



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Πως η σωματική άσκηση επηρεάζει συγκεκριμένους βιο- δείκτες και προάγει την μεταβολική υγεία

GRADUATE THESIS

How physical exercise affects certain biomarkers and promotes meta- bolic health



1

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

Νικόλαος Σαρικαβάζης

Nikolaos Sarikavazis

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Πέτρος Καρκαλούσος

Petros Karkalousos

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2021



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences



Laboratory of Chemistry, Biochemistry, Cosmetology

GRADUATE THESIS

How physical exercise affects certain biomarkers and promotes metabolic health

Nikolaos Sarikavazis

62117036

nicksarikavazis@ymail.com

FIRST SUPERVISOR

Petros Karkalousos

SECOND SUPERVISOR

Maria Trapali

THIRD SUPERVISOR

Christine Fountzoula

AIGALEO 2021

1-"Target 20 (Suture) by Jessica Halonen (Serie Project XIX | Latino Art Studio Screen Print)" by serieproject is licensed under CC BY-ND 2.0

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΑΡΙΚΑΒΑΖΗΣ του ΠΑΝΑΓΙΩΤΗ, με αριθμό μητρώου 62117036, φοιτητής του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

X

Περίληψη

Στη συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση αναδεικνύεται ο ρόλος της άσκησης ως κεντρικό ρυθμιστή της μεταβολικής υγείας. Η σωματική δραστηριότητα, θέτει τον πήχη για έναν φυσιολογικό μεταβολισμό και προσαρμοστικότητα, τα οποία έχουν αρχίσει να εκλείπουν από τη σημερινή εποχή που χαρακτηρίζεται από το φαινόμενο της αδράνειας. Μέσω του υγιούς στρές που προκαλείται από την άσκηση, παρατηρείται μια επιγενωμική προσαρμογή, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την μεταβολική ευελιξία όλων των συστημάτων του οργανισμού. Αυτή η προσαρμογή μπορεί να μελετηθεί με τη χρήση βιοδεικτών, οι οποίοι είναι σε θέση να δώσουν απαντήσεις για τον τρόπο που συμβάλει η άσκηση στον περιορισμό των κυριότερων νοσημάτων της εποχής μας. Νοσήματα όπως, η χρόνια φλεγμονή, ο καρκίνος, οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, τα ρευματοειδή νοσήματα, η σαρκοπενία και η κατάθλιψη. Η σωματική άσκηση συμβάλλει δραστικά στην διαδικασία της γήρανσης και της μακροζωίας. Επίκεντρο των παραπάνω παθήσεων είναι η ύπαρξη ενός επιγενετικά τροποποιημένου τοπίου, το οποίο προάγει την επίκτητη μεταβολική ακαμψία. Στόχος είναι να κατανοήσουμε καλύτερα τη λειτουργία των μοριακών μονοπατιών που ενεργοποιούνται από την άσκηση, ούτως ώστε να εγκαθιδρυθεί η συνταγογράφηση της ,ως μία μορφή θεραπείας κατά των χρόνιων παθήσεων που πλήττουν το σύστημα υγείας. Η παρούσα ανασκόπηση λοιπόν, στοχεύει να αναδείξει το ρόλο της άσκησης ως απαραίτητη προϋπόθεση για την πρόληψη ασθενειών και την επίτευξη μακροζωίας.

Λέξεις κλειδιά: Άσκηση, Επιγενετική, Μεταβολική Υγεία, Βιοδείκτες, Χρόνια Νοσήματα, Μακροζωία

Abstract

This bibliographical review highlights the role of exercise as a central regulator of metabolic health. Physical activity sets the bar for a normal metabolism and adaptability. Two traits that have begun to disappear from the present era, who is mainly characterized by the phenomenon of inactivity. Exercise promotes healthy stress, which in turn, through epigenetic mechanisms, makes the human body more metabolically flexible. This adaptation can be studied through the use of biomarkers, who are able to provide answers about the way exercise contributes to the attenuation of the most common diseases of our time. Such as, chronic inflammation, cancer, neurodegeneration, obesity, metabolic syndrome, diabetes, cardiovascular disease, rheumatoid diseases, sarcopenia and depression. Also, physical activity is a major contributor to the process of aging and longevity. In the center of the aforementioned diseases can be found an epigenetically modified landscape, which promotes acquired metabolic rigidity. The goal is, to fully understand the function of the molecular pathways, activated through exercise, so as to establish its prescription as a form of treatment against chronic illnesses, who affect the health system in multiple ways. Therefore, this review aims to highlight the role of exercise as a prerequisite for disease prevention and longevity.

Key words: Exercise, Epigenetics, Metabolic Health, Biomarkers, Chronic Diseases, Longevity

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας.....	iv
Περίληψη.....	vi
Abstract	viii
Πηγές Εικόνων	xiv
Συνομογραφίες	xvi
Πρόλογος	1
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	3
1.1 Ιστορική Αναδρομή	3
1.1.1 Το παράδοξο της άσκησης	3
1.1.2 Η εξελικτική θεωρία	3
1.1.3 Η θεωρία της ενεργειακής κατανομής.....	4
1.1.4 Το φαινόμενο της αναντιστοιχίας.....	4
1.1.5 Η άσκηση ως φυσικό φάρμακο.....	5
1.2 Ο Ορισμός της Σωματικής Δραστηριότητας	6
1.3 Η Βέλτιστη Δόση της Άσκησης	6
1.4 Οι Βιοδείκτες της Άσκησης.....	7
1.4.1 Τι ορίζεται ως βιοδείκτης	7
1.4.2 Οι απαιτήσεις που πρέπει να πληροί ένας βιοδείκτης.....	8
1.4.3 Η φυσιολογία της μυϊκής κόπωσης.....	8
1.4.4 Η κατηγορία των υγρών βιοδεικτών	8
1.4.5 Η κατηγορία των πτητικών βιοδεικτών.....	10
1.4.6 Τα γονίδια ως μια μορφή βιοδείκτη	10
Κεφάλαιο 2 Βασικές Έννοιες	12
2.1 Η Ορμητική	12
2.1.1 Ο ορισμός του φαινομένου της ορμητικής.....	12
2.1.2 Ο μηχανισμός της ορμητικής απόκρισης	13
2.1.3 Η διασταυρούμενη ορμητική απόκριση	13
2.1.4 Οι εξωγενείς παρεμβάσεις	14
2.2 Η Επιγενετική Ρύθμιση	14
2.2.1 Τι αποκαλείται επιγενετική ρύθμιση	14
2.2.2 Οι βασικοί επιγενετικοί μηχανισμοί	16
2.2.3 Η αναπτυξιακή πλαστικότητα	18

2.2.4 Η προγνωστική προσαρμοστική απόκριση	18
2.2.5 Η επιγενετική ρύθμιση των μεταβολικών διεργασιών	19
2.3 Η Μεταβολική Ευελιξία	21
2.3.1 Γνωρίζοντας την μεταβολική ευελιξία	21
2.3.2 Η αξία της μεταβολικής ευελιξίας.....	22
2.3.3 Οι μεταβολικοί μηχανισμοί.....	24
2.3.4 Η ρύθμιση της μεταβολικής ευελιξίας.....	28
2.3.5 Η παθοφυσιολογία της μεταβολικής ακαμψίας.....	31
2.3.6 Παρεμβάσεις για τη βελτίωση της μεταβολικής ευελιξίας	34
Κεφάλαιο 3 Οι Αμυντικοί Μηχανισμοί	36
3.1 Το Αντιοξειδωτικό Σύστημα	36
3.1.1 Οι δραστικές μορφές οξυγόνου	36
3.1.2 Τα αντιοξειδωτικά αμυντικά συστήματα.....	36
3.1.3 Οι βιοδείκτες του οξειδωτικού στρες	37
3.1.4 Οι πηγές των οξειδωτικών κατά τη διάρκεια της άσκησης	38
3.1.5 Η άσκηση και οι δείκτες του οξειδωτικού στρες	39
3.1.6 Η εξωγενής πρόσληψη αντιοξειδωτικών	40
3.2 Τα Λευκά Αιμοσφαίρια.....	41
3.2.1 Τα μακροφάγα.....	41
3.2.2 Τα δορυφορικά κύτταρα	42
3.3 Η Αντιφλεγμονώδης Δράση της Άσκησης	44
3.3.1 Η φλεγμονή	44
3.3.2 Οι κυτοκίνες.....	45
3.3.3 Το αντιφλεγμονώδες περιβάλλον της άσκησης	47
3.3.4 Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)	49
3.3.5 Τα ρευματοειδή νοσήματα	49
3.4 Η Αιμόσταση.....	50
3.5 Η Απόπτωση	51
3.5.1 Τα αποπτωτικά σήματα.....	51
3.5.2 Ο μηχανισμός του κυτταρικού θανάτου	2
3.5.3 Ο ρόλος της άσκησης	3
3.5.4 Η φυσιολογική σημασία της απόπτωσης	4
3.6 Η Επιγενετική Ρύθμιση	4

Κεφάλαιο 4 Η Ενεργειακή Κατανομή	6
4.1 Η Σηματοδότηση της AMPK	6
4.1.1 Η ενεργοποίηση μέσω της άσκησης	6
4.1.2 Ο λόγος του AMP προς το ATP	7
4.1.3 Οι μεταβολικές επιδράσεις στο σκελετικό μυ	8
4.1.4 Η επίδραση σε ιστούς εκτός του σκελετικού μύος	8
4.1.5 Οι ασθένειες της αδράνειας	10
4.1.6 Το μεταβολικό σύνδρομο	10
4.2 Τα Μιτοχόνδρια	11
4.2.1 Γενικά στοιχεία	11
4.2.2 Η μιτοχονδριακή βιογένεση	12
4.2.3 Η βιογενετική ρύθμιση	13
4.2.4 Οι μιτοχονδριακοί βιοδείκτες	13
4.2.5 Η μιτοχονδριακή δυναμική	13
4.2.6 Ο PGC-1α	14
4.2.7 Ο p53	15
4.2.8 Ο TFEB	16
4.2.9 Η μιτοχονδριακή μνήμη	17
4.3 Ο Μεταβολισμός των Λιπιδίων	17
4.3.1 Η οξείδωση των λιπαρών οξέων	17
4.3.2 Το λιπιδικό προφίλ	18
4.3.3 Η λιποτοξικότητα	19
4.3.4 Το παράδοξο του αθλητή	20
4.4 Το Γαλακτικό Οξύ	21
4.5 Η Πρωτεϊνοσύνθεση	25
4.6 Οι Δείκτες της Μυϊκής Καταπόνησης	25
Κεφάλαιο 5 Το Ενδοκρινικό Σύστημα	26
5.1 Η Ορμονική Ρύθμιση	26
5.2 Η Κορτιζόλη	29
5.3 Η Αυξητική Ορμόνη	30
5.4 Οι Αναπαραγωγικές Ορμόνες	33
Κεφάλαιο 6 Η Ψυχοσωματική Λειτουργία	34
6.1 Η Απόκριση στην Άσκηση	34

6.2 Η Νευροενδοκρινής Απάντηση	35
6.2.1 Ο άξονας HPA	35
6.2.2 Τα ενδοκανναβινοειδή (endocannabinoids ή eCB).....	36
6.2.3 Ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας	36
6.2.4 Οι νευροδιαβιβαστές: Σεροτονίνη και Ντοπαμίνη	37
6.3 Οι Βιοδείκτες της Εγκεφαλικής Υγείας.....	38
6.3.1 Οι νευροτροφικοί παράγοντες.....	38
6.3.2 Ο BDNF.....	38
6.3.3 Ο IGF-1	39
6.3.4 Ο VEGF	39
6.3.5 Οι περιφερειακοί παράγοντες	39
6.4 Η Ενίσχυση των Εγκεφαλικών Λειτουργιών.....	41
6.5 Η Επιγενετική Ρύθμιση από την Άσκηση.....	42
6.6 Ο Ρόλος της Άσκησης σε Ασθενείς	43
6.6.1 Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2.....	44
6.6.2 Οι νευρολογικές διαταραχές.....	44
6.6.3 Η Κατάθλιψη.....	45
Κεφάλαιο 7 Η Γενετική Απορρύθμιση	46
7.1 Η Γήρανση	46
7.1.1 Βασικά στοιχεία.....	46
7.1.2 Η αντιοξειδωτική σηματοδότηση.....	47
7.1.3 Η μιτοχονδριακή λειτουργία	48
7.1.4 Τα γερασμένα κύτταρα	48
7.1.5 Η ανοσογήρανση	49
7.1.6 Η σαρκοπενία	50
7.1.7 Τα τελομερή	52
7.1.8 Οι επιγενετικοί μηχανισμοί.....	55
7.2 Ο Καρκίνος	56
7.2.1 Εισαγωγικές πληροφορίες	56
7.2.2 Οι εγγενείς επιδράσεις της άσκησης	57
7.2.3 Οι επιγενετικές επιδράσεις της άσκησης.....	60
7.2.4 Η τροποποίηση των συμπτωμάτων	61
Συμπεράσματα	64

Πηγές Εικόνων

1-"Target 20 (Suture) by Jessica Halonen (Serie Project XIX Latino Art Studio Screen Print)" by serieproject is licensed under CC BY-ND 2.0-----	iii
2-Longevity (Gremeaux, et al., 2012)-----	3
3-Mismatch (Bateson, Gluckman, & Hanson, 2014)-----	4
4-Quality of life (Berger & Tobar, 2011)-----	6
5-Signaling pathways (Calabrese, 2013)-----	12
6-"Epigenetic modifications" by AJC1 is licensed under CC BY-SA 2.0-----	15
7-miRNAs (Xu, et al., 2015)-----	17
8-PAR (Bateson, Gluckman, & Hanson, 2014)-----	19
9-Metabolic flexibility (Goodpaster & Sparks, 2017)-----	21
10-Eating/Fasting (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018)-----	24
11-Restriction/Excess (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018)-----	26
12-AMPK activation (Richter & Ruderman, 2009)-----	27
13-Mitochondrial pathways (Melser, Lavie, & Bénard, 2015)-----	29
14-Myokines (Schnyder & Handschin, 2015)-----	30
15-Metabolic Dysregulation (Richter & Ruderman, 2009)-----	32
16-Exercise action (Richter & Ruderman, 2009)-----	34
17-Redox Balance (Kawamura & Muraoka, 2018)-----	36
18-Oxidants (Allen, Lamb, & Westerblad, 2008)-----	38
19- "File:Schematic representation of macrophage plasticity and its involvement in tissue injury.png" by Cynthia Ju, Ph.D., and Pranoti Mandrekar, Ph.D. is licensed under CC BY-SA 4.0-----	42
20-Satellite cells (Hawke & Garry, 2001)-----	43
21-IL-6 (Gleeson, 2000)-----	46
22-Anti-inflammatory phenotype (Metsios, Moe , & Kitas, 2020)-----	48
23-Hemostasis (Lippi & Maffulli, 2009)-----	51
24-Apoptosis (Phaneuf & Leewenburgh, 2000)-----	2
25-Glucose uptake (Jørgensen, Richter, & Wojtaszewski, 2006)-----	7
26-Glycogen synthesis (Jørgensen, Richter, & Wojtaszewski, 2006)-----	8
27-Fatty acid oxidation (Jørgensen, Richter, & Wojtaszewski, 2006)-----	9
28-Mitochondrial dysfunction (Bishop, et al., 2019)-----	11
29-Mitochondrial dynamics (Scarpulla, Vega, & Kelly, 2012)-----	14
30-p53 (Bartlett, Close, Drust, & Morton, 2014)-----	16
31-Metabolic Syndrome (San-Millán & Brooks , 2018)-----	21
32-Normal subjects (San-Millán & Brooks , 2018)-----	22
33-Athletes (San-Millán & Brooks , 2018)-----	23
34-"File:Response to stress.jpg" by Campos-Rodríguez R, Godínez-Victoria M, Abarca-Rojano E, Pacheco-Yépez J, Reyna-Garfias H, Barbosa-Cabrera RE, Drago-Serrano ME is licensed under CC BY 3.0-----	30
35-"File:Growth Hormone.gif" by Madhero88 is licensed under CC BY 3.0-----	32
36-Exercise effects (Yau, et al., 2016)-----	35
37-Brain development (Ntanasis-Stathopoulos, Tzanninis, Philippou, & Koutsilieris, 2013)-----	42
38-Disease prevention (Cotman, Berchtold, & Christie, 2007)-----	43
39-Muscle Aging (Distefano & Goodpaster, 2018)-----	50
40-Sarcopenic obesity (Trouwborst, et al., 2018)-----	52
41-Telomeres (Shammas, 2011)-----	52
42-Telomere protection (Arsenis, You, Ogawa, Tinsley, & Zuo, 2017)-----	54
43-Cancer prevention (Wang & Zhou, 2021)-----	56
44-Tumor suppression (Hojman, Gehl, Christensen, & Pedersen, 2018)-----	58

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
8-OHdG	8-hydroxydeoxyguanosine	8-υδροξυ-δεοξυγουανοσίνη
ACTH	adrenocorticotropic hormone	αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη
ASC	apoptosis-associated speck-like protein containing caspase activation and recruitment domains	πρωτεΐνη ομοιάζουσα με κηλίδα, η οποία σχετίζεται με την απόπτωση και περιέχει τομείς ενεργοποίησης και στρατολόγησης κασπασών
ATGL	adipose triglyceride lipase	λιπάσες των τριγλυκεριδίων
ADP	adenosine diphosphate	διφωσφορική αδενοσίνη
AEA	anandamide	ανανταμίδη
ALP	alkaline phosphatase	αλκαλική φωσφατάση
ALT	alanine transaminase	τρανσαμινάση της αλανίνης
AMP	adenosine 5'-monophosphate	5'-μονοφωσφορική αδενοσίνη
AMPK	AMP-activated protein kinase	πρωτεϊνική κινάση, ενεργοποιούμενη από το AMP
aPTT	activated partial thromboplastin time	χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης
AST	aspartate transaminase	ασπαρτική τρανσαμινάση
ATP	adenosine triphosphate	τριφωσφορική αδενοσίνη
BMD	bone mineral density	μεταλλική πυκνότητα των οστών
BMI	body mass index	δείκτης μάζας σώματος
BDNF	brain derived neurotrophic factor	εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας
Ca²⁺	calcium	ασβέστιο
CK	creatine kinase	κινάση της κρεατίνης

CAMK	Ca ²⁺ /calmodulin-dependent protein kinase	εξαρτώμενη από το ασβέστιο και την καλμοδουλίνη πρωτεϊνική κινάση
CAMKII	Ca ²⁺ /calmodulin-dependent protein kinase II	εξαρτώμενη από το ασβέστιο και την καλμοδουλίνη πρωτεϊνική κινάση II
Chol	cholesterol	χοληστερόλη
CHOox	carbohydrate oxidation	οξείδωση των υδατανθράκων
CPT	carnitine palmitoyltransferase	καρνιτίνη παλμιτολτρανσφεράση
CpG	cytosine-guanine phosphodiesteric bond	φωσφοδιεστερικός δεσμός κυτοσίνης-γουανίνης
CRH	corticotropin releasing hormone	εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης
CRP	C-reactive protein	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
CS	citrate synthase activity	δραστικότητα της συνθάσης του κιτρικού
CSI	cardio stress index	καρδιακός δείκτης καταπόνησης
c-miRNAs	circulating-micro-ribonucleic acids	κυκλοφορούντα-μικρο-ριβονουκλεϊκά οξέα
DHEA-S	dehydroepiandrosterone sulfate	θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη
D-dimers	fibrin degradation products	προϊόντα αποσύνθεσης του ινώδους
DNA	deoxyribonucleic acid	δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ
E2	estradiol	οιστραδιόλη
eCB	endocannabinoids	ενδοκανναβινοειδή
ELT	euglobulin lysis time	χρόνος λύσης ευγλοβουλίνης
F1+2	prothrombin fragment 1+2	θραύσμα προθρομβίνης 1+2
FasR/FasL	FasReceptor/FasLigand	Fas υποδοχέας/σύμπλοκο
FBG	fasting blood glucose	γλυκόζη αίματος νηστείας
FO	fatty acid oxidation	οξείδωση των λιπαρών οξέων
FPA	fibrinopeptide A	ινωδοπεπτίδιο A

FSH	follicle stimulation hormone	Θυλακιοτρόπος ορμόνη
FVIII	clotting factor VIII	παράγοντας πήξης VIII
GC	glucocorticoids	γλυκοκορτικοειδή
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-γλουταμινική τρανσφεράση
GH	growth hormone	αυξητική ορμόνη
GLUT4	glucose transporter type 4	μεταφορέας γλυκόζης τύπου 4
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase	γλουταμική οξαλοξική τρανσαμινάση
GPT	glutamic pyruvic transaminase	γλουταμική πυροσταφυλική τρανσαμινάση
GPx	glutathione peroxidase	υπεροξειδάση της γλουταθειόνης
GSH	glutathione	γλουταθειόνη
GSSG	glutathione disulfide	διθειούχος γλουταθειόνη
GUR	glucose uptake rate	ρυθμός πρόσληψης γλυκόζης
HDL	high density lipoprotein	υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
HPA	hypothalamic-pituitary-adrenal axis	άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων
HSC	hematopoietic stem cells	αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα
HSL	hormone-sensitive lipase	ορμονοευαίσθητη λιπάση
HSP25	heat shock protein 25	πρωτεΐνη θερμικού σοκ 25
HSP70	heat shock protein 70	πρωτεΐνη θερμικού σοκ 70
HSP72	heat shock protein 72	πρωτεΐνη θερμικού σοκ 72
IgA	immunoglobulin A	ανοσοσφαιρίνη A
IGF-1	insulin growth factor 1	ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 1
IGF2	insulin growth factor 2	ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 2
IL-10	interleukin-10	ιντερλευκίνη-10
IL-15	interleukin-15	ιντερλευκίνη-15
IL-1b	interleukin-1b	ιντερλευκίνη-1b

IL-1RA	interleukin-1 receptor antagonist	ανταγωνιστής του υποδοχέα ιντερ- λευκίνης-1
IL-6	interleukin-6	ιντερλευκίνη-6
IL-7	interleukin 7	ιντερλευκίνη 7
IMCL	intramyocellular lipids	ενδομυϊκά λιπίδια
IMP	inosine monophosphate	μονοσφωφορική ινοσίνη
iNOS	inducible nitric oxide synthase	επαγόμενη συνθάση του μονοξει- δίου του αζώτου
IS	insulin sensitivity	ευαισθησία στην ινσουλίνη
LD	lipid droplets	λιποσταγονίδια
LH	luteinizing hormone	ωχρινοτρόπος ορμόνη
LPL	lipoprotein lipase	λιποπρωτεϊνική λιπάση
LDH	lactate dehydrogenase	γαλακτική αφυδρογονάση
LDL	low density lipoprotein	λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
MDA	malondialdehyde	μαλονδιαλδεΐδη
Mef2	myocyte enhancer factor-2	Παράγοντας ενίσχυσης μυοκυττά- ρων 2
MFO	maximum fatty acid oxidation	μέγιστη οξείδωση λιπαρών οξέων
miRNA	micro-ribonucleic acid	μικρο-ριβονουκλεϊκά οξέα
mitoPS	mitochondrial protein synthesis	μιτοχονδριακή πρωτεϊνοσύνθεση
mRNA	messenger ribonucleic acid	αγγελιαφόρο ριβονουκλεϊκό οξύ
mtDNA	mitochondrial deoxyribonucleic acid	μιτοχονδριακό δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ
mTOR	mechanistic target of rapamycin	μηχανιστικός στόχος της ραπαμυκί- νης
MyoD	myoblast determination protein 1	πρωτεΐνη διαφοροποίησης των μυοβλαστών 1
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase	φωσφορική νικοτιναμιδο-αδενινο- δινουκλεοτιδική οξειδάση
NEFA	non esterified fatty acids	μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα

NF-kB	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells	πυρηνικός παράγοντας-ελαφράς-αλύσου-ενισχυτής ενεργοποιημένων B κυττάρων
NK cells	natural killer cells	φυσικά φονικά κύτταρα
NO	nitrous oxide	μονοξείδιο του αζώτου
NRF1	nuclear respiratory factor 1	πυρηνικός αναπνευστικός παράγων 1
NRF2	nuclear respiratory factor 2	πυρηνικός αναπνευστικός παράγων 2
p38 MAPK	p38 mitogen-activated protein kinase	p38 πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιούμενη από μιτογόνα σήματα
P53	tumor suppressor p53	καταστολέας όγκων p53
PAI-1	plasminogen activator inhibitor-1	αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1
PAR	predictive adaptive response	προγνωστική προσαρμοστική απόκριση
PAX7	paired box factor	παράγοντας χωρικής σύζευξης
PC	protein carbonyls	πρωτεϊνικά καρβονύλια
PCr	creatine phosphate	φωσφοκρεατίνη
PK4	pyruvate dehydrogenase lipoamide kinase isozyme 4	ισοένζυμο 4 της πυροσταφυλικής κινάσης της δεϋδρογενάσης του λιποαμιδίου
PGC-1α	peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha	συνενεργοποιητής-1α του γ-υποδοχέα που ενεργοποιείται από παράγοντες που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων
Pi	phosphate	φωσφορικό
PIN1	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase never in mitosis gene-interacting 1	αλληλοεπιδρούσα με το γονίδιο ποτέ σε μίτωση πεπτιδο-προλυλ-σις-τρανς ισομεράση 1
PKB	protein kinase B	πρωτεϊνική κινάση B

PLA	platelet-leukocyte aggregates	συσσωματώματα αιμοπεταλίων- λευκοκυττάρων
PLIN	perilipin proteins	πρωτεΐνες περιλιπίνες
PPAR-δ	peroxisome proliferator-activated receptor delta	δέλτα-υποδοχέας που ενεργοποιεί- ται από παράγοντες που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υπεροξει- σωμάτων
PRL	prolactin	προλακτίνη
PT	prothrombin time	χρόνος προθρομβίνης
RMD	rheumatic and muskuloskeletal diseases	ρευματικές και μυοσκελετικές α- σθένειες
RONS	reactive oxygen/nitrogen species	δραστικές μορφές οξυγόνου/αζώ- του
ROS	reactive oxygen species	δραστικές μορφές οξυγόνου
SC	satellite cells	δορυφορικά κύτταρα
SIRT1	sirtuin 1	σιρτουΐνη 1
SOD	superoxide dismutase	δισμουτάση του υπεροξειδίου
TAT	thrombin-antithrombin complex	σύμπλεγμα θρομβίνης-αντιθρομβί- νης
TBARS	thiobarbituric acid reactive substances	αντιδρώσες ουσίες με το θειοβαρ- βιτουρικό οξύ
Testo	testosterone	τεστοστερόνη
TFAM	transcription factor A, mitochon- drial	μιτοχονδριακός μεταγραφικός πα- ράγοντας A
TFEB	transcription factor EB	μεταγραφικός παράγοντας EB
TG	triglycerides	τριγλυκερίδια
TGen	thrombin generation	παραγωγή θρομβίνης
TNF-α	tumor necrosis factor-alpha	παράγοντας νέκρωσης όγκων-άλφα
TSH	thyroid stimulating hormone	θυρεοτρόπος ορμόνη
t-PA	tissue plasminogen activator	ιστικός ενεργοποιητής του πλασμι- νογόνου

UCP	uncoupling proteins	πρωτεΐνες απόζευξης
VEGF	vascular endothelial growth factor	αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας
VO₂max	maximal oxygen consumption	μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου
vWF	von Willebrand factor	παράγοντας von Willebrand
WBC	white blood cells	λευκά αιμοσφαίρια
[LA⁻]	lactic acid concentration	συγκέντρωση του γαλακτικού οξέως

Πρόλογος

Η ανάγκη μας ως ανθρώπινο είδος να κυριαρχήσουμε τον πλανήτη και το άγνωστο είναι αδιαμφισβήτητη. Έχοντας δημιουργήσει τις βέλτιστες συνθήκες για ανάπτυξη και αναπαραγωγή, θεωρητικά τίποτα δεν θα έπρεπε να στέκεται εμπόδιο στο μέλλον μας εφόσον όλα είναι προδιαγεγραμμένα να οδηγούν στην πρόοδο. Παρ' όλα αυτά, βρισκόμαστε σε ένα αδιέξοδο φυσικής επιλογής.

Ενώ όλες οι συνθήκες είναι βέλτιστες, το ανθρώπινο είδος πάσχει. Η νόσος ονομάζεται αδράνεια (Pedersen, 2019) και οφείλεται στο ότι από εξελικτική άποψη είναι η πρώτη φορά που η φυσική επιλογή δεν είναι σε θέση να μας προστατέψει. Οι συνθήκες διαβίωσης που έχουμε δημιουργήσει είναι τόσο ιδανικές, που η προσφορά πλέον δεν προκύπτει από τη ζήτηση (Lieberman, 2015). Δηλαδή, το περιβάλλον μας τη σημερινή εποχή είναι πιο φτωχό από υγιή στρεσογόνα ερεθίσματα, τα οποία ανέκαθεν έθεταν τον πήχη για έναν φυσιολογικό μεταβολισμό και προσαρμοστικότητα. Ένα από αυτά τα κύρια ερεθίσματα που προκαλούν ευεργετικό στρες στον οργανισμό μας είναι η σωματική δραστηριότητα και πιο συγκεκριμένα η άσκηση (Caspersen, Powell, & Christenson, 1985). Αποδεδειγμένα βελτιώνει την σωματική, κοινωνική και ψυχολογική ευημερία των ανθρώπων και παράλληλα αναδεικνύεται ως σημαντικό μέσο πρόληψης νοσημάτων, καθώς και ως πρόδρομος της μακροζωίας (Wilson, Mavros, Tajouri, & Fiatarone Singh, 2019).

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση λοιπόν, πρόκειται να εστιάσει αρχικά στις βασικές θεωρίες που επικρατούν και τοποθετούν την άσκηση στην κορυφή της μεταβολικής υγείας. Θα αναλυθούν βασικές έννοιες όπως αυτή της ορμητικής (hormesis), φαινόμενο κατά το οποίο η έκθεση σε χαμηλές δόσεις κατά τα άλλα επιβλαβών συνθηκών βελτιώνει, μέσω προσαρμοστικών απαντήσεων, τη λειτουργική ικανότητα των κυττάρων και κατά συνέπεια ολόκληρου του οργανισμού (Vaiserman, 2011). Επίσης, θα μας απασχολήσει η επιγενετική ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης, όντας ο βασικός μοριακός μηχανισμός που συνδέει τους περιβαλλοντικούς παράγοντες με το γονιδίωμα (Vaiserman, 2011). Επιπροσθέτως, θα αναλύσουμε την έννοια της μεταβολικής ευελιξίας, η οποία περιγράφεται ως η ικανότητα της αποτελεσματικής προσαρμογής του μεταβολισμού στη διακίνηση, αποθήκευση και αξιοποίηση του υποστρώματος ανάλογα με τη διαθεσιμότητα και τη ζήτηση (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018).

