττώνει την ολική περιφερική αντίσταση (Total peripheral resistance ,TPR), με αποτέλεσμα τη μείωση του μεταφορτίου και άρα αύξηση της καρδιακής παροχής. Επιπλέον η αναπνευστική και η μυϊκή αντλία, όπως επίσης και η αγγειοσυστολή, βοηθούν στην αύξηση της φλεβικής επιστροφής, δηλαδή προκαλούν αύξηση του προφορτίου, και άρα επίσης αυξάνουν την καρδιακή παροχή (μέσω αύξησης του SV). Τέλος η αγγειοσυστολή των αγγείων των λιγότερο ενεργών ιστών βοηθάει στην ανακατανομή της αιματικής ροής προς όφελος του ενεργού μυός. Ο λεπτός χειρισμός αυτών των οξέων προσαρμογών (στα πλαίσια αυξομείωσης της έντασης/διάρκειας της άσκησης) του καρδιαγγειακού διενεργείται μέσω κεντρικών και περιφερικών υποδοχέων. Οι υποδοχείς αυτοί αποστέλλουν τα σήματα που λαμβάνουν (και σχετίζονται με την κατάσταση οξυγόνωσης του οργανισμού) στο καρδιαγγειακό κέντρο του εγκεφάλου, προκειμένου αυτό να αυξήσει την αιματική ροή ακριβώς με τέτοιο τρόπο ώστε ο οργανισμός να καλύπτει τις ενεργειακές απαιτήσεις του κατά την άσκηση (Εικ 5.1). (Porcari et al., 2015)

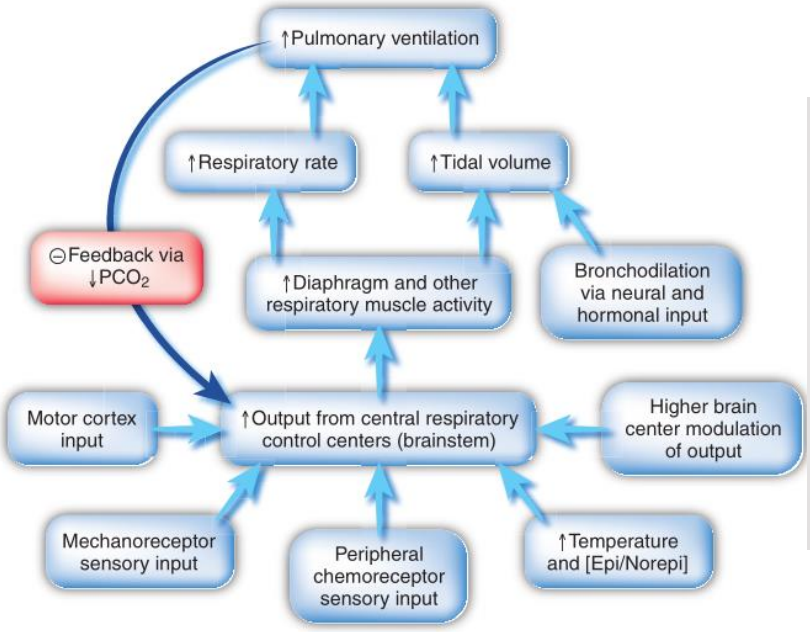


Εικόνα 5.1 Σύνοψη των οξέων καρδιοαναπνευστικών προσαρμογών κατά την άσκηση. Το σκούρο μπλε βέλος τονίζει ότι η διέγερση του συμπαθητικού συστήματος δεν επηρεάζει μόνο την καρδιακή συχνότητα και τον όγκο παλμού, αλλά επίσης την αρτηριακή αγγειοδιαστολή, η οποία μπορεί να επηρεάσει την αιματική πίεση. Όλα αυτά τα συστήματα είναι διαεπικοινωνούντα. EDV: Τελοδιαστολικός όγκος, SNS: Συμπαθητικό νευρικό σύστημα, TPR: Ολική περιφερική αντίσταση

(Porcari et al., 2015)

Όσον αφορά το αναπνευστικό σύστημα (Εικ 5.2), η ροή των προσαρμογών που οδηγούν στην αύξηση του αναπνευστικού όγκου (V_E) εκκινούν με την αισθητηριακή ανατροφοδότηση αλλά και την άμεση ή έμμεση εισροή δεδομένων (από κεντρικούς και περιφερικούς υποδοχείς) στο αναπνευστικό κέντρο ελέγχου του εγκεφάλου. Αυτό το κέντρο στέλνει σήματα στους αναπνευστικούς μύες, ώστε αυτοί να συσταλούν με τέτοιο τρόπο, προκειμένου να αυξηθεί τόσο ο ρυθμός όσο και το βάθος της αναπνοής. Επιπλέον, η διέγερση του συμπαθητικού συστήματος οδηγεί στη διαστολή των αεραγωγών με αποτέλεσμα τη μείωση της αντίστασης αυτών και άρα αύξηση της πνευμονικής αιματικής ροής. Το αποτέλεσμα της όλης διαδικασίας είναι αύξηση της εκροής και εισροής αέρα από και προς τον πνεύμονα και, εν τέλει, ο βέλτιστος συγκερασμός

αερισμού και αυξημένης αιματικής ροής στον πνεύμονα. Τέλος, ο λεπτός χειρισμός του αερισμού επιτυγχάνεται μέσω του ελέγχου της μερικής πίεσης οξυγόνου (PCO_2), καθώς αυτός αυξάνεται και μειώνεται ύστερα από αύξηση και μείωση αντιστοίχως των επιπέδων CO_2 στο αίμα. (Porcari et al., 2015)



Εικόνα 5.2 Σύνοψη των οξέων αναπνευστικών προσαρμογών κατά την άσκηση. Το σκούρο μπλε βέλος τονίζει την επικοινωνία μεταξύ των διαφόρων συστημάτων του σώματος.

(Porcari et al., 2015)

Κεφάλαιο 5.3 Μακροχρόνιες προσαρμογές

Ως μακροχρόνιες προσαρμογές ορίζονται οι αλλαγές που συμβαίνουν στον οργανισμό ως αποτέλεσμα παρατεταμένης και σταδιακά αυξανόμενης προπόνησης (επαναλαμβανόμενης άσκησης) και οι οποίες χάνονται εάν το προπονητικό ερέθισμα εκλείψει. (Porcari et al., 2015) Η προπόνηση αντοχής επιφέρει προσαρμογές τόσο στο καρδιαγγειακό όσο και στο μυοσκελετικό σύστημα που οδηγούν σε αύξηση της ικανότητας για αερόβια άσκηση. (Brooks, 2012) Οι αλλαγές στο μυοσκελετικό σύστημα περιλαμβάνουν :

- Αύξηση του αριθμού των τριχοειδών ανά μυϊκή ίνα (αύξηση της αιματικής ροής στου ενεργούς μύες αλλά και της επιφάνειας για ανταλλαγή αερίων). (Rivera-Brown & Frontera, 2012)
- Αύξηση του αριθμού αλλά και του μεγέθους των μιτοχονδρίων στα μυϊκά κύτταρα. (Rivera-Brown & Frontera, 2012)
- Αύξηση της συγκέντρωσης εντός του μιτοχονδρίου των ενζύμων σχετικών με το μεταβολισμό των υδατανθράκων και λιπιδίων (Αύξηση της οξειδωτικής ικανότητας του μυός, αλλά και της ικανότητας σύλληψης και χρήσης οξυγόνου από την κυκλοφορία. Επιπλέον, βελτιώνεται η εξοικονόμηση γλυκογόνου και άρα μειώνεται η παραγωγή γαλακτικού οξέος για δεδομένη ένταση άσκησης). (Rivera-Brown & Frontera, 2012)
- Αύξηση του αριθμού των μιτοχονδρίων στην υποσαρκειλημματική περιοχή της μυϊκής ίνας (μειώνεται η απόσταση διάχυσης του οξυγόνου). (Rivera-Brown & Frontera, 2012)
- Αλλαγή στην ακαμψία της μονάδας μυς-εξωκυττάριο στρώμα (αύξηση της ικανότητας του σώματος να αποθηκεύει και να χρησιμοποιεί ελαστική ενέργεια με μεγαλύτερη αποδοτικότητα, με αποτέλεσμα μειωμένη επαφή με το έδαφος αλλά και μειωμένη ενεργειακή δαπάνη συνολικά). (Arampatzis et al., 2006; Fletcher et al., 2010)
- Νευρικές προσαρμογές που οδηγούν σε αυξημένη ικανότητα για ταυτόχρονη ενεργοποίηση διαφορετικών μυϊκών ομάδων, αυξημένη ακαμψία του ποδός και αυξημένη έκκεντρη και σύγκεντρη μυϊκή δραστηριότητα (όλα αυτά συμβάλλουν σε αποδοτικότερη χρήση της ελαστικής ενέργειας και άρα μειωμένη ενεργειακή δαπάνη συνολικά). (Heise et al., 2008; Paavolainen et al., 1999)
- Αύξηση της πρωτεϊνοσύνθεσης εντός των μυϊκών κυττάρων και επακόλουθη υπερτροφία τους. (Hughes et al., 2018)

Οι προσαρμογές του καρδιοαναπνευστικού συστήματος περιγράφονται στην εικόνα 5.3

VARIABLE	REST	SUBMAXIMAL EXERCISE	MAXIMAL EXERCISE
Respiratory			
Minute ventilation	No change	Decrease	Increase
Respiratory rate	Decrease	Decrease	Increase
Tidal volume	Increase	Increase	Increase
Pa_{O_2}	—	No change	Slight decrease or more
Pa_{CO_2}	—	No change	Slight decrease
Cardiovascular			
Cardiac output	No change	No change	Increase
Stroke volume	Increase	Increase	Increase
Heart rate	Decrease	Decrease	No change or decrease
Blood pressure	No change/ Decrease	Decrease	Increase/Decrease/No change
a-vO_2 difference	Increase	Increase	Increase
Plasma/blood volume	Increase	—	—
Total hemoglobin/red blood cell volume	Increase	—	—
Hematocrit	Decrease	—	—
Cardiac size	Increase	—	—
Muscle blood flow	No change	Decrease	Increase
Capillary density	Increases	—	—

Εικόνα 5.3 Χρόνιες καρδιοαναπνευστικές προσαρμογές λόγω αερόβιας άσκησης. Χωρίζονται σε αλλαγές στην ηρεμία, εν ώρα υπομέγιστης άσκησης και εν ώρα μέγιστης άσκησης. a-vO_2 difference: αρτηριοφλεβική διαφορά οξυγόνου, Pa_{CO2}: μερική αρτηριακή πίεση του διοξειδίου του άνθρακα, Pa_{O2}: μερική αρτηριακή πίεση οξυγόνου
(Porcari et al., 2015)

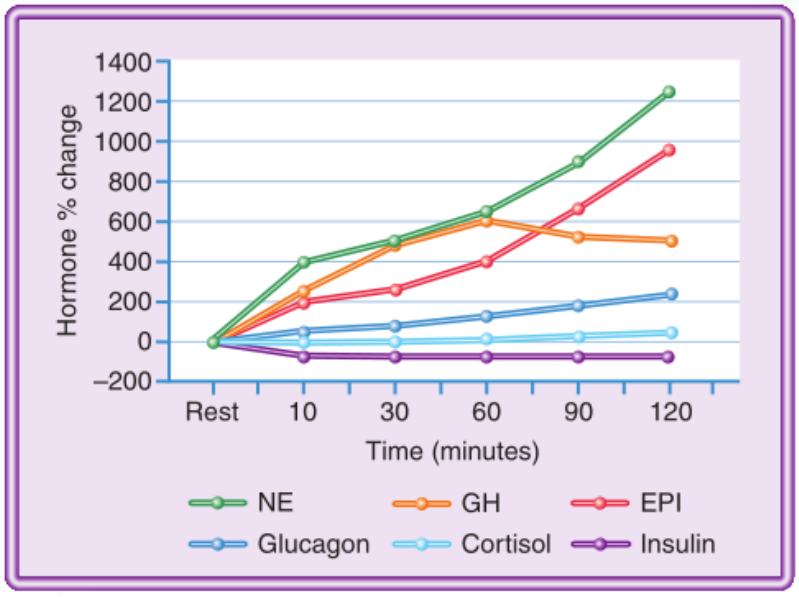
Κεφάλαιο 6 Αερόβια άσκηση και ορμόνες

Η φυσική δραστηριότητα ασκεί σημαντική επιρροή στο ενδοκρινικό σύστημα, ρυθμίζοντας τη σύνθεση και την έκκριση ποικίλων ορμονών. Σχεδόν κάθε όργανο και σύστημα του οργανισμού επηρεάζεται από την άσκηση, κυρίως μέσω του ενδοκρινικού και νευροενδοκρινικού συστήματος. Το είδος, η ένταση και η διάρκεια της εκάστοτε συνεδρίας άσκησης, αλλά, επίσης, το φύλο, η ηλικία,

η προηγούμενη προπονητική εμπειρία του ασκούμενου, καθώς και διάφοροι περιβαλλοντικοί ή ψυχολογικοί παράγοντες, είναι όλοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την ενδοκρινή απόκριση στην άσκηση. Επιπρόσθετα, ποικίλες ορμόνες είναι ικανές να επηρεάσουν τόσο την αθλητική απόδοση, όσο και τη σωματική σύνθεση. Προκύπτει λοιπόν το συμπέρασμα ότι υφίσταται μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ άσκησης και ορμονών. Τέλος, τις τελευταίες δεκαετίες, η κατάχρηση ορμονών με στόχο την αύξηση της αθλητικής απόδοσης είναι πλέον συχνό φαινόμενο μεταξύ, επαγγελματιών και μη, αθλουμένων και μπορεί να έχει μακροπρόθεσμα αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία αυτών. (Melmed et al., 2016)

Κεφάλαιο 6.1 Οξείες ορμονικές προσαρμογές κατά την άσκηση

Πολλές από τις οξείες προσαρμογές στην άσκηση, όπως οι καρδιαγγειακές και μεταβολικές-μυοσκελετικές που αναφέρθηκαν σε προηγούμενο κεφάλαιο, μεσολαβούνται από τις αντίστοιχες ορμονικές αλλαγές που επιφέρει αυτή. Οι αλλαγές αυτές βοηθούν τον οργανισμό να ανταποκριθεί στις αυξημένες απαιτήσεις της άσκησης και αφορούν λειτουργίες όπως η ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης, η ρύθμιση του όγκου του πλάσματος κ.α. (Porcari et al., 2015) Στην εικόνα 6.1 παρουσιάζονται κάποιες ορμονικές μεταβολές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια παρατεταμένης άσκησης.