Σε γενικά πλαίσια, θα εστιάσουμε στους κύριους τύπους βιοδεικτών (Finsterer & Drog, 2016), οι οποίοι αποδεικνύουν, μέσω των μεταβολών τους, τα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης. Εφόσον ο ανθρώπινος οργανισμός απαιτεί τον συνδυασμό πολλών παραγόντων για την επίτευξη ενός αποτελέσματος, θα ακολουθήσουμε μια συστηματική προσέγγιση. Με απώτερο σκοπό να γίνει πλήρως κατανοητή πρώτα η δράση κάθε παράγοντα και του βιοδείκτη του και εν συνεχεία ο τρόπος με τον οποίο ο άρτιος συνδυασμός των παραγόντων αυτών οδηγεί στην εύρυθμη λειτουργία πολύπλοκων διεργασιών, όπως είναι ο μεταβολισμός των λιπιδίων και της γλυκόζης (Mansueto, et al., 2017), τα μονοπάτια εξοικονόμησης ενέργειας (Richter & Ruderman, 2009) και της μιτοχονδριακής βιογένεσης (Bartlett, Close, Drust, & Morton, 2014), το αντιοξειδωτικό προφίλ (Radak, et al., 2002), η απόπτωση (Krüger & Mooren, 2014), η αυτοφαγία (Brandt, Gunnarsson, Bangsbo, & Pilegaard, 2018), η πλαστικότητα του εγκεφάλου (Bathina & Das, 2015), το σινιάλο Redox (Li Ji, Kang, & Zhang, 2016) κ.α.

Με βάση τη γνώση που θα αποκτήσουμε από τα προαναφερθέντα, θα μπορέσουμε να κατανοήσουμε την επίδραση της άσκησης στα κυριότερα νοσήματα της εποχής μας όπως, η χρόνια φλεγμονή, ο καρκίνος, οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι καρδιαγγειακές παθήσεις κ.α. (Pedersen, 2019).

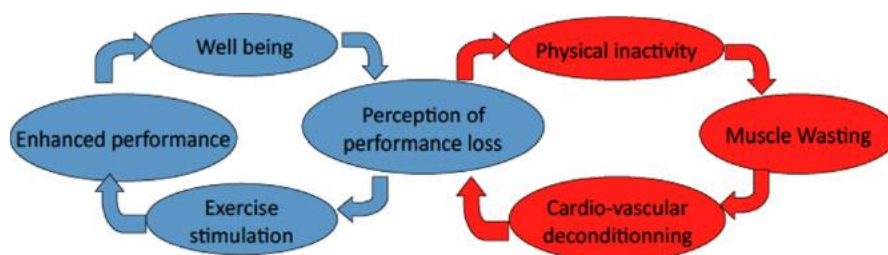
Συμπερασματικά, η παρούσα ανασκόπηση στοχεύει να αναδείξει το ρόλο της άσκησης ως απαραίτητη προϋπόθεση για την πρόληψη ασθενειών και την επίτευξη μακροζωίας (Shammas, 2011).

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Ιστορική Αναδρομή

1.1.1 Το παράδοξο της άσκησης

Η σωματική δραστηριότητα είναι ζωτικής σημασίας όσον αφορά την πρόληψη αλλά και τη θεραπεία της νοσηρότητας και κατά συνέπεια της θνητότητας. Στην εποχή μας η κλίμακα της αδράνειας και της παχυσαρκίας συνεχώς αυξάνεται, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη σοβαρών χρόνιων παθήσεων. Επανειλημμένα, γίνονται προσπάθειες ένταξης της άσκησης ως τρόπο ζωής, αφού αποδεδειγμένα πλέον γνωρίζουμε ότι συμβάλλει στην μακροζωία (Lieberman, 2015).



2-Longevity (Gremeaux, et al., 2012)

Αντιθέτως όμως, πάρα πολλοί άνθρωποι ενδίδουν στα ένστικτά τους και αναζητούν τη χαλάρωση ή ακόμα και την τόνωση της διάθεσής τους με τρόπους που εντείνουν την τάση αδράνειας. Όπως, η κατανάλωση τροφής για λόγους διασκέδασης, η συνεχής ενασχόληση με δραστηριότητες που κινητοποιούν μόνο το μυαλό και όχι το σώμα καθώς και με δραστηριότητες που δεν κινητοποιούν τίποτα από τα δύο. Αυτές οι τάσεις, σε συνδυασμό με την τεχνολογία και το προστατευμένο περιβάλλον που βρισκόμαστε, έχουν οδηγήσει στην εμφάνιση των χρόνιων νοσημάτων που συναντούμε σήμερα. Σύμφωνα με τα παραπάνω, οφείλουμε να αναρωτηθούμε για το παράδοξο της άσκησης. Γιατί δηλαδή οι άνθρωποι τείνουν να αποφεύγουν την άσκηση ενώ έχει αμέτρητα οφέλη; Η απάντηση έρχεται παρακάτω, όπου εξετάζεται το συγκεκριμένο ερώτημα εξελικτικά, με σκοπό να αντιληφθούμε το ρόλο της άσκησης στην καθημερινότητα του ανθρώπου ανά τους αιώνες (Lieberman, 2015).

1.1.2 Η εξελικτική θεωρία

Ο άνθρωπος, όπως και όλοι οι ζώντες οργανισμοί καλούνται διαρκώς να απαντήσουν στο φαινόμενο της φυσικής επιλογής και ως συνέπεια σε αυτό της προσαρμογής. Όπως γνωρίζουμε, η φυσική επιλογή ωθεί όλους τους οργανισμούς προς δύο βασικούς στόχους, την

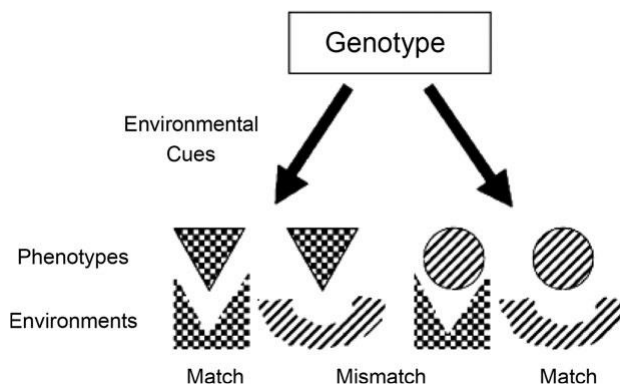
ανάπτυξη και την αναπαραγωγή. Η έννοια της προσαρμογής διαμορφώνεται από τη φυσική επιλογή και ο ρόλος της είναι να βελτιώνει την ικανότητα ενός οργανισμού να αναπτύσσεται και να αναπαράγεται. Η φυσική επιλογή ευνοεί την εξέλιξη των προσαρμογών και επιλέγει έναντι χαρακτηριστικών που είναι ακατάλληλα. Όμως, οι προσαρμογές προωθούν την υγεία μόνο έως το βαθμό που η υγεία προωθεί την αναπαραγωγική επιτυχία. Με άλλα λόγια, η φυσική επιλογή ενδιαφέρεται για την ποιότητα ζωής έως το βαθμό που επιτυγχάνεται η βέλτιστη ανάπτυξη και αναπαραγωγή. Στην εποχή που βρισκόμαστε, αυτό έχει επιτευχθεί σε τέτοιο βαθμό που η έννοια της προσαρμογής δεν είναι πλέον απαραίτητη και μάλιστα επιτρέπει την ανάπτυξη νοσημάτων (Lieberman, 2015).

1.1.3 Η θεωρία της ενεργειακής κατανομής

Από ιστορικής άποψης, το ανθρώπινο είδος διαμορφώθηκε ανά τους αιώνες έτσι, ώστε να εκτελεί εργασίες επικεντρωμένες στην ελαχιστοποίηση της προσπάθειας ως προσαρμοστική απάντηση σε συνθήκες με περιορισμένα τρόφιμα. Επιπλέον αυτού, οι άνθρωποι τείνουν να ξεκουράζονται όποτε τους δίνεται η ευκαιρία, ως μηχανισμό διατήρησης της ενέργειας. Αυτή η συμπεριφορά δικαιολογείται μέσω της φυσικής επιλογής, η οποία εκτρέπει τα ενεργειακά αποθέματα πρώτα στην αναπαραγωγή και τη συντήρηση, ενώ η περίσσεια αυτών οδηγεί σε δραστηριότητες που εμπεριέχουν ήπια κατανάλωση ενέργειας (Lieberman, 2015).

Σε ένα περιβάλλον ενεργειακής έλλειψης αυτός είναι ένας πολύ χρήσιμος και προστατευτικός μηχανισμός. Παρ' όλα αυτά, στην παρούσα φάση, αυτός ο μηχανισμός σε συνδυασμό με το καθημερινό ψυχολογικό στρες και την αφθονία ενέργειας, οδηγεί στον υποβιβασμό της ποιότητας ζωής μας και σε νοσηρότητα (Lieberman, 2015).

1.1.4 Το φαινόμενο της αναντιστοιχίας



3-Mismatch (Bateson, Gluckman, & Hanson, 2014)

Μια από τις σημαντικότερες έννοιες στην εξελικτική ιατρική είναι το φαινόμενο της αναντιστοιχίας. Σύμφωνα με αυτή την έννοια υποστηρίζεται ότι ποτέ μέχρι σήμερα οι άνθρωποι δεν ήταν τόσο σωματικά ανενεργοί. Κατά αυτόν τον τρόπο, προκύπτει μια ασυμφωνία μεταξύ του ανθρώπινου σώματος και

των περιβαλλοντικών συνθηκών που επικρατούν. Η σύγχρονες νόσοι προέρχονται από

αυτή ακριβώς την αναντιστοιχία, η οποία προσδίδει μία προσωρινή αδυναμία του οργανισμού να προσαρμοστεί στο νέο τρόπο ζωής (Lieberman, 2015).

1.1.5 Η άσκηση ως φυσικό φάρμακο

Η άσκηση, αδιαμφισβήτητα είναι ένα από τα ισχυρότερα φυσικά φάρμακα που υπάρχουν. Επειδή όμως η ενέργεια είναι ένας περιορισμένος πόρος και η αναπαραγωγική επιτυχία έχει προτεραιότητα, συμπεραίνουμε ότι η φυσική επιλογή σπάνια, εάν ποτέ, ενήργησε για να αντιμετωπίσει τις επιπτώσεις της σωματικής αδράνειας. Η φυσική επιλογή πάντα θα υποστηρίζει μηχανισμούς που ανταλλάσσουν ενέργεια με τρόπους που ευνοούν την αναπαραγωγή. Ως αποτέλεσμα, το ανθρώπινο σώμα είναι διαμορφωμένο κατάλληλα ώστε να ανταποκρίνεται στη σωματική δραστηριότητα με τον οικονομικότερο ενεργειακά τρόπο (Lieberman, 2015).

Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα της σχέσης προσφοράς και ζήτησης είναι ο μυϊκός ιστός του σώματος. Παρατηρείται υπερτροφία των μυών με τη ζήτηση και ατροφία σε συνθήκες αχρησίας. Παρόμοια συμπεριφορά παρατηρείται και στα υπόλοιπα συστήματα του ανθρώπινου σώματος. Στο κυκλοφορικό σύστημα για παράδειγμα, μετά από έντονη δραστηριότητα, παρατηρείται επέκταση της περιφερικής κυκλοφορίας, κοιλιακή διάγκωση για την αύξηση της καρδιακής παραγωγής και αύξηση της ελαστικότητας των αρτηριών. Άτομα που αποφεύγουν τη σωματική δραστηριότητα, αναπτύσσουν χαμηλή καρδιαγγειακή ικανότητα εμφανίζοντας προδιάθεση σε καρδιαγγειακές ασθένειες. Επίσης, οι μηχανικές καταπονήσεις στο σκελετό, μέσω της άσκησης, είναι απαραίτητές για τη τόνωση της εναπόθεσης των μετάλλων και της επισκευής των οστών. Η φυσική δραστηριότητα έχει επίδραση και στο νευρικό σύστημα, αυξάνοντας την νευρωνική λειτουργία, εξηγώντας έτσι γιατί συσχετίζεται η σωματική αδράνεια με μειωμένη ψυχική υγεία και ορισμένες μορφές άνοιας (Lieberman, 2015).

Σύμφωνα με τα παραπάνω, είμαστε σε θέση να καταλάβουμε ότι οι εγγενείς μηχανισμοί που προκαλούν παθήσεις στη σημερινή εποχή, λόγω της αδράνειας, εξελίχθηκαν ώστε να λειτουργούν με αυτόν τον τρόπο. Ενεργούν δηλαδή, ως προσαρμογές για την πρόληψη της υπερβολικής ζήτησης σε ήδη ενεργά άτομα αλλά ενεργειακά περιορισμένα. (Lieberman, 2015). Αυτό που μένει λοιπόν να κάνουμε, για να βγούμε από τον φαύλο κύκλο των παθήσεων εξ αδρανείας, είναι να βάλουμε στο πρόγραμμά μας δραστηριότητες

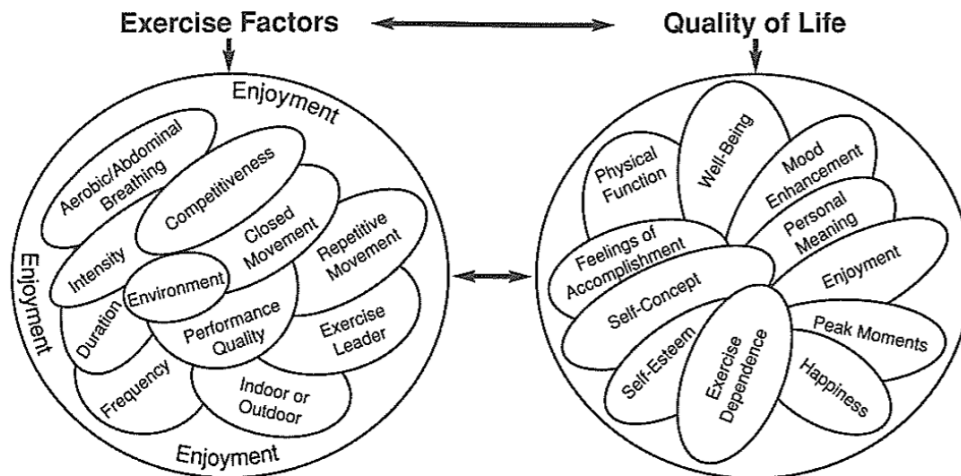
που θα μας ωθήσουν σε ένα πρόσφορο ενεργειακό ισοζύγιο και να κάνουμε την άσκηση αναπόσπαστο κομμάτι της καθημερινότητάς μας.

1.2 Ο Ορισμός της Σωματικής Δραστηριότητας

“Η σωματική δραστηριότητα ορίζεται ως κάθε σωματική κίνηση που παράγεται από τους σκελετικούς μυς και οδηγεί σε ενεργειακή δαπάνη. Η άσκηση είναι ένα υποσύνολο σωματικής δραστηριότητας που σχεδιάζεται, διαρθρώνεται και επαναλαμβάνεται και έχει ως τελικό ή ενδιάμεσο στόχο τη βελτίωση ή τη διατήρηση της φυσικής κατάστασης. Η φυσική κατάσταση είναι ένα σύνολο χαρακτηριστικών που σχετίζονται είτε με την υγεία είτε με τις δεξιότητες. Ο βαθμός στον οποίο οι άνθρωποι έχουν αυτά τα χαρακτηριστικά μπορεί να μετρηθεί με συγκεκριμένες δοκιμές” (Caspersen, Powell, & Christenson, 1985).

1.3 Η Βέλτιστη Δόση της Άσκησης

Η σωματική αδράνεια συμβάλλει σε πολλές χρόνιες παθήσεις όπως ο διαβήτης τύπου 2, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, ο καρκίνος και η άνοια. Η δια βίου τακτική άσκηση συμβάλλει τόσο στην προστασία από τις παραπάνω ασθένειες, όσο και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Πλέον, χρησιμοποιείται και ως θεραπεία πρώτης γραμμής για αρκετές χρόνιες ασθένειες (Pedersen, 2019).



4-Quality of life (Berger & Tobar, 2011)

Ένα υψηλό ποσοστό μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου (maximal oxygen consumption ή $VO_2\max$) και η διατήρηση της μυϊκής μάζας στη μέση ηλικία, είναι ισχυροί δείκτες μακροζωίας και θετικοί προγνωστικοί παράγοντες στη γήρανση και τον καρκίνο. Η

άσκηση αντοχής, βελτιώνει την καρδιοαναπνευστική λειτουργία, ενώ η άσκηση ενδυνάμωσης, επιβραδύνει την απώλεια της μυϊκής μάζας που σχετίζεται με τη γήρανση και τις ασθένειες (Pedersen, 2019).

Η συνιστώμενη ελάχιστη ποσότητα άσκησης, μέτριας έντασης, για την επίτευξη του ελάχιστου οφέλους μακροζωίας είναι τα 150 λεπτά την εβδομάδα. Ωστόσο μεγαλύτερη διάρκεια και ένταση φαίνεται ότι αυξάνουν την ευεργετική επίδραση στην καρδιαγγειακή λειτουργία και το μεταβολισμό. Το μέγιστο όφελος στη μακροζωία μπορεί να επιτευχθεί εκτελώντας τρεις έως πέντε φορές τη συνιστώμενη ελάχιστη ποσότητα άσκησης. Αν και δεν θεωρείται επικίνδυνο να εκτελούνται υψηλότερες ποσότητες άσκησης, ενδεχομένως να διαμορφωθεί μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση δόσης-ευεργετικού αποτελέσματος (Pedersen, 2019).

1.4 Οι Βιοδείκτες της Άσκησης

1.4.1 Τι ορίζεται ως βιοδείκτης

Βιοδείκτης ονομάζεται ένα μετρήσιμο μόριο, το οποίο χρησιμεύει για την παρακολούθηση της μεταβολής μίας κατάστασης, με την πάροδο του χρόνου. Συνήθως, οι βιοδείκτες, χρησιμοποιούνται στο τομέα της διάγνωσης, της παρακολούθησης ή και της εκτίμησης κινδύνου. Επειδή δεν υπάρχει ένας ιδανικός βιοδείκτης για κάθε συγκεκριμένη κατάσταση, απαιτείται πολύ καλή γνώση επι των παραγόντων που επηρεάζουν κάθε βιοδείκτη.

Οι βιοδείκτες εξαρτώνται από παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, ο βαθμός γενικής κόπωσης, ο τύπος, η ένταση, η συχνότητα και η διάρκεια της άσκησης. Ακόμη, λαμβάνεται υπόψιν ο τύπος συστολής (ισομετρική, ισοτονική, διαλείπουσα, συνεχής), οι περιβαλλοντικές συνθήκες (θερμοκρασία, υγρασία, ταχύτητα ανέμου), το φαγητό, η ημέρα και η φυσική κατάσταση ενός ατόμου. Επίσης, ένας βιοδείκτης εξαρτάται από την παροχή ενέργειας κατά τη διάρκεια της άσκησης, την ενυδάτωση και τη κατάσταση της υγείας του ατόμου.

Συνεπώς, σε πρώτη φάση, η βέλτιστη επιλογή ενός βιοδείκτη εξαρτάται από όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά. Σε δεύτερη φάση όμως, έχει να κάνει τόσο με τον τρόπο αλληλεπίδρασής του με τους υπόλοιπους βιοδείκτες που πρόκειται να επιλέξουμε όσο και με την φυσιολογία του συστήματος που σκοπεύουμε να μελετήσουμε (Finsterer & Drory, 2016).

1.4.2 Οι απαιτήσεις που πρέπει να πληροί ένας βιοδείκτης

Ένας βιοδείκτης θεωρείται αξιόπιστος όταν πληροί ορισμένες απαιτήσεις. Όπως, ότι η συσχέτιση μεταξύ μέτρησης και της εκπροσωπούμενης διαδικασίας πρέπει να είναι γραμμική. Επίσης, ένας βιοδείκτης, καλό είναι να μην έχει σημαντικές ημερήσιες διακυμάνσεις, να συλλέγεται από εύκολα προσβάσιμους ιστούς και βιολογικά υγρά και να είναι όσο το δυνατόν οικονομικότερος. Ακόμη, δεν πρέπει να εξαρτάται από πολύπλοκο εξοπλισμό, ενώ, πρέπει να έχει επαναληψιμότητα και αξιοπιστία. Τέλος, όσο λιγότερο βασίζεται σε επιπλέον παράγοντες, εκτός φυσικά αυτού που βρίσκεται προς μέτρηση, τόσο καλύτερα αποτελέσματα παρατηρούνται (Finsterer & Drory, 2016).

1.4.3 Η φυσιολογία της μυϊκής κόπωσης

Η εμφάνιση της μυϊκής κόπωσης οφείλεται στην έλλειψη υποστρωμάτων για τη διατήρηση της συστολής. Όπως, υδατάνθρακες, ασβέστιο, νάτριο, κάλιο και τριφωσφορική αδενοσίνη (adenosine triphosphate ή ATP). Επίσης, το συνεχές οξειδωτικό στρες, οι ηλεκτροφυσιολογικές αλλαγές λόγω της μείωσης της αποπόλωσης της μεμβράνης, η υπερθερμία, η μυϊκή βλάβη, οι φλεγμονώδεις διεργασίες, ο μεταβολισμός του ασβεστίου και η μειωμένη παροχή οξυγόνου (υποξία) του συστέλλοντα μυός, εντείνουν ακόμη περισσότερο την αίσθηση της κόπωσης. Τέλος, η μυϊκή κόπωση μπορεί να προέλθει και από την εξάντληση των μυϊκών πρωτεϊνών στο αίμα, την μείωση του όγκου του αίματος και του πλάσματος (αφυδάτωση), από οξέωση, από συσσώρευση αμμωνίας καθώς και πολύ αυξημένης σεροτονίνης (Finsterer & Drory, 2016).

1.4.4 Η κατηγορία των υγρών βιοδεικτών

Το αίμα είναι η συχνότερη πηγή βιοδεικτών μυϊκής κόπωσης, ενώ λιγότερο συχνά χρησιμοποιούνται το σάλιο ή τα ούρα. Οι γνωστότεροι υγροί βιοδείκτες είναι συνήθως προϊόντα προερχόμενα από την εξάντληση του ATP, από το οξειδωτικό στρες, από τη μυϊκή βλάβη και από την ανοσολογική απόκριση.

Οι βιοδείκτες που προέρχονται από το μεταβολισμό του ATP είναι, η συγκέντρωση του γαλακτικού οξέως στον ορό (lactic acid concentration ή $[LA^-]$), οι οξυπουρίνες και η αμμωνία. Όταν η οξειδωτική φωσφορυλίωση δεν μπορεί να παρέχει αρκετό ATP για τις ενεργειακές απαιτήσεις του οργανισμού, η παραγωγή ATP μετατοπίζεται από τις αερόβιες διεργασίες στην αναερόβια γλυκόλυση ή γλυκογονόλυση. Το γαλακτικό οξύ είναι παραπροϊόν της αναερόβιας οδού. Ορισμένα μειονεκτήματα του $[LA^-]$ είναι ότι η σχέση του με τη μυϊκή κόπωση γίνεται μη γραμμική πάνω από το γαλακτικό κατώφλι. Επίσης, το $[LA^-]$

] εξαρτάται από το περιβάλλον, τη θερμοκρασία, την κατάσταση ενυδάτωσης, την διατροφή, το ποσοστό κάθαρσης του γαλακτικού από την κυκλοφορία, τη περιεκτικότητα σε γλυκογόνο και την ποσότητα μυϊκής μάζας που εμπλέκεται σε μια δεδομένη άσκηση.

Οι οξυπουρίνες (υποξανθίνη/ξανθίνη), προέρχονται από την αποικοδόμηση των νουκλεοτιδίων πουρίνης (αδενίνη/γουανίνη), αυξάνονται με την άσκηση και σχετίζονται θετικά με την κατανάλωση ATP. Μάλιστα, η εμφάνισή τους είναι ανάλογη με το βαθμό μεταβολικής κόπωσης του μύος.

Η παραγωγή της αμμωνίας είναι απόρροια της έλλειψης ATP. Συγκεκριμένα, παράγεται ένα ATP και μία 5'-μονοφωσφορική αδενοσίνη (adenosine 5'-monophosphate ή AMP), μέσω δύο μορίων διφωσφορικής αδενοσίνης (adenosine diphosphate ή ADP), με την αποικοδόμηση του AMP παράγεται μονοσφωφορική ινοσίνη (inosine monophosphate ή IMP) και αμμωνία. Η διαδικασία αυτή είναι ένας φυσιολογικός μηχανισμός, ο οποίος συναντάται σε άσκηση μικρής και μακράς διάρκειας.

Το οξειδωτικό στρες έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη υπεροξειδωση των λιπιδίων ή την αυξημένη οξείδωση των πρωτεϊνών. Ο πιο γνωστός βιοδείκτης υπεροξειδωσης των λιπαρών οξέων είναι οι αντιδρώσες ουσίες με το θειοβαρβιτουρικό οξύ (Thiobarbituric acid reactive substances ή TBARS). Οι TBARS αυξάνονται με την ηλικία, τη φυσική κατάσταση, και είναι χαμηλότερες στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες.

Από τους γνωστότερους βιοδείκτες αντιοξειδωτικής ικανότητας είναι η γλουταθειόνη (glutathione ή GSH) και η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα (total antioxidant capacity ή TAC). Η GSH είναι ένα από τα σημαντικότερα φυσιολογικά αντιοξειδωτικά, τα επίπεδά της μειώνονται με την ηλικία και είναι υψηλότερα στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες. Η GSH μειώνεται κατά τη διάρκεια έντονης σωματικής δραστηριότητας σε υγιή άτομα και σχετίζεται με την μείωση της μέγιστης απόδοσης. Η TAC περιλαμβάνει το σύνολο των ειδικών και μη ειδικών αντιοξειδωτικών μορίων μέσα στο κύτταρο. Τα ειδικά αντιοξειδωτικά ένζυμα είναι η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (glutathione peroxidase ή GPx), η καταλάση και η δισμουτάση του υπεροξειδίου (superoxide dismutase ή SOD). Ενώ, τα μη ειδικά αντιοξειδωτικά είναι η GSH, το ασκορβικό οξύ, η λευκωματίνη, το ουρικό οξύ, οι τοκοφερόλες, τα καροτενοειδή, το συνένζυμο-Q10, η χολερυθρίνη, τα αμινοξέα (κυστεΐνη, μεθειονίνη, τυροσίνη) και τα μεταλλικά άλατα. Η TAC εξαρτάται από την ηλικία

και το φύλο, ενώ, είναι υψηλότερη το πρωί σε σύγκριση με το απόγευμα. Επιπλέον, η TAC μειώνεται κατά τη διάρκεια της άσκησης και επίσης με την αύξηση της ηλικίας.

Οι συχνότεροι βιοδείκτες του στρες είναι η κορτιζόλη και οι φλεγμονώδεις δείκτες όπως η ιντερλευκίνη-6 (interleukin-6 ή IL-6), η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein ή CRP), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-άλφα (tumor necrosis factor-alpha ή TNF-a) και άλλες ιντερλευκίνες, όπως η ιντερλευκίνη-1b (interleukin-1b ή IL-1b) και η ιντερλευκίνη-10 (interleukin-10 ή IL-10). Πιο συγκεκριμένα, η IL-6 εκκρίνεται από T-λεμφοκύτταρα και μακροφάγα σε απόκριση στη βλάβη ιστών που οδηγεί σε φλεγμονή. Η IL-6 λειτουργεί και ως μυοκίνη, η οποία εκκρίνεται κατά την σύσπαση του μυός. Έτσι, κινητοποιεί διάφορα ενεργειακά υποστρώματα και απαραίτητους μηχανισμούς για την ορθή λειτουργία του μυϊκού συστήματος. Η IL-6 συσχετίζεται με τη διάρκεια, την ένταση, τον αριθμό των ενεργών μυών, και την ικανότητα απόκρισης σε άσκηση αντοχής.

Οι βιοδείκτες της μυϊκής βλάβης περιλαμβάνουν την κινάση της κρεατίνης (creatine kinase ή CK), τη γαλακτική αφυδρογονάση (lactate dehydrogenase ή LDH) και τη μυοσφαιρίνη. Οι συγκεκριμένοι βιοδείκτες βρίσκονται αυξημένοι μετά από άσκηση μέσης ή μακράς διάρκειας, ενώ δεν είναι τόσο χρήσιμοι σε μικρής διάρκειας άσκηση. Επίσης, η καρδιακή καταπόνηση μετράται από τον καρδιακό δείκτη καταπόνησης (cardio stress index ή CSI).

Τέλος, μερικοί ακόμη χρήσιμοι βιοδείκτες είναι η τεστοστερόνη, η ανοσοσφαιρίνη A (immunoglobulin A ή IgA), η δραστηριότητα των φυσικών φονικών κυττάρων (natural killer cells ή NK cells), η φαγοκυτταρική ικανότητα των ουδετερόφιλων, η ταυρίνη κ.α. (Finsterer & Drory, 2016).

1.4.5 Η κατηγορία των πτητικών βιοδεικτών

Το VO₂max είναι μία καθιερωμένη παράμετρος για την αξιολόγηση της απόδοσης των μυών. Η κόπωση του μυός αλλά και η αύξηση της ηλικίας τείνουν να μειώνουν το VO₂max. Επίσης, η μεταβολή της φωσφοκρεατίνης (creatine phosphate ή PCr), σχετίζεται με υψηλή κινητική του VO₂ και καλύτερη απόδοση κατά την άσκηση (Finsterer & Drory, 2016).

1.4.6 Τα γονίδια ως μια μορφή βιοδείκτη

Μερικά από τα σημαντικά γονίδια τα οποία σχετίζονται με την άσκηση και πρόκειται να συναντήσουμε στα επόμενα κεφάλαια είναι, ο συνενεργοποιητής-1α του γ-υποδοχέα που ενεργοποιείται από παράγοντες που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υπεροξειωμά-

των (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha ή PGC-1α), κύριος υπεύθυνος για τη μιτοχονδριακή βιογένεση καθώς και άλλες διεργασίες. Το ισόενζυμο 4 της πυροσταφλικής κινάσης της δεϋδρογενάσης του λιποαμιδίου (pyruvate dehydrogenase liproamide kinase isozyme 4 ή PDK4), το οποίο ευνοεί την είσοδο των λιπιδικών προϊόντων στον κύκλο του κιτρικού οξέος πάνω από τα γλυκολυτικά προϊόντα.

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας, είναι η πρωτεΐνη διαφοροποίησης των μυοβλαστών 1 (myoblast determination protein 1 ή MyoD), η οποία συμβάλλει στην αναγέννηση των μυών μετά από βλάβη. Ο p21 θεωρείται δείκτης διαφοροποίησης των μυϊκών κυττάρων και είναι ένα γονίδιο που σχετίζεται με τον κυτταρικό κύκλο. Η πρωτεΐνη θερμικού σοκ 72 (heat shock protein 72 ή HSP72), κωδικοποιείται από ένα γονίδιο που αφορά το μυϊκό στρες και ενεργοποιείται εντονότερα με τη μείωση του γλυκογόνου του μυός.

Ακόμα, η λιποπρωτεϊνική λιπάση (lipoprotein lipase ή LPL), ανήκει στα μεταβολικά γονίδια και εμπλέκεται στον οξειδωτικό μεταβολισμό και τη μεταφορά των λιπαρών οξέων. Τέλος, ο μεταφορέας γλυκόζης τύπου 4 (glucose transporter type 4 ή GLUT4), σχετίζεται με την μεταφορά της γλυκόζης στον γραμμωτό μυ (Vissing, Andersen, & Schjerling, 2005).