Εικόνα 6.1 Επί τοις εκατό μεταβολή στις συγκεντρώσεις πλάσματος επιλεγμένων ορμονών κατά τη διάρκεια παρατεταμένης άσκησης 120 λεπτών.
(Porcari et al., 2015)

Κεφαλαιο 6.1.1. Επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη

Η επινεφρίνη και η νορεπινεφρίνη είναι υπεύθυνες για πολλές από τις οξείες προσαρμογές που συμβαίνουν εν ώρα άσκησης. Τέτοιες αλλαγές αφορούν τις καρδιοαναπνευστικές προσαρμογές, την κινητοποίηση και χρήση υποστρωμάτων, την ανακατανομή της αιματικής ροής στους ενεργούς μύες αλλά και στο δέρμα (για λόγους θερμορύθμισης). Οι αλλαγές αυτές μπορεί να είναι αποτέλεσμα είτε άμεσης είτε έμμεσης δράσης (κινητοποίηση άλλων ορμονών που φέρουν αυτές τις αλλαγές) των δύο αυτών ορμονών. Επιπλέον οι κατεχολαμίνες μπορεί να επιδρούν στην νοητική απόδοση που απαιτείται σε μια συνεδρία άσκησης. (Zouhal et al., 2008)

Οι δύο αυτές ορμόνες συνεργάζονται στενά προκειμένου να ασκήσουν τις ανωτέρω δράσεις. Η νορεπινεφρίνη αυξάνεται αρκετά σε σχέση με τα επίπεδα ηρεμίας της (που κυμαίνονται περί τα 1.2-3.0 nmol/L και μπορούν σε μέγιστη άσκηση να φτάσουν ακόμα και τα 12.0 nmol/L). Αντίστοιχα για την επινεφρίνη η αύξηση αυτή είναι από 380-655 pmol/L (επίπεδα ηρεμίας) σε 3300 pmol/L (επίπεδα που μπορεί να επιφέρει η μέγιστη άσκηση). Η αύξηση αύτη είναι προοδευτική αυξανομένου του ασκησιακού φορτίου, ενώ τα επίπεδα στο πλάσμα επανέρχονται στις αρχικές τιμές μέσα σε λίγα λεπτά από το πέρας της άσκησης. (Wade et al., 2013)

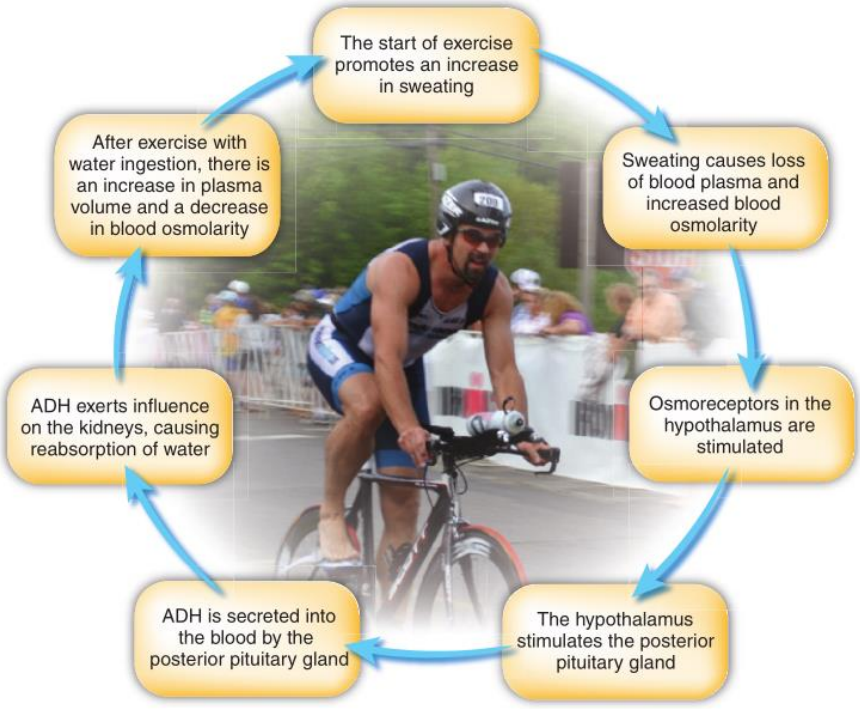
Η απόκριση μπορεί να είναι διαφορετική ανάλογα με το είδος της άσκησης. Η ήπια άσκηση δεν φαίνεται να επιφέρει αλλαγές στις ορμόνες αυτές, ενώ η μέτρια άσκηση οδηγεί σε σημαντική αύξηση στην νορεπινεφρίνη, με ελάχιστη αύξηση στην επινεφρίνη. Στην περίπτωση της μέγιστης άσκησης σύντομης διάρκειας, αυτή προκαλεί σημαντική αύξηση και στις δύο ορμόνες. Αυτή η ταχεία αύξηση των δύο ορμονών είναι αποτέλεσμα απελευθέρωσης τους από το νευρικό σύστημα με τη μεσολάβηση του συμπαθητικού συστήματος και πιο συγκεκριμένα φαίνεται να οφείλεται κυρίως στη διαρροή τους από τους ενεργούς μύες και λιγότερο από τους νεφρούς (Wade et al., 2013). Τέλος, η τμηματική άσκηση προκαλεί μικρότερη αύξηση των δύο αυτών ορμονών σε σχέση με παρατεταμένη συνεχή άσκηση και οι αυξήσεις αυτές σχετίζονται άμεσα με το ασκησιακό φορτίο

και την πρόσληψη οξυγόνου (θετική σχέση), αλλά και το μέγεθος των ενεργών μυών (αρνητική σχέση). (Melmed et al., 2016)

Κεφάλαιο 6.1.2. Βασοπρεσσίνη και σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Κατά τη διάρκεια της άσκησης υπάρχει σημαντική απώλεια υγρών και ηλεκτρολυτών, λόγω έκκρισης του ιδρώτα, στην προσπάθεια του οργανισμού να κρατήσει σταθερή τη θερμοκρασία του εσωτερικού του και να αντισταθεί στην παραγόμενη θερμότητα από τους ενεργούς μύες. Η ομοιοστασία, όσον αφορά τους ανωτέρω παράγοντες, κατά τη διάρκεια της άσκησης επιτυγχάνεται μέσω της αργινίνης-βασοπρεσσίνης (AVP), του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, των νατριουρητικών πεπτιδίων αλλά και των κατεχολαμινών. (Melmed et al., 2016) Η απόκριση των ορμονικών αυτών στοιχείων διαφέρει ανάλογα με το είδος, το φορτίο και τη διάρκεια της άσκησης (Wade et al., 2013), ενώ η απόκριση τους δεν φαίνεται να παρουσιάζει μεγάλη διατομική διαφορά. (Melmed et al., 2016)

Η συγκέντρωση της AVP αυξάνεται κατά τη διάρκεια της άσκησης (μέχρι την τιμή των 26 pg/ml) και παραμένει σχετικά αυξημένη έως και 1 ώρα μετά το πέρας της άσκησης. Το ερέθισμα για την εν λόγω αύξηση είναι η αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος και η μείωση του όγκου του αίματος. Η δράση της AVP παρουσιάζεται στην εικόνα 6.2. (Wade & Claybaugh, 1980) Από μελέτες σε πειραματόζωα φαίνεται ότι η αύξηση της ορμόνης αυτής έπεται υποθαλαμικής διέγερσης, ύστερα από άσκηση που ξεπερνάει το αναερόβιο κατώφλι. (Saito & Soya, 2004) Ως εκ τούτου, η έκκριση της AVP φαίνεται να σχετίζεται με τον αναερόβιο μεταβολισμό, ο οποίος σχετίζεται επίσης με την αύξηση των σχετικών με στρες ορμονών, όπως η κορτιζόλη και η ACTH. (Melmed et al., 2016)

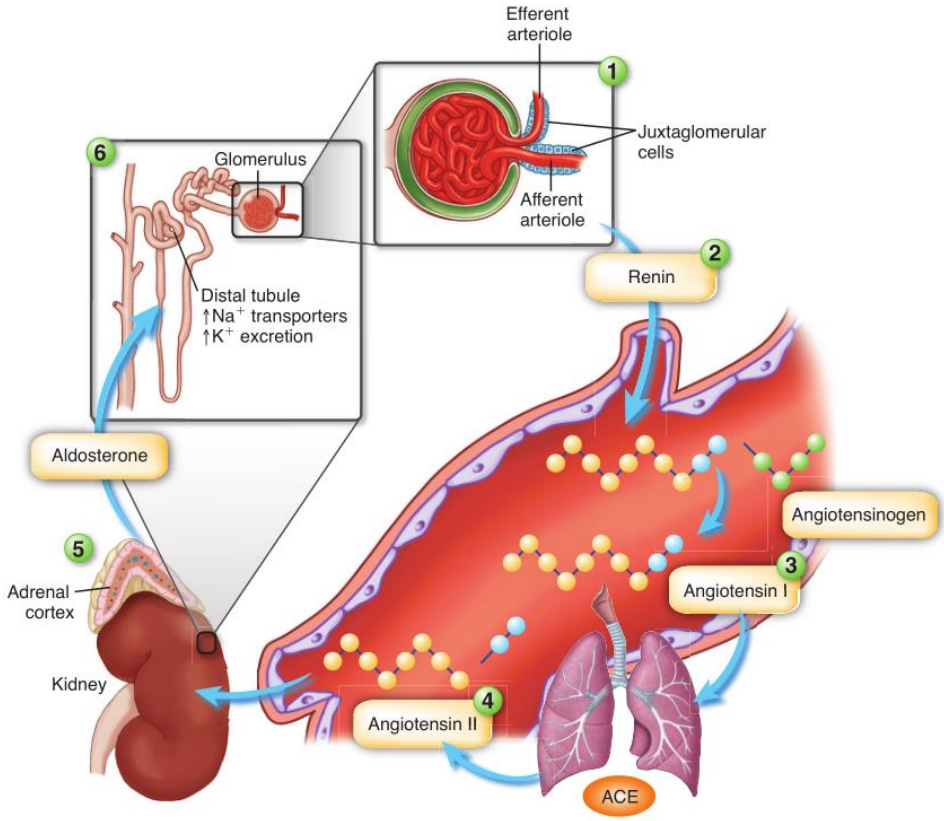


Εικόνα 6.2 Επίδραση της αντιδιουρητικής ορμόνης στη διατήρηση του σωματικού ύδατος κατά τη διάρκεια άσκησης. *Η φωτογραφία ανήκει στον Craig Durant.*
(Porcari et al., 2015)

Το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP, atrial natriuretic peptide) φαίνεται να αυξάνεται με μια γραμμική απόκριση κατά την άσκηση. Σε περιπτώσεις παρατεταμένης άσκησης το ANP υφίσταται μια αρχική αύξηση, ακολουθούμενη από μία μείωση και εν τέλει μια δεύτερη αύξηση των επιπέδων της η οποία τελικά διαρκεί μέχρι το πέρας της άσκησης. Η αύξηση του ANP φαίνεται να οφείλεται στην διάταση του κολπικού μυοκαρδίου, στις αλλαγές του όγκου του πλάσματος, σε νευρολογικά ερεθίσματα αλλά και στην πρόσληψη νατρίου. Η απόκριση του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP, brain natriuretic peptide) στην άσκηση σχετίζεται με την πρόσληψη νατρίου αλλά και του γενικότερου επιπέδου ενυδάτωσης. Το BNP δε φαίνεται να υφίσταται κάποια προβλέψιμη αλλαγή σε συνεδρίες οξείας άσκησης, ενώ αντίθετα φαίνεται να αυξάνεται σε περιπτώσεις παρατεταμένης άσκησης, όπως ο υπερμαραθώνιος των 100km. (Wade et al., 2013)

Η δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAA system, renin-angiotensin-aldosterone system) αυξάνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια της άσκησης. (Wade et al., 2013) Έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος (PRA, plasma renin activity), αλλά η αντίστοιχη άσκηση πρέπει να έχει ένταση που να ξεπερνάει το 60% της

μέγιστης δυνατής. Η αύξηση της PRA επιφέρει συνακόλουθη αύξηση στην αγγειοτενσίνη ΙΙ, η οποία μεσολαβεί εν μέρει για την αύξηση της αλδοστερόνης πλάσματος (που μπορεί να φτάσει μέχρι και τα 3300 pmol/L). Τα αυξημένα αυτά επίπεδα αλδοστερόνης μπορεί να κρατήσουν έως και μέρες μετά το πέρας της άσκησης, αναλόγως της πρόσληψης άλατος και ύδατος. Ο κύριος ενεργοποιητής της δράσης του συστήματος RAA είναι το συμπαθητικό σύστημα. Πιο συγκεκριμένα, η διέγερση της απελευθέρωσης ρενίνης προκαλεί αύξηση της νεφρικής συμπαθητικής δραστηριότητας, η οποία οδηγεί σε αύξηση της νορεπινεφρίνης τοπικά. (Wade et al., 1987) Η λειτουργία του όλου συστήματος παρουσιάζεται συνοπτικά στην εικόνα 6.3.



Εικόνα 6.3 Επίδραση της αλδοστερόνης στη διατήρηση του σωματικού ύδατος κατά την άσκηση. Παρουσιάζονται τα έξι βήματα-κλειδιά που εμπλέκονται στο μηχανισμό της ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. (1) Η εφίδρωση ελαττώνει τον όγκο του πλάσματος και την αιματική ροή στους νεφρούς. (2) Η μειωμένη νεφρική αιματική ροή διεγείρει την έκκριση ρενίνης. (3) Η ρενίνη επάγει το σχηματισμό της αγγειοτενσίνης Ι. (4) Η αγγειοτενσίνη Ι μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη ΙΙ μέσω του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE). (5) Η αγγειοτενσίνη ΙΙ διεγείρει την απελευθέρωση αλδοστερόνης. (6) Η αλδοστερόνη προκαλεί επαναρρόφηση νατρίου, η οποία οδηγεί σε αύξηση του υδατικού περιεχομένου του πλάσματος.

(Porcari et al., 2015)

Κεφάλαιο 6.1.3 Ινσουλίνη και γλυκαγόνη

Η φυσική δραστηριότητα επηρεάζει το μεταβολισμό της γλυκόζης και των άλλων ενδιάμεσων υποστρωμάτων, ενώ οι επιδράσεις αυτές σχετίζονται με διάφορους παράγοντες που είτε αφορούν την άσκηση (είδος, ένταση, διάρκεια), είτε όχι (σωματική σύνθεση, πρόσληψη φαγητού κ.α.). Πάρα την αυξημένη χρήση γλυκόζης από τους ενεργούς μύες, ο οργανισμός καταφέρνει να περιορίζει τη διακύμανση των επιπέδων γλυκόζης σε πολύ μικρό εύρος. Αυτού του είδους ο ομοιοστατικός μηχανισμός επιτυγχάνεται ως εξής : Η έναρξη της άσκησης οδηγεί σε ενεργοποίηση του α-αδρενεργικού συστήματος, η οποία με τη σειρά της προκαλεί την αναστολή την απελευθέρωσης ινσουλίνης από το πάγκρεας. Αποτέλεσμα αυτού είναι ο αυξημένος ρυθμός περιφερικής λιπόλυσης καθώς και η αύξηση της παροχής γλυκόζης (μέσω του ηπατικού γλυκογόνου). Όταν τα επίπεδα γλυκόζης αρχίζουν να ελαττώνονται, τα επίπεδα της γλυκαγόνης αυξάνονται, γεγονός που οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση της παροχής γλυκόζης από το ήπαρ. Αν αυτή η πτώση της γλυκόζης φτάσει σε επίπεδα υπογλυκαιμίας, τότε απελευθερώνεται επινεφρίνη η οποία διεγείρει ακόμη περισσότερο την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, αλλά και την περιφερική αύξηση της λιπόλυσης. Αυτή η αυξημένη διαθεσιμότητα των ελεύθερων λιπαρών οξέων προς όφελος του μυϊκού μεταβολισμού συνεισφέρει στον περιορισμό του ρυθμού χρήσης γλυκόζης. Τέλος, έχει δειχθεί πως εάν ένας από αυτούς τους μηχανισμούς ασθενεί, τότε οι υπόλοιποι δύνανται να τον υπερκαλύψουν, εμποδίζοντας έτσι την εμφάνιση υπογλυκαιμίας. (de Feo et al., 2013)

Κεφάλαιο 6.1.4 Λοιπές Ορμόνες

Αν και οι παραπάνω ορμονικές αλλαγές αποτελούν τις βασικότερες ορμονικές αποκρίσεις που συμβαίνουν κατά την οξεία άσκηση, εντούτοις πολλές από τις υπόλοιπες ορμόνες εμφανίζουν μεταβολές που μπορεί να επηρεάσουν σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό τη διενέργεια άσκησης. Παρακάτω θα αναφερθούν συνοπτικά οι αποκρίσεις αυτών των ορμονών, με έμφαση κυρίως τα δρώμενα κατά την αερόβια άσκηση.