2.1.2 Ο μηχανισμός της ορμητικής απόκρισης

Όπως γνωρίζουμε, η δόση καθορίζει το βαθμό που ένας παράγοντας δρα ως δηλητήριο. Έτσι ακριβώς λειτουργεί το φαινόμενο της ορμητικής, όσον αφορά την προσαρμογή του οργανισμού στην άσκηση. Από την μία πλευρά, φυσιολογικά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας μειώνουν τον κίνδυνο ασθένειας και θνησιμότητας, ενώ από την άλλη, η υπερβολική σωματική δραστηριότητα αυξάνει τέτοιους κινδύνους.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, το στρες που προκαλείται από την άσκηση διαταράσσει την ομοιόσταση του οργανισμού με διάφορους τρόπους. Όπως, η θερμική, η μεταβολική, η υποξική, η οξειδωτική και η μηχανική καταπόνηση. Η καταπόνηση αυτή διεγείρει την απελευθέρωση βιοχημικών αγγελιοφόρων όπως, οι δραστικές μορφές οξυγόνου (reactive oxygen species ή ROS), οι δραστικές μορφές οξυγόνου/αζώτου (reactive oxygen/nitrogen species ή RONS), το ασβέστιο (calcium ή Ca^{2+}), οι αυξητικοί παράγοντες, οι κυτοκίνες και τα εικοσανοειδή. Στη συνέχεια, αυτοί οι αγγελιοφόροι ενεργοποιούν μονοπάτια σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένων διαφόρων πρωτεϊνικών κινασών, φωσφατασών και διακετυλασών, οι οποίες με τη σειρά τους ρυθμίζουν τους μοριακούς μηχανισμούς που ελέγχουν τη γονιδιακή έκφραση, προκαλώντας έτσι τις κατάλληλες προσαρμοστικές αποκρίσεις.

Κατά αυτόν τον τρόπο, προωθούνται σημαντικές προσαρμογές στον σκελετικό μυ, όπως η μιτοχονδριακή βιογένεση, η αναδιαμόρφωση και η υπερτροφία. Αντιστρόφως, παρατεταμένη απελευθέρωση βιοχημικών αγγελιοφόρων είναι σε θέση να ενεργοποιήσει μονοπάτια που εμποδίζουν τη σύνθεση των πρωτεϊνών ή ακόμη και μηχανισμούς άμυνας του οργανισμού. Προκαλώντας έτσι δυσμενείς επιπτώσεις, όπως η μυϊκή ατροφία και η αδυναμία.

Συνεπώς, η χρυσή τομή μεταξύ των οξέων και των χρόνιων στρεσογόνων ερεθισμάτων αξίζει να ορίζεται σε κάθε περίπτωση. Μόνο έτσι επιτυγχάνεται η βέλτιστη δόση άσκησης, που δύναται να αποφέρει ευεργετικά αποτελέσματα στο πλαίσιο της ορμητικής του σκελετικού μυός (Peake, et al., 2015).

2.1.3 Η διασταυρούμενη ορμητική απόκριση

Ένα βασικό χαρακτηριστικό της ορμητικής είναι, ότι η έκθεση σε ένα τύπο στρεσογόνου παράγοντα είναι σε θέση να προστατέψει τα κύτταρα και συνεπώς ολόκληρο τον οργανισμό από άλλους τύπους στρες. Το συγκεκριμένο φαινόμενο καλείται διασταυρούμενη ορμητική και είναι ο λόγος που η άσκηση αποφέρει τόσο άμεσα όσο και έμμεσα ευεργετικά

αποτελέσματα στα συστήματα του οργανισμού. Αυτό συμβαίνει γιατί ενεργοποιούνται κοινά μονοπάτια απόκρισης στο στρες, όπως η έκφραση της πρωτεϊνικής κινάσης ενεργοποιούμενης από το AMP (AMP-activated protein kinase ή AMPK), η p38 πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιούμενη από μιτογόνα σήματα (p38 mitogen-activated protein kinase ή p38 MAPK), ο PGC-1α και οι HSP.

Καταλαβαίνουμε λοιπόν, ότι οποιοδήποτε είδος σωματικού στρες μπορεί να ενεργοποιήσει τους παραπάνω παράγοντες, ενώ η απόκρισή τους φαίνεται να εξασθενεί με εξωγενείς παρεμβάσεις (Peake, et al., 2015).

2.1.4 Οι εξωγενείς παρεμβάσεις

Ως γνωστό, η άσκηση προκαλεί οξειδωτικό στρες και φλεγμονή, τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν σε μυϊκή κόπωση και βλάβη. Με αυτό το σκεπτικό, επικρατεί η αντίληψη ότι είναι καλό να λαμβάνονται αντιμέτρα όπως τα αντιοξειδωτικά συμπληρώματα, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και η κρυοθεραπεία. Ωστόσο, οι παραπάνω στρατηγικές δεν φαίνεται να είναι επωφελείς για έναν υγιή πληθυσμό.

Όπως είδαμε παραπάνω, οι βιοχημικοί αγγελιαφόροι που απελευθερώνονται κατά την άσκηση, λειτουργούν ως μηχανισμός προσαρμογής. Τα αντιοξειδωτικά συμπληρώματα, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και η κρυοθεραπεία μπορεί να βοηθήσουν άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με ελλιπή αντιοξειδωτικά αμυντικά συστήματα ή χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή. Αντιθέτως, σε υγιή άτομα, τέτοιου είδους παρεμβάσεις ενδέχεται να μετριάσουν τα προσαρμοστικά αποτελέσματα της άσκησης όπως η ευαισθησία στην ινσουλίνη και η σύνθεση των μυϊκών πρωτεϊνών (Peake, et al., 2015).

2.2 Η Επιγενετική Ρύθμιση

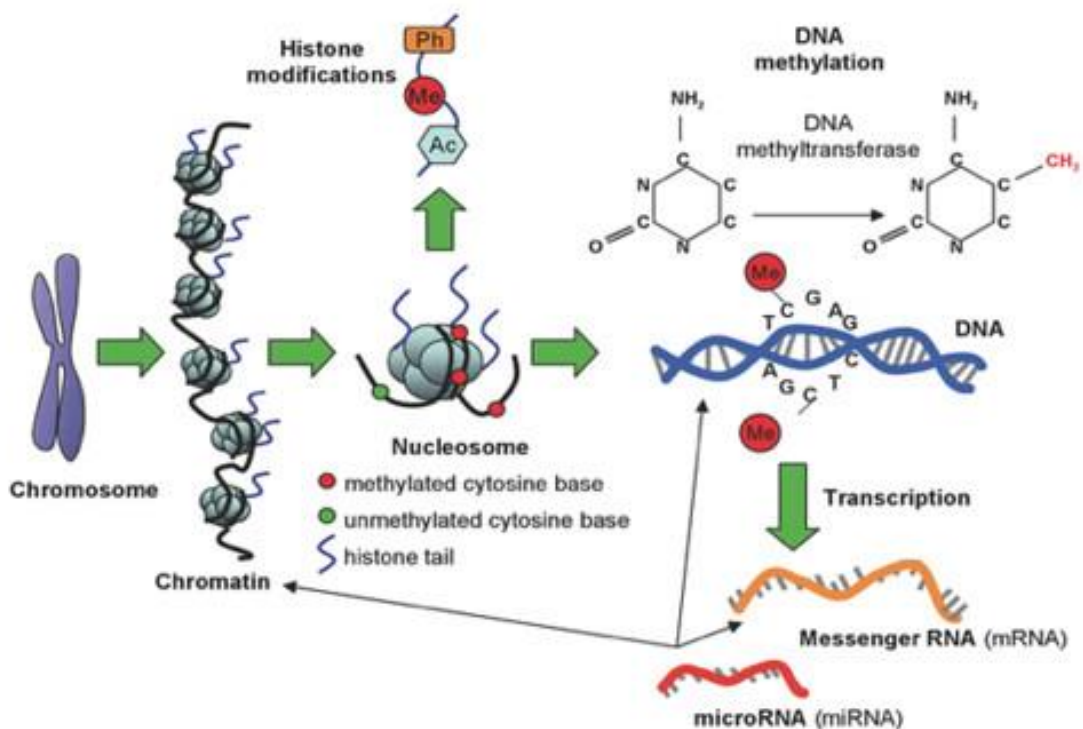
2.2.1 Τι αποκαλείται επιγενετική ρύθμιση

Εδώ και δεκαετίες, θεωρούσαμε ότι η γενετική κληρονομιά ανταποκρινόταν μόνο σε υποκινητές ή καταστολείς γονιδίων. Ο τομέας της επιγενετικής προσελκύει όλο και περισσότερο ενδιαφέρον αφού απέδειξε ότι ορισμένες ρυθμιστικές διαδικασίες ελέγχουν την έκφραση ενός γονιδίου, δίχως να τροποποιούν τη γονιδιακή ακολουθία (Ferioli, Zauli, Maior, Mirandola, & Neri, 2019).

Η επιγενετική ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης είναι ένας βασικός μοριακός μηχανισμός που συνδέει τους περιβαλλοντικούς παράγοντες με το γονιδίωμα. Οι επιγενετικές διαδικασίες προσαρμογής μεταβάλλουν τη γονιδιακή έκφραση με σκοπό τη βέλτιστη

προσαρμογή ενός οργανισμού στις παρούσες περιβαλλοντικές συνθήκες. Οι προσαρμοστικές επιγενετικές αναδιατάξεις ομοιάζουν με το φαινόμενο της ορμητικής προσαρμογής και είναι παρούσες σε όλα τα στάδια της ανάπτυξης ενός οργανισμού. Διάφορες μορφές περιβαλλοντικής καταπόνησης μπορούν να προκαλέσουν συγκεκριμένες και προβλέψιμες επιγενετικές αλλαγές και να οδηγήσουν σε προσαρμοστική ανταπόκριση σε κάποιο ερέθισμα (Vaiserman, 2011).

Η επιγενετική ρύθμιση επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες και κυρίως από το τρόπο ζωής. Δηλαδή το βαθμό δραστηριότητας, την επιλογή τροφίμων, τις έξεις, τον ύπνο και φυσικά την άσκηση. Η άσκηση, έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας από τους ισχυρότερους μη φαρμακολογικού τύπου επιγενετικούς ρυθμιστές. Καταφέρνει να κινητοποιήσει τον οργανισμό σε πολυσυστημικό επίπεδο με διάφορους τρόπους που θα αναλύσουμε παρακάτω (Ferioli, Zauli, Maior, Mirandola, & Neri, 2019).



6- "Epigenetic modifications" by AJC1 is licensed under CC BY-SA 2.0

Οι διαδικασίες μέσω των οποίων επιτυγχάνεται η επιγενετική ρύθμιση συνοψίζονται σε τρεις βασικές κατηγορίες, οι οποίες τροποποιούν το δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (deoxyribonucleic acid ή DNA) χωρίς να επηρεάζουν τη βασική αλληλουχία. Αυτές είναι, η

μεθυλίωση του DNA, οι τροποποίηση των πρωτεϊνών των ιστονών και η έκφραση των μικρο-ριβονουκλεϊκών οξέων (micro-ribonucleic acids ή miRNAs). Οι επιγενετικοί μηχανισμοί έχουν επίδραση στη φλεγμονή, στον καρκίνο, στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις και στη διαδικασία της γήρανσης. Μέσω της άσκησης, ως ορμητικού ερεθίσματος, ενισχύεται η επιγενετική ρύθμιση και μαζί με αυτήν η πρόληψη διάφορων χρόνιων ασθενειών.

Όπως καταλαβαίνουμε λοιπόν, αυτός ο αναπτυσσόμενος τομέας σπουδών δημιουργεί έναν νέο ρόλο για την άσκηση, ως επιλογή στις στρατηγικές πρόληψης και θεραπείας για τις περισσότερες ασθένειες που συναντάμε τη σημερινή εποχή (Ferioli, Zauli, Maior, Mirandola, & Neri, 2019).

2.2.2 Οι βασικοί επιγενετικοί μηχανισμοί

α) Η μεθυλίωση του DNA

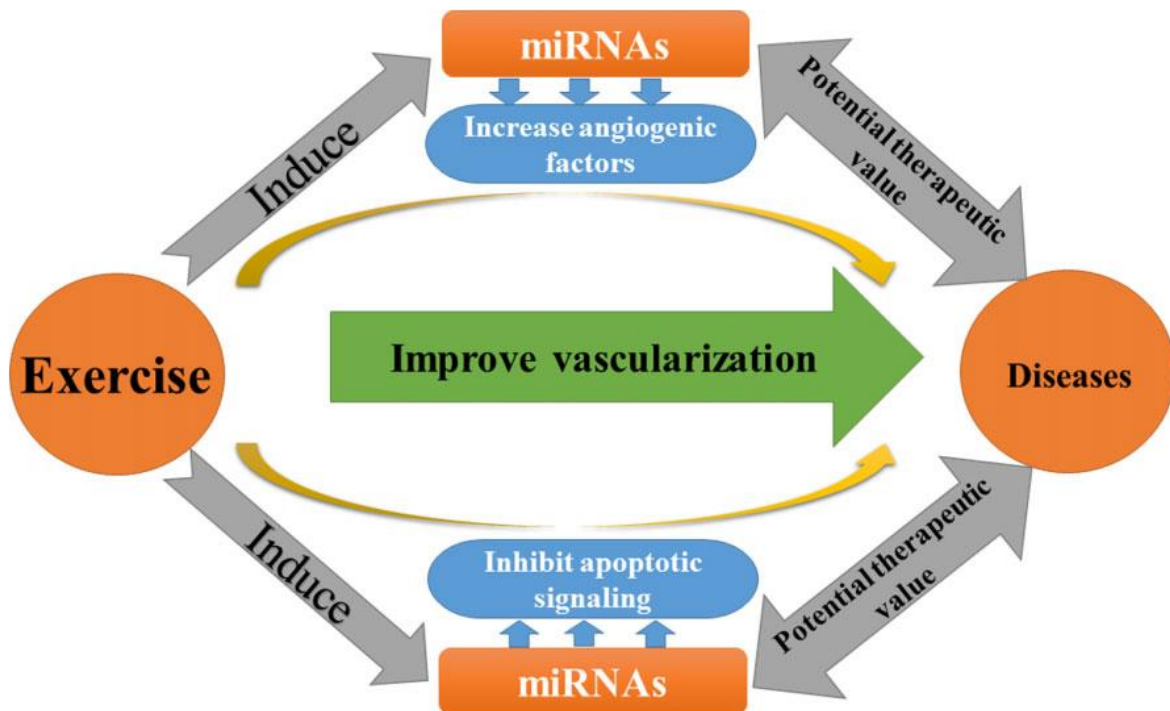
Η μεθυλίωση του DNA, φωσφοδιεστερικού δεσμού κυτοσίνης-γουανίνης (cytosine-guanine phosphodiesteric bond ή CpG), επιτυγχάνεται κατά την προσθήκη μέσα στο γενετικό υλικό, μιας μεθυλικής ομάδας (CH₃) σε βάση κυτοσίνης, ακολουθούμενη από μία βάση γουανίνης. Το ένζυμο μεθυλοτρανσφεράση του DNA καταλύει την παραπάνω διαδικασία και οι περιοχές του γονιδιώματος που είναι πλούσιες σε δινουκλεοτίδια CpG, ονομάζονται νησιά CpG. Όταν τα νησιά αυτά είναι μεθυλιωμένα, οι DNA δεσμευτικές πρωτεΐνες αποτρέπουν τη δέσμευση μεταγραφικών παραγόντων στο γενετικό υλικό ή τροποποιούν τη δομή της χρωματίνης, αναστέλλοντας έτσι τη γονιδιακή έκφραση. Η μεθυλίωση του DNA είναι μια φυσιολογική, σταθερή και αναστρέψιμη διαδικασία (Ferioli, Zauli, Maior, Mirandola, & Neri, 2019).

β) Οι Μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις των ιστονών

Ένας δεύτερος επιγενετικός μηχανισμός που επηρεάζει άμεσα τη γονιδιακή έκφραση είναι οι μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις των πρωτεϊνών των ιστονών. Αυτές περιλαμβάνουν την ακετυλίωση, τη μεθυλίωση, τη φωσφορυλίωση, την ουμπικιτιλίωση και την κιτρουλίωση. Οι τροποποιήσεις αυτές, συμβαίνουν κυρίως στις προσβάσιμες ουρές των ιστονών και εμπλέκουν τη χρωματίνη (βασικό δομικό συστατικό των ιστονών), ως κυρίαρχη τοποθεσία όπου λαμβάνει χώρα ο επαναπρογραμματισμός του γενετικού υλικού (Ferioli, Zauli, Maior, Mirandola, & Neri, 2019).

γ) Τα *micro RNAs*

Ο τρίτος επιγενετικός μηχανισμός είναι τα miRNAs, τα οποία είναι μικρά μόρια RNA που δεν κωδικοποιούνται, αλλά ρυθμίζουν τη μεταμεταγραφική γονιδιακή έκφραση. Αυτό επιτυγχάνεται με την προώθηση της αποικοδόμησης του αγγελιαφόρου ριβονουκλεϊκού οξέως (messenger ribonucleic acid ή mRNA) ή με την καταστολή της μετάφρασης των πρωτεϊνών. Γενικότερα τα miRNAs στοχεύουν το 60% των γονιδίων κωδικοποίησης των πρωτεϊνών.



7-miRNAs (Xu, et al., 2015)

Αν και τα miRNAs είναι ενδοκυττάριοι ρυθμιστές της γονιδιακής έκφρασης, έχουν ανιχνευθεί σε διάφορα σωματικά υγρά. Τα κυκλοφορούντα-μικρο-ριβονουκλεϊκά οξέα (circulating-micro-ribonucleic acids ή c-miRNAs) των σωματικών υγρών, λειτουργούν ως σύστημα ενδοκυττάριας επικοινωνίας και μπορούν να εκκρίνονται ως απάντηση στο στρες, χρησιμεύοντας κατά αυτόν τον τρόπο ως βιοδείκτης άσκησης.

Ακόμη, μπορούν να εκκρίνονται από τραυματισμένα, νεκρωτικά ή αποπτωτικά κύτταρα (Fernández-Sanjurjo, et al., 2020). Επίσης, τα miRNA, εμπλέκονται στη ρύθμιση της έκφρασης πολλών ογκογονιδίων ή ογκοκατασταλτικών γονιδίων και η ανίχνευσή τους χρησιμοποιείται ήδη στην κλινική πρακτική για τον καθορισμό της διάγνωσης, της πρόγνωσης αλλά και της θεραπείας του καρκίνου (Ferioli, Zauli, Maior, Mirandola, & Neri, 2019).

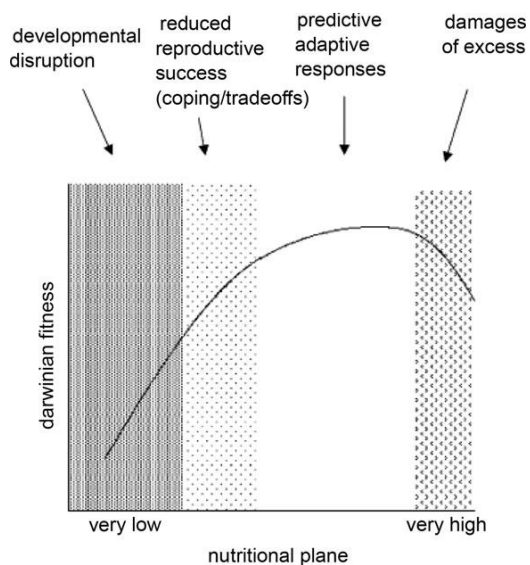
2.2.3 Η αναπτυξιακή πλαστικότητα

Ο όρος αναπτυξιακή πλαστικότητα υποστηρίζει, πως ένας γονότυπος είναι δυνατόν να οδηγήσει σε διαφορετικούς φαινότυπους, αναλόγως τις περιβαλλοντικές συνθήκες που πρόκειται να συναντήσει ένας οργανισμός κατά τη διάρκεια της ανάπτυξής του. Η δυσμενής περιβαλλοντική έκθεση σε κρίσιμες αναπτυξιακές περιόδους επιτυγχάνει έναν επαναπρογραμματισμό, ο οποίος οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία σε ασθένειες και πρόωμη γήρανση.

Ο μηχανισμός της επιγενετικής ρύθμισης είναι πιθανώς ένας σημαντικός μηχανισμός αναπτυξιακής πλαστικότητας, ο οποίος προσδίδει ένα προσαρμοστικό πλεονέκτημα κατά την αλλαγή περιβάλλοντος. Αυτή η μορφή επιγενωμικής αναπροσαρμογής δεν περιορίζεται από συγκεκριμένα γονίδια αλλά έρχεται ως επιγενωμική απάντηση στις μεταβολές του περιβάλλοντος. Η επιγενετική απορρύθμιση διαδραματίζει αιτιώδη ρόλο στη γήρανση και σε ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία, συμπεριλαμβανομένης της αθηροσκλήρωσης, του καρκίνου, των νευροεκφυλιστικών ασθενειών και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Vaiserman, 2011).

2.2.4 Η προγνωστική προσαρμοστική απόκριση

Η έννοια της προγνωστικής προσαρμοστικής απόκρισης (predictive adaptive response ή PAR), είναι μία μορφή αναπτυξιακής πλαστικότητας, κατά την οποία ερεθίσματα από τα πρώιμα στάδια της ζωής επηρεάζουν την ανάπτυξη του φαινοτύπου κατά τα μεταγενέστερα στάδια. Όταν παρουσιάζεται αναντιστοιχία μεταξύ πρόβλεψης και αποτελέσματος, δηλαδή όταν το αναμενόμενο περιβάλλον είναι διαφορετικό από το πραγματικό, υπάρχει σημαντικός κίνδυνος για την δαρβινική φυσική επιλογή και φυσικά για την υγεία (Bateson, Gluckman, & Hanson, 2014).



8-PAR (Bateson, Gluckman, & Hanson, 2014)

Ένα παράδειγμα της PAR είναι εκείνο των φυτών, τα οποία καταφέρνουν να διατηρούν την προσαρμοστική επιγενετική μνήμη των συνθηκών θερμοκρασίας διαβίωσης των προγόνων τους. Επιπλέον, φυτά που εκτίθενται σε ήπια θερμική ή ψυχρή καταπόνηση νωρίς κατά την ανάπτυξή τους, μπορούν αργότερα να ανεχτούν έως και θανατηφόρες για αυτά θερμοκρασίες. Συνεπώς, τέτοιου τύπου προσαρμογές μπορεί να μην είναι άμεσες, αλλά τα οφέλη τους να εκδηλωθούν αργότερα στη ζωή (Vaiserman, 2011).

Ένα άλλο παράδειγμα είναι αυτό των ακρίδων, οι οποίες φυσιολογικά έχουν κιτρινοπράσινο χρώμα. Όμως, μέχρι την ενηλικίωση έχουν τη δυνατότητα να επιλέξουν το κατάλληλο χρώμα που θα τους προσφέρει προστασία από τους θηρευτές τους, τα πουλιά. Συνηθίζουν λοιπόν, να λαμβάνουν το χρώμα του περιβάλλοντος στο οποίο διαβιούν, με σκοπό να πετύχουν την μέγιστη ικανότητα επιβίωσης (Vaiserman, 2011).

Συνεπώς, κατά τη PAR, ένας οργανισμός μπορεί να ανταποκριθεί στις περιβαλλοντικές περιστάσεις δίχως να υποστεί αλλαγή στο γονιδίωμά του. Αυτό συνήθως είναι αποτέλεσμα επιγενετικών μηχανισμών, οι οποίοι δικαιολογούν γιατί τα πρώιμα συμβάντα της ζωής είναι σε θέση να καθορίσουν την εμφάνιση μη μεταδοτικών ασθενειών στη σύγχρονη κοινωνία (Bateson, Gluckman, & Hanson, 2014).

2.2.5 Η επιγενετική ρύθμιση των μεταβολικών διεργασιών

Το μηχανικό φορτίο και γενικότερα το στρες της άσκησης, λειτουργεί ως μηχανισμός προσαρμογής, ο οποίος προκαλεί μεταβολές στην έκφραση των ανθρώπινων γονιδίων. Οι μεταβολές αυτές έχουν μορφή επιγενετικής ρύθμισης, κυρίως υπό τη μορφή υπομεθυλίωσης, η οποία μεταβάλλει διάφορα μεταβολικά μονοπάτια, γονίδια, παράγοντες ή και αγγελοφόρους (Ntanasis-Stathopoulos, Tzanninis, Philippou, & Koutsilieris, 2013).

Η άσκηση συνήθως επηρεάζει μεταβολικά γονίδια όπως ο PGC-1α, ο μιτοχονδριακός μεταγραφικός παράγων A (transcription factor A, mitochondrial ή TFAM), ο δ-υποδο-

χέας που ενεργοποιείται από παράγοντες που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων (peroxisome proliferator-activated receptor delta ή PPAR-δ) και ο PDK4, οδηγώντας τόσο στην αυξημένη έκφρασή των γονιδίων αυτών όσο και στην μεταγραφή μεταγραφικών παραγόντων των μυών (MyoD) (Ntanasis-Stathopoulos, Tzanninis, Philippou, & Koutsilieris, 2013).

Επιπλέον, κατά την άσκηση, αλλάζει η δράση των κυτταροσωμικών αγγελιαφόρων, όπως το Ca^{2+} και το AMP, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση καταρρακτών σηματοδότησης, οι οποίοι οδηγούν σε αλλαγές στη μεταγραφή γονιδίων.

Πιο αναλυτικά, το μονοπάτι ασβεστίου/καλμοδουλίνης που ρυθμίζεται από την εξαρτώμενη από το ασβέστιο και την καλμοδουλίνη πρωτεϊνική κινάση (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase ή CAMK) και την AMPK, μπορεί να αλλάξει την έκφραση ορισμένων μιτοχονδριακών γονιδίων ή και του GLUT4, προωθώντας με αυτόν τον τρόπο ορισμένους κυτταρικούς παράγοντες μεταγραφής στο σκελετικό μυ (Ntanasis-Stathopoulos, Tzanninis, Philippou, & Koutsilieris, 2013).

Ειδικά για τα μιτοχονδριακά γονίδια, η AMPK ενεργοποιεί το PGC-1α, ο οποίος είναι ένας σημαντικός παράγοντας προσαρμογής του μυός στην άσκηση. Η ενεργοποίηση του PGC-1α είναι ανάλογη της έντασης της άσκησης, η οποία οδηγεί στην έκφραση παραγόντων μεταγραφής αλλά και σε μεταγραφικές αλλαγές (Ntanasis-Stathopoulos, Tzanninis, Philippou, & Koutsilieris, 2013).

Επίσης, ένας άλλος σημαντικός τομέας όπου το φαινόμενο της ορμητικής και της επιγενετικής τροποποίησης λειτουργούν συνεργατικά είναι η κινητοποίηση των αντιοξειδωτικών οδών μεταγωγής σήματος, που προκαλείται από την παραγωγή των RONS κατά την άσκηση. Ως αποτέλεσμα, ενεργοποιούνται γονίδια έκφρασης αντιοξειδωτικών ενζύμων και ανοσοδραστικών πρωτεϊνών (κυτταροκίνες, χημειοκίνες, παράγοντες μεταγραφής). Το συνολικό αποτέλεσμα αποδίδεται στην προσαρμοστική απόκριση γονιδίων που φέρουν μακροχρόνια επιγενετική μνήμη (Vaiserman, 2011).

Τέλος, ένας άλλος σημαντικός επιγενετικός μηχανισμός που έχει να κάνει με τη λειτουργία του σκελετικού μυός είναι τα miRNAs. Όπως είδαμε παραπάνω, ο ρόλος των miRNAs είναι η μεταφραστική αποσιώπηση των πρωτεϊνών και η μείωση της μεταγραφής των γονιδίων.

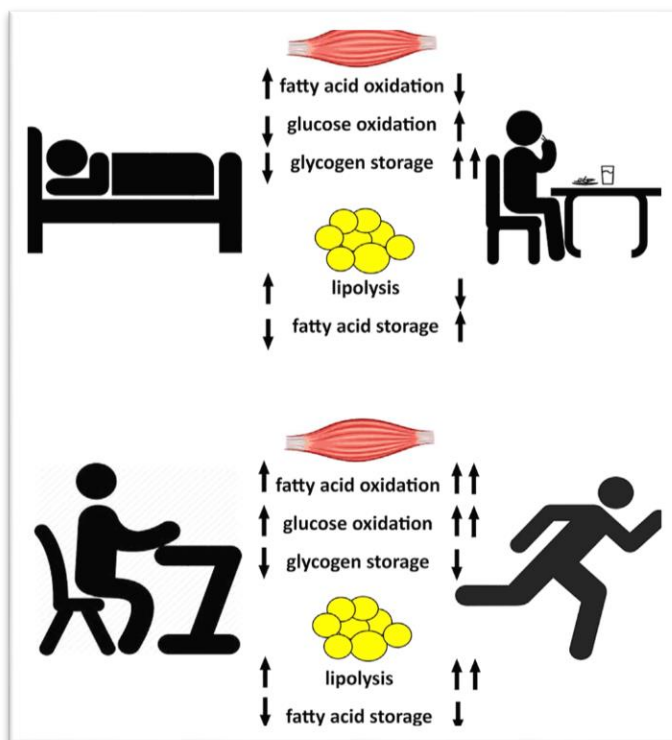
Πιο συγκεκριμένα, στα μυϊκά κύτταρα, τα λεγόμενα μυο-miRNAs προωθούν το πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των μυοκυττάρων. Η απορρύθμιση των μυο-miRNAs οδηγεί τόσο σε μυϊκές παθήσεις όσο και σε μυϊκή δυσλειτουργία.

Ένα άλλο είδος miRNA είναι τα c-miRNAs, τα οποία κυκλοφορούν στο πλάσμα μεσολαβώντας σε πολλές φυσιολογικές διεργασίες, όπως η αγγειογένεση, η φλεγμονή, η συσταλτικότητα του καρδιακού και του σκελετικού μυός και η ισχαιμία (Ntanasis-Stathopoulos, Tzanninis, Philippou, & Koutsilieris, 2013).

2.3 Η Μεταβολική Ευελιξία

2.3.1 Γνωρίζοντας την μεταβολική ευελιξία

Ο τρόπος που λειτουργεί η ανθρώπινη φυσιολογία είναι προϊόν εξέλιξης χιλιάδων χρόνων. Το ανθρώπινο σώμα είναι πολύ καλά μαθημένο στο να αντιμετωπίζει δραματικές ενεργειακές διακυμάνσεις, παρουσιάζοντας μεγάλη ευχέρεια στη διαχείριση του ενεργειακού μεταβολισμού σε περιπτώσεις λιμού, αυξημένης ενεργειακής ζήτησης, πλεονάσματος



τροφίμων και ανάπαυσης (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018).

Μεταβολική ευελιξία λοιπόν, ονομάζεται η ικανότητα του μεταβολισμού να προσαρμόζεται αποτελεσματικά στην ανίχνευση και αξιοποίηση των υποστρωμάτων, σύμφωνα πάντα με την διαθεσιμότητα και τη ζήτηση (Galvani & Fernández-Verdejo, 2021).

Συνεπώς, το να διαθέτει ένας οργανισμός μεταβολική ευελι-

ξία, τον καθιστά απόλυτα ικανό να διαχειρίζεται την ενεργειακή του ομοιόσταση, είτε σε περιόδους θερμιδικής περίσσειας, είτε σε περιόδους θερμιδικού περιορισμού. Όπως για παράδειγμα κατά τη διάρκεια της άσκησης, όπου παρατηρούνται σημαντικές διακυμάνσεις μεταξύ χαμηλής και υψηλής ζήτησης ενέργειας (Galvani & Fernández-Verdejo, 2021).