- Υποθάλαμο-υποφύσιο-επινεφριδιακός άξονας : Η απόκριση της κορτιζόλης σχετίζεται στενά με το φορτίο της άσκησης (είτε αερόβιας, είτε αναερόβιας) και η αύξηση της κορτιζόλης πλάσματος σχετίζεται με την αύξηση της συγκέντρωσης της ACTH. (Raastad et al., 2000) Αυτό συμβαίνει σε εντάσεις που υπερβαίνουν το 60% της VO2 MAX και φαίνεται να οφείλεται σε ένα συνδυασμό αιμοσυμπύκνωσης και ενεργοποίησης του εν λόγω άξονα. Αντίθετα, σε εντάσεις μικρότερες του 40% δε φαίνεται να αλλάζουν σημαντικά τα επίπεδα της κορτιζόλης. (Hill et al., 2008) Επιπλέον, εν αντιθέσει με τις αλλαγές που παρατηρούνται σε σταθερή αερόβια άσκηση, σε περιπτώσεις διαλειμματικής άσκησης μεταβαλλόμενης έντασης (π.χ. τέννις) δεν παρατηρείται ενεργοποίηση του άξονα.(Bergeron et al., 1991) Η δράση των γλυκοκορτικοειδών στην άσκηση ρυθμίζει λειτουργίες όπως η διαθεσιμότητα μεταβολικών υποστρωμάτων για τον ενεργό μυ, συντήρηση της ακεραιότητας και αποκριτικής ικανότητας των αγγείων καθώς και η προστασία του οργανισμού από μια ενδεχόμενη υπερδιέγερση του ανοσοποιητικού εξαιτίας της ασκησιο-επαγόμενης μυικής βλάβης. (Duclos et al., 2007)
- Ενδορφίνες : Αναλόγως της έντασης και της διάρκειας της άσκησης τα επίπεδα β-ενδορφινών μπορούν να επηρεαστούν. Πολλές μελέτες υποδεικνύουν ότι τα κυκλοφορούντα επίπεδα β-ενδορφίνης αυξάνονται μόνο σε εντάσεις >60% VO2 MAX (χωρίς αυτό να ισχύει πάντα), ενώ άλλες υποστηρίζουν ότι δεν είναι η ένταση ο παράγοντας που καθορίζει την απάντηση, αλλά η υπέρβαση του γαλακτικού κατωφλιού. (Goldfarb et al., 2013) Ο φυσιολογικός ρόλος των ενδογενών οπιοειδών στην άσκηση φαίνεται να είναι η διαμόρφωση της αίσθησης του πόνου και η βελτίωση της διάθεσης με στόχο την παράταση διενέργειας της άσκησης. (Allen, 1983)
- Υποθάλαμο-υποφύσιο-γοναδικός άξονας : Και εδώ η αντίδραση του άξονα φαίνεται να επηρεάζεται αναλόγως της έντασης και διάρκειας της άσκησης, με την άσκηση υψηλής έντασης και σύντομης διάρκειας να προκαλεί αύξηση της τεστοστερόνης ορού και την παρατεταμένη άσκηση να προκαλεί συνήθως μείωση αυτής. (Cumming et al., 1986; Vingren et al., 2010; Zitzmann et al., 2011) Αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης έχει επίσης παρατηρηθεί σε δραστηριότητες, όπως το τρέξιμο σε διάδρομο και η ποδηλάτηση σε

κυκλοεργόμετρο, όταν αυτές δεν είναι ιδιαίτερα εργώδεις. (Lanfranco et al., 2013) Η απόκριση της τεστοστερόνης αυξάνεται σε αυξανόμενο ασκησιακό φορτίο (Gotshalk et al., 1997), με παρόμοια ασκησιακά φορτία να παράγουν παρόμοιες αποκρίσεις του άξονα, είτε η άσκηση είναι αερόβιας ή αναερόβιας φύσης. (Hackney et al., 1995) Για αυτή την ασκησιο-επαγόμενη απόκριση δεν φαίνεται να ευθύνεται η LH, καθώς αυτή, πρώτον, δεν εμφανίζει σταθερή απόκριση στην άσκηση και, δεύτερον, οι έρευνες δείχνουν ότι η αύξηση της τεστοστερόνης φαίνεται να προηγείται αυτής της LH. Οι μηχανισμοί που φαίνονται να ευθύνονται είναι η αιμοσυμπύκνωση, η μειωμένη κάθαρση και αύξηση της σύνθεσης τεστοστερόνης. (Lanfranco et al., 2013) Τέλος, η διαφορά, όσον αφορά το χρόνο απόκρισης, της τεστοστερόνης και των άλλων στεροειδών (η ανδροστενεδιόνη και η DHEA αυξάνονται ταυτόχρονα με την κορτιζόλη) υποδεικνύει τη συμμετοχή ενός ειδικού ορχικού μηχανισμού (Cumming et al., 1986), ο οποίος μπορεί να σχετίζεται με την ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος και της μέσω αυτού αύξησης της ορχικής παραγωγής τεστοστερόνης (Melmed et al., 2016)

- Αυξητική ορμόνη : Σχετικά με την GH, οι περισσότερες μελέτες που έχουν διεξαχθεί αφορούν κυρίως την αερόβια άσκηση. Η έκκριση της σχετίζεται με την ένταση και τη διάρκεια της άσκησης (αλλά και διάφορους άλλους παράγοντες) (Eliakim et al., 2013), ενώ τα προσαγωγά ερεθίσματα που φαίνεται να προκαλούν την ασκησιο-επαγόμενη απόκρισή της φαίνεται να είναι το γαλακτικό οξύ και το οξείδιο του αζώτου. (Godfrey et al., 2003) Η σχέση μεταξύ απόκρισης της GH και της έντασης της άσκησης φαίνεται να είναι γραμμική και, επιπλέον, η διάρκεια της άσκησης πρέπει να είναι διάρκειας τουλάχιστον 10 λεπτών, προκειμένου αυτή η απόκριση να λάβει χώρα (άσκηση μικρότερης διάρκειας, ανεξάρτητα αν ξεπερνάει ή όχι το γαλακτικό κατώφλι, δεν επιφέρει αλλαγές στα επίπεδα GH). (Eliakim et al., 2013) Η απόκριση αυτή κορυφώνεται περί τα 25-30 λεπτά μετά της έναρξη της άσκησης, ανεξάρτητα από τη συνολική διάρκειά της. Δηλαδή η απόκριση θα φτάσει στην κορυφή της στο προαναφερθέν χρονικό σημείο, είτε μετά το πέρας της άσκησης (εάν αυτή είναι χρονικά συντομότερη), είτε πριν από αυτό (εάν αυτή διαρκεί περισσότερο). Τέλος, η απόκριση της GH φαίνεται να είναι μεγαλύτερη σε άσκηση διαλειμματικού τύπου σε σχέση με την παρατεταμένη σταθερής διάρκειας άσκηση (για ίδιο συνολικά ασκησιακό φορτίο). (Karagiorgos et al., 1979)

Κεφάλαιο 6.2 Χρόνιες ορμονικές προσαρμογές στην αερόβια άσκηση

Γενικά, η ορμονικές αποκρίσεις σε ένα δεδομένο απόλυτο ασκησιακό φορτίο τείνουν να καταστέλλονται ως αποτέλεσμα της προπόνησης. Αυτή η αύξηση της ορμονικής αποδοτικότητας μπορεί να είναι προϊόν της βελτιωμένης ευαισθησίας του ιστού-στόχου (ρύθμιση προς πάνω) ή της αυξημένης ικανότητας απάντησης αυτού (ή και των δύο) σε μία συγκεκριμένη ποσότητα ορμόνης. Επιπλέον, όσο λαμβάνουν χώρα οι χρόνιες προσαρμογές της προπόνησης, όμοια απόλυτα ασκησιακά φορτία (km/hr, Watt, kg) που συνοδεύουν μία συνέδρια άσκησης τείνουν να γίνονται χαμηλότερα σχετικά ασκησιακά φορτία (%VO_2max, %1RM), και, ως εκ τούτου, τείνουν να προκαλούν λιγότερο στρες στον οργανισμό. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η μείωση της συμπαθητικής διέγερσης σε όμοια απόλυτα ασκησιακά φορτία, ύστερα από προπόνηση. Έτσι, οι περισσότερες ορμόνες, η απόκριση των οποίων σχετίζεται με την ένταση της άσκησης (δηλαδή οι περισσότερες εξ ’αυτών), παρουσιάζουν πολύ χαμηλότερους ρυθμούς έκκρισης ύστερα από προπόνηση. Επιπρόσθετα, όσο αυξάνουν τα μέγιστα ασκησιακά φορτία συνεπεία προπόνησης, πολλές από τις ορμόνες που εξετάστηκαν προηγουμένως τείνουν να εκκρίνονται με μεγαλύτερο ρυθμό. Η εικόνα 6.4 παρουσιάζει συνοπτικά κάποιες χρόνιες προσαρμογές που συμβαίνουν για μερικές ορμόνες ως απάντηση στην αερόβια άσκηση, καθώς επίσης και μερικές οξείες προσαρμογές που αναπτύχθηκαν στο κεφάλαιο 6.1. (Porcari et al., 2015)

HORMONE	ACUTE EXERCISE RESPONSE	CHRONIC EXERCISE ADAPTATION	SIGNIFICANCE
Growth Hormone (GH)	Increase with increasing exercise intensity	Lesser response in trained subjects	Increase in fatty acid mobilization and gluconeogenesis
Adrenocorticotropic Hormone (ACTH)	Increase with increasing exercise intensity	Unknown	Increases availability of cortisol and other glucocorticoids
Thyroxin (T_4)	Little or no change	Increase of T_4 turnover without toxic effects	Unknown
Cortisol	Increases with duration and intensity	Increases less for the same work rate, may increase more with exhaustion	Increases glycogen storage, liver gluconeogenesis, lipolysis, and some anti-inflammatory effect
Epinephrine	Increases with intensity, especially >50% maximal oxygen consumption ($\dot{V}O_2max$)	Increases less for same absolute work rate	Increases blood glucose, muscle blood flow, heart rate, contractility
Norepinephrine	Increases with intensity beginning at lower intensities than epinephrine; difficult to determine whether adrenal or sympathetic nerves the source	Increases less for same absolute work rate	Blood pressure regulation, increases heart rate, and contractility
Insulin	Decreases with increasing work rates	Increases less for same absolute work rate	Reduces the stimulus to utilize blood glucose
Glucagon	Increases initially and more significantly with longer duration; decreases after initial increase with short-duration, high-intensity exercise	Increases less following training period	Increases blood glucose by stimulating glycogenolysis and gluconeogenesis

Εικόνα 6.4 Ορμονικές προσαρμογές στην αερόβια άσκηση και προπόνηση.
(Porcari et al., 2015)

Μια ενδιαφέρουσα περίπτωση αφορά τη μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης η οποία μπορεί να προκληθεί σε αθλητές ύστερα από χρόνια έκθεση σε προπόνηση αντοχής. Οι αθλητές αυτοί φαίνεται να έχουν αναπτύξει κάποιες τροποποιήσεις στο ορμονικό τους προφίλ, οι οποίες επιφέρουν χαμηλές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης ηρεμίας. Πιο συγκεκριμένα, αν και οι αθλητές αυτοί στην πλειονότητά τους εμφανίζουν κλινικά φυσιολογικές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης, εντούτοις, αυτές είναι στο χαμηλό φυσιολογικό όριο και σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να πέσουν σε υποκλινικά επίπεδα. Σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να προκληθούν μακροπρόθεσμα σημαντικά προβλήματα υγείας, όπως μείωση οστικής μάζας, προβλήματα γονιμότητας και ανωμαλίες στη

σπερματογένεση. Επειδή ο επιπολασμός του προβλήματος είναι σχετικά μικρός, δεν έχει ακόμα καθιερωθεί επίσημα όρος για αυτό. (Hackney, 2008b) Ωστόσο ο Hackney και οι συνεργάτες πρότειναν τον όρο ¨το ασκησιο-υπογοναδικό άρρεν¨ (The exercise-hypogonadal male). (Hackney et al., 2005)

Κεφάλαιο 7 Αερόβια άσκηση και σχέσεις με προλακτίνη και TSH

Σε συνθήκες στρες, τόσο ο θυρεοειδικός άξονας όσο και η προλακτίνη απαντούν με τέτοιο τρόπο ώστε να διατηρηθεί η ομοιόσταση του οργανισμού. Μια μορφή στρες ,που μπορεί να επιφέρει την απελευθέρωση των δύο ορμονών που εξετάζονται, είναι η άσκηση. Επιπλέον ,αμφότερες έχουν ανεξάρτητους ρόλους που επιτρέπουν στον οργανισμό να υποδεχθεί το στρεσσογόνο περιβάλλον της άσκησης. Πέρα από αυτό, όμως, ο θυρεοειδικός άξων και η προλακτίνη μοιράζονται ένα κοινό μονοπάτι στη ρύθμιση αυτή. Πιο συγκεκριμένα, το στρες της άσκησης επάγει την αύξηση της TRH, γεγονός που επιφέρει την αύξηση της TSH ,η οποία διεγείρει την έκκριση τόσο των θυρεοειδικών ορμονών όσο και της προλακτίνης. Ομοίως, οι αποθήκες οιστρογόνων λειτουργούν σαν ένας κοινός ενωτικός ρυθμιστικός κρίκος, διεγείροντας την απελευθέρωση των προαναφερθέντων ορμονών. Ο ρόλος των δύο αυτών συστημάτων ,όσον αφορά την άσκηση, είναι πολυπαραγοντικός, αλλά μια κοινή λειτουργία που διέπει αμφότερα είναι η υποστήριξη της ιστικής φλεγμονώδους απάντησης που ακολουθεί το ασκησιακό ερέθισμα. Το τελευταίο αποτελεί στοιχείο καθοριστικής σημασίας για την ενεργοποίηση όλων εκείνων των διεργασιών, οι οποίες επιφέρουν τις προσαρμογές της προπόνησης, που επιτυγχάνονται κατά την ανάρρωση. (Hackney & Saeidi, 2019)

Κεφάλαιο 7.1 Αερόβια άσκηση και προλακτίνη

Τα επίπεδα της κυκλοφορούσας προλακτίνης αυξάνονται εν ώρα άσκησης, με το μέγεθος της αύξησης να σχετίζεται άμεσα με το επίπεδο της εξασκούμενης έντασης. Αν και δεν είναι ακόμα σαφές αν απαιτείται ένα συγκεκριμένο κατώφλι έντασης άσκησης πέρα από το οποίο επάγεται η αύξηση των επιπέδων προλακτίνης, εντούτοις, η πλειονότητα των ασκήσεων που ξεπερνούν το αναερόβιο κατώφλι προκαλούν σημαντική και ταχεία αύξηση των επίπεδων αυτής. (McMurray & Hackney, 2000) Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί πως σε περιπτώσεις άσκησης μικρής χρονικής διάρκειας, αλλά μεγάλης σχετικά έντασης, η κορυφή της ορμονικής απόκρισης της προλακτίνης μπορεί να συμβεί μετά το πέρας της άσκησης. Ένα ακόμη ενδιαφέρον στοιχείο είναι πως η προλακτίνη μπορεί να αυξηθεί ακόμα και πριν την έναρξη άσκησης ,σαν αποτέλεσμα του έντονου συναισθηματικού στρες που συνοδεύει την προσμονή της τέλεσης της φυσικής δραστηριότητας. (Galbo, 1986; McMurray & Hackney, 2000)

Σε περιπτώσεις παρατεταμένης και συνεχόμενης άσκησης, επίσης παρατηρείται η αύξηση των επιπέδων της μελετούμενης ορμόνης, η οποία μάλιστα είναι ανάλογη της εξασκούμενης έντασης, μέχρις ενός πλατό. Ωστόσο, η παράταση της χρονικής διάρκειας της τελούμενης συνεδρίας άσκησης μπορεί να αυξήσει το μέγεθος της ορμονικής απάντησης. (Daly et al., 2005; Hackney, 2008a) Στην περίπτωση αυτή, η προαναφερθείσα αύξηση φαίνεται να ωθείται από την αντίστοιχη αύξηση που επισυμβαίνει στην θερμοκρασία του πυρήνα (συνεπεία άσκησης), κάτι που υποδεικνύει η πτώση των επιπέδων της προλακτίνης, σε περίπτωση που γίνεται πειραματικά η μείωση της θερμοκρασίας του αθλουμένου. (Ansley et al., 2008; Radomski et al., 1998) Τέλος, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως τα νυκτερινά επίπεδα προλακτίνης αυξάνονται 2-3 φορές όταν έχει προηγηθεί ημερήσια άσκηση. (Hackney et al., 2015)

Οι μηχανισμοί που επιφέρουν την προαναφερθείσα αύξηση της ορμόνης δεν είναι ακόμα σαφείς. Τα επίπεδα της προλακτίνης μπορεί να αυξάνονται σε περίπτωση υπέρβασης του αναερόβιου

κατωφλιού, ίσως σύγχρονα με την αντίστοιχη αύξηση της GH. (de Meirleir et al., 1985) Ακόμα και παρατεταμένη άσκηση (90 λεπτών) κάτω από αυτό το όριο δε φαίνεται να επάγει απόκριση της προλακτίνης. (Mastrogiacomo et al., 1990). Η σταδιακή αύξηση των επιπέδων της φαίνεται να σχετίζεται με την αύξηση των παραγώγων προ-όπιο-μελανοκορτίνης, της ACTH και β-ενδορφινών. (Oleshansky et al., 1990) Τέλος, η αύξηση αυτή επηρεάζεται, πέρα από τη θερμοκρασία του πυρήνα που προαναφέρθηκε, και από καταστάσεις αφυδάτωσης, στρες και υποξίας, ενώ παραμένει ανεπηρέαστη από μεταβολικής φύσης γεγονότα. (Benso et al., 2007)