9-Metabolic flexibility (Goodpaster & Sparks, 2017)

Η συστημική μεταβολική ευελιξία ελέγχεται από το ήπαρ, τον λιπώδη ιστό και τους μύες. Είναι υπεύθυνοι για τη βέλτιστη αξιοποίηση των θρεπτικών ουσιών, όπως η ανίχνευση, η πρόσληψη, η μεταφορά και η αποθήκευσή τους. Ακόμη, τα όργανα αυτά, επικοινωνούν τόσο μεταξύ τους όσο και με άλλους ιστούς του σώματος, μέσω ενδοκρινικών σημάτων (Galvani & Fernández-Verdejo, 2021).

Εξετάζοντας την μεταβολική ευελιξία σε μοριακό επίπεδο, παρατηρούμε ότι σχετίζεται με μεταβολικές οδούς, με μεταβολικά ένζυμα και με παράγοντες μεταγραφής που συχνά χρησιμεύουν ως αισθητήρες της μεταβολικής ισορροπίας. Μάλιστα, αυτοί οι αισθητήρες, αλληλεπιδρούν στενά με τα μιτοχόνδρια, τα οποία διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην μεταβολική ευελιξία (Galvani & Fernández-Verdejo, 2021).

Γενικά, το ανθρώπινο σώμα γνωρίζει πολύ καλά πως να χρησιμοποιεί τις φυσιολογικές ποσότητες υδατανθράκων, λιπαρών οξέων και αμινοξέων. Παρ' όλα αυτά η σύγχρονη εποχή κατακλύζεται από υψηλά επίπεδα πρόσληψης επεξεργασμένης τροφής σε συνδυασμό με σωματική αδράνεια. Αυτό έχει ως συνέπεια την πρόκληση μεταβολικής ακαμψίας, δηλαδή, δυσκολία ανίχνευσης των θρεπτικών ουσιών, άμβλυση της μεταγωγής των υποστρωμάτων και μειωμένη ενεργειακή ομοιόσταση (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018).

Η μεταβολική ακαμψία σχετίζεται με τις περισσότερες χρόνιες παθολογικές καταστάσεις που συναντάμε στην εποχή μας και επιβαρύνουν το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018). Όπως, το μεταβολικό σύνδρομο, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η φλεγμονή και ο καρκίνος. Ενώ, η μεταβολική ακαμψία παρατηρείται και σε παθήσεις που σχετίζονται με τη γήρανση και τη μακροζωία (Galvani & Fernández-Verdejo, 2021).

2.3.2 Η αξία της μεταβολικής ευελιξίας

Τα ευκαρυωτικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να οξειδώνουν διαφορετικά υποστρώματα ως ενεργειακά καύσιμα, όπως είναι η γλυκόζη, τα λιπαρά οξέα, τα αμινοξέα, τα σώματα κετόνης και η αιθανόλη μεταξύ άλλων. Αυτός, είναι ένας μηχανισμός που επιτρέπει στα ευκαρυωτικά κύτταρα να έχουν συνεχώς διαθέσιμα καύσιμα για τις ενεργειακές τους ανάγκες. Η ικανότητα παραγωγής ATP από διαφορετικές πηγές, επιτρέπει στα κύτταρα να επιβιώνουν υπό συνθήκες κυμαινόμενου εφοδιασμού καυσίμων.

Ο ανθρώπινος οργανισμός βρίσκεται διαρκώς σε μία μετάβαση μεταξύ συνθηκών αναβολισμού και καταβολισμού λόγω διακύμανσης της παροχής εξωγενούς καυσίμου. Κατά τη διάρκεια της νηστείας, η ενδογενής προσφορά λιπαρών οξέων συμβάλλει στην παραγωγή ATP, αντικαθιστώντας σε μεγάλο βαθμό την παροχή ενέργειας μέσω της γλυκόζης. Κατά την κατάποση ενός γεύματος όμως, γίνεται εναλλαγή καύσης ενεργειακών υποστρωμάτων αναλόγως. Δηλαδή, δίνεται προτεραιότητα στην οξείδωση της γλυκόζης, μετά των λιπαρών οξέων και τέλος των αμινοξέων. Η δυνατότητα προσαρμογής ανάλογα με τη διαθεσιμότητα και τη ζήτηση είναι που εξασφαλίζει επαρκή ενεργειακό εφοδιασμό στα όργανα και τα κύτταρα του οργανισμού (Galvani & Fernández-Verdejo, 2021).

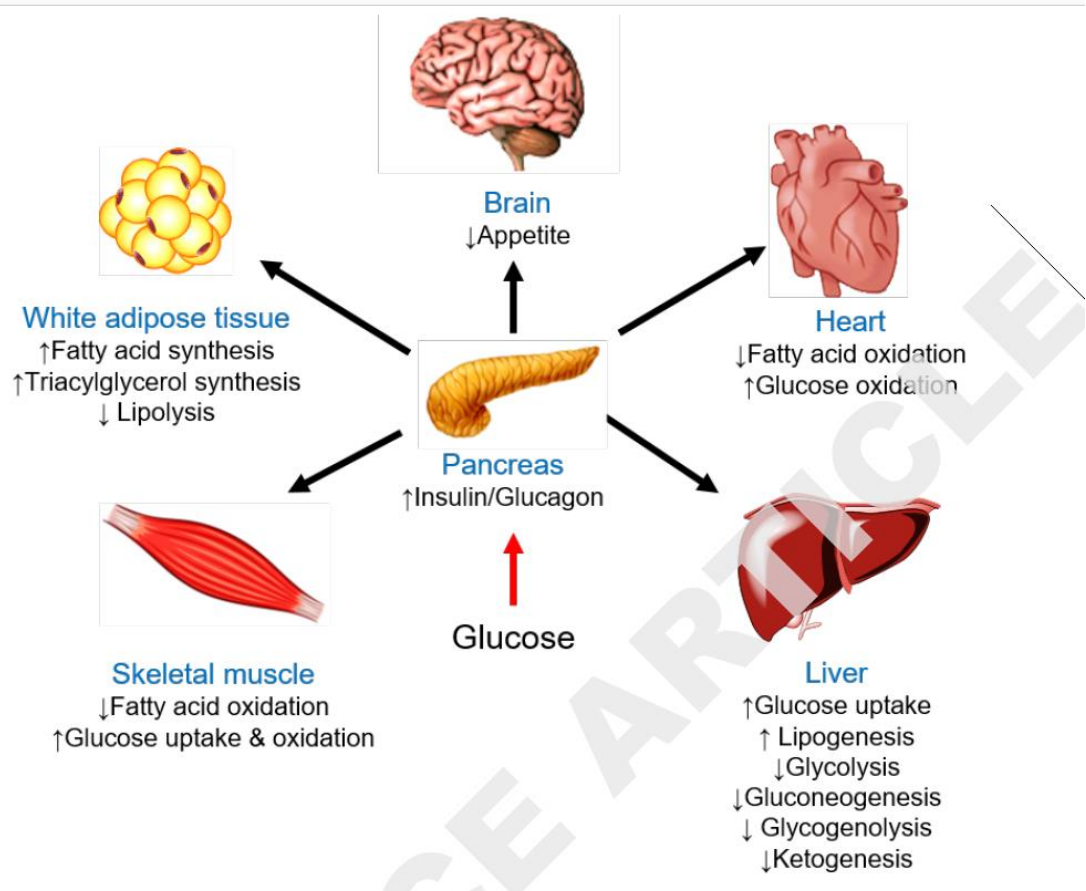
Από ιστορικής πλευράς, η μεταβολική προσαρμοστικότητα παρατηρήθηκε πρώτη φορά το 1983, όταν εξετάστηκαν οι μεταβολικές προσαρμογές του σκελετικού μυός κατά τη διάρκεια της άσκησης. Ενώ, ο όρος μεταβολική ευελιξία επινοήθηκε το 1999, όταν έλαβε χώρα μελέτη που αφορούσε την επιλογή καυσίμων στους σκελετικούς μυς μετά από ολονύκτια νηστεία. Η μελέτη εφαρμόστηκε τόσο σε φυσιολογικά όσο και σε παχύσαρκα άτομα. Η συμπεριφορά του σκελετικού μυός των φυσιολογικών ατόμων παρουσίασε μεγάλη ικανότητα προσαρμογής στην οξείδωση των λιπαρών οξέων. Ενώ, τα παχύσαρκα άτομα εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση κατά τη νηστεία, με αποτέλεσμα ελαττωμένη οξείδωση των λιπαρών οξέων και αντίσταση στην ινσουλίνη. Η μελέτη αυτή καθόρισε για πρώτη φορά, τόσο το φαινόμενο της μεταβολικής ευελιξίας όσο και εκείνο της μεταβολικής ακαμψίας (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018).

Σήμερα, η μεταβολική ευελιξία περιλάβει την ικανότητα ολόκληρου του σώματος, ενός δεδομένου συστήματος, ενός οργάνου ή ακόμα και ενός κυττάρου και των οργανιδίων του, να χειρίζονται συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά με σκοπό τη βέλτιστη ενεργειακή ομοίωση (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018)

2.3.3 Οι μεταβολικοί μηχανισμοί

α) Η σίτιση και η νηστεία

Μετά από ένα γεύμα, τα παγκρεατικά β κύτταρα απαντούν με την απελευθέρωση ινσουλίνης στην κυκλοφορία του αίματος. Το ήπαρ, ενεργοποιείται για την απορρόφηση της γλυκόζης από την κυκλοφορία, σταματώντας παράλληλα τη γλυκογονόλυση και γλυκονεογένεση. Επίσης, ο σκελετικός μυς ενισχύει την κάθαρση της γλυκόζης από την αιματική κυκλοφορία, μέσω των υποδοχέων ινσουλίνης και πιο συγκεκριμένα μέσω του GLUT4. Ακόμα, η ινσουλίνη επιδρά και στον λιπώδη ιστό, μειώνοντας τη λιπόλυση και αυξάνοντας τη σύνθεση και την αποθήκευση της τριακυλογλυκερόλης για χρήση σε περιόδους νηστείας. Στην παρούσα ενεργειακή κατάσταση ο οργανισμός λειτουργεί μέσω της οξειδώ-



10-Eating/Fasting (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018)

σης της γλυκόζης.

Αντιθέτως, κατά τη περίοδο της νηστείας, η μείωση των κυκλοφορούντων θρεπτικών συστατικών οδηγεί στη μείωση της ινσουλίνης και στην αύξηση της γλυκαγόνης, προκαλώντας την οξείδωση των ενδογενών λιπαρών οξέων. Η γλυκαγόνη διεγείρει την ηπα-

τική γλυκογονόλυση και κετογένεση. Συγχρόνως, αυξάνεται η παραγωγή ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον λευκό λιπώδη ιστό, τα οποία χρησιμοποιούνται ως καύσιμο για το σκελετικό μυ, την καρδιά και άλλα μέρη του σώματος.

Συμπεραίνουμε λοιπόν, πως η ικανότητα του λιπώδους ιστού να αποθηκεύει λιπαρά οξέα κατά τη σίτιση και να τα απελευθερώνει κατά τη νηστεία, είναι ένας από τους καθοριστικούς παράγοντες της μεταβολικής ευελιξίας (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018).

β) Η παρατεταμένη νηστεία και ο θερμιδικός/διαιτητικός περιορισμός

Η παρατεταμένη νηστεία (βλέπε εικόνα 11), προκαλεί την παραγωγή σωμάτων κετόνης από το ήπαρ μέσω της β-οξειδωσης, τα οποία χρησιμοποιούνται ως πηγή ενέργειας για το κεντρικό νευρικό σύστημα και το υπόλοιπο σώμα. Αυξημένη β οξειδωση εμφανίζεται μόνο όταν τα επίπεδα ινσουλίνης είναι χαμηλά, ούτως ώστε να λάβει χώρα η απελευθέρωση των λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό και να επιτευχθεί η ηπατική κετογένεση. Οι κετόνες λειτουργούν ως εναλλακτικό υπόστρωμα κατά την άσκηση, η ακόμα και ως θεραπευτική μέθοδος για ασθενείς με έμφυτα λάθη μεταβολισμού.

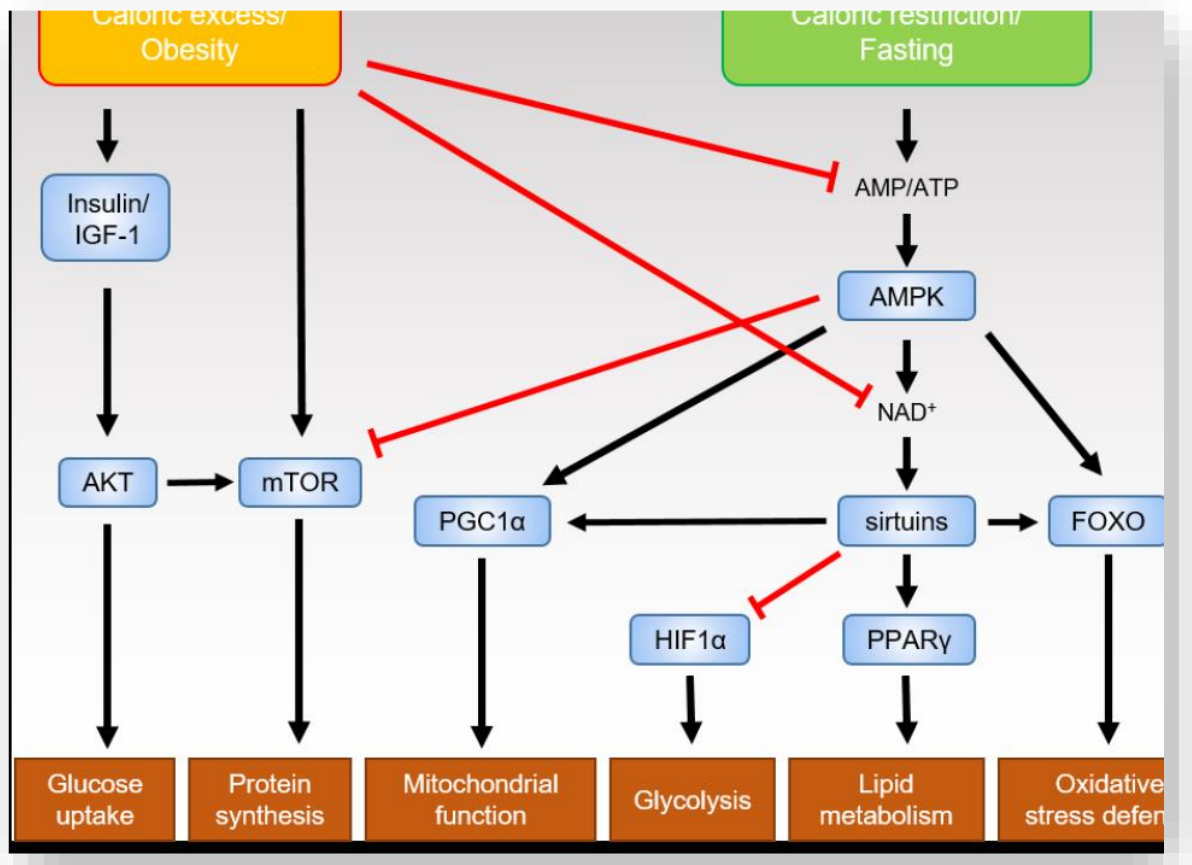
Μια άλλη πηγή καυσίμου κατά τη διάρκεια παρατεταμένης νηστείας είναι τα αμινοξέα. Αν και η διάσπαση των αμινοξέων για ενέργεια δεν προτιμάται από τον οργανισμό, σε περιπτώσεις πλούσιου πρωτεϊνικού γεύματος και ιδιαίτερα BCAAs, χρησιμοποιείται ως επιπλέον υπόστρωμα παράλληλα με την οξείδωση του λίπους.

Ο θερμιδικός περιορισμός, είναι μία μορφή νηστείας όπου τηρείται μειωμένη πρόσληψη τροφής αλλά κατάλληλη πρόσληψη βιταμινών και μετάλλων. Ο θερμιδικός περιορισμός ωθεί τον οργανισμό σε μία διαδικασία που αποκαλείται αυτοφαγία, όπου επιτελείται ανακύκλωση των ενδογενών κυτταρικών μακρομορίων. Ο τρόπος που επιτυγχάνεται αυτό είναι μέσω απενεργοποίησης του μηχανιστικού στόχου της ραπαμυκίνης (mechanistic target of rapamycin ή mTOR) και της πρωτεϊνικής κινάσης B (protein kinase B ή PKB), οι οποίοι λειτουργούν ως αισθητήρες των θρεπτικών ουσιών και μέσω της ενεργοποίησης της AMPK και της σιρτουίνης 1 (sirtuin 1 ή SIRT1), που λειτουργούν ως ενεργειακοί αισθητήρες. Πιο συγκεκριμένα, μέσω του mTOR, σε περιπτώσεις αφθονίας θρεπτικών ουσιών, εμποδίζεται η συντήρηση των ιστών και διεγείρεται η ανάπτυξη. Μέσω του θερμιδικού περιορισμού και ιδιαίτερα της μειωμένης πρόσληψης πρωτεϊνών (BCAA)

γίνεται περιορισμός της οδού mTOR, ενώ ενισχύεται η AMPK, η οποία ενεργοποιεί τις καταβολικές οδούς και καταστέλλει τις αναβολικές (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018).

γ) Η θερμιδική περίσσεια

Κατά τη θερμιδική περίσσεια (βλέπε εικόνα 11), ο οργανισμός και πιο συγκεκριμένα τα εργοστάσια παραγωγής ενέργειας που αποκαλούνται μιτοχόνδρια κατακλύζονται από διάφορα υποστρώματα. Όπως, λιπαρά οξέα, γλυκόζη και αμινοξέα, τα οποία οδηγούν σε μιτοχονδριακό μεταβολικό αδιέξοδο όταν βρίσκονται σε πλεόνασμα. Η αξιοποίηση του υποστρώματος καταλήγει να είναι ελλιπής για την παραγωγή ενέργειας, ενώ παράλληλα γίνεται αποθήκευσή του σε έκτοπες τοποθεσίες στο σώμα.



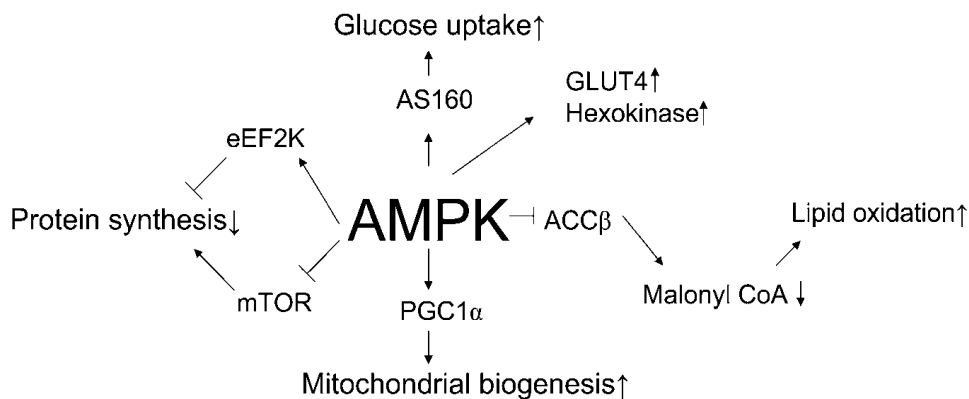
11-Restriction/Excess (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018)

Συνεπώς, η θερμιδική περίσσεια μειώνει την μεταβολική ευελιξία του οργανισμού επηρεάζοντας πολλούς ιστούς του σώματος. Σχετίζεται μάλιστα με το μεταβολικό σύνδρομο, την παχυσαρκία, το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και με τις καρδιαγγειακές παθήσεις (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018).

δ) Η σωματική άσκηση

Η σωματική άσκηση είναι το καλύτερο παράδειγμα που προδίδει την κατάσταση μεταβολικής ευελιξίας ενός οργανισμού. Πρώτα θα αναφερθούμε στο σκελετικό μυ, ο οποίος διαθέτει δύο τύπους μυϊκών ινών. Οι τύπου I ή αλλιώς οξειδωτικές, έχουν υψηλή μιτοχονδριακή πυκνότητα, χρησιμοποιούν την οξειδωτική φωσφορυλίωση για την παραγωγή ATP, περιέχουν περισσότερα σταγονίδια λιπιδίων και συνεπώς βασίζονται στην οξείδωση των λιπιδίων. Ενώ, οι τύπου II ή αλλιώς γλυκολυτικές έχουν χαμηλή μιτοχονδριακή πυκνότητα και βασίζονται στη διάσπαση του αποθηκευμένου γλυκογόνου για την παραγωγή ATP. Υπό άσκηση χαμηλότερης έντασης, οι μύες βασίζονται στην οξείδωση των λιπιδίων για ενέργεια, ενώ σε υψηλότερες εντάσεις γίνεται μετάβαση στη γλυκόλυση και στη γλυκογονόλυση για ATP.

Όσον αφορά τις οδούς που ενεργοποιούνται, παρατηρούμε ότι μέσω του αυξημένου λόγου AMP/ATP, η AMPK βάζει πρώτα τον οργανισμό σε καταβολισμό, για να επιτύχει την ενδογενή παροχή ενέργειας και στη συνέχεια ενεργοποιεί τον PGC-1 α . Ο οποίος με τη σειρά του ρυθμίζει πολλούς παράγοντες που εμπλέκονται στη μιτοχονδριακή ομοιοστάση και τις μεταβολικές προσαρμογές, όπως η οξείδωση των λιπιδίων και η ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η έκφραση του PGC-1 α μειώνεται με την καθιστική ζωή.



12-AMPK activation (Richter & Ruderman, 2009)

Ένας άλλος κρίσιμος παράγοντας για την μεταβολική ευελιξία κατά τη διάρκεια της άσκησης, είναι ο μεταγραφικός παράγοντας EB (transcription factor EB ή TFEB). Ο οποίος ρυθμίζει έμμεσα την πρόσληψη της γλυκόζης και τη σύνθεση του γλυκογόνου για την παραγωγή ενέργειας. Παράλληλα, ενισχύει τη μιτοχονδριακή βιογένεση και την οξείδωση της γλυκόζης και των λιπιδίων ανάλογα με τον τύπο της άσκησης (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018).

2.3.4 Η ρύθμιση της μεταβολικής ευελιξίας

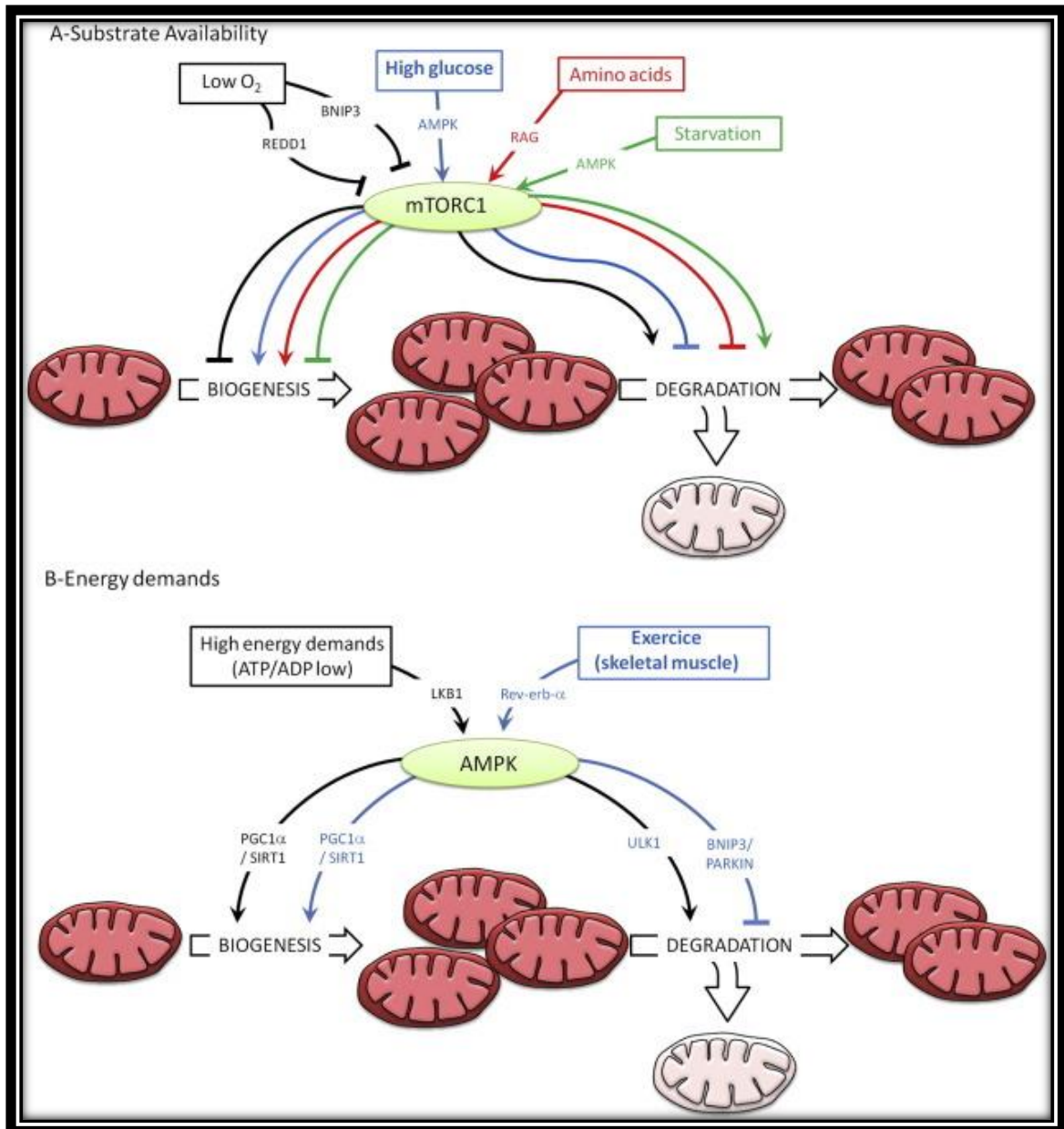
Η μοριακή οργάνωση των μεταβολικών οδών των κυττάρων είναι εκείνη που καθορίζει την ικανότητά τους να οξειδώνουν ή να αποθηκεύουν ενέργεια. Κύριοι ρυθμιστές του μεταβολικού προγραμματισμού είναι η εγγενής μιτοχονδριακή λειτουργία καθώς και το ενδοκρινικό σύστημα, που στοχεύουν στη διατήρηση της κυτταρικής λειτουργίας, τόσο σε υγιείς όσο και σε παθολογικές καταστάσεις (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018).

α) Η μιτοχονδριακή λειτουργία

Τα μιτοχόνδρια, είναι οι τελικοί λήπτες των ενεργειακών υποστρωμάτων. Προσαρμόζονται ανάλογα με τη διαθεσιμότητα σε θρεπτικά συστατικά, ρυθμίζοντας κατά αυτόν τον τρόπο την προτίμηση του υποστρώματος και το βαθμό της μεταβολικής ευελιξίας ενός οργανισμού.

Η διατροφική κατάσταση ενός κυττάρου είναι αυτή που καθορίζει τη μορφολογία των μιτοχονδρίων του. Για παράδειγμα, κύτταρα που εκτίθενται συχνά σε υπερφόρτωση θρεπτικών συστατικών παρουσιάζουν κατακερματισμένο μιτοχονδριακό δίκτυο. Ο θερμιδικός περιορισμός αυξάνει τη μιτοχονδριακή επιμήκυνση και διασυνδεσιμότητα. Επιτυγχάνεται κατά αυτόν τον τρόπο αποτελεσματικότερη σύνθεση του ATP. Επίσης, επάγεται ένα είδος βιοενεργειακής προσαρμογής, που λειτουργεί ως προστασία σε περίπτωση υπερφόρτωσης από θρεπτικά υποστρώματα. Απορρύθμιση της μιτοχονδριακής λειτουργίας οδηγεί σε μεταβολική ακαμψία.

Εκτός από τη ρύθμιση της οξείδωσης των υποστρωμάτων, τα μιτοχόνδρια ρυθμίζουν τη σύνθεση των τριγλυκεριδίων και της γλυκονεογένεσης στα ηπατοκύτταρα, καθώς και τη λιπόλυση στον λιπώδη ιστό.



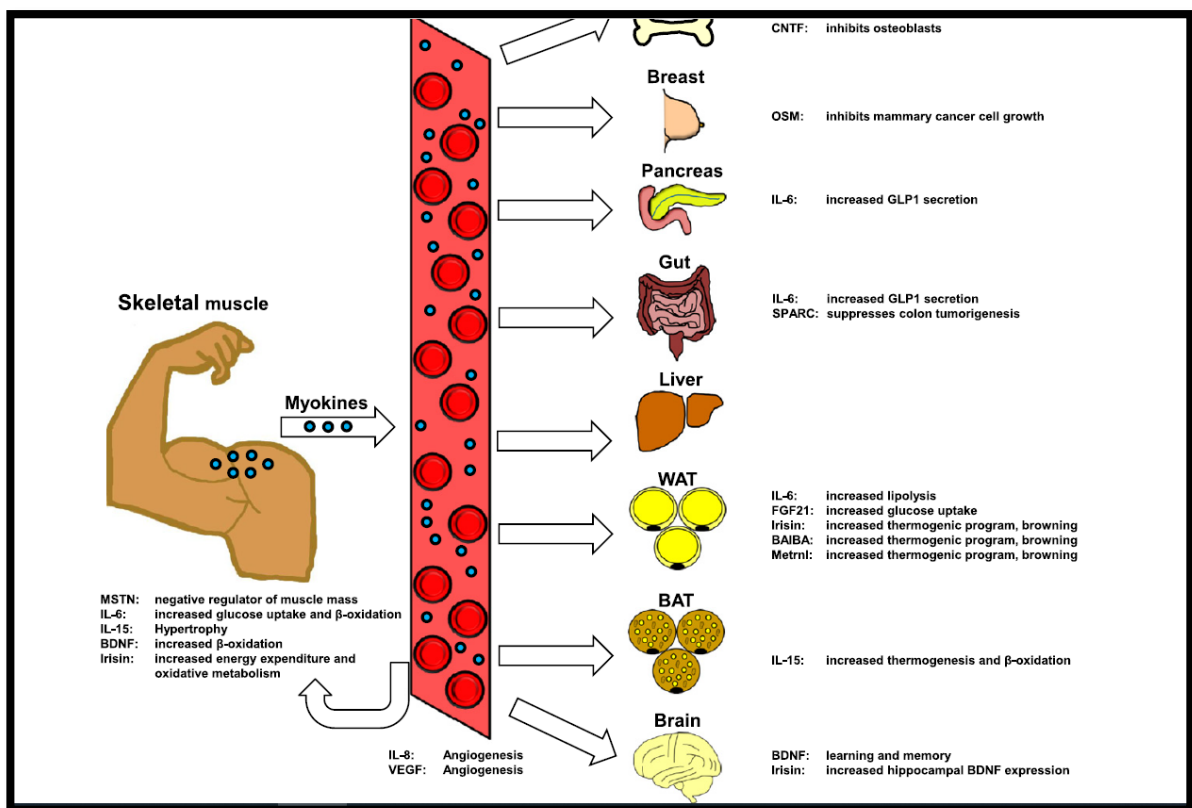
13-Mitochondrial pathways (Melsner, Lavie, & Bénard, 2015)

Γενικότερα, τα μιτοχόνδρια παίζουν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της κυτταρικής, ιστικής και συστημικής μεταβολικής ευελιξίας. Η έκπτωση της λειτουργικότητάς τους συνδέεται με την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018).