Τα ευρήματα σχετικά με τη χρόνια επίδραση της άσκησης στα βασικά επίπεδα ηρεμίας της προλακτίνης φαίνεται να είναι αντιφατικά (με άλλες μελέτες να δείχνουν αυξημένα και άλλες μειωμένα επίπεδα ηρεμίας), (Hackney, Sharp, & Runyan, 1989; Wheeler et al., 1984) ενώ η κύρια αιτία αυτού εικάζεται πως είναι η ετερογένεια μεταξύ των εφαρμοζόμενων πρωτοκόλλων άσκησης. (Hackney & Saeidi, 2019) Ένα άλλο ενδιαφέρον στοιχείο (όσον αφορά τις χρόνιες προσαρμογές) είναι πως ενώ βρέθηκε ότι η απόκριση της προλακτίνης, κατά την υπομέγιστη προσπάθεια, φθίνει με την προσαρμογή στην άσκηση, εντούτοις, η μέγιστη απόκριση προλακτίνης σε περίπτωση μέγιστης προσπάθειας αυξάνεται. (Hackney, Sharp, Runyan, et al., 1989). Αξίζει, επίσης, να αναφερθεί η ύπαρξη ερευνών που δείχνουν ότι η εφαρμογή ενός προγράμματος προπόνησης (και στα δύο φύλα) αυξάνει την απόκριση της προλακτίνης σε φάρμακα (όπως σε δοκιμασίες πρόκλησης της υπόφυσης). (Boyden et al., 1982; Hackney et al., 1990)

Κεφάλαιο 7.2 Θυρεοειδικός άξονας και αερόβια άσκηση

Η άσκηση έχει σημαντική επίδραση στις θυρεοειδικές ορμόνες, κάτι που μπορεί να θεωρηθεί σαν ένας προσαρμοστικός μηχανισμός για την αύξηση της απόδοσης, πιθανότατα μέσω βελτίωσης της ισορροπίας μεταξύ ενεργειακής κατανάλωσης και δαπάνης. (Klubo-Gwiezdzinska et al., 2013) Από την άλλη οι θυρεοειδικές ορμόνες μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την άσκηση μέσω διαφόρων μηχανισμών όπως :

- Αύξηση της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης στα μιτοχόνδρια και άρα αύξηση του βασικού μεταβολικού ρυθμού.
- Αυξημένη απαντητικότητα των ιστών στις κατεχολαμίνες, γεγονός που επιφέρει καρδιογενείς επιδράσεις, όπως η αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και της καρδιακής συχνότητας.
- Συνεργιστική επίδραση στην GH και άρα επαυξημένη δράση της τελευταίας
- Διευκόλυνση της διαδικασίας της νευρωνικής ωρίμανσης και άρα επίδραση στην ανάπτυξη και την απαντητικότητα του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος.
- Ενίσχυση του μεταβολισμού των λιπιδίων εντός του σκελετικού μυός, όπως επίσης και της ηπατικής γλυκογονόλυσης. (Griffin, 1996; Hackney & Saeidi, 2019; Mazzaferri, 1985; McMurray & Hackney, 2000)

Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά την TSH, αυτή φαίνεται να επηρεάζεται από την άσκηση ως εξής. Η διαβαθμισμένη άσκηση βραχείας διάρκειας (≤ 20 λεπτών) οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της TSH στο αίμα, με την προϋπόθεση ότι η ένταση της άσκησης ξεπερνάει το αναερόβιο κατώφλι (ή το 60% της VO_2max). (Ciloglu et al., 2005; Galbo, 1986) Ένα ενδιαφέρον στοιχείο είναι πως η εν λόγω αύξηση οδηγεί μεν στη αναμενόμενη αύξηση της ολικής και ελεύθερης T_4, αλλά οδηγεί σε μείωση της ολικής και ελεύθερης T_3. Η επίδραση της παρατεταμένης άσκησης σταθερής κατάστασης και υπομέγιστης έντασης στο θυρεοειδικό άξονα είναι αμφιλεγόμενη. Πιο συγκεκριμένα, κάποιες μελέτες αναφέρουν μη σημαντική επίδραση στην TSH (Berchtold et al., 1978), ενώ άλλες είτε αναφέρουν βαθμιαία αύξηση, είτε έλευση πλατό μετά από περίπου 40 λεπτά άσκησης (Ciloglu et al., 2005). Εξάλλου, μια ενδιαφέρουσα μελέτη των Opstad και συνεργατών (Opstad, 1994) έδειξε σημαντική μείωση στα επίπεδα της TSH σε περιπτώσεις επαναλαμβανόμενης φυσικής δραστηριότητας χαμηλής έντασης (όπως στρατιωτικές επιχειρήσεις τύπου πεδίου με στέρηση ύπνου και θερμιδικό περιορισμό). Ωστόσο, πρέπει εδώ να αναφερθεί πως οι περιβαλλοντικού τύπου μεταβολές όπως η θερμοκρασία (Deligiannis et al., 1993; Reichlin et al., 1978) και το ενεργειακό ισοζύγιο (Loucks & Heath, 1994) τροποποιούν την απόκριση του θυρεοειδικού άξονα στην άσκηση. Σχετικά με την T_4, φαίνεται να υπάρχει αύξησή της (στην ολική T_4) ύστερα από παρατεταμένη υπομέγιστη άσκηση (διάρκειας 3 ωρών), η οποία ωστόσο παύει να υφίσταται

ύστερα από την ανάρρωση. (Berchtold et al., 1978) Αντιθέτως, σε περίπτωση εργώδους και εξαντλητικής άσκησης μέγιστης έντασης, αλλά βραχείας διάρκειας, παρατηρήθηκε μείωση της TSH και ελεύθερης T_4 και αύξηση της ολικής T_3.(Klubo-Gwiezdzinska et al., 2013) Τέλος, σχετικά με τη χρόνια επίδραση της άσκησης στον θυρεοειδικό άξονα, δε φαίνεται πάλι να υπάρχουν ξεκάθαρα στοιχεία, γεγονός που εικάζεται ότι σχετίζεται με το μη έλεγχο του ενεργειακού ισοζυγίου στις μελέτες. Αυτή η έλλειψη αξιόπιστων αποτελεσμάτων τονίζει τη σημασία της περαιτέρω έρευνας στον συγκεκριμένο τομέα. (Hackney & Saeidi, 2019)

Κεφάλαιο 7.3 Αλληλεπίδραση μεταξύ θυρεοειδικού άξονος και προλακτίνης κατά την άσκηση

Οι ορμόνες του θυρεοειδικού άξονα και η προλακτίνη παρουσιάζουν κοινές ρυθμιστικές οδούς και κατ' επέκταση παρουσιάζουν δια-σχετιζόμενες αποκρίσεις. Για παράδειγμα αυξήσεις στην υποθαλαμική TRH, οδηγούν σε αύξηση της TSH, η οποία επιφέρει απελευθέρωση τόσο των θυρεοειδικών ορμονών όσο και της προλακτίνης. Επιπλέον, όπως προαναφέρθηκε, τα οιστρογόνα αποτελούν ένα διασυνδετικό ρυθμιστικό κρίκο, καθώς διεγείρουν την έκλυση των θυρεοειδικών ορμονών και της προλακτίνης. (Hackney & Saeidi, 2019) Ως εκ τούτου, οι ομοιοστατικές διαταραχές που επάγουν αλλαγές στην TRH ή τα οιστρογόνα (π.χ. άσκηση και φάση της έμμηνου ρύσεως) οδηγούν στην απελευθέρωση των εν λόγω ορμονών. (Ben-Jonathan et al., 2006) Συμπερασματικά, είναι φανερό ότι υπάρχει στενός συσχετισμός μεταξύ της αποκριτικής ικανότητας του θυρεοειδικού άξονα και της προλακτίνης. Πιο ειδικά οι Hackney και Dobridge βρήκαν αυξήσεις τόσο στην TSH, όσο και στις ελεύθερες μορφές των T_3 και T_4, ύστερα από έντονη παρατεταμένη αερόβια άσκηση. Η ίδια μελέτη έδειξε, επίσης, πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των αποκρίσεων των θυρεοειδικών ορμονών και της προλακτίνης, με τη αύξηση της TRH να παρουσιάζεται ως ο κοινός κρίκος για την όμοια διέγερση. (Hackney & Dobridge, 2009)

Ένα εύλογο ερώτημα είναι γιατί να προκύπτουν οι εν λόγω ορμονικές μεταβολές. Πρώτα απ' όλα, η προλακτίνη είναι μια ανοσο-ρυθμιστική ορμόνη και το μέγεθος της, επαγόμενης από την άσκηση, αύξησης των επιπέδων της μπορεί να επηρεάσει τη φαγοκυτταρική ικανότητα και τη χημειοταξία των φαγοκυττάρων. (Ben-Jonathan et al., 2006; Ortega, 2003) Δεύτερον, η προλακτίνη προκαλεί δοσο-εξαρτώμενη αναστολή της απελευθέρωσης της ιντερλευκίνης-6 (η οποία παρουσιάζει φλεγμονώδεις ιδιότητες) και της ενεργοποίησης-πολλαπλασιασμού των Τ-κυττάρων. (Ben-Jonathan et al., 2006; Gorvin, 2015; Ortega, 2003) Τρίτον, οι θυρεοειδικές ορμόνες σχετίζονται με την τροποποίηση της λειτουργίας των μακροφάγων κατά την άσκηση, ειδικά της χημειοταξίας και της φαγοκυττάρωσης. (Ortega, 2003) Συμπερασματικά, οι εν λόγω ορμόνες φαίνεται να συνεισφέρουν δυνητικά στις φλεγμονώδεις αποκρίσεις των ιστών (ύστερα από άσκηση) και άρα να είναι στοιχεία των προσαρμοστικών διαδικασιών ανάρρωσης που συνοδεύουν την άσκηση και την προπόνηση. (Joyner & Coyle, 2008)

Ένας άλλος κοινός τομέας όσον αφορά τη λειτουργία των δύο ορμονών φαίνεται να είναι η επίδραση στο μεταβολισμό. Οι ορμόνες του θυρεοειδικού άξονα έχουν σημαντική λειτουργία στον εν λόγω τομέα κατά την άσκηση, μέσω άμεσων και έμμεσων επιδράσεων στην κινητοποίηση υποστρωμάτων και την ενεργοποίηση βιοχημικών μονοπατιών που ευνοούν το ρυθμό αξιοποίησης του ATP (ATP turnover rate). (Joyner & Coyle, 2008) Αντίστοιχα, ο δυνητικός μεταβολικός ρόλος της προλακτίνης φαίνεται να πραγματώνεται μέσω της δράσης της στα λιποκύτταρα και τα ηπατοκύτταρα και της καταστολής της λιπόλυσης. Ωστόσο, δεν είναι ξεκάθαρο αν η δράση αυτή συμβαίνει εν ώρα άσκησης. (Tovar & Diéguez, 2014) Γίνεται, λοιπόν, φανερό ότι απαιτούνται επιπλέον μελέτες για την αποσαφήνιση του τελευταίου θέματος.

Μεθοδολογία

Δείγμα

Για τη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης χρησιμοποιήθηκε δείγμα 10 εθελοντών. Πιο συγκεκριμένα οι εθελοντές ήταν 10 υγιείς δραστήριοι άνδρες, ηλικίας 25.5 ± 3.2 ετών, ύψους 175.7 ± 2.0 cm, δείκτη μάζας σώματος (BMI) 24.8 ± 0.3 kg.m2 με ποσοστό λίπους 16.2 ± 1.3% .

Πειραματικός σχεδιασμός

Μετά από ολονύκτια νηστεία 10-12 ωρών οι εθελοντές έτρεξαν (Τ) ή ποδηλάτησαν (Π) για 30 min με ένταση που αντιστοιχούσε περίπου στο 80% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας (HRmax). Οι 2 συνθήκες απείχαν χρονικά 5-7 ημέρες και έγιναν με τυχαία σειρά. Η τυχαιοποίηση της σειράς εκτέλεσης των κύριων δοκιμασιών έγινε με τη χρήση υπολογιστή (https://www.random.org/sequences) . Πριν και αμέσως μετά την ολοκλήρωση της άσκησης έγινε λήψη 5 ml φλεβικού αίματος για τον προσδιορισμό των TSH, Prolactin και T4. Έγινε έλεγχος της διατροφής και η φυσικής δραστηριότητας 2 ημέρες πριν την κάθε συνθήκη.

Προκαταρκτικές μετρήσεις

Προκειμένου να καθοριστεί το επίπεδο έντασης που αντιστοιχεί στο 80% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας (HRmax) στην κάθε άσκηση, οι εθελοντές πραγματοποίησαν μια δοκιμασία ποδηλασίας αυξανόμενης έντασης μέχρι κοπώσεως και αντίστοιχα άλλη μια ίδια δοκιμασία τρεξίματος. Το πρωτόκολλο ποδηλασίας διεξήχθη σε στατικό ηλεκτρικό ποδήλατο (Technogym,

Artis, Cesena, Italy). Το αρχικό φορτίο ήταν ισχύος 60 Watt και διάρκειας 3 λεπτών, ενώ κάθε 3 λεπτά η ισχύς αυξάνετο κατά 30 Watt έως ότου οι εθελοντές να μη μπορούσαν να διατηρήσουν ρυθμό ποδηλάτισης >50 κύκλων/λεπτό. Αντίστοιχα, το πρωτόκολλο τρεξίματος διεξήχθη σε επίπεδο διάδρομο (ProForm 650, Ossett, UK) με αρχική ταχύτητα 8-10 $km.h^{-1}$ για χρονικό διάστημα 3 λεπτών (αναλογώς της ικανότητος του εκάστοτε εθελοντή) που αυξάνετο κατά 1 $km.h^{-1}$ κάθε 3 λέπτα μέχρι εθελούσιας κόπωσης. Η καρδιακή συχνότητα μετρήθηκε με μεθόδους τηλεμετρίας (Polar T31, Kempele, Finland). Η ένταση της εκάστοτε άσκησης που αντιστοιχούσε στο 80% HRmax εκτιμήθηκε με τη χρήση ανάλυσης παλινδρόμησης. Τέλος, προκειμένου να επιβεβαιωθούν οι εκτιμηθείσες εντάσεις, άλλα και για να εξοικειωθούν οι εθελοντές με τους τρόπους μέτρησης που θα πραγματοποιούνταν κατά τη διάρκεια των κυρίων δοκιμασίων, οι συμμετέχοντες ασκήθηκαν (σε ξεχωριστές επισκέψεις) για 15 λεπτά σε εργόμετρα ποδηλασίας και διαδρόμου στην προβλεπόμενη ένταση που αντιστοιχούσε στο 80% HRmax.

Το ποσοστό λίπους εκτιμήθηκε με τη χρήση δερματοπτυχόμετρου (Harpenden, UK) και τη χρήση εξισώσεων προσαρμοσμένων κατά ηλικία και φύλο (Jackson & Pollock, 1978).

Έλεγχος διατροφής και φυσικής δραστηριότητας

Οι συμμετέχοντες κατέγραψαν την πρόσληψη τροφής τους μία μέρα πριν την κύρια δοκιμασία, ενώ τους ζητήθηκε να επαναλάβουν την ίδια δίαιτα για το ίδιο χρονικό διάστημα πριν από τις επερχόμενες δοκιμασίες. Επιπρόσθετα οι εθελοντές δεν ασκήθηκαν για δύο μέρες πριν από κάθε δοκιμασία.

Κύριες συνθήκες

Οι συμμετέχοντες κατέφτασαν στο εργαστήριο ώρα 8 π.μ., ύστερα από προηγειθείσα ολονύκτια νηστεία 10-12 ωρών. Αρχικά ελήφθη ένα δείγμα φλεβικού αίματος όγκου 5ml από την κεφαλική φλέβα του εκάστοτε εθελοντή. Εν συνεχεία, αυτοί ποδηλάτησαν ή έτρεξαν για 5 λεπτά σε ένταση που αντιστοιχούσε στο 60% HRmax και ακολούθως η ένταση ορίστηκε στο 80% HRmax στην οποία ασκήθηκαν για άλλα 30 λεπτά. Μετά το πέρας της άσκησης ελήφθη ένα τελικό δείγμα φλεβικού αίματος όγκου 5 ml. Όλες οι δοκιμασίες διεξήχθησαν σε παρόμοιες εργαστηριακές συνθήκες, όσον αφορά τη θερμοκρασία (ποδηλάτηση 23.4 ± 0.4 ^{o}C και τρέξιμο 23.0 ± 0.5 ^{o}C) και σχετική υγρασία (ποδηλάτηση 46.1 ± 2.4 % και τρέξιμο 44.5 ± 2.3 %) (μέσος όρος ± τυπικό σφάλμα).

Αναλύσεις αίματος

Τα δείγματα φλεβικού αίματος συλλέχθηκαν σε σωληνάρια ορού και φυγοκεντρήθηκαν στους 5 ^{o}C για χρονικό διάστημα 10 λεπτών και σε ταχύτητα 4000 g (Eppendorf Centriguge 5810R, Eppendorf, Hamburg, Germany). Ο ορός απομονώθηκε, διεχωρίσθη σε κλάσματα του 1 ml και αποθηκεύτηκε στους –80 ^{o}C προς επερχόμενη ανάλυση. Για τον προσδιορισμό των επιπέδων των ορμονών (TSH, T_4, PRL) στο αίμα χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ELISA (enzyme linked immunosorbent assay).