β) Η ενδοκρινική επικοινωνία

Κύριος ρυθμιστής της μεταβολικής ευελιξίας είναι η ινσουλίνη, η οποία όπως γνωρίζουμε λειτουργεί ως μεταβολικός διακόπτης μεταξύ αναβολισμού και καταβολισμού. Επιπλέον όμως, υπάρχουν και μερικές άλλες ορμόνες που ενορχηστρώνουν την ενδοκρινική ρύθμιση της μεταβολικής ευελιξίας.

Όπως, η οικογένεια των κυτοκινών που περιλαμβάνει τις λιποκίνες (λιποκύτταρα), μυοκίνες (μυϊκά κύτταρα) και ηπατοκίνες (ηπατοκύτταρα). Αυτοί οι παράγοντες, ασκούν αυτοκρινείς, παρακρινείς και ενδοκρινείς επιδράσεις σε διάφορα συστήματα του οργανισμού για τη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης. Πιο συγκεκριμένα, τα λιποκύτταρα κατέχουν σημαντική θέση στη νευροενδοκρινική ρύθμιση της μεταβολικής ευελιξίας, καθώς ο λιπώδης ιστός είναι υπεύθυνος για πολλά μεταβολικά, φλεγμονώδη και ορμονικά σήματα. Οι μυοκίνες, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μεσολαβούμενη από την άσκηση έκκρισή τους, με αποτέλεσμα την ενδοκρινή σηματοδότηση στον λιπώδη ιστό, το ήπαρ, το πάγκρεας, την καρδιά και τον εγκέφαλο. Η έκκριση των μυοκινών είναι αποτέλεσμα της σύσπασης των μυών και έχει την δυνατότητα να μεταβάλλει τη διάθεση της γλυκόζης, την οξείδωση των λιπαρών οξέων και τη λιπόλυση.



14-Myokines (Schnyder & Handschin, 2015)

Τέλος, ένας ακόμη ορμονικός παράγοντας που καθορίζει την ενεργειακή ομοιόσταση είναι η λεπτίνη. Λειτουργεί ως κεντρικός δείκτης ανάδρασης για τον εγκέφαλο, σχετικά με την ποσότητα αποθηκευμένης ενέργειας στο σώμα και είναι ανάλογη με τον βαθμό πληρότητας των λιποκυττάρων. Τα παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν δυσλειτουργία σε αυτή την ορμόνη (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018).

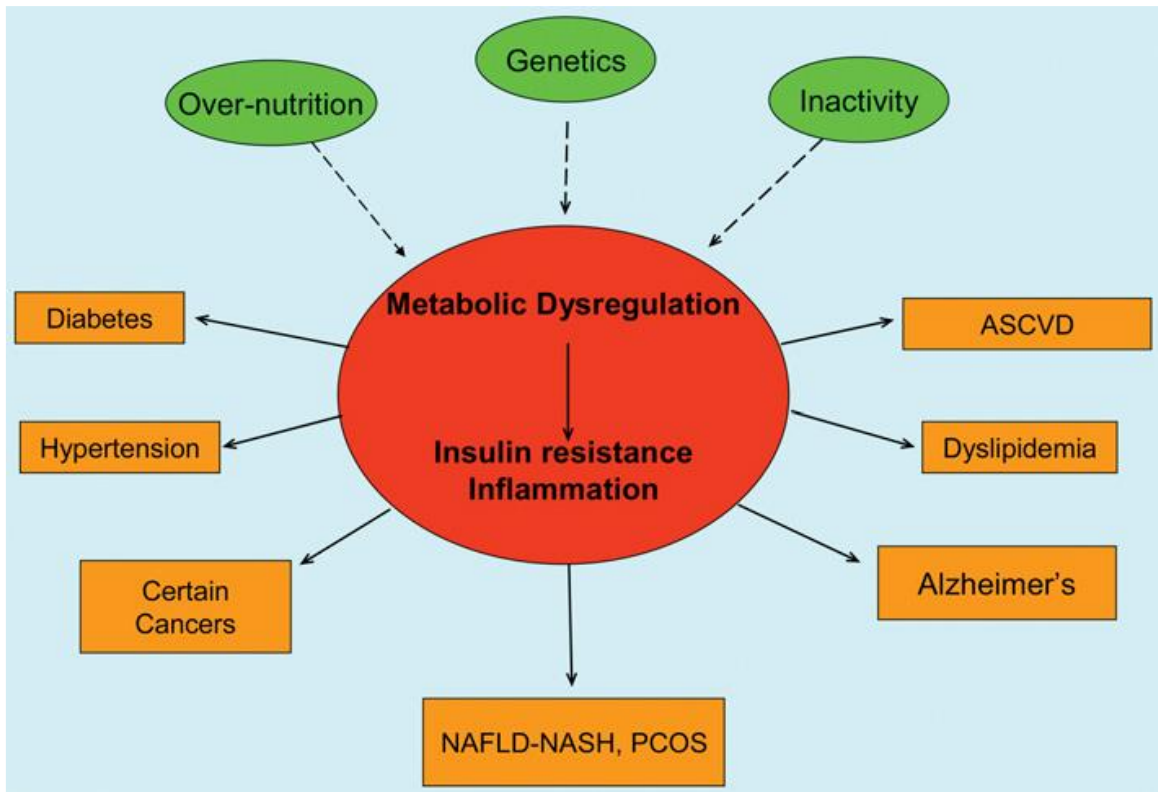
γ) Η επιγενετική ρύθμιση

Περιβαλλοντικά ερεθίσματα, όπως η διατροφή και ακόμα περισσότερο η άσκηση, επηρεάζουν άμεσα την μεταβολική ευελιξία μέσω της επιγενετικής ρύθμισης. Μεταβολικά δίκτυα όπως εκείνο των μιτοχονδρίων, επικοινωνούν άμεσα με επιγενετικά ένζυμα προγραμματισμού, τα οποία επιδρούν στη χρωματίνη.

Για παράδειγμα, ο σκελετικός μυς των ατόμων με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, παρουσιάζει υπερμεθυλίωση γονιδίων που εμπλέκονται αρνητικά στη μυϊκή λειτουργία, στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, στη σηματοδότηση του ασβεστίου και στην ενεργοποίηση του PGC-1α. Γενικότερα, κυριαρχεί ένα επιγενετικά τροποποιημένο τοπίο που σχετίζεται με τη διαταραχή της οξειδωσης των λιπιδίων και της μιτοχονδριακής λειτουργίας στον λιπώδη ιστό, στο σκελετικό μυ και στο ήπαρ (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018).

2.3.5 Η παθοφυσιολογία της μεταβολικής ακαμψίας

Ενώ τα έμφυτα λάθη του μεταβολισμού είναι ένα φαινόμενο που ενδεχομένως ταλαιπωρεί ορισμένα άτομα. Παρακάτω αναφερόμαστε μόνο στην επίκτητη μεταβολική ακαμψία και εμβαθύνουμε στις παθοφυσιολογικές της εκδηλώσεις (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018).



15-Metabolic Dysregulation (Richter & Ruderman, 2009)

α) Η παχυσαρκία

Η αδυναμία διαχείρισης της λιπόλυσης στον λιπώδη ιστό, μεταξύ νηστείας και σίτισης, είναι ο κεντρικός παράγοντας καθορισμού της παχυσαρκίας. Τα λιποκύτταρα δυσλειτουργούν και μαζί με αυτά επικρατεί η έκπτωση της μιτοχονδριακής ικανότητας καθώς και της β-οξειδωσης. Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα των λιπαρών οξέων στο πλάσμα αποτρέπουν την οξείδωση της γλυκόζης. Οι υπερβολικές θερμίδες καταλήγουν να αποθηκεύονται ως τριγλυκερίδια και μόλις οι αποθήκες λίπους φτάσουν σε κορεσμό, παρατηρείται έκτοπη εναπόθεση λίπους στους σκελετικούς μύες και στο ήπαρ. Ακόμη, παρατηρείται μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής που προκαλείται από τις αποθήκες έκτοπου λίπους και τη διήθηση των μακροφάγων. Αποτέλεσμα όλων των παραπάνω είναι η εμφάνιση μεταβολικών ανωμαλιών, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, η φλεγμονή και ο καρκίνος (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018).

β) Το μεταβολικό σύνδρομο και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από αυξημένη αρτηριακή πίεση, υψηλή γλυκόζη πλάσματος κατά τη νηστεία, αυξημένες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων και χαμηλή λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας.

Η κεντρική αιτία του μεταβολικού συνδρόμου είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Συνεπώς, σε κατάσταση νηστείας, τα άτομα αυτά δυσκολεύονται να στραφούν στην οξείδωση των λιπαρών οξέων για ενέργεια, παρουσιάζοντας μια διαρκή εξάρτηση από την οξείδωση της γλυκόζης. Αυτό παρουσιάζει μια επιβαρυσμένη μιτοχονδριακή λειτουργία και χαμηλά επίπεδα PGC-1α.

Συνδυάζοντας το μεταβολικό σύνδρομο με τον υψηλό δείκτη μάζας σώματος και την σωματική αδράνεια, αυξάνεται κατά πολύ ο κίνδυνος ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, καρδιαγγειακών παθήσεων, σωματικής και γνωστικής αναπηρίας και καρκίνου (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018).

γ) Η συστηματική χαμηλού βαθμού φλεγμονή

Η εμφάνιση χρόνιας συστηματικής φλεγμονής, παράλληλα με το μεταβολικό σύνδρομο, είναι μια πολύ συνηθισμένη κατάσταση, αφού η μία μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση της άλλης. Επίσης, η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να προκαλέσουν συστηματική φλεγμονή και ακολούθως μεταβολική ακαμψία.

Συνεπώς, το φαινόμενο της λιποτοξικότητας που εμφανίζεται σε παχύσαρκα άτομα, μπορεί να περιγράψει καλύτερα την έννοια της μεταβολικής ακαμψίας προκαλούμενης από χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή.

Λιποτοξικότητα, προκαλείται κατά την απορρύθμιση της απελευθέρωσης και της αποθήκευσης των λιπαρών οξέων σε έκτοπες περιοχές του σώματος. Αυτό οδηγεί σε αυξημένες φλεγμονώδεις κυτοκίνες, μακροφάγα, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, μαστοκύτταρα, καθώς και T, B και NK λεμφοκύτταρα, τα οποία υποδηλώνουν δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού. Η τοξικότητα των λιπιδίων επηρεάζει το ανοσολογικό σύστημα, τόσο τοπικά όσο και συστηματικά. Επίσης, προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοπλασματικού δικτύου του κυττάρου, οδηγώντας στο στρες, τον κυτταρικό θάνατο και τη φλεγμονή (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018).

δ) Η διαδικασία της γήρανσης

Η γήρανση, είναι μία πολυπαραγοντική διαδικασία και τα αίτια της δεν είναι πάντα ξεκάθαρα για κάθε οργανισμό. Ωστόσο, η μεταβολική ευελιξία φαίνεται να είναι σε θέση να καθυστερήσει αυτή τη διαδικασία καθώς και τις σχετικές συννοσηρότητες που συνοδεύονται με αυτήν.

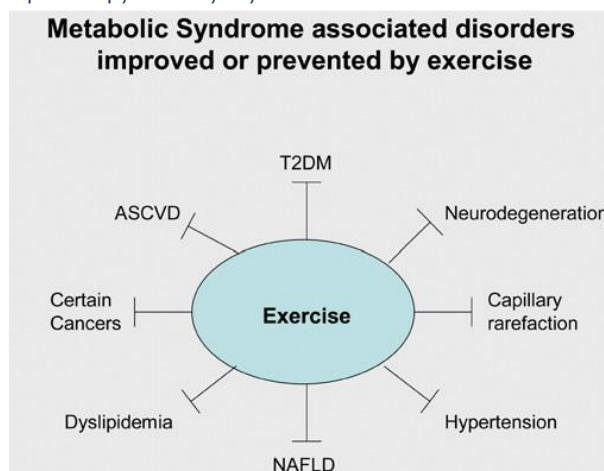
Ένας από τους παράγοντες που επιταχύνουν το φαινόμενο της γήρανσης, είναι η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και η κυτταρική μετατόπιση προς έναν γλυκολυτικό φαινότυπο. Οι οδοί ανίχνευσης θρεπτικών ουσιών και ενέργειας, όπως ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 1 (insulin growth factor 1 ή IGF-1), ο mTOR, η AMPK και οι SIRT1, σχετίζονται άμεσα με την ομοιόσταση και τη μακροζωία. Ένας άλλος βασικός παράγοντας ελάττωσης του χρόνου ζωής, είναι η εμφάνιση συστηματικής χαμηλού βαθμού φλεγμονής, η οποία χαρακτηρίζεται από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, πρωτεάσες και αυξητικούς παράγοντες, που έχουν ισχυρές τοπικές και συστηματικές επιδράσεις στον οργανισμό. Τέλος, η μειωμένη σωματική δραστηριότητα που παρατηρείται με την αύξηση της ηλικίας επιδεινώνει την μεταβολική ακαμψία (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018).

ε) Ο καρκίνος

Η μεταβολική ακαμψία είναι δυνατόν να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Το μεταβολικό σύνδρομο, η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η παχυσαρκία και φυσικά η φλεγμονή, είναι παθήσεις στενά συνδεδεμένες με την εμφάνιση του καρκίνου. (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018).

2.3.6 Παρεμβάσεις για τη βελτίωση της μεταβολικής ευελιξίας

Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής για τη βελτίωση της μεταβολικής ευελιξίας περιλαμβάνουν την άσκηση και την μειωμένη θερμιδική πρόσληψη. Είναι γεγονός, ότι κυρίως η άσκηση και επικουρικά η σκόπιμη απώλεια βάρους, βελτιώνουν όλους τους δείκτες της μεταβολικής υγείας (Galvani & Fernández-Verdejo, 2021).



16-Exercise action (Richter & Ruderman, 2009)

Η κύρια αιτία της μεταβολικής ακαμψίας είναι η σωματική αδράνεια, για αυτόν τον λόγο η τακτική άσκηση χρησιμοποιείται ως παρέμβαση για την επίτευξη της μεταβολικής ευελιξίας. Ο χαρακτήρας της άσκησης μπορεί να είναι αερόβιος, δηλαδή άσκηση αντοχής ή αναερόβιος, δηλαδή άσκηση αντίστασης. Και οι δύο αυτές μορφές ή ακόμη και ο συνδυασμός τους, επιφέρουν σημαντικά αποτελέσματα για την μεταβολική υγεία.

Πρώτα από όλα, η άσκηση ενεργοποιεί την AMPK, σημαντικό ρυθμιστή της κινητοποίησης της ενέργειας. Αυτή η ενεργοποίηση, ενισχύει την οξειδωση της γλυκόζης και

των λιπαρών οξέων και επίσης βελτιώνει την ποιότητα των μιτοχονδρίων. Επίσης, επάγει την έκφραση του PGC-1α, του παράγοντα ενίσχυσης μυοκυττάρων 2 (myocyte enhancer factor-2 ή Mef2) και των πυρηνικών αναπνευστικών παραγόντων 1 και 2 (nuclear respiratory factor 1 and 2 ή NRF1 και NRF2), παράγοντες κλειδιά για το σκελετικό μυ. Επιπλέον, η ροή του Ca^{2+} και η έκφραση της p38MAPK, που προκαλείται από τη συστολή του μύος, αυξάνουν κι αυτά την ικανότητα του οργανισμού να οξειδώνει τη γλυκόζη και τα λιπαρά οξέα, μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης.

Από τα παραπάνω συμπεραίνουμε ότι, η άσκηση αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, τη μιτοχονδριακή λειτουργία και την ικανότητα οξείδωσης των λιπαρών οξέων στο σκελετικό μυ. Ο οποίος θεωρείται το κύριο σημείο όπου γίνονται περισσότερο εμφανείς οι προσαρμοστικές μεταβολές όσον αφορά την μεταβολική ευελιξία. Η χρόνια τακτική άσκηση βέβαια, επεκτείνει αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα σε όλους τους ιστούς του σώματος (Smith, Soeters, Wüst, & Houtkooper, 2018). Βελτιώνοντας κατά αυτόν τον τρόπο το αντιοξειδωτικό σύστημα, το λιπιδικό προφίλ, την αρτηριακή πίεση, καθώς και διάφορες ορμόνες όπως η κορτιζόλη και η τεστοστερόνη (Awobajo, Olawale, & Basse, 2013).

Κεφάλαιο 3 Οι Αμυντικοί Μηχανισμοί

3.1 Το Αντιοξειδωτικό Σύστημα

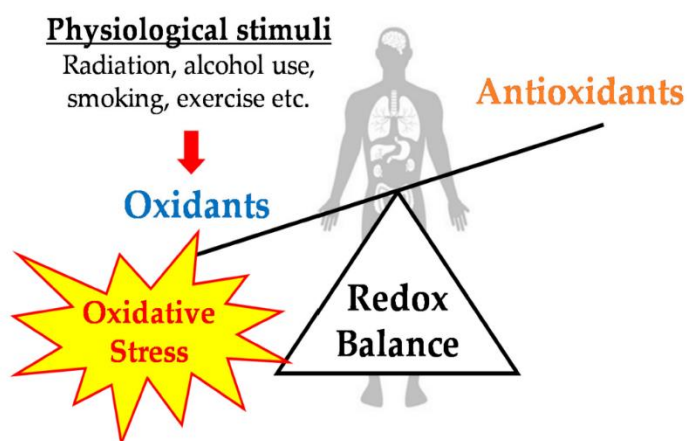
3.1.1 Οι δραστικές μορφές οξυγόνου

Όλοι οι αερόβιοι οργανισμοί, όπως και ο άνθρωπος, παράγουν διαρκώς ROS ως μέρος του μεταβολισμού τους. Η άσκηση προάγει την παραγωγή των ROS, των οποίων η αρνητική ή η θετική επίδραση εξαρτάται από το βαθμό της σωματικής καταπόνησης. Από την μία πλευρά, προωθούν την ανοσολογική αντίδραση και την κυτταρική σηματοδότηση. Από την άλλη όμως, προξενούν οξειδωτική βλάβη σε λιπίδια, πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα. Η παραγωγή των ROS είναι σταθερή σε ιστούς όπως τα νεφρά, η καρδιά, το ήπαρ και ο σκελετικός μυς. Οι οργανισμοί λοιπόν, είναι εξοπλισμένοι με διάφορους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς που τους προστατεύουν από την υπερβολική παραγωγή των ROS (Kawamura & Muraoka, 2018).

3.1.2 Τα αντιοξειδωτικά αμυντικά συστήματα

Δύο είναι τα είδη των αντιοξειδωτικών συστημάτων, τα ενζυματικά και τα μη ενζυματικά. Το πρώτο είδος περιλαμβάνει τη SOD, την καταλάση και την GPx. Το δεύτερο είδος περιλαμβάνει τις βιταμίνες C και E, την GSH και τη χολερυθρίνη. Και τα δύο είδη των αντιοξειδωτικών συστημάτων διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη ή και την καθυστέρηση της οξείδωσης των ενδοκυττάρων και των εξωκυττάρων βιομορίων.

Διάφορα εξωγενή ερεθίσματα διαταράσσουν το αντιοξειδωτικό ισοζύγιο, όπως η ακτινοβολία, το αλκοόλ, το κάπνισμα, συμπεριλαμβανομένης και της άσκησης. Τα παρα-



17-Redox Balance (Kawamura & Muraoka, 2018)

πάνω ερεθίσματα έχουν την ικανότητα να προξενούν αντιοξειδωτικό στρες στον οργανισμό. Το χρόνιο οξειδωτικό στρες σχετίζεται με διάφορες ασθένειες, όπως ο διαβήτης, ο καρκίνος, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, οι νευρολογικές διαταραχές

καθώς και με την επίσπευση της διαδικασίας της γήρανσης (Kawamura & Muraoka, 2018).

3.1.3 Οι βιοδείκτες του οξειδωτικού στρες

Η διατήρηση της αντιοξειδωτικής ισορροπίας είναι ένας από τους κύριους παράγοντες που καθορίζουν την ικανότητα των οργανισμών να αντιμετωπίζουν τα μεταβολικά παραπροϊόντα του οργανισμού. Γι' αυτόν τον λόγο η μελέτη του οξειδωτικού στρες γίνεται μέσω ειδικών βιοδεικτών, οι οποίοι μάλιστα χωρίζονται σε τέσσερις ευρείες κατηγορίες.

Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει την απευθείας μέτρηση των οξειδωτικών στον οργανισμό. Οξειδωτικά όπως οι ελεύθερες ρίζες και τα ROS έχουν πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, πράγμα που δυσχεραίνει την άμεση μέτρησή τους. Επίσης, η οξειδωτική καταπόνηση έχει να κάνει με το ισοζύγιο Redox, δηλαδή, η μέτρηση των οξειδωτικών δεν είναι αρκετή για την αξιολόγηση του οξειδωτικού στρες.

Η δεύτερη κατηγορία έχει να κάνει με τη μέτρηση των αντιοξειδωτικών επιπέδων στους ιστούς, χρήσιμοι δείκτες που εφαρμόζονται σε πολύ συγκεκριμένες περιπτώσεις. Ωστόσο, η διατροφή είναι σε θέση να επηρεάσει σημαντικά τα αποτελέσματα των μετρήσεων.

Η τρίτη κατηγορία αναφέρεται στην μέτρηση των προϊόντων οξείδωσης. Όπως τα πρωτεϊνικά καρβονύλια (protein carbonyls ή PC), που λειτουργούν ως δείκτης οξείδωσης των πρωτεϊνών, η μαλονδιαλδεΐδη (malondialdehyde ή MDA), που είναι δείκτης υπεροξείδωσης των λιπιδίων και η 8-υδροξυ-δεοξυγουανοσίνη (8-hydroxydeoxyguanosine ή 8-OHdG), που είναι δείκτης οξείδωσης του DNA. Τα προϊόντα οξείδωσης είναι πολύ σημαντικά στην εκτίμηση του οξειδωτικού στρες, η μέτρησή τους όμως είναι δύσκολη, διότι ανιχνεύονται μόνο σε ίχνη στον οργανισμό.

Η τέταρτη κατηγορία έχει να κάνει με τη μέτρηση της αντιοξειδωτικής ισορροπίας. Για τη συγκεκριμένη μέτρηση, χρησιμοποιείται κυρίως η αναλογία GSH/GSSG, δηλαδή η αναλογία γλουταθειόνης προς διθειούχο γλουταθειόνη (glutathione disulfide ή GSSG), που καθορίζει το βαθμό οξείδωσης της GSH.

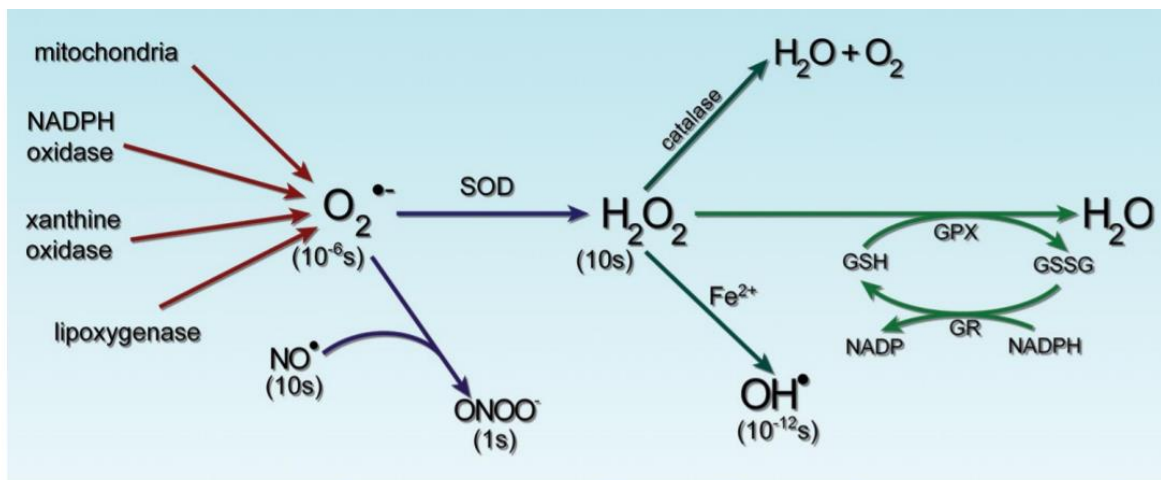
Σύμφωνα με τα παραπάνω, επειδή κάθε δείκτης έχει κάτι διαφορετικό να προσφέρει στην αξιολόγηση του οξειδωτικού στρες του οργανισμού, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει βέλτιστος δείκτης. Συνιστάται λοιπόν η χρήση πολλαπλών δεικτών καταπόνησης για να επιτευχθεί το καλύτερο αποτέλεσμα (Kawamura & Muraoka, 2018).

3.1.4 Οι πηγές των οξειδωτικών κατά τη διάρκεια της άσκησης

Οι βασικές μορφές οξειδωτικών που δημιουργούνται κατά την άσκηση προέρχονται από τους μηχανισμούς παραγωγής ενέργειας, τα οξειδωτικά ένζυμα, καθώς και τις ανοσολογικές αποκρίσεις αποκατάστασης του μυός.

Οι ενεργοί μύες, κατά την διάρκεια της άσκησης, παρουσιάζουν πολύ υψηλή κατανάλωση οξυγόνου. Στο επίκεντρο αυτής της αυξημένης κατανάλωσης βρίσκονται τα μιτοχόνδρια, τα οποία παράγουν ROS κατά την άσκηση. Όμως, τα ποσοστά παραγωγής ROS των μιτοχονδρίων δεν είναι τόσο υψηλά για να προκαλέσουν παθολογία.

Τα οξειδωτικά ένζυμα από την άλλη, όπως η φωσφορική νικοτιναμιδο-αδενινουκλεοτιδική οξειδάση (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase ή NADPH) και η ξανθινοξειδάση (xanthine oxidase ή XO), θεωρείται ότι συμβάλλουν σε σημαντικότερο βαθμό στην παραγωγή των ROS κατά την άσκηση. Το ένζυμο οξειδάση της ξανθίνης, δρα κατά την άσκηση υψηλής έντασης όπου ο μύς είναι μεταβολικά καταπονημένος. Δηλαδή, σε περίπτωση σημαντικού ελλείματος ATP και συγχρόνως απώλειας της ομοιόστασης του ασβεστίου (Bloomer, Goldfarb, Wideman, McKenzie, & Consitt, 2005).



18-Oxidants (Allen, Lamb, & Westerblad, 2008)

Ένας τελευταίος παράγοντας που συμβάλλει στην παραγωγή ROS είναι η μυϊκή βλάβη που προκαλείται μέσω της άσκησης. Η μυϊκή βλάβη που είναι κυρίως προϊόν της οξείδωσης των πρωτεϊνών, μπορεί να προκαλέσει αύξηση των ROS μέσω της καταστροφής της μυογλοβίνης, κατόπιν, απελευθέρωσης της αίμης και τέλος αύξησης του ελεύθερου σιδήρου (Bloomer, Goldfarb, Wideman, McKenzie, & Consitt, 2005). Επίσης, η μυϊκή βλάβη οδηγεί σε φλεγμονώδη απόκριση και διήθηση φαγοκυττάρων για την επισκευή και την

αναγέννηση των ιστών. Αυτή η διαδικασία, μέσω της οποίας γίνεται αποικοδόμηση των πρωτεϊνών και εξάλειψη των κυτταρικών υπολειμμάτων απελευθερώνει σημαντική ποσότητα ROS (Kawamura & Muraoka, 2018).

3.1.5 Η άσκηση και οι δείκτες του οξειδωτικού στρες

Οι παραγωγή οξειδωτικών παραγόντων κατά την άσκηση παίζει σημαντικό ρόλο στις απαραίτητες προσαρμοστικές αποκρίσεις του οργανισμού. Από την μία πλευρά, η πολύ οξεία άσκηση μπορεί να προκαλέσει υπερβολικό στρες και να έχει αρνητικά αποτελέσματα. Από την άλλη όμως, ο τύπος άσκησης όπου τα επίπεδα του στρες δεν ξεπερνάνε τα όρια ενός συγκεκριμένου οργανισμού, λειτουργεί ευεργετικά στην ικανότητα προσαρμογής στη δραστηριότητα (Kawamura & Muraoka, 2018).

Η άσκηση, είτε είναι αερόβια είτε είναι αναερόβια επηρεάζει την αντιοξειδωτική ισορροπία, τόσο στο σκελετικό μυ όσο και σε άλλους ιστούς όπως ο εγκέφαλος, η καρδιά, οι πνεύμονες, το ήπαρ, τα νεφρά και ο σπλήνας. Ο τύπος της οξειδωτικής αντίδρασης είναι ειδικός για κάθε ιστό, επειδή διαφέρουν τα αντιοξειδωτικά επίπεδα μεταξύ του ενός και του άλλου (Kawamura & Muraoka, 2018). Επιπλέον, η παραγωγή των ROS είναι ένα μέσο αντιοξειδωτικής άμυνας για τη προστασία των μιτοχονδρίων από την οξειδωτική καταπόνηση (Li Ji, Kang, & Zhang, 2016).

Τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών μηχανισμών βελτιώνονται σημαντικά με την άσκηση. Ωστόσο, συμβάλλουν κι άλλοι παράγοντες στην ικανότητα της αντιοξειδωτικής προσαρμογής του οργανισμού. Όπως, ο τύπος των μυϊκών ινών, η ένταση και η διάρκεια της προπόνησης, η διατροφική πρόσληψη αντιοξειδωτικών και η γήρανση (Kawamura & Muraoka, 2018).

Πιο συγκεκριμένα, η οξείδωση των πρωτεϊνών (PC) αυξάνεται μετά από άσκηση. Ο μυϊκός πόνος είναι ένας παράγοντας που προσδίδει ότι έχει προηγηθεί συγκεκριμένος βαθμός οξείδωσης των πρωτεϊνών στον μυ. Επίσης, η οξείδωση των πρωτεϊνών συνοδεύεται και από την αυξημένη διαθεσιμότητα του ελεύθερου σιδήρου, από την κατεστραμμένη μυογλοβίνη, ο οποίος προκαλεί περεταίρω παραγωγή ROS. Ένας άλλος παράγοντας που προκαλεί αύξηση των οξειδωτικών είναι η διαταραγμένη ομοιόσταση του ασβεστίου, η οποία οδηγεί στην μυϊκή βλάβη και ακολούθως στην εμφάνιση των παραπάνω παραγόντων οξείδωσης των πρωτεϊνών. Ο μυς που έχει σημάδια σοβαρής καταπόνησης, όπως χαμηλό ATP και διαταραγμένη ομοιόσταση ασβεστίου, εμφανίζει σημάδια δράσης της XO, η

οποία συνεισφέρει στην παραγωγή ROS. Το μέγεθος της οξειδωσης των πρωτεϊνών είναι μεγαλύτερο κατά την αναερόβια άσκηση από ότι κατά την αερόβια.

Ένας άλλος δείκτης που αυξάνεται μετά από άσκηση είναι αυτός της υπεροξειδωσης των λιπιδίων (MDA). Η υπεροξειδωση των λιπιδίων είναι στενά συνδεδεμένη με την ένταση της άσκησης και πιο συγκεκριμένα με αυτή του αναερόβιου τύπου.

Η οξειδωση του DNA με βάση το 8-OHdG και η οξειδωση της GSH επίσης αυξάνονται κατά την άσκηση και πιο συγκεκριμένα όσον αφορά την ένταση και τη διάρκεια της δραστηριότητας.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η οξειδωση των πρωτεϊνών, των λιπιδίων, των νουκλεϊκών οξέων και της GSH μέσω των ROS εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Όπως, η ροή του οξυγόνου μέσω των μιτοχονδρίων, η XO, η διαταραχή των πρωτεϊνών που εμπιέχουν σίδηρο, η ανισορροπία του ασβεστίου και η φλεγμονώδης απόκριση που προκαλείται από τη μυϊκή καταπόνηση (Bloomer, Goldfarb, Wideman, McKenzie, & Consitt, 2005).