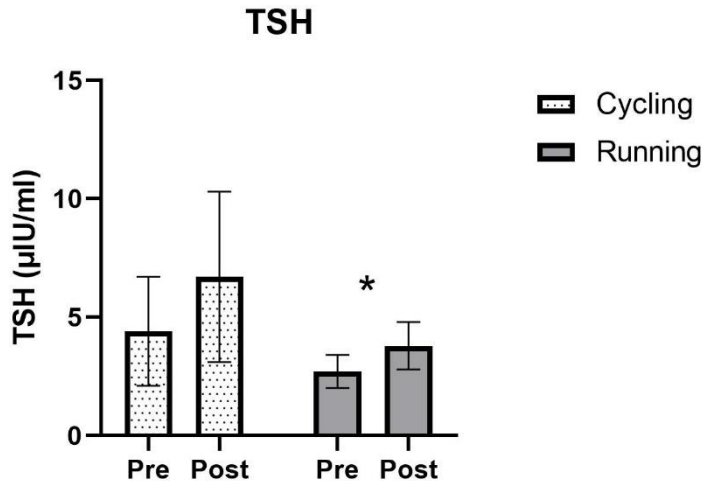
Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS (IBM SPSS Statistics Version 23). Για την διερεύνηση πιθανών διαφορών μεταξύ των δύο συνθηκών στις ορμονικές αποκρίσεις της άσκησης χρησιμοποιήθηκε ανάλυση μεταβλητότητας διπλής κατεύθυνσης (2-way ANOVA) για εξαρτημένα δείγματα [Είδος Άσκησης (Ποδηλάτηση vs. Τρέξιμο) Χ Χρόνος (Πριν vs. Μετά την άσκηση)]. Η

σύγκριση της μεταβολής συγκέντρωσης των ορμονών με την άσκηση (Μετά-Πριν την άσκηση) μεταξύ των 2 συνθηκών έγινε με t-test δίπλευρης κατανομής για εξαρτημένα δείγματα. Τα δεδομένα αναφέρονται ως μέσοι όροι ± τυπικό σφάλμα (mean ± SE). Το επίπεδο σημαντικότητας ορίσθηκε ως $p<0.05$.

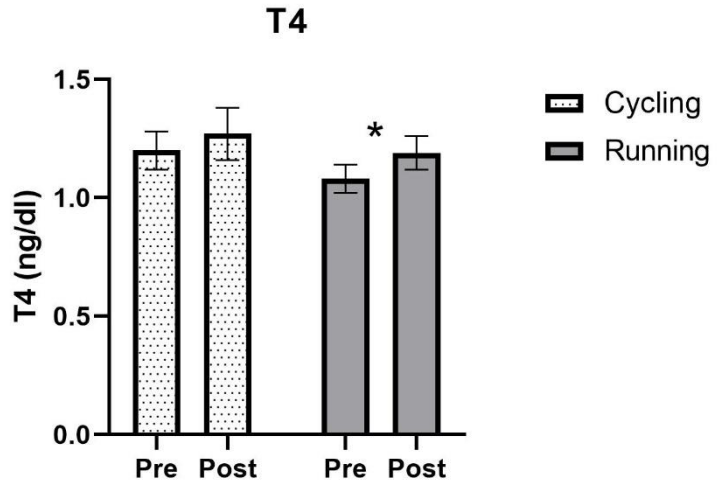
Αποτελέσματα

Όσον αφορά την TSH, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της (από 4.4 ± 2.3 μIU/ml σε 6.7 ± 3.6 μIU/mL, p=0.13), ύστερα από την εφαρμογή του πρωτοκόλλου ποδηλάτησης, δηλαδή αύξηση κατά 39% η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στο πρωτόκολλο τρεξίματος παρατηρήθηκε επίσης αύξηση (από 2.7 ± 0.7 μIU/mL σε 3.8 ± 1.1 μIU/mL , p=0.02) δηλαδή αύξηση κατά 37% που ήταν στατιστικά σημαντική. Ωστόσο, η αύξηση στην ποδηλάτηση (2.2 ± 1.3) ή (39% ± 11%) σε σχέση με την αύξηση στο τρέξιμο (1.1 ± 0.4) ή (37% ± 6%) δεν ήταν στατιστικά σημαντική τόσο στην απόλυτη διαφορά (p=0.31) όσο και στην ποσοστιαία διαφορά (p= 0.81) .



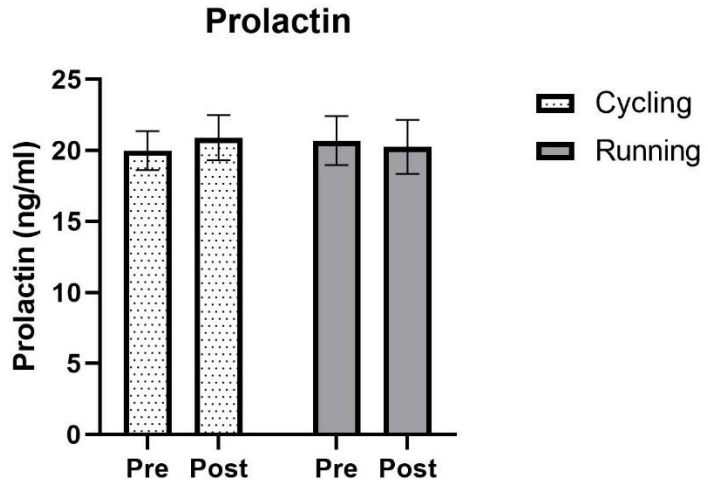
Εικόνα 9.1 Αποτελέσματα, διαφορά TSH πριν και μετά το κάθε πρωτόκολλο

Όσον αφορά την T_4, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της (από 1.20 ± 0.08 ng/dL σε 1.27 ± 0.11 ng/dL, p=0.46), ύστερα από την εφαρμογή του πρωτοκόλλου ποδηλάτησης, δηλαδή αύξηση κατά 7% η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στο πρωτόκολλο τρεξίματος παρατηρήθηκε επίσης αύξηση (από 1.08 ± 0.06 ng/dL σε 1.19 ± 0.07 ng/dL, p=0.03) δηλαδή αύξηση κατά 11% που ήταν σημαντική. Επίσης και εδώ, η αύξηση στην ποδηλάτηση (0.07 ± 0.09) ή (7% ± 7%) σε σχέση με την αύξηση στο τρέξιμο (0.11 ± 0.04) ή (11% ± 4%) δεν ήταν στατιστικά σημαντική τόσο στην απόλυτη διαφορά (p=0.69) όσο και στην ποσοστιαία διαφορά (p= 0.61).



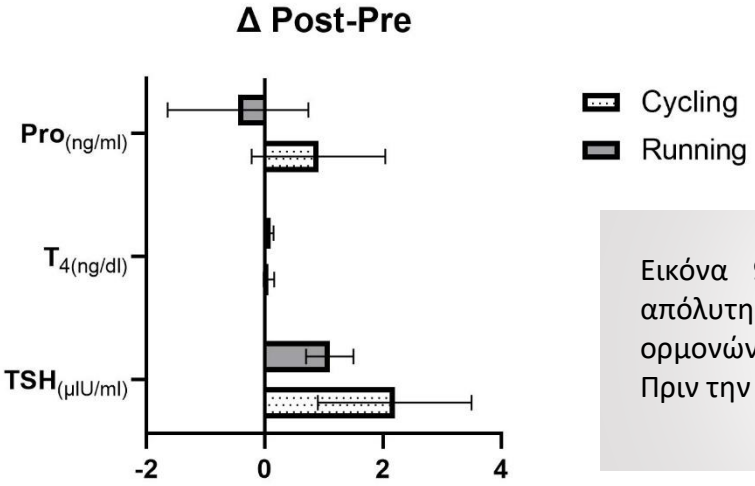
Εικόνα 9.2 Αποτελέσματα, διαφορά T_4 πριν και μετά το κάθε πρωτόκολλο

Όσον αφορά την προλακτίνη, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της (από 19,99 ± 1,38 ng/ml σε 20,90 ± 1,58 ng/mL, p=0.44), ύστερα από την εφαρμογή του πρωτοκόλλου ποδηλάτησης, δηλαδή αύξηση κατά 6% η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στο πρωτόκολλο τρεξίματος παρατηρήθηκε μείωση (από 20.70 ± 1.73 ng/mL σε 20,25 ± 1.90 ng/mL , p=0.80) δηλαδή μείωση κατά 0.4% που επίσης δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Επιπλέον, και εδώ η διαφορά από την εφαρμογή του πρωτοκόλλου ποδηλάτησης (+ 0.91 ± 1.13) ή (+ 6% ± 6%) σε σχέση με την διαφορά στο τρέξιμο (-0.45 ± 1.69) ή (-0.4% ± 7%) δεν ήταν στατιστικά σημαντική τόσο στην απόλυτη διαφορά (p=0.39) όσο και στην ποσοστιαία διαφορά (p= 0.42) .

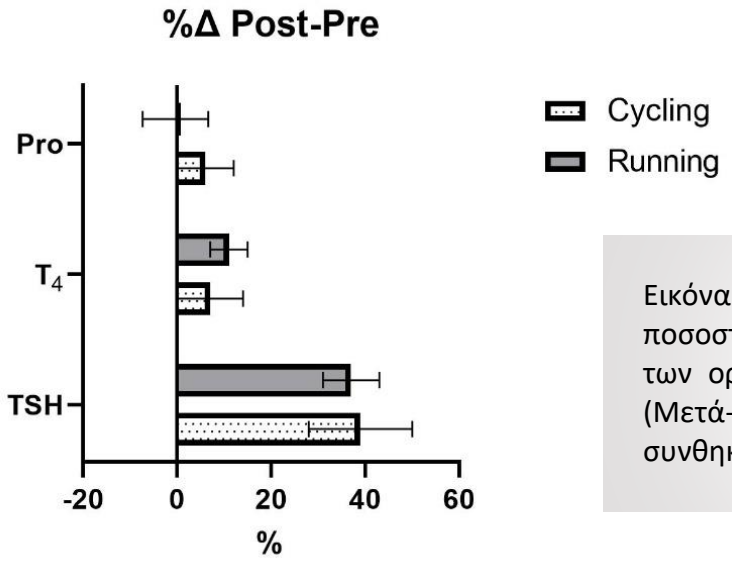


Εικόνα 9.3 Αποτελέσματα, διαφορά PRL πριν και μετά το κάθε πρωτόκολλο

Οι διαφορές μεταξύ των τιμών τρεξίματος και ποδηλάτησης για κάθε ορμόνη φαίνονται στην εικόνα 9.4 όσον αφορά την απόλυτη τιμή της διαφοράς (Δ Post-Pre) και στην εικόνα 9.5 όσον αφορά την ποσοστιαία μεταβολή (%Δ Post-Pre).



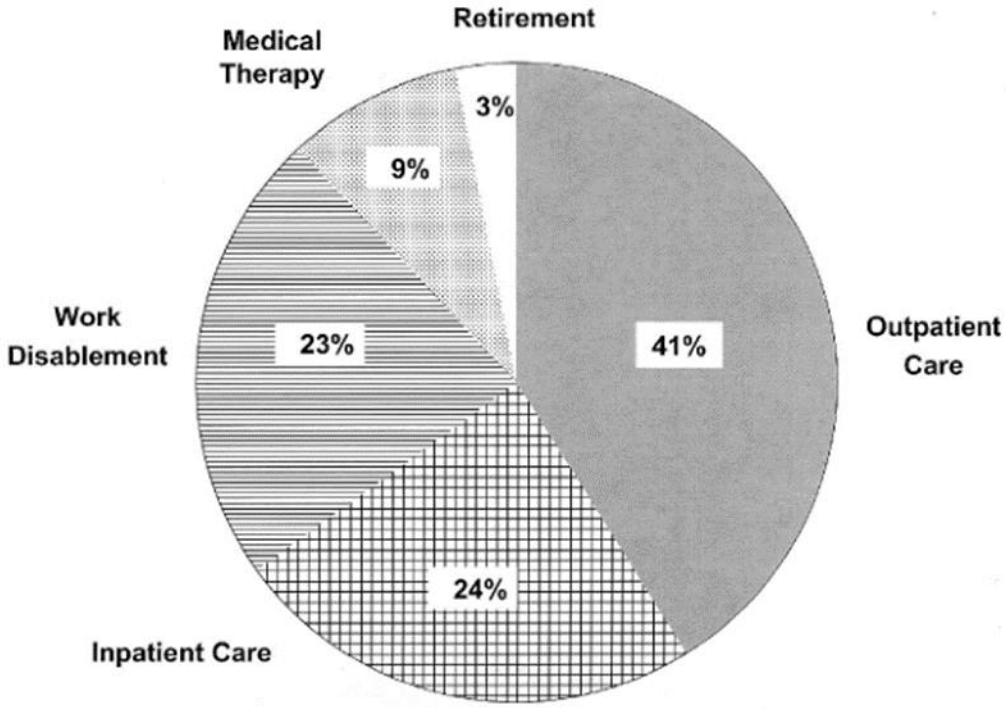
Εικόνα 9.4 Αποτελέσματα, σύγκριση της απόλυτης μεταβολής συγκέντρωσης των ορμονών PRL, TSH, T_4 με την άσκηση (Μετά-Πριν την άσκηση) μεταξύ των 2 συνθηκών



Εικόνα 9.5 Αποτελέσματα, σύγκριση της ποσοστιαίας (%) μεταβολής συγκέντρωσης των ορμονών PRL, TSH, T_4 με την άσκηση (Μετά-Πριν την άσκηση) μεταξύ των 2 συνθηκών

Συζήτηση

Οι διαταραχές του θυρεοειδούς αποτελούν ένα φάσμα νόσων με σχετικά συχνή εμφάνιση στον πληθυσμό και ως εκ τούτου με σημαντική οικονομική επιβάρυνση στη δημόσια υγεία. Πιο συγκεκριμένα, διαταραχές όπως ο αυτοάνοσης αιτιολογίας υποθυρεοειδισμός έχουν επίπτωση που κυμαίνεται μεταξύ 2,2 και 111/100.000 άτομα/έτος για άνδρες και μεταξύ 200 και 498,4/100.000 άτομα/έτος για γυναίκες, ενώ για διαταραχές τύπου υπερθυρεοειδισμού η αντίστοιχη επίπτωση κυμαίνεται μεταξύ 0,7 και 22/100.000 άτομα για άνδρες και μεταξύ 8,8 και 46,5 για γυναίκες. (McGrogan et al., 2008) Η προηγούμενη μελέτη αφορά μια εκτίμηση στον παγκόσμιο πληθυσμό. Όσον αφορά χώρες της Νότιας Ευρώπης, όπως η Ελλάδα, φαίνεται πως ένα 15% του πληθυσμού πάσχει από κάποια διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς, όπως προκύπτει από έλεγχο βιοχημικών παραμέτρων. (Santos Palacios et al., 2018) Η αντίστοιχη οικονομική επιβάρυνση, όπως υποδεικνύει έρευνα σε γερμανικό πληθυσμό (όπου ένα 5-10% πάσχει από τα εν λόγω νοσήματα), είναι ιδιαίτερα μεγάλη και αγγίζει το 1 δισεκατομμύριο ευρώ ετησίως. (Kahaly & Dietlein, 2002)



Εικόνα 10 Κατανομή του ετήσιου οικονομικού κόστους της σχετικής με θυρεοειδικές διαταραχές (κυρίως ανεπάρκειας ιωδίου και των επιπτώσεων αυτής) νοσηρότητας στη Γερμανία. Συνολικό κόστος περί το 1 δισεκατομμύριο ευρώ.

(Kahaly & Dietlein, 2002)

Οι διαταραχές της προλακτίνης φαίνεται να είναι συγκριτικά αρκετά σπανιότερες. Πιο συγκεκριμένα, οι διαταραχές που σχετίζονται με υπερπρολακτιναιμία είναι κατά πολύ συχνότερες εκείνων που σχετίζονται με υποπρολακτιναιμία. (Bernard et al., 2019) Από τις πρώτες, μακράν η συχνότερη (αποτελεί το 50% όλων των περιπτώσεων) είναι το προλακτίνωμα (Vilar et al., 2008) που είναι η συχνότερη μορφή αδενώματος της υπόφυσης. Τα κλινικής σημασίας αδενώματα της υπόφυσης εμφανίζονται στο 0.1% του πληθυσμού. (Vilar et al., 2008). Αν και η σχετική με προλακτίνωμα υπερπρολακτιναιμία δεν φαίνεται να προκαλεί αυξημένη θνητότητα ή πάσας αιτίας θνησιμότητα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Soto-Pedre et al., 2017), εντούτοις η κατάσταση αυτή μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των νοσούντων. Χαρακτηριστικά τα

προλακτινώματα μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα που μπορεί να οφείλονται στην υπερπρολακτιναιμία [όπως αμηνόρροια, μειωμένη libido, δυσπαρευνία και γαλακτόρροια στις γυναίκες (Romijn, 2014) και μειωμένη libido, στυτική δυσλειτουργία με υπογοναδισμό, στειρότητα, ελάττωση των επιπέδων τεστοστερόνης και μέσω αυτής εμφάνισης οστεοπόρωσης στους άντρες (de Rosa et al., 2003)], στα πιεστικά φαινόμενα της υπόφυσης σε περιπτώσεις μακροπρολακτινωμάτων, >1 cm, [όπως διαταραχές του οπτικού πεδίου, μείωση οπτικής οξύτητας, κεφαλαλγία και ποικίλου βαθμού υπο-υποφυσισμού (Romijn, 2014)] αλλά και σχετικές με την εφαρμοζόμενη θεραπεία με αγωνιστές της ντοπαμίνης, κυρίως καβεργολίνη, [όπως ναυτία, κεφαλαλγία, άγχος, ζάλη, κατάθλιψη (Romijn, 2014)]. Η θεραπεία της εν λόγω νόσου επιβαρύνει οικονομικά τη δημόσια υγεία και τον ασθενή, με κόστος από 166 μέχρι 356 ευρώ ανά άτομο. (Duan et al., 2017)

Από τα παραπάνω εύλογα γίνεται αντιληπτή η ανάγκη για μείωση της επίπτωσης των νοσημάτων αυτών ή έστω βελτίωσης της ποιότητας ζωής των νοσούντων με επικουρικούς παράγοντες που δεν επιβαρύνουν οικονομικά ή με τη μορφή παρενεργειών των ασθενή. Προκύπτει, λοιπόν, το ερώτημα αν θα μπορούσε η αερόβια άσκηση να είναι ένας τέτοιος επικουρικός παράγων. Οι θυρεοειδικές ορμόνες, η TSH και η προλακτίνη είναι ορμόνες που προφανώς σχετίζονται με τις ανωτέρω παθολογικές καταστάσεις. Η πιθανή λοιπόν τροποποίηση των ορμονών αυτών μέσω της άσκησης θα μπορούσε να επηρεάσει τις αντίστοιχες παθολογικές καταστάσεις ή να επηρεάσει τη δοσολογία των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία τους.

Η παρούσα μελέτη δείχνει ότι μια βραχεία συνεδρία ποδηλάτησης δεν είχε επίδραση στα επίπεδα TSH, T4 και προλακτίνης. Επιπλέον, μια βραχεία συνεδρία τρεξίματος αύξησε τα επίπεδα TSH και T4, αλλά δεν επηρέασε τα επίπεδα προλακτίνης. Αν και η μέτρηση της ορμονικής απάντησης (διαφόρων ορμονών) μετά από αερόβια άσκηση γίνεται συχνά από μελέτες, εντούτοις η ταυτόχρονη εφαρμογή δύο διαφορετικών αερόβιων πρωτοκόλλων και ο συγκριτικός έλεγχος όσον αφορά την ορμονική απόκριση αποτελεί την καινοτομία της παρούσας μελέτης, τουλάχιστον όσον αφορά τις συγκεκριμένες ορμόνες που εξετάζονται.

Το πρώτο ερώτημα που προκύπτει είναι γιατί τα αποτελέσματα ήταν διαφορετικά μεταξύ ποδηλάτησης και τρεξίματος, όντας αμφότερα μορφές αερόβιας άσκησης. Και στις δύο περιπτώσεις, η κίνηση πραγματοποιείται μέσω μυϊκής συστολής των κάτω άκρων. Ωστόσο, οι κύριες μυϊκές ομάδες που χρησιμοποιούνται στην ποδηλάτηση είναι οι τετρακέφαλοι ενώ στο τρέξιμο οι πελματιαίοι καμπτήρες. (Bijker et al., 2002) Επιπλέον οι δύο τύποι άσκησης παρουσιάζουν κάποιες θεμελιώδεις διαφορές, όπως η συνολική ποσότητα μυϊκής μάζας που χρησιμοποιείται (μεγαλύτερη στο τρέξιμο), οι διαφορές στο είδος των συστολών (πλειομετρικές, μυομετρικές) και στη μυϊκή καταστροφή και, τέλος, η αυξημένη ποσοστιαία συμμετοχή του γλυκολύτικου μηχανισμού παραγωγής ενέργειας στην ποδηλάτηση, γεγονός που μπορεί να επιφέρει ταχύτερη έλευση του γαλακτικού κατωφλιού. (Millet et al., 2009) Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 7, η υπέρβαση του γαλακτικού κατωφλιού φαίνεται να είναι ένας παράγων που επηρεάζει την έκκριση των μελετούμενων ορμονών. Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη το πρωτόκολλο τρεξίματος ήταν εκείνο που οδήγησε σε σημαντικές μεταβολές (σε TSH και T_4), γεγονός που ίσως υποδεικνύει τη μεγαλύτερη σημασία που έχει ο παράγων της κινητοποιούμενης μάζας (σε σχέση με την ταχύτητα έλευσης του γαλακτικού κατωφλιού), πόσο μάλλον αφού και στις δύο περιπτώσεις υφίσταται εν τέλει έλευση του γαλακτικού κατωφλιού (λόγω της υψηλής έντασης των εφαρμοσθέντων πρωτοκόλλων).

Η έκκριση κυτταροκινών φαίνεται να είναι μεγαλύτερη όσο αυξάνεται η μυϊκή καταστροφή (Paulsen et al., 2012), οπότε οι διαφορές στην κινητοποιούμενη μυϊκή μάζα αλλά και στη χρήση έκκεντρης συστολής μεταξύ των ασκήσεων μπορεί να επηρεάσει την εν λόγω έκκριση. Σχετικά με την προλακτίνη, έχει βρεθεί ότι επηρεάζεται σημαντικά από τις κυτταροκίνες και, πιο συγκεκριμένα, οι ιντερλευκίνες 1,2 και 6 φαίνεται να αυξάνουν την έκκρισή της, ενώ αντίθετα οι ενδοθηλίνη 3 και η ιντερφερόνη-γ να την αναστέλλουν. (Chikanza, 1999) Αντίστοιχα, οι κυτταροκίνες επηρεάζουν πολλές παραμέτρους της θυρεοειδικής λειτουργίας, μεταξύ των οποίων η σύνθεση θυρεοσφαιρίνης και TSH, και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη παθοφυσιολογία συχνών διαταραχών αυτής, όπως η νόσος Graves. (Bartalena et al., 1998) Στο παρόν πείραμα, ωστόσο, οι διαφορές στην κινητοποιούμενη μάζα και στην ¨εκκεντρότητα¨ (αλλά και η μέσω αυτών μεταβολή των κυτταροκινών) μεταξύ των ασκήσεων δεν φάνηκε να έπαιξε ρόλο στη μεταβολή της

προλακτίνης. Αντίθετα, μπορεί να φέρει κάποιο μερίδιο ευθύνης για τη διαφορά των αποτελεσμάτων στις TSH και T_4. Πρέπει όμως να επισημανθεί πως, στη βιβλιογραφία, η σχέση που έχουν οι κυτταροκίνες με την TSH και την T_4 δεν είναι τόσο ξεκάθαρες όσο με τη προλακτίνη.

Δύο άλλοι παράγοντες που θα μπορούσαν δυνητικά να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της μέτρησης είναι η αιμοσυμπύκνωση (λόγω αφυδάτωσης) και η αύξηση της θερμοκρασίας. Έχει υποστηριχθεί ότι η αιμοσυμπύκνωση μπορεί να ευθύνεται για την αύξηση που παρατηρείται στις TSH και T4 μετά από αερόβια άσκηση που υπερβαίνει το γαλακτικό κατώφλι (Hackney & Saeidi, 2019), αποτέλεσμα που εν μέρει επαληθεύεται και σε αυτό το πείραμα. Επιπλέον, η θερμοκρασία του πυρήνα δύναται να τροποποιήσει τα αποτελέσματα καθώς έχει παρατηρηθεί ότι η μείωση της θερμοκρασίας οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα TSH και ελεύθερης T4 (Deligiannis et al., 1993; Reichlin et al., 1978) και πως αύξηση αυτής οδηγεί σε ενίσχυση της προλακτινικής αύξησης κατά την άσκηση (Ansley et al., 2008; Radomski et al., 1998). Από την άλλη υπάρχουν ενδείξεις ότι η ποδηλάτηση επιφέρει περισσότερη αιμοσυμπύκνωση συγκριτικά με το τρέξιμο, πιθανώς λόγω της καθιστής στάσης. (Harrison, 1985) Επιπρόσθετα έχει βρεθεί ότι η ποδηλάτηση επιφέρει μεγαλύτερη πτώση του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής στην κόπωση, αλλά μικρότερη αύξηση της θερμοκρασίας και αφυδάτωση (για ίδιες σχετικές εντάσεις) συγκριτικά με το τρέξιμο. (Nassis & Geladas, 2002) Σχετικά με το παρόν πείραμα, θα ανέμενε κανείς ότι η αυξημένη αιμοσυμπύκνωση και η μειωμένη αύξηση της θερμοκρασίας στην ποδηλασία θα οδηγούσαν σε σημαντική αύξηση, στις ανωτέρω ορμόνες, σε αυτή. Παραδόξως, παρατηρήθηκε αύξηση μόνο στο τρέξιμο, κάτι που μάλιστα υποδεικνύει πως η πραγματική διαφορά μεταξύ των ασκήσεων ίσως είναι μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρείται, καθότι το τρέξιμο ήταν ήδη σε ¨μειονεκτική¨ θέση (τουλάχιστον όσον αφορά τους ανωτέρω παράγοντες).

Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 7.1, η κορύφωση της προλακτινικής αύξησης λόγω άσκησης μπορεί να συμβεί μετά το πέρας της άσκησης όταν αυτή είναι έντονη και βραχείας διάρκειας. Επίσης αναφέρθηκε ότι και μόνο η ιδέα επικείμενης άσκησης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της προλακτίνης. Με δεδομένο ότι οι μετρήσεις έγιναν ακριβώς πριν και ακριβώς μετά την τέλεση των

πρωτοκόλλων, αυτό δύναται να έχει ως αποτέλεσμα εσφαλμένα αυξημένη προλακτίνη προ άσκησης, αλλά επίσης και εσφαλμένα μειωμένη προλακτίνη στη μετά την άσκηση μέτρηση, αφού δεν θα έχει φτάσει ακόμα στη μέγιστη τιμή της. Συνδυαστικά, αυτά τα δύο στοιχεία θα μπορούσαν να μειώσουν τη διαφορά (Δ Post-Pre) σε τέτοιο βαθμό που να καταστήσουν ένα δυνητικά σημαντικό αποτέλεσμα μη σημαντικό, όπως στην προκειμένη περίπτωση.

Ένα δυνητικό πρόβλημα της μελέτης είναι η απουσία ελέγχου όσον αφορά το είδος της πρότερης αερόβιας προπονητικής εμπειρίας. Πιο συγκεκριμένα, αν και όλοι οι εθελοντές ήταν αθλητικά δραστήριοι, δεν αναφέρεται το είδος της άσκησης με το οποίο ο καθένας ασχολείτο. Αυτό θα μπορούσε να δράσει ως συγχυτικός παράγων καθότι, πρώτον, οι μύες προσαρμόζονται μακροχρόνια στη δεδομένη άσκηση που τελούν και, δεύτερον, οι προσαρμογές που κερδίζονται με ένα είδος άσκησης διεισδύουν με διαφορετικό τρόπο σε ένα δεύτερο είδος άσκησης. (Millet et al., 2009) Πιο συγκεκριμένα, η VO2MAX φαίνεται να είναι ειδική για κάθε άσκηση και, επιπλέον, οι δρομείς παρουσιάζουν υψηλότερη VO2MAX σε διάδρομο από ότι σε κυκλοεργόμετρο, ενώ αντίθετα οι ποδηλάτες επιτυγχάνουν παραπλήσιο VO2MAX και στα δύο είδη ελέγχου της μέγιστης αερόβιας ικανότητας. Με άλλα λόγια οι προσαρμογές της ποδηλάτησης φαίνεται να έχουν καλύτερη διείσδυση στο τρέξιμο από ότι το αντίστροφο (Millet et al., 2009). Έτσι, παρόλο που και τα δύο είδη προπόνησης βελτιώνουν τη VO2MAX, είναι εντούτοις μέσω προσαρμογών (όπως αναπνευστικό κατώφλι, συγκεκριμένα πρότυπα κινητοποίησης των κινητικών μονάδων) που δεν παίζουν τον ίδιο ρόλο στο εκάστοτε είδος άσκησης (Millet et al., 2009). Συμπερασματικά, το διαφορετικό είδος προπόνησης κάθε εθελοντή μπορεί να είχε ως αποτέλεσμα διαφορετικό βαθμό στρες μεταξύ των δύο πρωτοκόλλων (παρά τον έλεγχο για το ίδιο επίπεδο έντασης) και άρα μεγαλύτερη ή μικρότερη επίδραση στην ορμονική απάντηση.

Τέλος, η επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων από μελλοντικές έρευνες κρίνεται απαραίτητη. Το μικρό δείγμα της παρούσας μελέτης εύκολα μπορεί να οδηγήσει σε αναληθή συμπεράσματα όσον αφορά τη μελετούμενη ορμονική απόκριση, πόσο μάλλον όταν πρόκειται για ένα τόσο περίπλοκο θέμα με πολύπλευρες επιδράσεις από πολλούς παράγοντες (όπως π.χ. ύπνος,στρες,ενεργειακό ισοζύγιο)

που μπορεί να δράσουν συγχυτικά. Οι μελέτες αυτές όχι μόνο θα διαλευκάνουν ακόμα περισσότερο τη σχέση μεταξύ άσκησης και ορμονών, αλλά θα επιτρέψουν ενδεχομένως στην ιατρική κοινότητα να παρέμβει με έναν ασφαλέστερο και συνολικά πιο ωφέλιμο τρόπο, όσον αφορά την αντιμετώπιση νόσων που σχετίζονται με τις εν λόγω ορμόνες.

Βιβλιογραφία

Abel, E. D., Kaulbach, H. C., & Campos-Barros, A. (1999). Novel insight from transgenic mice into thyroid hormone resistance and the regulation of thyrotropin. *J Clin Invest*, *103*, 271–279.

Adán, N., Guzmán-Morales, J., & Ledesma-Colunga, M. G. (2013). Prolactin promotes cartilage survival and attenuates inflammation in inflammatory arthritis. *J Clin Invest*, *123*, 3902–3913.

Allen, M. (1983). Activity-generated endorphins: a review of their role in sports science. *Can J Appl Sport Sci*, *8*, 115–133.

Anderson, T. J., Battersby, S., & King, R. J. B. (1989). Oral contraceptive use influences resting breast proliferation. *Hum Pathol*, *20*, 1139–1144.

Ansley, L., Marvin, G., Sharma, A., Kendall, M. J., Jones, D. A., & Bridge, M. W. (2008). The effect of head cooling on endurance and neuroendocrine responses to exercise in warm conditions. *Physiol Res*, *57*, 863–872.

Arampatzis, A., DeMonte, G., Karamanidis, K., MoreyKlapsing, G., Stafilidis, S., & Bruggemann, G. (2006). Influence of the muscle-tendon unit's mechanical and morphological properties on running economy. *J Exp Biol*, *209*, 3345–3357.

Bartalena, L., Bogazzi, F., Brogioni, S., Grasso, L., & Martino, E. (1998). Role of cytokines in the pathogenesis of the euthyroid sick syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 603–614. https://doi.org/10.1530/eje.0.1380603

Bazan, J. F. (1990). Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *87*, 6934–6938.

Beck-Peccoz, P., Brucker-Davis, F., & Persani, L. (1996). Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev*, *17*, 610–638.

Beck-Peccoz, P., & Persani, L. (1994). Variable biological activity of thyroid-stimulating hormone. *Eur J Endocrinol*, *131*, 331–340.

Ben-Jonathan, N., Hugo, E. R., Brandebourg, T. G., & LaPensee, C. R. (2006). Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol*, *17*, 110–116.