Ένα αναβαθμισμένο αντιοξειδωτικό σύστημα παρατηρείται σε καλά προπονημένους αθλητές και αυτό φαίνεται από τις αυξημένες τιμές της καταλάσης και της GSH. Επίσης, η SOD εμφανίζει ανάλογη σχέση με το βαθμό της προσπάθειας κατά την άσκηση, καθώς και το επίπεδο της φυσικής κατάστασης του αθλητή. Αντιθέτως, οι τιμές των παραπάνω αντιοξειδωτικών μηχανισμών σε μη αθλούμενα άτομα δεν εμφάνισαν κάποια σημαντική μεταβολή, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση της GPx, η οποία είναι ένδειξη οξειδωτικού στρες και πολλές φορές δείκτης υποκείμενης παθολογίας (Awobajjo, Olawale, & Basse, 2013).

Μερικοί ακόμη μη ειδικοί δείκτες ενεργοποίησης του αντιοξειδωτικού συστήματος κατά τη διάρκεια της άσκησης είναι οι HSP72, HSP25 και οι μιτοχονδριακές πρωτεΐνες απόζευξης (uncoupling proteins ή UCP). Τα συγκεκριμένα συστήματα παρέχουν γενικότερης φύσεως άμυνα, όσον αφορά την αντιμετώπιση διαφόρων μορφών στρες στον οργανισμό (Li Ji, Kang, & Zhang, 2016).

3.1.6 Η εξωγενής πρόσληψη αντιοξειδωτικών

Όπως είδαμε και παραπάνω, η οξειδωτική καταπόνηση κατά την άσκηση προέρχεται άμεσα από την επίδραση διάφορων οξειδωτικών μορίων στους ιστούς, καθώς και έμμεσα από το βαθμό της φλεγμονώδους απόκρισης κατά τη μυϊκή βλάβη. Η εξωγενής πρόσληψη αντιοξειδωτικών, έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να φανεί πολύ χρήσιμη στην υποβοήθηση

του οργανισμού για την ανάκτηση της αντιοξειδωτικής του ισορροπίας. Τα αντιοξειδωτικά συμπληρώματα που έχουν μεγαλύτερη επίδραση σε αυτούς τους μηχανισμούς είναι η βιταμίνη C και η E. Ενώ, ένας συνδυασμός από τα υπόλοιπα συμπληρώματα που κυκλοφορούν στην αγορά λειτουργεί επικουρικά.

Παράλληλα όμως, η ανάγκη η όχι της χρήσης ενός συμπληρώματος εξαρτάται από την αντιοξειδωτική κατάσταση του οργανισμού. Άτομα με υψηλού βαθμού αντιοξειδωτικό προφίλ σε ηρεμία, όχι μόνο δεν επωφελούνται από την εξωγενή χορήγηση αντιοξειδωτικών, αλλά είναι πιθανόν να απορρυθμίσουν το αντιοξειδωτικό τους σύστημα. Η υπερβολική χορήγηση αντιοξειδωτικών, αναστέλλει διάφορες οδούς σηματοδότησης, παρεμβαίνει στη μιτοχονδριακή βιογένεση, μειώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και εμποδίζει την υπερτροφία των μυών. Το οξειδωτικό στρες λειτουργεί ως ένα ερέθισμα για την αρτιότερη προσαρμογή του σώματος στην άσκηση. Για αυτό το λόγο, η λήψη αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων εφαρμόζεται για την υποβοήθηση ενός επιβαρυσμένου αντιοξειδωτικού συστήματος. Ενώ, καλό είναι να αποφεύγεται σε υγιή και δραστήρια άτομα με υψηλή αντιοξειδωτική ικανότητα (Kawamura & Muraoka, 2018).

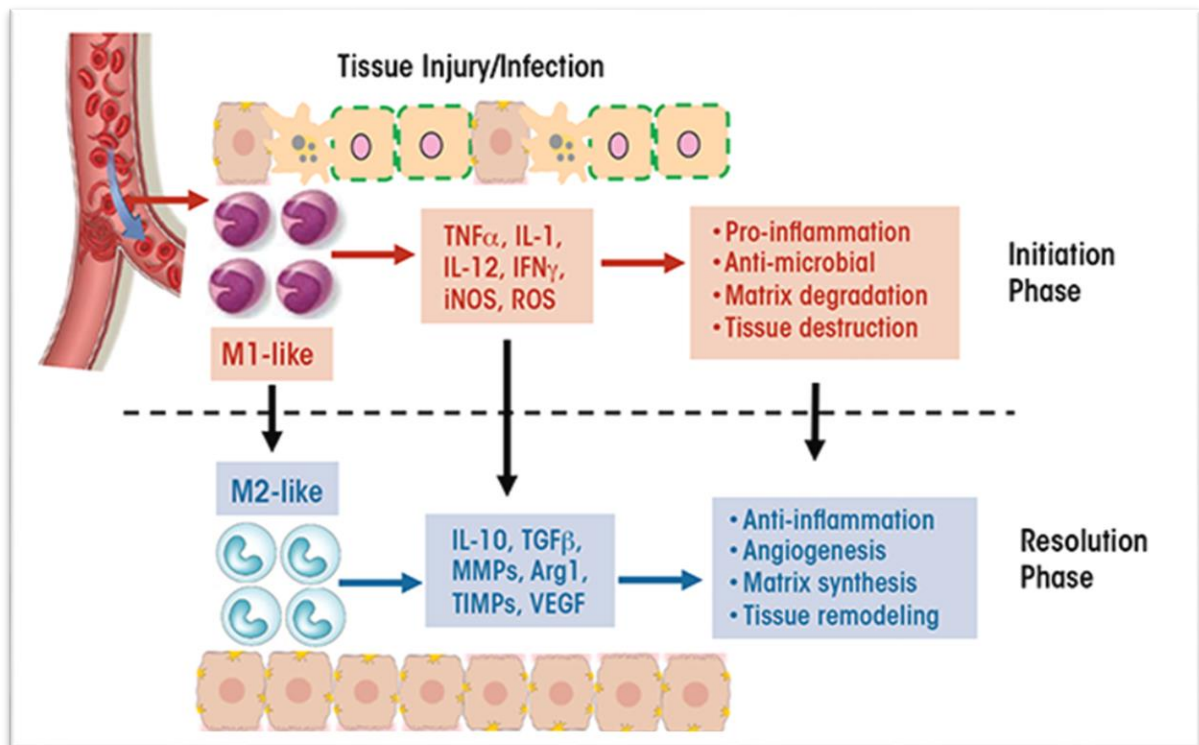
3.2 Τα Λευκά Αιμοσφαίρια

3.2.1 Τα μακροφάγα

Ο σκελετικός μυς διαθέτει μεγάλη ικανότητα αναγέννησης και προσαρμογής, τόσο σε νέα όσο και σε ηλικιωμένα άτομα. Ο τρόπος που επιτυγχάνεται αυτό είναι μέσω των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Η εξέλιξη από προφλεγμονώδη σε αντιφλεγμονώδη αντίδραση γίνεται μέσω αυτών των κυττάρων, η οποία είναι μια διαδικασία ζωτικής σημασίας για την αναγέννηση των μυών (Jensen, et al., 2020).

Η σωματική άσκηση και πιο συγκεκριμένα η υψηλής έντασης, αυξάνει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων (white blood cells ή WBC) στο αίμα, τόσο κατά τη διάρκεια εκτέλεσης της όσο μερικές ώρες μετά. Επίσης, η αύξηση αυτή συνοδεύεται από φλεγμονώδεις κυτοκίνες και χημειοκίνες, σε προπονημένα και μη προπονημένα άτομα. Αν και το παραπάνω φαινόμενο μπορεί να μοιάζει με οξεία φλεγμονή προκαλούμενη από την άσκηση, στην πραγματικότητα είναι μία επωφελής διαδικασία συντήρησης της μυϊκής βλάβης. Μια σημαντική διαφορά, είναι η στρατολόγηση των λευκοκυττάρων στην κυκλοφορία και όχι σε φλεγμονώδεις ιστούς, όπως στην περίπτωση μιας λοίμωξης (Sand, Flatebo, Andersen, & Maghazachi, 2013).

Τα μακροφάγα ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες, τα προφλεγμονώδη (M1) και τα αντιφλεγμονώδη (M2). Τα M1 επιτελούν φαγοκυττάρωση, έχουν μικροβιοκτόνο δράση και εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL-1b και ο TNF-a. Τα M2 από την άλλη, έχουν αντιαποπτωτικές ιδιότητες και λειτουργούν ως παράγοντες επισκευής και ανάπτυξης των ιστών. Επίσης, οι κυτοκίνες, οι οποίες εκκρίνονται από τα μακροφάγα λειτουργούν ως μέσα ενίσχυσης της αναγέννησης, της επισκευής και της συντήρησης των μυών.



19- "File:Schematic representation of macrophage plasticity and its involvement in tissue injury.png" by Cynthia Ju, Ph.D., and Pranoti Mandrekar, Ph.D. is licensed under CC BY-SA 4.0

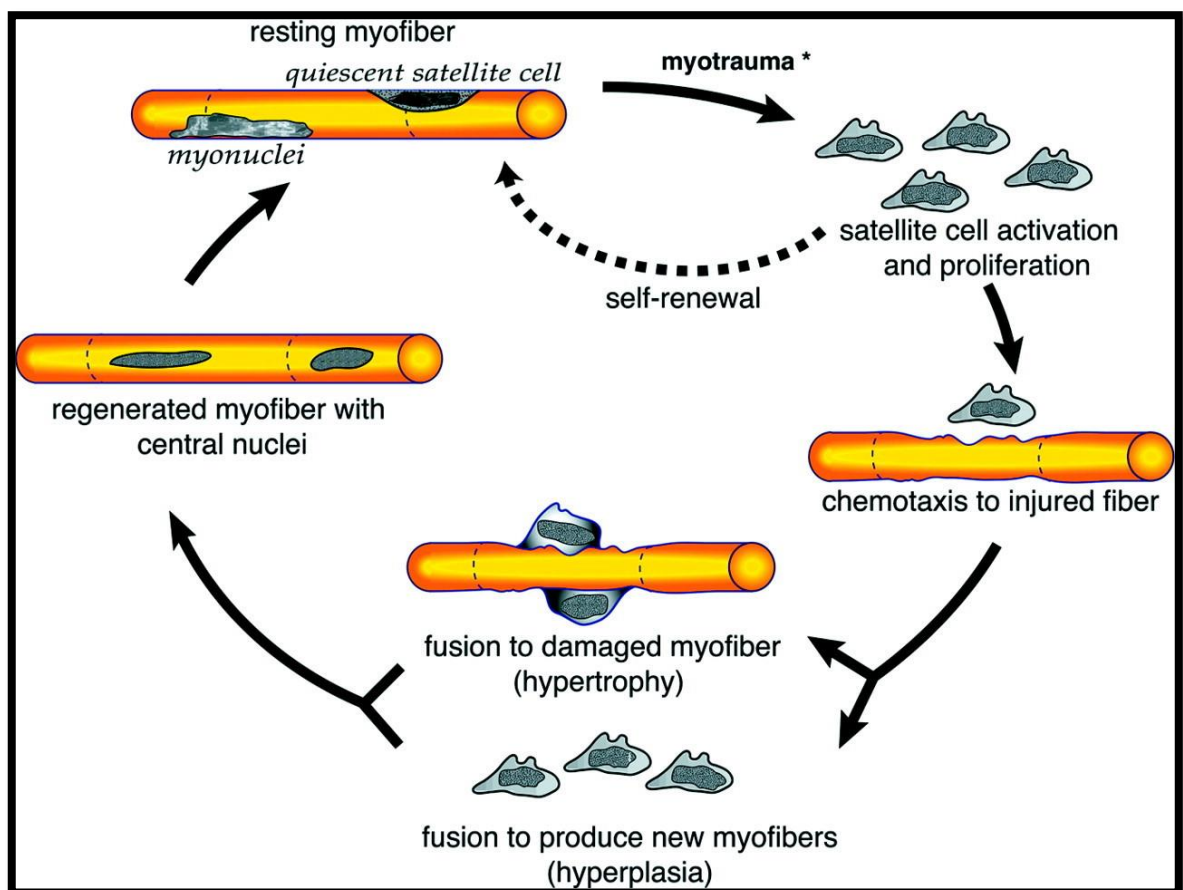
Οι πιο χαρακτηριστικοί δείκτες μετακίνησης μακροφάγων είναι ο CD68, ο CD11b, και ο CD206. Αυτοί οι δείκτες είναι σε θέση να προσδιορίσουν κυρίως το βαθμό μετακίνησης των M2 μακροφάγων, τα οποία διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην ανάπτυξη των μυών. Το φαινόμενο αυτό είναι εντονότερο στο σκελετικό μυ των ηλικιωμένων ατόμων μετά από έντονη σωματική δραστηριότητα (Jensen, et al., 2020).

3.2.2 Τα δορυφορικά κύτταρα

Το μυϊκό σύστημα του ανθρώπου αποτελεί τον μεγαλύτερο ιστό του ανθρώπινου σώματος, καταλαμβάνοντας το 50% του σωματικού βάρους. Η διατήρηση της μυϊκής μάζας και

της ικανότητας αναγέννησης και υπερτροφίας ελέγχεται κυρίως από τα δορυφορικά κύτταρα (satellite cells ή SC). Τα SC κατατάσσονται στα μονοπύρρηνα βλαστοκύτταρα και βρίσκονται σε αφθονία στον σκελετικό μυ.

Τα SC ενεργοποιούνται κυρίως μετά από άσκηση και μικροτραυματισμούς του μυός, αλλά μπορούν να ενεργοποιηθούν και από άλλα φυσιολογικά ή παθολογικά ερεθίσματα, τα οποία μεταβάλλουν τον πολλαπλασιασμό και την τελική διαφοροποίηση των μυϊκών κυττάρων. Ερεθίσματα όπως, η γήρανση, η σαρκοπενία, τα μυϊκά εγκαύματα, ο θερμιδικός περιορισμός, η μυϊκή δυστροφία Duchenne και η ακτινοβόληση. Ο αριθμός των SC μειώνεται κατά τη διαδικασία της γήρανσης, σε περίπτωση σωματικής αδράνειας και σε παθολογικές καταστάσεις, ενώ παρατηρείται σημαντική αύξηση κατά τη διενέργεια σωματικής άσκησης. Η αύξηση δε της περιεκτικότητας των SC εξαρτάται περισσότερο από την ένταση και όχι τόσο από τη διάρκεια της άσκησης.



20-Satellite cells (Hawke & Garry, 2001)

Τα SC φυσιολογικά είναι αδρανή, κατόπιν ενεργοποίησης πολλαπλασιάζονται, διαφοροποιούνται και συγχωνεύονται σε προϋπάρχοντα μυοϊνίδια για να δημιουργήσουν νέους πυρήνες και να προκαλέσουν υπερτροφία του μυός. Η άσκηση κατέχει τα πρωτεία στην φυσιολογικού τύπου ενεργοποίηση των SC και την επίδρασή τους σε αναγεννητικά θεραπευτικά πρωτόκολλα. Επειδή όμως τα SC δεν είναι τα μόνα βλαστοκύτταρα των σκελετικών μυών, η ταυτότητά τους προσδιορίζεται μέσω συγκεκριμένων μοριακών βιοδεικτών ενεργοποίησής τους, όπως η MyoD και ο παράγοντας χωρικής σύζευξης (paired box factor ή PAX7) (Bazgi, Fathi, Valojerdi, Mozdziak, & Asgari, 2017).

3.3 Η Αντιφλεγμονώδης Δράση της Άσκησης

3.3.1 Η φλεγμονή

Η άσκηση ασκεί αντιφλεγμονώδη επίδραση και μπορεί να αποφέρει θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ρευματικές και μυοσκελετικές ασθένειες (rheumatic and musculoskeletal diseases ή RMD). Το συγκεκριμένο είδος παθήσεων κατατάσσεται στις μη μεταδοτικές ασθένειες που επηρεάζουν κυρίως τις αρθρώσεις, τους μυς και μπορεί να αποφέρουν συστηματικές επιπλοκές. Υπάρχουν πάνω από 200 διαφορετικά είδη RMD με τα σημαντικότερα να είναι η οστεοαρθρίτιδα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η οστεοπόρωση, η ουρική αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, το σκληρόδερμα κ.α. Στα RMD κυριαρχούν κοινά συμπτώματα όπως η βλάβη των αρθρώσεων, η αναπηρία, η κόπωση και φυσικά η φλεγμονή.

Φλεγμονώδης απόκριση παρατηρείται μόλις τα κύτταρα του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος ανιχνεύσουν σημάδια λοίμωξης ή ιστικού τραυματισμού. Στις αυτοάνοσες ρευματικές νόσους, παρατηρείται απορρύθμιση των συγκεκριμένων μηχανισμών με αποτέλεσμα τη χρόνια ενεργοποίηση. Η φλεγμονή διακρίνεται σε οξεία και χρόνια, τα RMD κατά βάση, έχουν χαρακτηριστικά χρόνιας φλεγμονής και οφείλονται σε αυτοαντισώματα ή/και υπερέκκριση κυτταροκινών (Metsios, Moe, & Kitas, 2020).

Η μυϊκή καταπόνηση κατά τη διάρκεια της άσκησης προκαλεί φλεγμονώδη απόκριση που συνοδεύεται από διήθηση μακροφάγων και ουδετερόφιλων στους κατεστραμμένους ιστούς. Παράλληλα παρατηρείται αύξηση της μυϊκής και κυκλοφορούσας IL-6 και ιντερλευκίνης-15 (interleukin-15 ή IL-15), οι οποίες εκκρίνονται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα των ιστών και το μυ. Η παραπάνω διαδικασία μπορεί να παραπέμπει σε πα-

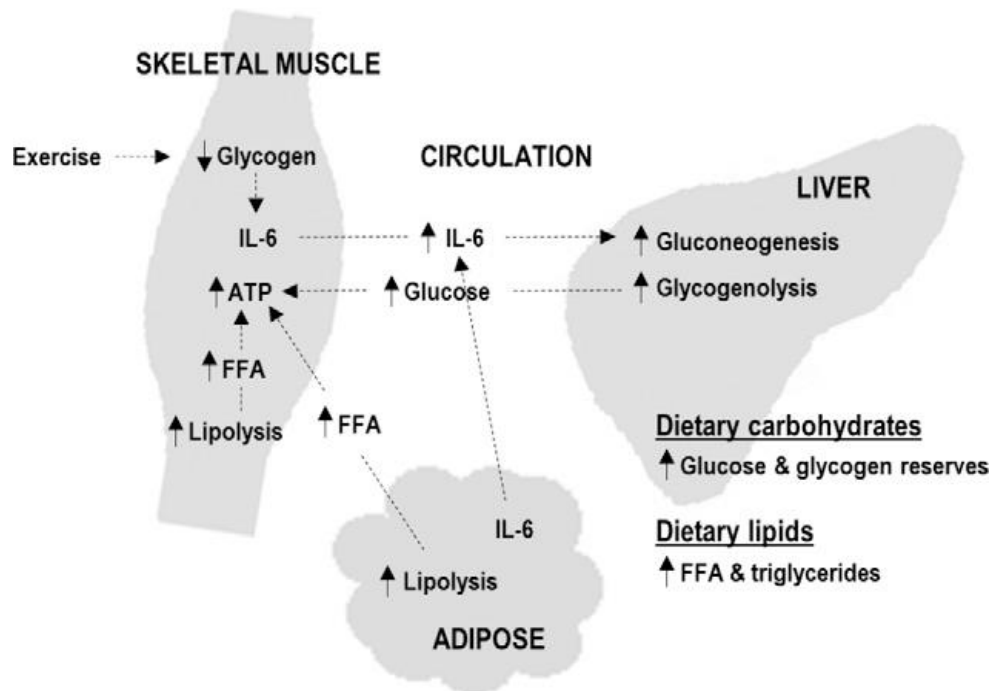
θολογικές καταστάσεις των RMD, αντιθέτως όμως είναι ο τρόπος που επιτυγχάνεται η αύξηση της μυϊκής μάζας, η μείωση της λειτουργικής αναπηρίας και της κόπωσης (Metsios, Moe , & Kitas, 2020).

3.3.2 Οι κυτοκίνες

Οι ανοσολογικές αποκρίσεις συντονίζονται μέσω των κυτοκινών, οι οποίες εκκρίνονται από διάφορους ιστούς του σώματος ως βασικοί συντονιστές της οξείας και χρόνιας φλεγμονής. Οι ιντερλευκίνες αποτελούν μία υποκατηγορία των κυτοκινών. Εκκρίνονται κυρίως από τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα και η παραγωγή τους προκαλείται ως αντίδραση σε τραυματισμό ή λοίμωξη (Gleeson, 2000). Η άσκηση και πιο συγκεκριμένα η μυϊκή σύσπαση, απελευθερώνει IL-6 και IL-15 ως αναβολικό μηχανισμό υπερτροφίας αλλά και ως μεσολαβητές της επικοινωνίας με τα μακροφάγα και τα SC. Γενικότερα, τα πεπτίδια που εκκρίνονται από το μυ και έχουν τη δυνατότητα να ασκούν αυτοκρινείς, παρακρινείς και ενδοκρινείς επιδράσεις, ονομάζονται μυοκίνες (Vasconcelos & Salla, 2018).

Πιο συγκεκριμένα, η IL-6 συντονίζει την ανοσολογική απόκριση, τη φλεγμονή, την αιμοποίηση και την ογκογένεση. Η φλεγμονώδης απόκριση στην περίπτωση τραυματισμού ή λοίμωξης, συνοδεύεται από τη διείσδυση λεμφοκυττάρων, ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων και άλλων ανοσοκυττάρων που καταπολεμούν το αντιγόνο και θεραπεύουν τον ιστό. Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού απελευθερώνουν μια αλληλουχία κυτοκινών, όπως ο TNF- α , η IL-1b, η IL-6, ο ανταγωνιστής του υποδοχέα ιντερλευκίνης-1 (interleukin-1 receptor antagonist ή IL-1RA), και η IL-10. Κυρίως, η απελευθέρωση του TNF- α και της IL-1b ενισχύουν την έκκριση της IL-6, η οποία είναι ο κεντρικός ρυθμιστής της απόκρισης της οξείας φάσης. (Hennigar, McClung, & Pasiakos, 2017).

Το μεταβολικό στρες που προκαλείται από την έντονη σωματική δραστηριότητα μπορεί να τονώσει την παραγωγή της IL-6, τοποθετώντας το μυϊκό ιστό στο επίκεντρο της παραγωγής αυτής της μυοκίνης. Κύρια χαρακτηριστικά της συγκεκριμένης μυοκίνης είναι, τόσο η τόνωση του μυϊκού ιστού όσο και η αντιφλεγμονώδης της δράση. Η IL-6 που προέρχεται από τη σωματική δραστηριότητα έχει μικρή επίδραση στις πρωτεΐνες οξείας φάσης, σε αντίθεση με αυτήν που προέρχεται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος κατά τη φλεγμονή.



21-IL-6 (Gleeson, 2000)

Η αύξηση της IL-6 είναι ανάλογη με την ένταση, τη διάρκεια και το ποσοστό των μυών που συμμετέχουν σε μία συγκεκριμένη άσκηση (Hennigar, McClung, & Pasiakos, 2017). Επίσης, η IL-6 ενισχύει την πρόσληψη υποστρώματος από άλλους ιστούς μέσω της κινητοποίησης του ηπατικού γλυκογόνου και των ελεύθερων λιπαρών οξέων (Gleeson, 2000). Αλλά και αντίστροφα, η χαμηλή διαθεσιμότητα υποστρώματος του συστέλλοντος μύος οδηγεί στην αύξηση της IL-6. Δηλαδή, ενισχύεται η λιπόλυση και η οξείδωση των λιπαρών οξέων για την παραγωγή ενέργειας όταν οι αποθήκες γλυκογόνου είναι μειωμένες. (Hennigar, McClung, & Pasiakos, 2017)

Τα βασικά επίπεδα IL-6 στο μυ είναι αντιστρόφως ανάλογα με το επίπεδο της σωματικής δραστηριότητας, δηλαδή, παρουσιάζει σημαντικότερη αύξηση σε άτομα που δεν ασκούνται συχνά (Vasconcelos & Salla, 2018). Αυτό υποδεικνύει ότι, η IL-6 αντικατοπτρίζει

το μέγεθος της μυϊκής βλάβης και αυξάνει το χρόνο διήθησης των ανοσοκυττάρων στον ιστό, με σκοπό την επισκευή και την αναγέννησή του (Hennigar, McClung, & Pasiakos, 2017).

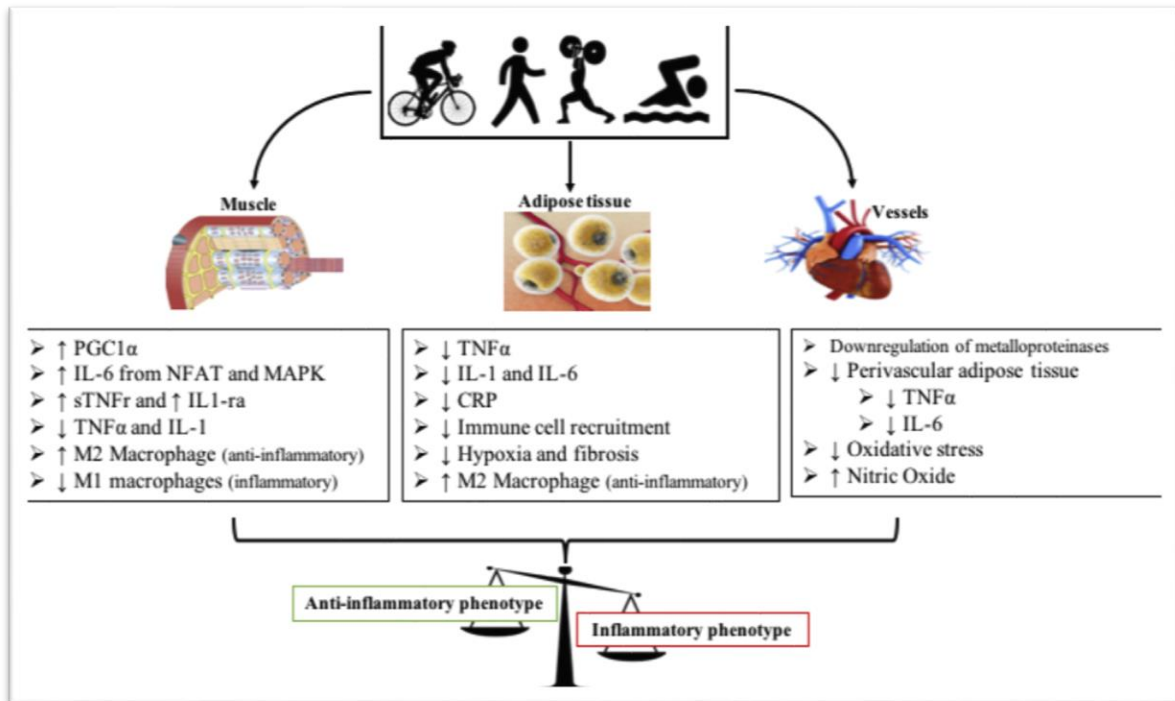
Η IL-6, όπως μπορούμε να συμπεράνουμε από τα παραπάνω, έχει τόσο ευεργετικά όσο και επιζήμια αποτελέσματα, τα οποία είναι δοσοεξαρτώμενα. Η IL-6 μπορεί να τονώσει το μεταβολισμό και να επιτρέψει στο σκελετικό μυ να κάνει καλύτερη διαχείριση των διαθέσιμων καυσίμων του. Δηλαδή, οδηγεί σε αυξημένη μιτοχονδριακή πυκνότητα και ικανότητα οξειδωσης των λιπαρών οξέων. Αποτέλεσμα αυτών, είναι η εξοικονόμηση του μυϊκού γλυκογόνου, της γλυκόζης και της βελτιωμένης κάθαρσης του γαλακτικού οξέος. Από την άλλη πλευρά, η μόνιμα αυξημένη συγκέντρωση της IL-6 πλάσματος, σε συνδυασμό με ανεπαρκή ξεκούραση και ελλιπή διατροφή, μπορεί να έχει καταβολικά αποτελέσματα στο μυ. Αυξάνοντας τον μυϊκό πόνο και μειώνοντας τη μυϊκή δύναμη και λειτουργικότητα. Επιπλέον, μπορεί να προκύψει μείωση της απορρόφησης θρεπτικών ουσιών όπως ο σίδηρος και ο ψευδάργυρος, δύο απαραίτητα μέταλλα που επηρεάζονται αρνητικά από τα μόνιμα υψηλά επίπεδα της IL-6 (Hennigar, McClung, & Pasiakos, 2017).

Μια άλλη μυοκίνη που παρουσιάζει ευεργετικά αποτελέσματα κατά την άσκηση είναι η IL-15. Αυτή η μυοκίνη συναντάται σε πολλά όργανα όπως η καρδιά, ο εγκέφαλος, οι πνεύμονες, το ήπαρ, τα νεφρά, το πάγκρεας και φυσικά στο σκελετικό μυ. Κύρια λειτουργία της IL-15 στο σκελετικό μυ είναι να δρα ως αναβολικός παράγοντας στην ανάπτυξη των μυών και της αγγειογένεσης. Επίσης η IL-15 αναστέλλει τη δράση του TNF- α , ο οποίος δρα ως καταβολική κυτταροκίνη και φαίνεται ότι αυξάνεται στη φλεγμονή, καθώς και συνδέεται με χαμηλότερη μυϊκή μάζα σε ηλικιωμένους (Vasconcelos & Salla, 2018).

3.3.3 Το αντιφλεγμονώδες περιβάλλον της άσκησης

Η άσκηση είναι σε θέση να προωθήσει ένα αντιφλεγμονώδες περιβάλλον στο ανθρώπινο σώμα. Αυτό αρχικά επιτυγχάνεται με τον περιορισμό της έκφρασης της IL-1b και του TNF- α , μέσω της IL-6 που παράγεται κατά την άσκηση. Ο IL-1b και ο TNF- α είναι δύο παράγοντες οι οποίοι παραμένουν αυξημένοι σε χρόνιες φλεγμονές και σε RMD (Metsios, Moe, & Kitas, 2020).

Ένας άλλος φλεγμονώδης παράγοντας που ρυθμίζεται με την άσκηση βρίσκεται στον λιπώδη ιστό. Ως γνωστόν, ο λιπώδης ιστός δρα ως ενδοκρινικό και παρακρινικό όργανο, το οποίο στην περίπτωση της παχυσαρκίας υπερεκφράζει την φλεγμονώδη IL-6 και τον TNF-α. Η άσκηση, έχει την ικανότητα να μειώσει το μέγεθος των λιποκυττάρων και να προωθήσει τη φυσιολογική λειτουργία του λιπώδους ιστού (Metsios, Moe , & Kitas, 2020).