Benso, A., Broglio, F., & Aimaretti, G. (2007). Endocrine and metabolic responses to extreme altitude and physical exercise in climbers. *Eur J Endocrinol*, *157*, 733–740.

Berchtold, P., Berger, M., & Uppers, H. J. (1978). Non-glucoregulatory hormones (T 4 , T 3 , rT 3 and testosterone) during physical exercise in juvenile type diabetes. *Horm Metab Res*, *10*, 269–273.

Bergeron, M. F., Maresh, C. M., & Kraemer, W. J. (1991). Tennis: a physiological profile during match play. *Int J Sports Med*, *12*, 474–479.

Bernard, V., Young, J., & Binart, N. (2019). Prolactin — a pleiotropic factor in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, *15*(6), 356–365. https://doi.org/10.1038/s41574-019-0194-6

Bijker, K., de Groot, G., & Hollander, A. (2002). Differences in leg muscle activity during running and cycling in humans. *European Journal of Applied Physiology*, *87*(6), 556–561. https://doi.org/10.1007/s00421-002-0663-8

Biller, B. M., Molitch, M. E., & Vance, M. L. (1996). Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab*, *81*, 2338–2343.

Bodenner, D. L., Mroczynski, M. A., & Weintraub, B. D. (1991). A detailed functional and structural analysis of a major thyroid hormone inhibitory element in the human thyrotropin beta-subunit gene. *J Biol Chem*, *266*, 21666–21673.

Bole-Feysot, C., Goffin, V., & Edery, M. (1998). Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev*, *19*, 225–268.

Boron, W. F., & Boulpaep, E. L. (2005). *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach*. Saunders/Elsevier, Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδη.

Boyden, T. W., Pamenter, R. W., Grosso, D., Stanforth, P., Rotkis, T., & Wilmore, J. H. (1982). Prolactin responses, menstrual cycles, and body composition of women runners. *J Clin Endocrinol Metab*, *54*, 711–714.

Brooks, G. A. (2012). Bioenergetics of exercising humans. *Compr Physiol*, *2*, 537–562.

Burrows, H. L., Birkmeier, T. S., Seasholtz, A. F., & Camper, S. A. (1996). Targeted ablation of cells in the pituitary primordia of transgenic mice. *Mol Endocrinol*, *10*, 1467–1477.

Chiamolera, M. I., & Wondisford, F. E. (2009). Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology*, *150*, 1091–1096.

Chikanza, I. C. (1999). Prolactin and Neuroimmunomodulation: In Vitro and in Vivo Observations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *876*(1 NEUROENDOCRIN), 119–130. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07629.x

Cianfarani, F., Baldini, E., & Cavalli, A. (2010). TSH receptor and thyroid-specific gene expression in human skin. *J Invest Dermatol*, *130*, 93–101.

Ciloglu, F., Peker, I., Pehlivan, A., Karacabey, K., Ilhan, N., & Saygin, O. (2005). Exercise intensity and its effects on thyroid hormones. *Neuroendocrinol Lett*, *26*, 830–834.

Clevenger, C. v, Gadd, S. L., & Zheng, J. (2009). New mechanisms for PRLr action in breast cancer. *Trends Endocrinol Metab*, *20*, 223–229.

Cooke, N. E., Coit, D., & Weiner, R. I. (1980). Structure of cloned DNA complementary to rat prolactin messenger RNA. *J Biol Chem*, *255*, 6502–6510.

Cooke, N. E., DeGroot, L. J., Besser, G. M., & Cahill, G. F. J. (1989). *Prolactin: normal synthesis, regulation, and actions*. WB Saunders.

Cooper, D. S., Ridgway, E. C., & Kliman, B. (1979). Metabolic clearance and production rates of prolactin in man. *J Clin Invest*, *64*, 1669–1680.

Corvilain, B., van Sande, J., & Dumont, J. E. (2001). Somatic and germline mutations of the TSH receptor and thyroid diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *55*, 143–158.

Cumming, D., Brunsting, L. 3rd, & Strich, G. (1986). Reproductive hormone increases in response to acute exercise in men. *Med Sci Sports Exerc*, *18*, 369–373.

Daly, W., Seegers, C. A., Rubin, D. A., Dobridge, J. D., & Hackney, A. C. (2005). Relationship between stress hormones and testosterone with prolonged endurance exercise. *Eur J Appl Physiol*, *93*, 375–380.

Dasen, J. S., O'Connell, S. M., & Flynn, S. E. (1999). Reciprocal interactions of Pit1 and GATA2 mediate signaling gradient-induced determination of pituitary cell types. *Cell*, *97*, 587–598.

Davies, T. F., Ando, T., & Lin, R. Y. (2005). Thyrotropin receptor-associated diseases: from adenomata to Graves disease. *J Clin Invest*, *115*, 1972–1983.

de Felice, M., & di Lauro, R. (2007). Murine models for the study of thyroid gland development. *Endocr Dev*, *10*, 1–14.

de Feo, P., Fatone, C., Mazzeschi, C., Battistin, D., Constantini, N., & Hackney, A. (2013). Diabetes and Exercise. In *Contemporary Endocrinology: Endocrinology of Physical Activity and Sport* (2nd ed., pp. 501–511). Springer.

de Meirleir, K., Baeyens, L., & L.'Hermite-Baleriaux, M. (1985). Exercise-induced prolactin release is related to anaerobiosis. *J Clin Endocrinol Metab*, *60*, 1250–1252.

de Rosa, M., Zarrilli, S., di Sarno, A., Milano, N., Gaccione, M., Boggia, B., Lombardi, G., & Colao, A. (2003). Hyperprolactinemia in Men: Clinical and Biochemical Features and Response to Treatment. *Endocrine*, *20*(1–2), 75–82. https://doi.org/10.1385/ENDO:20:1-2:75

de Vos, A., Ultsch, M., & Kossiakoff, A. (1992). Human growth hormone and extracellular domain of its receptor: crystal structure of the complex. *Science*, *255*, 306–312.

Deligiannis, A., Karamouzis, M., & Kouidi, E. (1993). T4 and cortisol responses to swimming at varying water temperatures. *Br J Sports Med*, *27*, 247–250.

Duan, L., Yan, H., Huang, M., Zhang, Y., & Gu, F. (2017). An Economic Analysis of Bromocriptine Versus Trans-Sphenoidal Surgery for the Treatment of Prolactinoma. *Journal of Craniofacial Surgery*, *28*(4), 1046–1051. https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000003456

Duclos, M., Guinot, M., & le Bouc, Y. (2007). Cortisol and GH: odd and controversial ideas. *Appl Physiol Nutr Metab*, *32*, 895–903.

Dumitrescu, A. M., Liao, X. H., & Best, T. B. (2004). A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet*, *74*, 168–175.

Eliakim, A., Nemet, D., Constantini, N., & Hackney, A. (2013). Exercise and the GH-IGF-I axis. In *Contemporary Endocrinology: Endocrinology of Physical Activity and Sport* (2nd ed.). Springer.

Falk, R. J. (1992). Isolated prolactin deficiency: a case report. *Fertil Steril*, *58*, 1060–1062.

Farkouh, N. H., Packer, M. G., & Frantz, A. G. (1979). Large molecular size prolactin with reduced receptor activity in human serum: high proportion in basal state and reduction after thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, *48*, 1026–1032.

Feldman, M., Ruan, W. F., & Cunningham, B. C. (1993). Evidence that the growth hormone receptor mediates differentiation and development of the mammary gland. *Endocrinology*, *133*, 1602–1608.

Fiddes, J. C., & Goodman, H. M. (1981). The gene encoding the common alpha subunit of the four human glycoprotein hormones. *J Mol Appl Genet*, *1*, 3–18.

Fletcher, J., Esau, S., & MacIntosh, B. R. (2010). Changes in tendon stiffness and running economy in highly trained distance runners. *Eur J Appl Physiol*, *110*, 1037–1046.

Fliers, E., Unmehope, U. A., & Alkemade, A. (2006). Functional neuroanatomy of thyroid hormone feedback in the human hypothalamus and pituitary gland. *Mol Cell Endocrinol*, *251*, 1–8.

Galbo, H. (1986). The hormonal response to exercise. *Diabetes Metab Rev*, *1*, 385–408.

Gao, J., Hughes, J. P., & Auperin, B. (1996). Interactions among JANUS kinases and the prolactin (PRL) receptor in the regulation of a PRL response element. *Mol Endocrinol*, *10*, 847–856.

Godfrey, R., Madgwick, Z., & Whyte, G. (2003). The exercise-induced growth hormone response in athletes. *Sports Med*, *33*, 599–613.

Goffin, V., & Kelly, P. A. (1997). The prolactin/growth hormone receptor family: structure/function relationships. *J Mammary Gland Biol Neopl*, *2*, 7–17.

Goichot, B., Weibel, L., & Chapotot, F. (1998). Effect of the shift of the sleep-wake cycle on three robust endocrine markers of the circadian clock. *Am J Physiol*, *275:E243–E248*.

Goldfarb, A. H., Constantini, N., & Hackney, A. (2013). Exercise and endogenous opiates. In *Contemporary Endocrinology: Endocrinology of Physical Activity and Sport* (2nd ed.). Springer.

Gorvin, C. M. (2015). The prolactin receptor: diverse and emerging roles in pathophysiology. *J Clin. Transl Endocrinol September*, *2*, 85–91.

Gotshalk, L. A., Loebel, C. C., & Nindl, B. C. (1997). Hormonal responses of multiset versus single-set heavy-resistance exercise protocols. *Can J Appl Physiol*, *22*, 244–255.

Grasberger, H., & Refetoff, S. (2017). Resistance to thyrotropin. *Best Pract. Clin. Endocrinol. Metab*, *Mar;31(2):183-194*.

Griffin, J. E. (1996). The thyroid. In J. E. Griffin & S. R. Odjeda (Eds.), *Textbook of endocrine physiology* (3 rd). Oxford University.

Grossmann, M., Weintraub, B. D., & Szkudlinski, M. W. (1997). Novel insights into the molecular mechanisms of human thyrotropin action: structural, physiological, and therapeutic implications for the glycoprotein hormone family. *Endocr Rev*, *18*, 476–501.

Hackney, A. C. (2008a). Characterization of the prolactin response to prolonged endurance exercise. *Acta Kinesiol*, *13*, 31–38.

Hackney, A. C. (2008b). Effects of endurance exercise on the reproductive system of men: the "exercise-hypogonadal male condition. *J Endocrinol Invest*, *31*, 932–938.

Hackney, A. C., Davis, H. C., & Lane, A. R. (2015). Exercise augments the nocturnal prolactin rise in exercise-trained men. *Ther Adv Endocrinol Metabo*, *6*, 217–222.

Hackney, A. C., & Dobridge, J. D. (2009). Thyroid hormones and the interrelationship of cortisol and prolactin: influence of prolonged, exhaustive exercise. *Pol J Endocrinol*, *60*, 252–257.

Hackney, A. C., Moore, A. W., & Brownlee, K. K. (2005). Testosterone and endurance exercise: development of the "exercise-hypogonadal male condition. *Acta Physiol Hung*, *92*, 121–137.

Hackney, A. C., Premo, M. C., & McMurray, R. G. (1995). Influence of aerobic versus anaerobic exercise on the relationship between reproductive hormones in men. *J Sports Sci*, *13*, 305–311.

Hackney, A. C., & Saeidi, A. (2019). The thyroid axis, prolactin, and exercise in humans. *Curr Opin Endocr Metab Res*, *9*, 45–50. https://doi.org/10.1016/j.coemr.2019.06.012

Hackney, A. C., Sharp, R. L., Runyan, W., Kim, Y., & Ness, R. J. (1989). Effects of intensive training on the prolactin response to submaximal exercise in males. *J Iowa Acad Sci*, *96*, 52–53.

Hackney, A. C., Sharp, R. L., & Runyan, W. S. (1989). Relationship of resting prolactin and testosterone in males during intensive training. *British Journal of Sports Medicine*, *23*(194).

Hackney, A. C., Sinning, W. E., & Bruot, B. C. (1990). Hypothalamic-pituitary-testicular axis function in endurance-trained males. *Int J Sports Med*, *11*, 298–303.

Harrison, M. H. (1985). Effects on thermal stress and exercise on blood volume in humans. *Physiological Reviews*, *65*(1), 149–209. https://doi.org/10.1152/physrev.1985.65.1.149

Heise, G., Shinohara, M., & Binks, L. (2008). Biarticular leg muscles and links to running economy. *Int J Sports Med*, *29*, 688–691.

Hill, E. E., Zack, E., & Battaglini, C. (2008). Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *J Endocrinol Invest*, *31*, 587–591.

Hinuma, S., Habata, Y., & Fujii, R. (1998). A prolactin-releasing peptide in the brain. *Nature*, *394*(6690).

Horseman, N. D. (2001). Prolactin. In *Endocrinology* (4th ed., pp. 209–220). WB Saunders.

Horseman, N. D., Zhao, W., & Montecino-Rodriguez, E. (1997). Defective mammopoiesis, but normal hematopoiesis, in mice with targeted disruption of the prolactin gene. *EMBO J*, *16*, 6926–6935.

Hu, Z. Z., Zhuang, L., & Meng, J. (1999). The human prolactin receptor gene structure and alternative promoter utilization: the generic promoter hPIII and a novel human promoter hP(N. *J Clin Endocrinol Metab*, *84*, 1153–1156.

Hughes, D. C., Ellefsen, S., & Baar, K. (2018). Adaptations to Endurance and Strength Training. *Cold Spring Harb Perspect Med*, *8*(6). https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029769

Hynes, N. E., Cella, N., & Wartmann, M. (1997). Prolactin mediated intracellular signaling in mammary epithelial cells. *J Mammary Gland Biol Neopl*, *19–27*.

Imura, H. (1994). *The Pituitary Gland* (2nd ed.). Raven Press.

Iranmanesh, A., Mulligan, T., & Veldhuis, J. D. (1998). Mechanisms subserving the physiological nocturnal relative hypoprolactinemia of healthy older men: dual decline in prolactin secretory burst mass and basal release with preservation of pulse duration, frequency, and interpulse interval—a General Clinical Research Center study. *J Clin Endocrinol Metab*, *84*, 1083–1090.

Jackson, A. S., & Pollock, M. L. (1978). Generalized equations for predicting body density of men. *British Journal of Nutrition*, *40*(3), 497–504. https://doi.org/10.1079/BJN19780152

Joyner, M., & Coyle, E. F. (2008). Endurance exercise performance: the physiology of champions. *J Physiol*, *586*, 35–44.

Kahaly, G. J., & Dietlein, M. (2002). Cost Estimation of Thyroid Disorders in Germany. *Thyroid*, *12*(10), 909–914. https://doi.org/10.1089/105072502761016548

Kanyicska, B., Lerant, A., & Freeman, M. E. (1998). Endothelin is an autocrine regulator of prolactin secretion. *Endocrinology*, *139*, 5164–5173.

Karagiorgos, A., Garcia, J. F., & Brooks, G. A. (1979). Growth hormone response to continuous and intermittent exercise. *Med Sci Sports*, *11*, 302–307.

Katznelson, L., Riskind, P. N., Saxe, V. C., & Klibanski, A. (1998). Prolactin pulsatile characteristics in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, *83*, 761–764.

Kleinau, G., Kalveram, L., & Köhrle, J. (2016). Minireview: Insights Into the Structural and Molecular Consequences of the TSH-β Mutation C105Vfs114X. *Mol Endocrinol*, *30*(9). https://doi.org/10.1210/me.2016-1065

Kleinberg, D. L., Ruan, W., & Catanese, V. (1990). Non-lactogenic effects of growth hormone on growth and insulin-like growth factor-I messenger ribonucleic acid of rat mammary gland. *Endocrinology*, *127*(4).

Klubo-Gwiezdzinska, J., Bernet, V. J., Wartofsky, L., Constantini, N., & Hackney, A. C. (2013). Exercise and thyroid function. In *Contemporary Endocrinology: Endocrinology of Physical Activity and Sport* (2nd ed., pp. 85–119). Springer.

Kovacs, W. J., & Ojeda, S. R. (2011). *Textbook of Endocrine Physiology* (6th ed.). Oxford University Press.

Lanfranco, F., Minetto, M. A., Constantini, N., & Hackney, A. C. (2013). The male reproductive system, exercise, and training: endocrine adaptations. In *Contemporary Endocrinology: Endocrinology of Physical Activity and Sport* (2nd ed., pp. 121–132). Springer.

Lania, A., Persani, L., & Ballare, E. (1998). Constitutively active Gs alpha is associated with an increased phosphodiesterase activity in human growth hormone-secreting adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, *83*, 1624–1628.

Lechan, R. M., & Fekete, C. (2006). The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism. *Prog Brain Res*, *153*, 209–235.