22-Anti-inflammatory phenotype (Metsios, Moe , & Kitas, 2020)

Τέλος, ένας άλλος πολύ σημαντικός παράγοντας που προωθεί την αντιφλεγμονώδη δράση της άσκησης είναι ο PGC-1α, γνωστός για τη στενή σχέση του με τον ενεργειακό μεταβολισμό και τη μιτοχονδριακή βιογένεση. Ο συγκεκριμένος παράγοντας περιορίζει κι αυτός από τη μεριά του την παραγωγή φλεγμονώδους IL-6 και TNF-α, ενώ ταυτόχρονα ενισχύει την παραγωγή αντιφλεγμονωδών μακροφάγων τύπου M2, τα οποία προωθούν την έκφραση αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (Metsios, Moe , & Kitas, 2020). Επιπλέον, ο PGC-1α είναι ισχυρός αναστολέας του πυρηνικού παράγοντα-ελαφράς-αλύσου-ενισχυτή ενεργοποιημένων B κυττάρων (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells ή NF-κB), κύριας οδού που προάγει την παραγωγή φλεγμονωδών κυταροκινών όπως TNF-α, η IL-1b, η IL-6 κ.α. Τέλος, η έκφραση των αντιοξειδωτικών γονιδίων

της SOD και της GPx στα μιτοχόνδρια, υλοποιείται με τη μεσολάβηση του PGC-1α (Li Ji, Kang, & Zhang, 2016).

3.3.4 Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη είναι ένας δείκτης χρόνιας συστηματικής φλεγμονής, η οποία παρατηρείται σε πολλές παθήσεις της εποχής μας. Όπως, στο μεταβολικό σύνδρομο, στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στην παχυσαρκία, στα RMD και στην καρδιαγγειακή νόσο. Μάλιστα, υψηλότερα επίπεδα CRP σχετίζονται με χαμηλότερα κέρδη στη μυϊκή δύναμη (Metsios, Moe, & Kitas, 2020). Η άσκηση είναι σε θέση να μειώσει τη CRP, ενώ ο τύπος της σωματικής δραστηριότητας δεν παίζει κάποιο ρόλο. Ωστόσο, αν η άσκηση συνοδεύεται από απώλεια βάρους και μείωση του σωματικού λίπους, παρατηρούνται σημαντικότερα αποτελέσματα (Fedewa, Hathaway, & Ward-Ritacco, 2016).

3.3.5 Τα ρευματοειδή νοσήματα

Τα άτομα που πάσχουν από RMD χαρακτηρίζονται από μια σειρά εκδηλώσεων όπως η απώλεια μυϊκής μάζας, η αθηροσκλήρωση, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η οστεοπόρωση, η κατάθλιψη και η τάση για λοιμώξεις. Η άσκηση, όπως θα δούμε παρακάτω, έχει την ικανότητα να περιορίσει αυτές τις συστημικές εκδηλώσεις.

Η απώλεια μυϊκής μάζας είναι μια από τις κύριες εκδηλώσεις των ρευματοειδών νοσημάτων. Οφείλεται σε ορισμένους βασικούς παράγοντες, όπως η υπερέκφραση των κυτοκινών, η οποία οδηγεί σε υψηλού βαθμού φλεγμονή. Αυτού του είδους η φλεγμονή υποκινεί τον καταβολισμό των μυών μέσω του TNF-α και του NF-κΒ, ενώ παράλληλα παρατηρείται μειωμένη αναπλήρωση της μυϊκής μάζας, λόγω μειωμένης έκφρασης της MyoD. Ο TNF-α, αποτελεί κύριο μεσολαβητή της απώλειας της μυϊκής μάζας στα RMD. Άλλες παράμετροι που συμβάλλουν στην ελάττωση της μυϊκής μάζας είναι, η σωματική αδράνεια, με την επακόλουθη έλλειψη αναβολικών ερεθισμάτων, καθώς και οι ενδομυϊκές ενέσεις κορτικοστεροειδών. Οι παραπάνω επιδράσεις στο μυ οδηγούν σε μία κατάσταση που ονομάζεται ρευματοειδής καχεξία, όπου η αναλογία λιπώδους προς μυϊκό ιστό είναι διαταραγμένη. Η υψηλής έντασης άσκηση έχει καταφέρει να διατηρήσει ή ακόμη και να αυξήσει τη μυϊκή μάζα σε αυτούς τους ασθενείς, ενώ παράλληλα μειώνει το σωματικό λίπος.

Μια άλλη εξίσου σημαντική εκδήλωση των ρευματοειδών νοσημάτων είναι η αθηροσκλήρωση. Όπου, η οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (low density lipoprotein ή LDL) δεσμεύεται από τα μακροφάγα μέσω της ενεργοποίησης του NF-κΒ, του

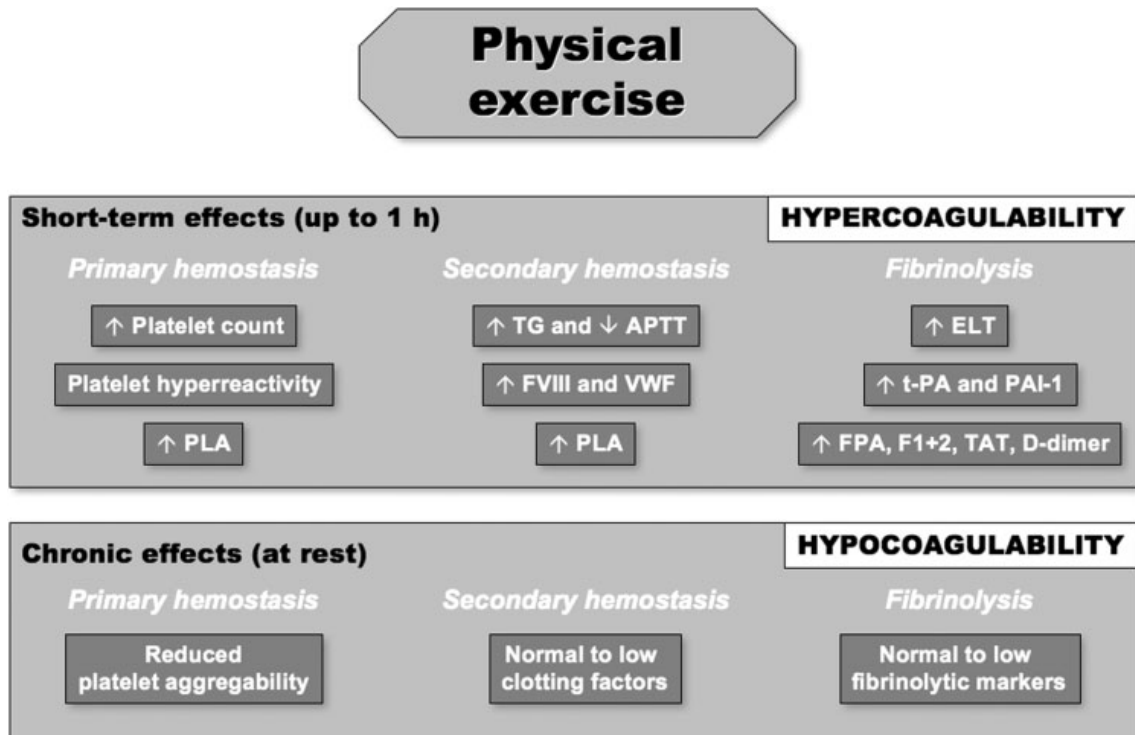
TNF- α και της IL-1, με αποτέλεσμα το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η δημιουργία αθηρωματικής-φλεγμονώδους βλάβης, η οποία επιδεινώνεται όλο και περισσότερο λόγω συνεχούς διέγερσης του TNF- α και προσκόλλησης όλο και περισσότερων μονοκυττάρων στο σημείο του αγγειακού τραυματισμού. Τα μακροφάγα είναι ο σημαντικότερος παράγοντας διαιώνισης της φλεγμονώδους απάντησης μέσω της έκκρισης προφλεγμονωδών κυτοκινών.

Η άσκηση είναι σε θέση να μειώσει τον λιπώδη ιστό, περιορίζοντας έτσι την έκκριση του TNF- α και της IL-6, με συνέπεια τον περιορισμό της φλεγμονής. Βελτιώνει επίσης την αντιοξειδωτική ικανότητα του σώματος, με επακόλουθη ελάττωση της οξειδωσης της LDL. Τέλος, επηρεάζει θετικά την απόκριση των μακροφάγων, όσον αφορά την επίδρασή τους στις αθηρωματικές πλάκες (Metsios, Moe , & Kitas, 2020).

3.4 Η Αιμόσταση

Η αιμόσταση επηρεάζεται από την άσκηση με ευεργετικό τρόπο, προωθώντας έτσι την καρδιαγγειακή λειτουργία. Μέσω της έντονης φυσικής δραστηριότητας ενεργοποιείται ο καταρράκτης της πήξης. Εν συνεχεία, αυξάνονται όλοι οι δείκτες ενεργοποίησης του καταρράκτη της πήξης, όπως ο χρόνος προθρομβίνης (prothrombin time ή PT), ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (activated partial thromboplastin time ή aPTT), ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator ή t-PA) και τα προϊόντα αποσύνθεσης του ινώδους (fibrin degradation products ή D-dimers). Συνεπώς, παρατηρείται μια υψηλή αύξηση της ινωδολυτικής δραστηριότητας και αυξημένη παραγωγή θρομβίνης και ινώδους, γεγονός που υποδηλώνει ότι η εντατική άσκηση μετατοπίζει το σύστημα της αιμόστασης σε υψηλότερη ισορροπία (Sand, Flatebo, Andersen, & Maghazachi, 2013). Αυτό σημαίνει, πως το σύστημα της αιμόστασης είναι σε θέση να αποκριθεί γρηγορότερα σε οποιαδήποτε αιτία διαταραχής της ομοιόστασής του, ενώ όπως

παρατηρούμε στην παρακάτω εικόνα η συστηματική άσκηση επιφέρει μακροχρόνια αντιθρομβωτικά αποτελέσματα.



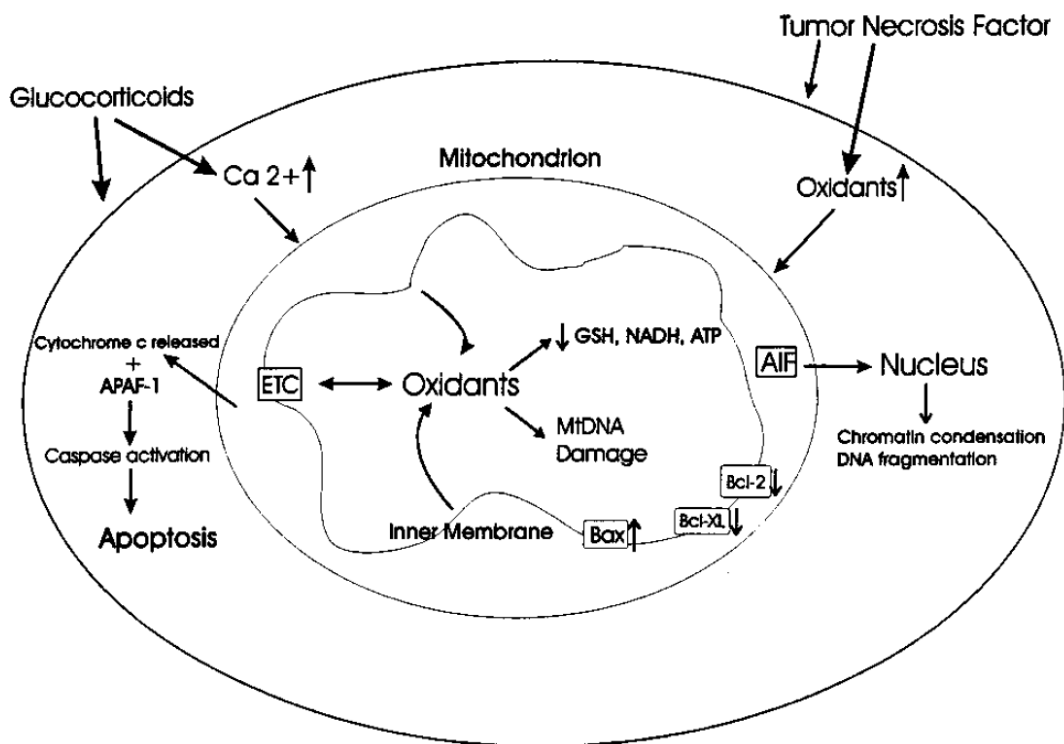
23-Hemostasis (Lippi & Maffulli, 2009)

- Παραγωγή θρομβίνης (thrombin generation ή **TGen**),
- Συσσωματώματα αιμοπεταλίων λευκοκυττάρων (platelet-leukocyte aggregates ή **PLA**)
- Παράγοντας πήξης VIII (clotting factor VIII ή **FVIII**)
- Παράγοντας von Willebrand (von Willebrand factor ή **vWF**)
- Ινωδοπεπτίδιο A (fibrinopeptide A ή **FPA**)
- Θραύσμα προθρομβίνης 1+2 (prothrombin fragment 1ώ2 ή **F1+2**)
- Χρόνος λύσης ευγλοβουλίνης (euglobulin lysis time ή **ELT**)
- Αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου 1 (plasminogen activator inhibitor-1 ή **PAI-1**)
- Σύμπλεγμα θρομβίνης-αντιθρομβίνης (thrombin-antithrombin complex ή **TAT**)

3.5 Η Απόπτωση

3.5.1 Τα αποπτωτικά σήματα

Όπως είδαμε και παραπάνω η σωματική δραστηριότητα έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει τον αριθμό και τη λειτουργία των λευκοκυττάρων. Η τακτική άσκηση ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα αλλά παράλληλα μπορεί να οδηγήσει και στην ενεργοποίηση του μηχανισμού της απόπτωσης. Πιθανοί υποκινητές των αποπτωτικών σημάτων είναι τα ROS, τα γλυκοκορτικοειδή και οι κυτοκίνες, που αποτελούν μέρος της φλεγμονώδους απόκρισης που προκαλείται μετά από οξεία άσκηση. Παρακάτω θα μελετήσουμε τον μηχανισμό της απόπτωσης που προκαλείται από την άσκηση, ως έναν τρόπο απομάκρυνσης των μη λειτουργικών ανοσοκυττάρων, αναδιοργάνωσης των ιστών και προσαρμογής του οργανισμού σε νέες συνθήκες (Krüger & Mooren, 2014).



24-Apoptosis (Phaneuf & Leewenburgh, 2000)

3.5.2 Ο μηχανισμός του κυτταρικού θανάτου

Η απόπτωση είναι μία πολύ σημαντική διαδικασία η οποία διατηρεί την ισορροπία μεταξύ παλιών και νέων κυττάρων. Πρόκειται για μία απόλυτα ελεγχόμενη κατάσταση κυτταρικού θανάτου που βοηθά στην ανάπτυξη και την ομοιοστάση των ιστών του οργανισμού. Η απόπτωση των κυττάρων μπορεί να παρατηρηθεί σε πολλές παθοφυσιολογικές διεργασίες, όπως η φλεγμονώδης αντίδραση, η κυτταρική βλάβη και οι νεοπλασματικές παθήσεις.

Μέσω της απόπτωσης υποστηρίζεται η κυτταρική λειτουργία και η διάρκεια ζωής των λευκοκυττάρων. Σε περίπτωση φλεγμονώδους απόκρισης, τα κύτταρα εμφανίζουν αντίσταση στην απόπτωση με σκοπό την διατήρηση υψηλότερου κυτταρικού πληθυσμού για την άμυνα του οργανισμού. Κατόπιν ολοκλήρωσης της ανοσολογικής απόκρισης, οδηγούνται σε κυτταρικό θάνατο.

Ο κυτταρικός θάνατος μέσω της απόπτωσης εξαρτάται από ενδοκυτταρικές οδούς σηματοδότησης, οι οποίες καθορίζονται από τον τύπο των κυττάρων, την παρουσία ειδικών κυτταρικών σημάτων και την έκταση της κυτταρικής βλάβης. Το βασικότερο χαρακτηριστικό της απόπτωσης σε αντίθεση με την νέκρωση είναι πως επιτυγχάνει τον κατακερματισμό του DNA και την αποικοδόμηση των κυτταρικών συστατικών, δίχως να προξενεί βλάβη, μέσω φλεγμονής, στους παρακείμενους ιστούς.

Η επαγωγή της απόπτωσης επιτυγχάνεται μέσω δύο βασικών οδών σηματοδότησης, την εξωγενή και την ενδογενή. Η εξωγενής οδός έχει να κάνει με υποδοχείς της μεμβράνης που μεταφέρουν αποπτωτικά σήματα από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο. Όπως η οδός Fas υποδοχέα/συμπλόκου (FasReceptor/FasLigand ή FasR/FasL), η οποία ενεργοποιεί την απόπτωση μέσω των κασπασών του κυττάρου.

Η ενδογενής οδός η αλλιώς μιτοχονδριακή οδός, ενεργοποιείται μέσω διαφόρων ερεθισμάτων, όπως η ιοντίζουσα ακτινοβολία, τα οξειδωτικά, η θερμότητα, η οσμωτικές αλλαγές και τα κυτταροτοξικά φάρμακα. Τα μιτοχόνδρια είναι οι κύριοι ρυθμιστές της συγκεκριμένης οδού και μέσω των κασπασών οδηγούν το κύτταρο στο θάνατο.

Οι παραπάνω οδοί δεν είναι πλήρως διαχωρισμένοι, συνεπώς ο κυτταρικός θάνατος επέρχεται πολλές φορές με τον κατάλληλο συνδυασμό τους (Krüger & Mooren, 2014).

3.5.3 Ο ρόλος της άσκησης

Το φυσιολογικό στρες που προκαλεί η άσκηση έχει σημαντική επίδραση στη διάρκεια ζωής των λευκοκυττάρων. Η κυτταρική επιβίωση επηρεάζεται από τη μεταβολή των ορμονών, των κυτοκινών, των προαποπτωτικών παραγόντων και των ενδοκυττάρων αντιαποπτωτικών συστημάτων. Όλα τα παραπάνω, μεσολαβούν είτε στην επιτάχυνση της απόπτωσης είτε στην παράταση της επιβίωσης των λευκοκυττάρων (Krüger & Mooren, 2014).

Ο αριθμός των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων και ουδετερόφιλων στο αίμα αυξάνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια της άσκησης, ενώ παρατηρείται το φαινόμενο της λεμφοπενίας κατά την ολοκλήρωσή της σωματικής δραστηριότητας. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της ανακατανομής των δυο τύπων κυττάρων σε διάφορους ιστούς και όργανα, ωστόσο μπορεί να οφείλεται και στην απόπτωση. Οι παραπάνω διαδικασίες επιτελούνται συγχρόνως, ενώ η ένταση και η διάρκεια της άσκησης είναι αυτό που οδηγεί τα κύτταρα σε απόπτωση. Παράλληλα, η τακτική άσκηση φαίνεται να μειώνει τα παραπάνω φαινόμενα, μέσω της αναβάθμισης του αμυντικού συστήματος του οργανισμού. (Krüger & Mooren, 2014)

Η εντατική άσκηση είναι γνωστό ότι επηρεάζει την αντιοξειδωτική ισορροπία των αμυντικών μηχανισμών του οργανισμού. Ορισμένοι δείκτες οξειδωτικού στρες όπως η GSH και η MDA δείχνουν πως τα ROS επηρεάζουν ορισμένες οδούς απόπτωσης των λευκοκυττάρων. Τα προπονημένα άτομα παρουσιάζουν αυξημένη αντίσταση στην απόπτωση

και αυτό οφείλεται σε μια αποτελεσματικότερη αντιοξειδωτική άμυνα, όπως η έγκαιρη έκφραση των αντιοξειδωτικών ενζύμων και των HSP. Παράλληλα, τα γλυκοκορτικοειδή (glucocorticoids ή GC) είναι γνωστό ότι προκαλούν απόπτωση σε μονοκύτταρα, μακροφάγα και T κύτταρα. Συνεπώς, τα ROS και τα GC είναι σημαντικοί μεσολαβητές αυξημένου κυτταρικού θανάτου (Krüger & Mooren, 2014).

3.5.4 Η φυσιολογική σημασία της απόπτωσης

Η απόπτωση λοιπόν, φαίνεται να είναι ένας ρυθμιστικός μηχανισμός για την απομάκρυνση των γερασμένων ή και των μη λειτουργικών λευκοκυττάρων. Η άσκηση φαίνεται ότι προάγει τόσο τον κυτταρικό θάνατο όσο και την παραγωγή νέων κυττάρων. Σε γενικές γραμμές, η άσκηση αυξάνει τον κυτταρικό κύκλο εργασιών ως μέρος της διαδικασίας προσαρμογής σε νέες συνθήκες στρες. Για παράδειγμα, μετά την άσκηση, τα ουδετερόφιλα μεταναστεύουν από την κυκλοφορία του αίματος στον κατεστραμμένο μυϊκό ιστό με σκοπό να τον επιδιορθώσουν. Σε αυτό το σημείο παρατείνεται η διάρκεια ζωής τους, μέσω αντιαποπτωτικών σημάτων, για όσο χρόνο διαρκέσει η φλεγμονώδης αντίδραση. Συνεπώς, η λευκοκυτταρική απόπτωση διαμορφώνεται από την ένταση της άσκησης και προκαλείται τόσο από την εξωγενή όσο και από την ενδογενή οδό, σύμφωνα πάντα με τους κυτταρικούς μεσολαβητές του κάθε ιστού (Krüger & Mooren, 2014).

3.6 Η Επιγενετική Ρύθμιση

Πολλές ασθένειες που συναντάμε στις μέρες μας οφείλονται στην χρόνια φλεγμονή. Η τακτική άσκηση σχετίζεται με τον περιορισμό των προφλεγμονωδών κυτοκινών και αύξηση των αντιφλεγμονωδών. Η πρωτεΐνη ομοιάζουσα με κηλίδα, η οποία σχετίζεται με την απόπτωση και περιέχει τομείς ενεργοποίησης και στρατολόγησης κασπασών (apoptosis-associated speck-like protein containing caspase activation and recruitment domains ή ASC), είναι ένας μεσάζων στην οδό σηματοδότησης που έχει να κάνει με τη φλεγμονή και οδηγεί στην ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας. Το γονίδιο της ASC υπόκειται σε επιγενετική ρύθμιση μέσω της άσκησης, με αποτέλεσμα την πρόληψη της ενεργοποίησης φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως οι ιντερλευκίνες και οι παράγοντες νέκρωσης όγκου (Ntanasis-Stathopoulos, Tzanninis, Philippou, & Koutsilieris, 2013).

Η άσκηση επηρεάζει τη μεθυλίωση του συγκεκριμένου γονιδίου ή και την έκφραση ορισμένων miRNA, μεταβάλλοντας θετικά τη λειτουργία των λευκοκυττάρων και συνολικά την έκβαση της φλεγμονώδους απόκρισης (Ferioli, Zauli, Maior, Mirandola, &

Neri, 2019). Συνεπώς, οι παραπάνω επιγενετικές μεταβολές προκαλούμενες από την άσκηση, είναι σε θέση να μεταβάλλουν την παθογένεια και την εξέλιξη ασθενειών όπως ο συστηματικός ερυθριματώδης λύκος και η ρευματοειδής αρθρίτιδα (Ntanasis-Stathopoulos, Tzanninis, Philippou, & Koutsilieris, 2013).

Η σωματική άσκηση ασκεί μεγάλη επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα μέσω της βελτίωσης της αντιοξειδωτικής ικανότητας, μέσω των μεταβολών στην αρχιτεκτονική του ενδοθηλίου και μέσω των επιγενετικών τροποποιήσεων.

Πιο συγκεκριμένα, η άσκηση προάγει την καρδιακή υπερτροφία και την αγγειογένεση σε βαθμό που βελτιώνει την αερόβια ικανότητα. Αυτό γίνεται με την διαμόρφωση miRNA, τα οποία ενεργοποιούν συγκεκριμένες οδούς σηματοδότησης που οδηγούν στην υπερτροφία του μυοκαρδίου, στην έκφραση αντιφλεγμονωδών κυτοκινών και στην προαγωγή της αγγειογένεσης μέσω του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor ή VEGF) (Ntanasis-Stathopoulos, Tzanninis, Philippou, & Koutsilieris, 2013).

Επίσης, η άσκηση καταφέρνει να μειώσει σημαντικά την αρτηριακή πίεση (Awobajo, Olawale, & Basse, 2013), βελτιώνοντας την λειτουργία της καρδιάς στην υπέρταση. Η χρόνια υπέρταση προκαλεί υπερτροφία της αριστερής κοιλίας με αποτέλεσμα την διαστολική δυσλειτουργία και την καρδιακή ανεπάρκεια. Κατά την διαδικασία της παθολογικής υπερτροφίας επισυμβαίνουν αιμοδυναμικές και νευροορμονικές αλλαγές καθώς και ενεργοποίηση αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών που προάγουν την αναδιαμόρφωση του καρδιακού μυός. Αρχικά, παρατηρείται αύξηση της σύνθεσης του κολλαγόνου, το οποίο με την σειρά του οδηγεί στην ανάπτυξη ίνωσης του μυοκαρδίου. Στη συνέχεια, η ίνωση προκαλεί συσταλτική ανωμαλία και καρδιακή δυσλειτουργία λόγω της δυσκαμψίας των καρδιομυοκυττάρων.

Με βάση τα παραπάνω, η άσκηση υψηλής έντασης και όγκου, σε αντίθεση με την άσκηση μέτριας έντασης, περιορίζει την αναδιαμόρφωση του καρδιακού μυός και την έκφραση αθηρωματικών μορίων προσκόλλησης. Ενώ, βελτιώνει την αερόβια ικανότητα, την ενδοθηλιακή λειτουργία και την αντιοξειδωτική ικανότητα (Locatelli, de Assis, & Isoldi, 2014).

Συμπερασματικά, η απορρύθμιση των επιγενετικών μηχανισμών οδηγεί σε διαφορετικό μοτίβο έκφρασης miRNA, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και

γενικότερα καρδιαγγειακών παθήσεων. Συνεπώς, η ενίσχυση ή η σίγαση συγκεκριμένων miRNA μέσω θεραπευτικών πρωτοκόλλων, όπως η άσκηση, μπορεί να βοηθήσει στην αποτροπή της εκδήλωσης καρδιαγγειακών παθήσεων (Ntanasis-Stathopoulos, Tzanninis, Philippou, & Koutsilieris, 2013).

Κεφάλαιο 4 Η Ενεργειακή Κατανομή

4.1 Η Σηματοδότηση της AMPK

4.1.1 Η ενεργοποίηση μέσω της άσκησης

Η AMPK είναι ένα ένζυμο ανίχνευσης ενέργειας, το οποίο υπάρχει στα κύτταρα του ανθρώπου. Η άσκηση, αλλά και οποιοσδήποτε παράγοντας είναι σε θέση να αυξήσει την αναλογία AMP/ATP, ενεργοποιεί την AMPK στο σκελετικό μυ, στον λιπώδη ιστό, στο ήπαρ και άλλα όργανα. Πιο συγκεκριμένα, η AMPK ενεργοποιείται για να αυξήσει τη κυτταρική συγκέντρωση του ATP, σε περιπτώσεις είτε περιορισμένης παραγωγής, είτε αυξημένης δαπάνης.

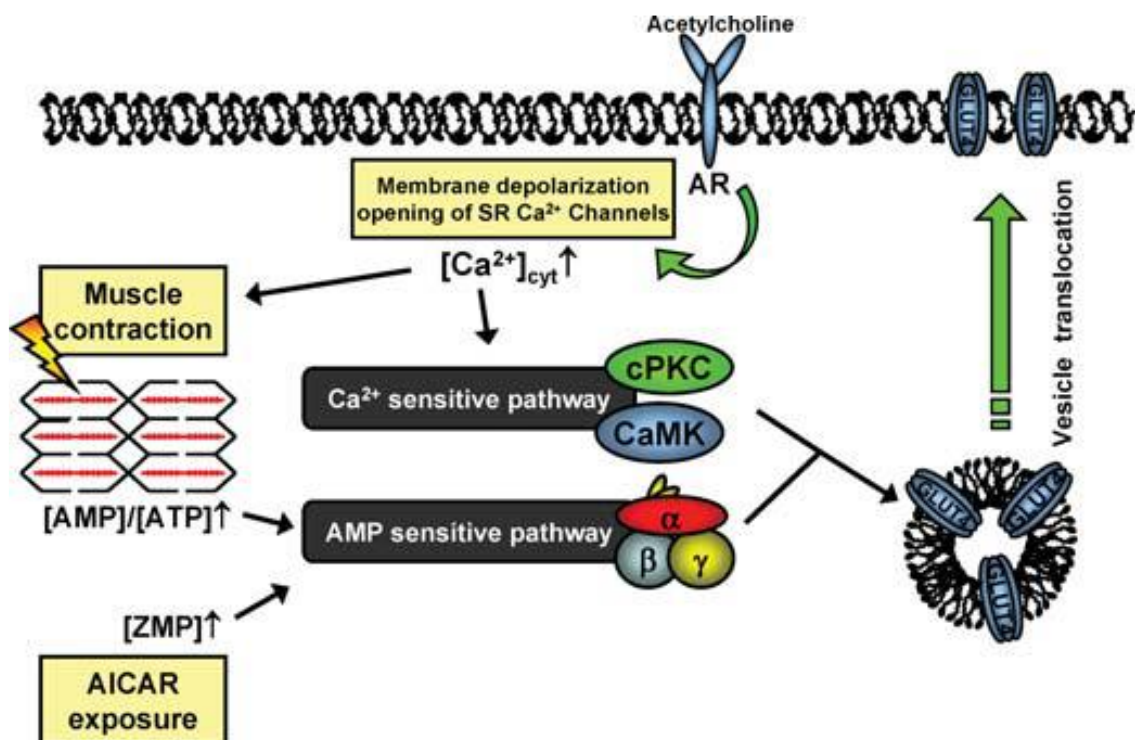
Αυτό επιτυγχάνεται από την μία μέσω της κινητοποίησης διαδικασιών όπως η οξείδωση των λιπαρών οξέων, η γλυκονεογένεση και η γλυκόλυση. Ενώ από την άλλη μέσω της μείωσης διεργασιών που σχετίζονται με την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, όπως η σύνθεση των λιπιδίων και των πρωτεϊνών. Η AMPK σε γενικότερα πλαίσια παίρνει μέρος στην μιτοχονδριακή βιογένεση, την αγγειογένεση, τον έλεγχο της πρόσληψης τροφής και της ενεργειακής δαπάνης στον υποθάλαμο κ.α.

Η ενεργοποίηση της AMPK στους ιστούς του σώματος, φαίνεται να είναι ένας ισχυρός παράγοντας που περιορίζει την εκδήλωση παθολογικών χαρακτηριστικών όπως το μεταβολικό σύνδρομο, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η φλεγμονή και η έκτοπη εναπόθεση των λιπιδίων.

Η άσκηση είναι η πιο αντιπροσωπευτική διαδικασία υγιούς μεταβολικού στρες που βιώνουν οι άνθρωποι και καταφέρει να ενεργοποιεί ισχυρά την AMPK στον σκελετικό μυ, τον λιπώδη ιστό, το ήπαρ και άλλα όργανα. Η άσκηση, είναι γνωστό ότι βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενισχύει την έκφραση γονιδίων και πρωτεϊνών σε διάφορους ιστούς και μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα. Αντίθετα, το φαινόμενο της αδράνειας θεωρείται πλέον το σημείο εκκίνησης πολλών ασθενειών και μάλιστα συνδυάζεται με την έλλειψη ενεργοποίησης της AMPK (Richter & Ruderman, 2009).