Lewis, U. J., Singh, R. N., Sinha, Y. N., & VanderLaan, W. P. (1985). Glycosylated human prolactin. *Endocrinology*, *116*, 359–363.

Liu, J. W., & ben Jonathan, N. (1994). Prolactin-releasing activity of neurohypophysial hormones: structure-function relationship. *Endocrinology*, *134*(1), 114–118. https://doi.org/10.1210/endo.134.1.8275925

Loucks, A. B., & Heath, E. M. (1994). Induction of low-T3 syndrome in exercising women occurs at a threshold of energy availability. *Am J Physiol*, *266*(3 PT 2), R817–R823. https://doi.org/10.1152/ajpregu.1994.266.3.R817

Lucas, B. K., Ormandy, C. J., & Binart, N. (1998). Null mutation of the prolactin receptor gene produces a defect in maternal behavior. *Endocrinology*, *139*, 4102–4107.

Mastrogiacomo, I., Toderini, D., Bonanni, G., & Bordin, D. (1990). Gonadotropin decrease induced by prolonged exercise at about 55% of the VO2max in different phases of the menstrual cycle. *Int J Sports Med*, *11*, 198–203.

Matsuzaki, T., Azuma, K., & Irahara, M. (1994). Mechanism of anovulation in hyperprolactinemic amenorrhea determined by pulsatile gonadotropin-releasing hormone injection combined with human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*, *62*, 1143–1149.

Mazzaferri, E. L. (1985). The thyroid. In E. M. EL (Ed.), *Endocrinology* (3 rd, pp. 89–350). Medical Examination Publishing Co.

McGrogan, A., Seaman, H. E., Wright, J. W., & de Vries, C. S. (2008). The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clinical Endocrinology*, *69*(5), 687–696. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03338.x

McMurray, R. G., & Hackney, A. C. (2000). *The endocrine system and exercise In Exercise & sports science* (W. Garrett & D. Kirkendahl, Eds.). Williams & Wilkins Publisher.

Melmed, S., Polonsky, K. S., Larsen, P. R., & Kronenberg, H. M. (2016). *Williams textbook of endocrinology* (13th ed.). Elsevier.

Millet, G. P., Vleck, V. E., & Bentley, D. J. (2009). Physiological Differences Between Cycling and Running. *Sports Medicine*, *39*(3), 179–206. https://doi.org/10.2165/00007256-200939030-00002

Mittra, I. (1980). A novel “cleaved prolactin” in the rat pituitary: Part I. Biosynthesis, characterization and regulatory control. *Biochem Biophys Res Commun*, *95*(4), 1750–1759.

Molina, P. E. (2018). *Endocrine Physiology*. McGraw-Hill Medical.

Nakabayashi, K., Matsumi, H., & Bhalla, A. (2002). Thyrostimulin, a heterodimer of two new human glycoprotein hormone subunits, activates the thyroid-stimulating hormone receptor. *J Clin Invest*, *109*, 1445–1452.

Nassis, G., & Geladas, N. (2002). Cardiac output decline in prolonged dynamic exercise is affected by the exercise mode. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, *445*(3), 398–404. https://doi.org/10.1007/s00424-002-0935-5

Oleshansky, M. A., Zoltick, J. M., & Herman, R. H. (1990). The influence of fitness on neuroendocrine responses to exhaustive treadmill exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, *59*, 405–410.

Opstad, K. (1994). Circadian rhythm of hormones is extinguished during prolonged physical stress, sleep and energy deficiency in young men. *Eur J Endocrinol*, *131*, 56–66.

Ormandy, C. J., Camus, A., & Barra, J. (1997). Null mutation of the prolactin receptor gene produces multiple reproductive defects in the mouse. *Genes Dev*, *11*, 167–178.

Ortega, E. (2003). Neuroendocrine mediators in the modulation of phagocytosis by exercise: physiological implications. *Exerc Immunol Rev*, *9*, 70–93.

Owerbach, D., Rutter, W. J., & Cooke, N. E. (1981). The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science*, *212*, 815–816.

Paavolainen, L. M., Nummela, A., & Rusko, H. K. (1999). Neuromuscular characteristics and muscle power as determinantsof 5-km running performance. *Med Sci Sports Exerc*, *31*, 124–130.

Papandreou, M. J., Persani, L., & Asteria, C. (1993). Variable carbohydrate structures of circulating thyrotropin as studied by lectin affinity chromatography in different clinical conditions. *J Clin Endocrinol Metab*, *77*, 393–398.

Park, S. M., & Chatterjee, V. K. (2005). Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet*, *42*, 379–389.

Parker, D. C., Rossman, L. G., & Vanderlaan, E. F. (1974). Relation of sleep-entrained human prolactin release to REM-nonREM cycles. *J Clin Endocrinol Metab*, *38*, 646–651.

Paulsen, G., Mikkelsen, U., Raastad, T., & Peake JM. (2012). Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? *Exerc Immunol Rev*, *18*, 42–49.

Pierce, J. G., & Parsons, T. F. (1981). Glycoprotein hormones: structure and function. *Annu Rev Biochem*, *50*, 465–495.

Porcari, J. P., Bryant, C. X., & Comana, F. (2015). *Exercise Physiology*. Quincy McDonald.

Raastad, T., Bjoro, T., & Hallen, J. (2000). Hormonal responses to high- and moderate-intensity strength exercise. *Eur J Appl Physiol*, *82*, 121–128.

Radomski, M. W., Cross, M., & Buguet, A. (1998). Exercise-induced hyperthermia and hormonal responses to exercise. *Can J Physiol Pharmacol*, *76*, 547–552.

Reichlin, S. (1989). TRH: historical aspects. *Ann N Y Acad Sci*, *553*, 1–6.

Reichlin, S., Martin, J. B., & Jackson, I. M. D. (1978). Regulation of thyroid stimulating hormone (TSH) secretion. In S. L. Jeffcoate & I. S. M. Hutchinson (Eds.), *The endocrine hypothalamus* (pp. 237–243). Academic.

Richards, S. M., & Murphy, W. J. (2000). Use of human prolactin as a therapeutic protein to potentiate immunohematopoietic function. *J Neuroimmunol*, *109*, 56–62.

Riddle, O. (1963). Prolactin in vertebrate function and organization. *J Nat Cancer Inst*, *31*, 1039–1110.

Ridgway, E. C., Weintraub, B. D., & Maloof, F. (1974). Metabolic clearance and production rates of human thyrotropin. *J Clin Invest*, *53*, 895–903.

Rivera-Brown, A. M., & Frontera, W. R. (2012). Principles of exercise physiology: responses to acute exercise and long-term adaptations to training. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*, *4*(11), 797–804. https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2012.10.007

Roeflsema, R., Pijl, H., & Kok, P. (2014). Thyrotropin secretion in healthy subjects is robust and independent of age and gender, and only weakly dependent on body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*, *99*, 570–578.

Romijn, J. A. (2014). *Hyperprolactinemia and prolactinoma* (pp. 185–195). https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59602-4.00013-7

Ross, D. S., Downing, M. F., & Chin, W. W. (1983). Changes in tissue concentrations of thyrotropin, free thyrotropin beta, and alpha-subunits after thyroxine administration: comparison of mouse hypothyroid pituitary and thyrotropic tumors. *Endocrinology*, *112*, 2050–2053.

Ruan, W., Catanese, V., & Wieczorek, R. (1995). Estradiol enhances the stimulatory effect of insulin-like growth factor-I (IGF-I) on mammary development and growth hormone-induced IGF-I messenger ribonucleic acid. *Endocrinology*, *136*, 1296–1302.

Rubinek, T., Hadani, M., & Barkai, G. (2001). Prolactin (PRL)-releasing peptide stimulates PRL secretion from human fetal pituitary cultures and growth hormone release from cultured pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, *86*, 2826–2830.

Saavedra, A. P., Tsygankova, O. M., & Prendergast, G. v. (2002). Role of cAMP, PKA and Rap1A in thyroid follicular cell survival. *Oncogene*, *21*, 778–788.

Saito, T., & Soya, H. (2004). Delineation of responsive AVP-containing neurons to running stress in the hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *286:R484–R490*.

Samuels, M. H., Henry, P., & Kleinschmidt-DeMasters, B. K. (1991). Pulsatile glycoprotein hormone secretion in glycoprotein-producing pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, *73*, 1281–1288.

Santos Palacios, S., Llavero Valero, M., Brugos-Larumbe, A., Díez, J. J., Guillén-Grima, F., & Galofré, J. C. (2018). Prevalence of thyroid dysfunction in a Large Southern European Population. Analysis of modulatory factors. The APNA study. *Clinical Endocrinology*, *89*(3), 367–375. https://doi.org/10.1111/cen.13764

Sarapura, V. D., Strouth, H. L., & Wood, W. M. (1998). Activation of the glycoprotein hormone alpha-subunit gene promoter in thyrotropes. *Mol Cell Endocrinol*, *146*, 77–86.

Sarkar, D. K., Kim, K. H., & Minami, S. (1992). Transforming growth factor-beta 1 messenger RNA and protein expression in the pituitary gland: its action on prolactin secretion and lactotropic growth. *Mol Endocrinol*, *6*, 1825–1833.

Sassin, J. F., Frantz, A. G., Weitzman, E. D., & Kapen, S. (1972). Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep. *Science*, *177*, 1205–1207.

Scheithauer, B. W., Sano, T., & Kovacs, K. T. (1990). The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc*, *65*, 461–474.

Serresse, O., Lortie, G., Bouchard, C., & Boulay, M. R. (1988). Estimation of the contribution of the various energy systems during maximal work of short duration. *Int. J. Sports Med*, *9*, 456–460.

Shah, G. v, Pedchenko, V., & Stanley, S. (1996). Calcitonin is a physiological inhibitor of prolactin secretion in ovariectomized female rats. *Endocrinology*, *137*, 1814–1822.

Sharma, V., Hays, W. R., & Wood, W. M. (2006). Effects of rexinoids on thyrotrope function and the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Endocrinology*, *147*, 1438–1451.

Sherman, S. I., Gopal, J., & Haugen, B. R. (1999). Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. *N Engl J Med*, *340*, 1075–1079.

Short, R. v. (1984). Breast feeding. *Sci Am*, *250*, 35–41.

Sinha, Y. N. (1995). Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocr Rev*, *16*, 354–369.

Snell, R. S. (2008). *Clinical Neuroanatomy* (6th ed.). Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας.

Soto-Pedre, E., Newey, P. J., Bevan, J. S., & Leese, G. P. (2017). Morbidity and mortality in patients with hyperprolactinaemia: the PROLEARS study. *Endocrine Connections*, *6*(8), 580–588. https://doi.org/10.1530/EC-17-0171

Spriet, L. L., & Howlett, R. A. (1999). Metabolic control of energy production during physical activity. In D. R. Lamb & R. Murray (Eds.), *Perspectives in Exercise Science and Sports Medicine: The Metabolic Basis of Performance and Sport* (Vol. 12, pp. 1–51). Cooper Publishing.

Stathatos, N. (2012). Thyroid physiology. *Med. Clin. North Am*, *96*(2), 165–173.

Steger, R. W., Chandrashekar, V., & Zhao, W. (1998). Neuroendocrine and reproductive functions in male mice with targeted disruption of the prolactin gene. *Endocrinology*, *139*, 3691–3695.

Steinfelder, H. J., Hauser, P., & Nakayama, Y. (1991). Thyrotropin-releasing hormone regulation of human TSHB expression: role of a pituitary-specific transcription factor (Pit-1/GHF-1) and potential interaction with a thyroid hormone-inhibitory element. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *88*, 3130–3134.

Suh, H. K., & Frantz, A. G. (1974). Size heterogeneity of human prolactin in plasma and pituitary extracts. *J Clin Endocrinol Metab*, *39*, 928–935.

Tagami, T., Madison, L. D., Nagaya, T., & Jameson, J. L. (1997). Nuclear receptor corepressors activate rather than suppress basal transcription of genes that are negatively regulated by thyroid hormone. *Mol Cell Biol*, *17*, 2642–2648.

Tovar, S., & Diéguez, C. (2014). Prolactin and energy homeostasis: pathophysiological mechanisms and therapeutic considerations. *Endocrinology*, *155*, 659–662.

Trajkovic, M., Visser, T. J., & Mittag, J. (2007). Abnormal thyroid hormone metabolism in mice lacking the monocarboxylate transporter 8. *J Clin Invest*, *117*, 627–635.

Tyson, J. E., Hwang, P., & Guyda, H. (1972). Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, *113*, 14–20.

van de Berghe, G., de Zegher, F., & Veldhuis, J. (1997). Thyrotrophin and prolactin release in prolonged critical illness: dynamics of spontaneous secretion and effects of growth hormone-secretagogues. *Clin Endocrinol (Oxf*, *47*, 599–612.

Vander, A., Sherman, J., Luciano, D., & Τσακόπουλος, Μ. (2001). Φυσιολογία του ανθρώπου , Μηχανισμοί λειτουργίας του Οργανισμού . Επιμέλεια ελληνικής έκδοσης Γελαδάς Ν, Τσακόπουλος Μ. In *Πασχαλίδη* (8th ed.). McGraw-Hill, Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδη.

Vanhole, C., Aerssens, P., & Naulaers, G. (1997). L-thyroxine treatment of preterm newborns: clinical and endocrine effects. *Pediatr Res*, *42*, 87–92.

Vilar, L., Freitas, M. C., Naves, L. A., Casulari, L. A., Azevedo, M., Montenegro, R., Barros, A. I., Faria, M., Nascimento, G. C., Lima, J. G., Nóbrega, L. H., Cruz, T. P., Mota, A., Ramos, A., Violante, A., Filho, A. L., Gadelha, M. R., Czepielewski, M. A., Glezer, A., & Bronstein, M. D. (2008). Diagnosis and management of hyperprolactinemia: Results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *Journal of Endocrinological Investigation*, *31*(5), 436–444. https://doi.org/10.1007/BF03346388

Vingren, J. L., Kraemer, W. J., & Ratamess, N. A. (2010). Testosterone physiology in resistance exercise and training: the up-stream regulatory elements. *Sports Med*, *40*, 1037–1053.

Vorherr, H. (1974). *The Breast*. Academic Press.

Vorherr, H. (1979). Hormonal and biochemical changes of pituitary and breast during pregnancy. *Semin Perinat*, *3*, 193–198.

Wade, C. E., & Claybaugh, J. (1980). Renin activity, vasopressin concentration, and urinary excretory responses to exercise in men. *J Appl Physiol*, *49*, 930–936.

Wade, C. E., Constantini, N., & Hackney, A. C. (2013). Hormonal regulation of fluid and electrolyte homeostasis during exercise. In *Contemporary Endocrinology: Endocrinology of Physical Activity and Sport* (2nd ed., pp. 221–244). Springer.

Wade, C. E., Ramee SR, H., MM, W., & C.J. (1987). Hormonal and renal responses to converting enzyme inhibition during maximal exercise. *J Appl Physiol*, *63*, 1796–1800.

Walden, P. D., Ruan, W., Feldman, M., & Kleinberg, D. L. (1997). Evidence that growth hormone acts on stromal tissue to stimulate pubertal mammary gland development. *Program 79th Annual Meeting of the Endocrine Society*, 1–120.

Wheeler, G. D., Wall SR, B., AN, C., & D.C. (1984). Reduced serum testosterone and prolactin levels in male distance runners. *J Am Med Assoc*, *252*, 514–516.

Winter, E. M., Abt, G., & Brookes, F. B. (2016). Misuse of “Power” and Other Mechanical Terms in Sport and Exercise Science Research. *J Strength Cond Res*, *30*(1), 292–300. https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001101

Winter, E. M., & Fowler, N. (2009). Exercise defined and quantified according to the Syste`me International d’Unite´s. *J Sports Sci*, *27*, 447–460.

Wondisford, F. E., Radovick, S., & Moates, J. M. (1988). Isolation and characterization of the human thyrotropin beta-subunit gene. Differences in gene structure and promoter function from murine species. *J Biol Chem*, *263*, 12538–12542.

Zatsiorsky, V. M., & Aktov, A. v. (1990). Biomechanics of highly precise movements: The aiming process in air rifle shooting. *J Biomech*, *23*(Suppl 1), 35–41.

Zitzmann, M., Ghigo, E., Lanfranco, F., & Strasburger, C. J. (2011). Exercise, training, and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in men. In *Hormone Use and Abuse by Athletes* (pp. 25–30). Springer.

Zouhal, H., Jacob, C., Delamarche, P., & Gratas-Delamarche, A. (2008). Catecholamines and the effects of exercise, training and gender. *Sports Med*, *38*, 401–423.