4.1.2 Ο λόγος του AMP προς το ATP

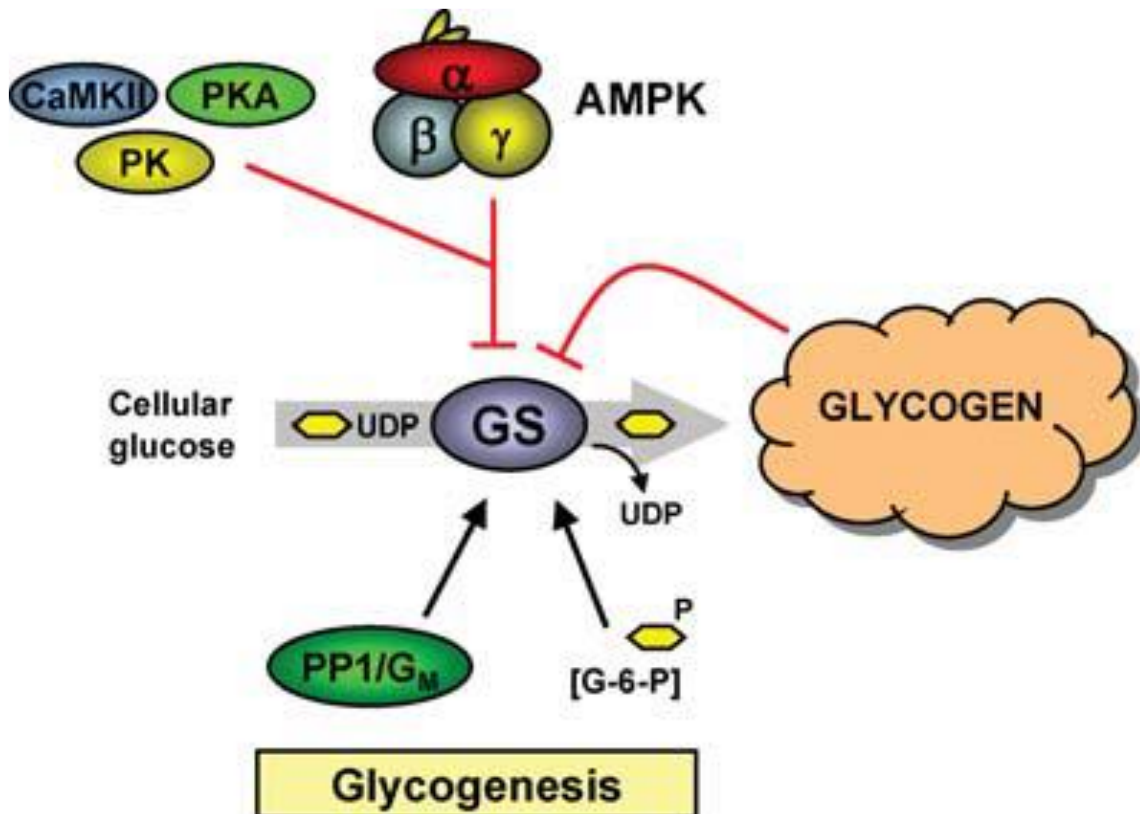
Η άσκηση χαρακτηρίζεται από δραματική αύξηση του κύκλου εργασιών του μυός, καθώς και μεταβολή των ενεργειακών υποστρωμάτων. Η AMPK ενεργοποιείται στο σκελετικό μυ ως απάντηση στην αυξημένη δέσμευση της AMP και την ελαττωμένη δέσμευση του ATP. Παρόλο που το ADP είναι το άμεσο προϊόν της υδρόλυσης του ATP, κατά τη συστολή του μυός, το ADP μετατρέπεται γρήγορα σε AMP. Αναλόγως την ένταση και τη διάρκεια της άσκησης, παρατηρούμε ανάλογη συγκέντρωση του AMP, ενώ η συγκέντρωση του ATP παραμένει αμετάβλητη. Συνεπώς, η συγκέντρωση του AMP είναι που ενεργοποιεί την AMPK και πιο συγκεκριμένα, η δράση της AMPK φαίνεται να είναι ισχυρότερη όσο περισσότερο μεγαλώνει ο λόγος AMP/ATP. Έτσι, φαίνεται ότι η ένταση της άσκησης είναι αυτή που καθορίζει τον βαθμό της ενεργοποίησης της AMPK, η οποία πρέπει να είναι ανώτερη του 60% της μέγιστης αερόβιας ισχύος για να παρατηρηθεί σημαντική ενεργοποίηση. Τέλος, μαζί με την ένταση της άσκησης, το γλυκογόνο των μυών είναι άλλος ένας παράγοντας που καθορίζει το βαθμό ενεργοποίησης της AMPK. Όσο χαμηλότερα αποθέματα γλυκογόνου υπάρχουν στο μυ, τόσο ισχυρότερη είναι η κινητοποίηση της AMPK (Richter & Ruderman, 2009).



25-Glucose uptake (Jørgensen, Richter, & Wojtaszewski, 2006)

4.1.3 Οι μεταβολικές επιδράσεις στο σκελετικό μυ

Η ενεργοποίηση της AMPK λοιπόν, συμβάλλει σε ορισμένες μεταβολικές επιδράσεις στον σκελετικό μυϊκό ιστό, όπως η αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από το σκελετικό μυ. Παράλληλα, παρατηρείται αύξηση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων, ενώ αυτή η αύξηση είναι μεγαλύτερη όσο ελαττώνονται τα αποθέματα του μυϊκού γλυκογόνου.



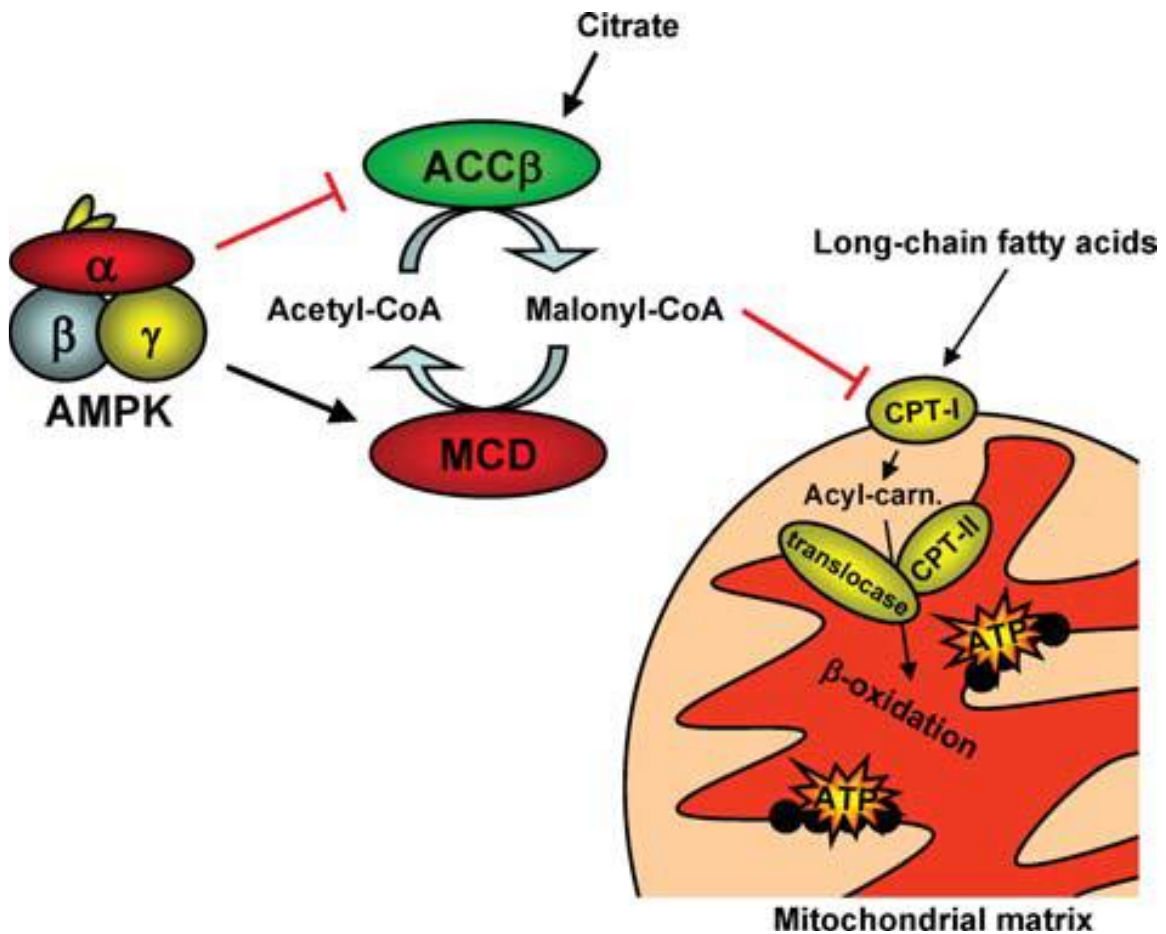
26-Glycogen synthesis (Jørgensen, Richter, & Wojtaszewski, 2006)

Σε αντίθεση με τα παραπάνω, η πρωτεϊνοσύνθεση και η μετάφραση αναστέλλονται σημαντικά κατά την διάρκεια της άσκησης. Ενώ, αμέσως μετά την άσκηση η δραστηριότητα της AMPK μπαίνει σε δεύτερη μοίρα, λόγω της αύξησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Επίσης, παρατηρείται αύξηση της πρωτεϊνοσύνθεσης, της σύνθεσης γλυκογόνου, της μεταφοράς αμινοξέων και της πρόσληψης της γλυκόζης στο μυ (Richter & Ruderman, 2009).

4.1.4 Η επίδραση σε ιστούς εκτός του σκελετικού μύος

Η άσκηση έχει επίδραση και σε άλλα όργανα εκτός από το σκελετικό μυ, τα οποία δρουν συνεργατικά για να αποδώσουν την ενέργεια που απαιτείται από τη δραστηριότητα που εκτελείται. Το ήπαρ και ο λιπώδης ιστός, αυξάνουν το μεταβολισμό τους με σκοπό την παροχή ενέργειας στον ασκούμενο μυ. Το ήπαρ, απελευθερώνει γλυκόζη στην κυκλοφο-

ρία μέσω της γλυκογονόλυσης και αργότερα μέσω της γλυκονεογένεσης. Ενώ, το λιποκύταρο αυξάνει την υδρόλυση των αποθεμάτων τριακυλογλυκερόλης με σκοπό την απελευθέρωση λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία.



27-Fatty acid oxidation (Jørgensen, Richter, & Wojtaszewski, 2006)

Επίσης, οι παραπάνω διαδικασίες ενισχύονται μέσω της δράσης των ορμονών όπως η νοραδρεναλίνη και η γλυκαγόνη και με τη δράση της IL-6 που εκκρίνεται από τους μύς κατά τη διάρκεια της άσκησης. Τόσο οι ορμόνες, όσο και η IL-6 ενεργοποιούν ισχυρότερα την AMPK.

Σε επίπεδο υποθαλάμου, η άσκηση αυξάνει τη δράση της ινσουλίνης και της λεπτίνης, με αποτέλεσμα τη μείωση της πρόσληψης τροφής και την αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος. Η άσκηση, περιορίζει τη δράση της AMPK στον υποθάλαμο.

Τέλος, η ενεργοποίηση της AMPK μέσω της άσκησης, δρα γενικότερα στους ιστούς του οργανισμού μειώνοντας την φλεγμονή και τα τριγλυκερίδια του πλάσματος.

Ενώ, αυξάνει την ινωδολυτική δράση, τη συγκέντρωση της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (high density lipoprotein ή HDL) και την οξείδωση των λιπαρών οξέων (Richter & Ruderman, 2009).

4.1.5 Οι ασθένειες της αδράνειας

Η αδράνεια έχει άμεση σχέση με πολλές παθολογικές εκδηλώσεις της εποχής μας όπως ο διαβήτης τύπου 2, η στεφανιαία νόσος, η νόσος Αλτσχάιμερ και ο καρκίνος. Παρατηρείται μια απορρύθμιση της AMPK λόγω απουσίας σωματικών δραστηριοτήτων που τη θέτουν σε λειτουργία. Η συγκεκριμένη απορρύθμιση οδηγεί σε μειωμένη ενεργότητα της AMPK σε ηρεμία, με συνέπεια την εκδήλωση παθολογικών καταστάσεων (Richter & Ruderman, 2009).

4.1.6 Το μεταβολικό σύνδρομο

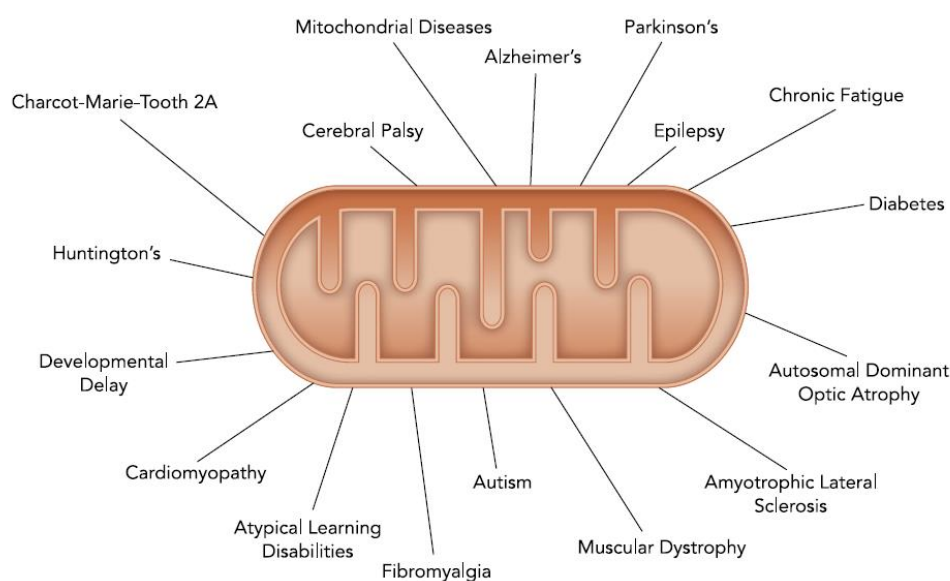
Το καλύτερο παράδειγμα ελλιπούς ενεργοποίησης της AMPK είναι το μεταβολικό σύνδρομο. Πρόκειται για μία διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από κεντρική παχυσαρκία, υπεργλυκαιμία, υπέρταση, υπερτριγλυκεριδαμία, υψηλή ολική χοληστερόλη και χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης. Επιπλέον, οι ασθενείς που πάσχουν από μεταβολικό σύνδρομο παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, χαμηλού βαθμού φλεγμονή με αυξημένη IL-6 και TNF- α και τάση για θρομβωτικά επεισόδια. Το μεταβολικό σύνδρομο είναι πρόδρομος πολλών σοβαρών ασθενειών όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η αθηροσκλήρωση, η κίρρωση του ήπατος, ο νευροεκφυλισμός και ο καρκίνος. Ασθένειες, που μπορούν να αποφευχθούν με σωματική δραστηριότητα.

Η τακτική άσκηση αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, μειώνει την ανοχή στη γλυκόζη, καταστέλλει τη φλεγμονή και τον καρκίνο. Γενικότερα, η άσκηση αποτελεί μέρος της πρόληψης ή/και της θεραπείας πολλών διαταραχών που έχουν να κάνουν με το μεταβολικό σύνδρομο. Η ενεργοποίηση της AMPK μέσω της άσκησης είναι εκείνη που προάγει τα παραπάνω αποτελέσματα. Αυτό δικαιολογείται από το γεγονός ότι τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο παρουσιάζουν δυσκολία στην επαρκή ενεργοποίηση της AMPK κατά την άσκηση, καθώς και ελαττωμένα επίπεδα περιφερικών παραγόντων που επηρεάζουν έμμεσα την AMPK, όπως ο PGC-1 α , η SIRT1 και η μυϊκή IL-6 (Richter & Ruderman, 2009).

4.2 Τα Μιτοχόνδρια

4.2.1 Γενικά στοιχεία

Τα μιτοχόνδρια είναι κυτταρικά οργανίδια τα οποία παράγουν ενέργεια μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και περιέχουν το δικό τους γονιδίωμα που περιέχεται στο μιτοχονδριακό δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (mitochondrial deoxyribonucleic acid ή mtDNA). Αυτά τα οργανίδια εμπλέκονται σε πολλές λειτουργίες του κυττάρου που έχουν να κάνουν με το μεταβολισμό και την ομοιόσταση. Συνεπώς, είναι αναμενόμενο πως η απορρύθμιση των μιτοχονδρίων μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολικές ασθένειες (Bishop, et al., 2019).



28-Mitochondrial dysfunction (Bishop, et al., 2019)

Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία συνδέεται άμεσα με το φαινόμενο της μεταβολικής ακαμψίας που παρατηρείται στις μέρες μας, το οποίο αποτελεί τον πρόδρομο πολλών παθήσεων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η παχυσαρκία, η αθηροσκλήρωση, ακόμα και ο καρκίνος (Galvani & Fernández-Verdejo, 2021). Επειδή η άσκηση είναι η καλύτερη φυσιολογική μέθοδος της μιτοχονδριακής βιογένεσης, θα έπρεπε να εφαρμόζεται σε άτομα που πάσχουν από τα παραπάνω νοσήματα με αντίστοιχη συνέπεια και συχνότητα όπως στους επαγγελματίες αθλητές (San-Millán & Brooks, 2018).

Σε γενικά πλαίσια, η άσκηση βελτιώνει τη μιτοχονδριακή λειτουργία, την οξείδωση των λιπαρών οξέων και την ομοιόσταση της γλυκόζης, επιδρώντας αποτελεσματικά στον περιορισμό διάφορων μεταβολικών νοσημάτων. Ένας σημαντικός παράγοντας που βρίσκεται στο επίκεντρο της ικανότητας προσαρμογής στο μεταβολικό στρες είναι τα μιτοχόνδρια. Διάφοροι παράγοντες που υποκινούνται μέσω της άσκησης, όπως η AMPK, ο

PGC-1α, ο καταστολέας όγκων p53 (tumor suppressor p53 ή p53) και ο TFEB οδηγούν στη βελτίωση της μιτοχονδριακής περιεκτικότητας (Mansueto, et al., 2017).

Οι βασικές προσαρμογές σε επίπεδο μιτοχονδρίων που συμβαίνουν κυρίως στο σκελετικό μυ, αλλά και σε άλλα όργανα, είναι τριών ειδών. Κύρια προσαρμογή είναι η μιτοχονδριακή βιογένεση, που αποτελεί τη σύνθεση νέων μιτοχονδρίων. Ακολουθεί η μεταβολή της μιτοχονδριακής μορφολογίας μέσω της δυναμικής σύντηξης και της σχάσης. Τελευταία, αλλά εξίσου σημαντική μεταβολή, είναι η επιλεκτική αποικοδόμηση των παλαιών ή κατεστραμμένων μιτοχονδρίων που λέγεται μιτοφαγία (Li Ji, Kang, & Zhang, 2016).

4.2.2 Η μιτοχονδριακή βιογένεση

Το φαινόμενο της μιτοχονδριακής βιογένεσης του σκελετικού μυός αναφέρεται στην αύξηση της μιτοχονδριακής περιεκτικότητας ανά γραμμάριο μυϊκού ιστού. Η μιτοχονδριακή βιογένεση αποτελεί χαρακτηριστική προσαρμογή του μυός που προέρχεται από την άσκηση. Η μειωμένη μιτοχονδριακή λειτουργία βρίσκεται στο επίκεντρο πολλών μεταβολικών διαταραχών όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η παχυσαρκία, η γήρανση και ο καρκίνος.

Ένα αυξημένο μιτοχονδριακό περιεχόμενο εξασφαλίζει λιγότερη διαταραχή της μεταβολικής ομοιόστασης. Αυτό σημαίνει, ότι κατά την άσκηση διατηρείται καλύτερα το ATP, η PCr και το γλυκογόνο των μυών. Ενώ παράλληλα, η ADP, η AMP και το [LA⁻] των μυών παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα. Επίσης, παρατηρείται μετατόπιση της καμπύλης κατωφλίου του γαλακτικού προς τα δεξιά, βελτιωμένη VO₂max, αυξημένη οξείδωση των λιπαρών οξέων για την μυϊκή συστολή και μεγαλύτερη ικανότητα ολοκλήρωσης άσκησης υψηλότερης έντασης και διάρκειας. Σε κυτταρικό επίπεδο, το μεταβολικό στρες της άσκησης ενεργοποιεί ορισμένους βασικούς παράγοντες όπως η εξαρτώμενη από το ασβέστιο και την καλμοδουλίνη πρωτεϊνική κινάση II (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II ή CAMKII), η AMPK, η p38MAPK, ο PGC-1α, ο NRF1/2, ο p53 και ο TFEB. Αυτοί οι παράγοντες εμπλέκονται στη μεταφορά και οξείδωση των υποστρωμάτων, τη μιτοχονδριακή σύντηξη και σχάση και γενικότερα αποτελούν τη μοριακή βάση που δίνει την ικανότητα στον οργανισμό να προσαρμόζεται κατάλληλα στο μεταβολικό στρες της άσκησης (Bartlett, Close, Drust, & Morton, 2014).

4.2.3 Η βιογενετική ρύθμιση

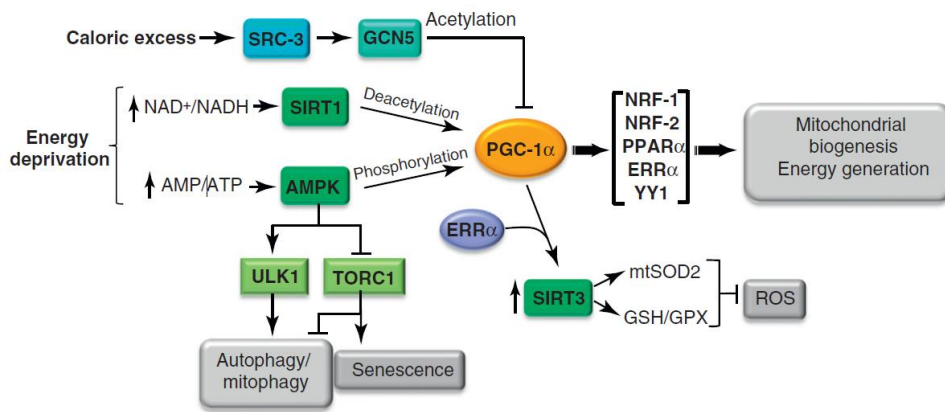
Η μιτοχονδριακή βιογένεση που προκαλείται από την άσκηση οφείλεται στις μεταβολές της γονιδιακής έκφρασης κατά την ανάκαμψη του οργανισμού από το μεταβολικό στρες. Το μεταβολικό στρες της άσκησης περιλαμβάνει παράγοντες όπως, ο αυξημένος λόγος AMP/ATP, τα ROS, η ομοιόσταση του ασβεστίου, η κάθαρση του γαλακτικού, η υποξία και η μειωμένη διαθεσιμότητα ενέργειας. Αυτοί οι παράγοντες είναι σε θέση να μεταβάλλουν βασικούς κυτταρικούς σηματοδότες, όπως η CaMKII, η p38MAPK, η AMPK, ο p53 και ο PGC-1α που συντονίζουν την έκφραση των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών. Η τόνωση των παραπάνω οδών σηματοδότησης επιτυγχάνεται μόνο με τη συνεχή μεταβολή του φόρτου εργασίας και τη χειραγώγηση των αποθεμάτων ενέργειας του οργανισμού. Η εκτέλεση οποιασδήποτε άσκησης απαιτεί την ρύθμιση διαφόρων παραμέτρων, ώστε να επιτευχθεί το μέγιστο μεταβολικό στρες που θα αποφέρει την βέλτιστη προσαρμογή.

4.2.4 Οι μιτοχονδριακοί βιοδείκτες

Η μιτοχονδριακή βιογένεση μπορεί να μετρηθεί έμμεσα με τους παρακάτω παράγοντες σηματοδότησης, όπως η CaMKII, η p38MAPK, η AMPK, ο p53 και ο PGC-1α, η άμεσα με το βιοδείκτη της μιτοχονδριακής πρωτεϊνοσύνθεσης (mitochondrial protein synthesis ή mitoPS). Ο οποίος παρουσιάζει μεταβολές κατά τη μιτοχονδριακή σύντηξη και σχάση, τη μιτοχονδριακή πρωτεϊνική διάσπαση, τη μιτοφαγία και την απόπτωση. Ένας άλλος δείκτης που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της μιτοχονδριακής περιεκτικότητας και αναπνευστικής λειτουργίας είναι η δραστηριότητα της συνθάσης του κιτρικού (citrate synthase activity ή CS) (Bishop, et al., 2019).

4.2.5 Η μιτοχονδριακή δυναμική

Όταν υλοποιείται η μιτοχονδριακή βιογένεση, παρατηρείται αύξηση του μιτοχονδριακού πληθυσμού. Ο οποίος, διευκολύνει τη χρήση πρόσθετου οξυγόνου για το μεταβολισμό των καυσίμων, ενισχύει την οξείδωση των λιπαρών οξέων ως πιο αποδοτική πηγή ενέργειας και βοηθά στην κατανομή της κατανάλωσης του οξυγόνου, μειώνοντας την παραγωγή των ROS. Συνεπώς, ο σκελετικός μυς ανακουφίζεται από το μεταβολικό και οξειδωτικό στρες της άσκησης (Li Ji, Kang, & Zhang, 2016).



TRENDS in Endocrinology & Metabolism

29-Mitochondrial dynamics (Scarpulla, Vega, & Kelly, 2012)

Κατά τη διάρκεια της άσκησης, η δραματική αύξηση των ROS και του ATP είναι οι κύριοι ρυθμιστές της μιτοχονδριακής μορφολογίας, της σύντηξης και της σχάσης των πρωτεϊνών και γενικότερων αλλαγών που διευκολύνουν μια υψηλότερη ομοιοστατική ισορροπία. Η τακτική σωματική δραστηριότητα, οδηγεί στην επέκταση του μιτοχονδριακού δικτύου και στην αύξηση της μιτοχονδριακής αναπνευστικής ικανότητας (Li Ji, Kang, & Zhang, 2016). Επίσης, η χρόνια άσκηση είναι σε θέση να βελτιώσει τη διαδικασία της αυτοφαγίας/μιτοφαγίας, δηλαδή, της επιλεκτικής αφαίρεσης των μιτοχονδρίων με μειωμένη ή απώλεια λειτουργικότητας (Brandt, Gunnarsson, Bangsbo, & Pilegaard, 2018).

Αντιθέτως, η πολύ έντονη σωματική δραστηριότητα είναι σε θέση να καταστείλει τις παραπάνω μεταβολές, εξασθενώντας την οξειδωτική φωσφορυλίωση και την παραγωγή ενέργειας (Li Ji, Kang, & Zhang, 2016).

Συνεπώς, η μιτοχονδριακή δυναμική ρυθμίζεται από την σηματοδότηση των ROS, η οποία προωθεί την μιτοφαγία, την μιτοχονδριακή βιογένεση και γενικότερα την προσαρμογή του μιτοχονδριακού περιεχομένου σε διαφορετικές ενεργειακές απαιτήσεις (Li Ji, Kang, & Zhang, 2016).

4.2.6 Ο PGC-1α

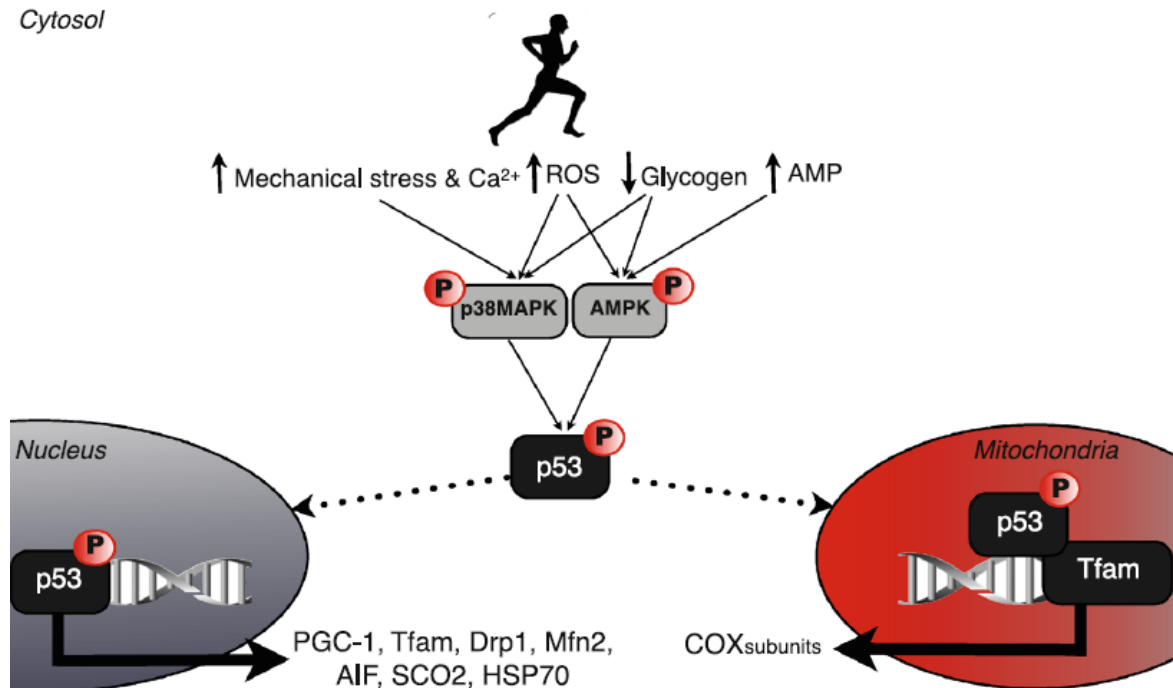
Ο κύριος ρυθμιστής της μιτοχονδριακής βιογένεσης και της μεταβολικής υγείας των μυών είναι ο PGC-1α. Ο οποίος, ενεργοποιείται από την p38MAPK ως απάντηση στη διέγερση των κυτοκινών στα μυϊκά κύτταρα. Επιπλέον, η έντονη σωματική δραστηριότητα, μέσω αυξημένης αναλογίας AMP/ATP και ροής ασβεστίου, ενεργοποιεί την AMPK, η οποία με τη σειρά της ενισχύει τη δραστηριότητα του PGC-1α (Li Ji, Kang, & Zhang, 2016).

Ο PGC-1α, αυξάνει το μιτοχονδριακό περιεχόμενο και την οξειδωτική ενζυμική δράση, βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και προστατεύει από τη σαρκοπενία. Ειδικότερα, ο PGC-1α ρυθμίζει τη μεταφορά και οξείδωση της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων. Επίσης, ρυθμίζει την έκφραση τόσο του πυρηνικού όσο και του μιτοχονδριακού DNA (Bartlett, Close, Drust, & Morton, 2014). Επίσης, ο συγκεκριμένος παράγοντας ενισχύει την αντιοξειδωτική άμυνα, την απόκριση στην φλεγμονή και τον μετασχηματισμό του τύπου των μυϊκών ινών (Li Ji, Kang, & Zhang, 2016).

4.2.7 Ο p53

Ο p53 θεωρείται ο φύλακας του γονιδιώματος, παράλληλα όμως, είναι σε θέση να διαμορφώνει το μιτοχονδριακό περιεχόμενο στον σκελετικό μυ, καθώς και την ικανότητα προσαρμογής του οργανισμού στην άσκηση. Η δυσλειτουργία του p53 επιφέρει μειωμένη κατανάλωση οξυγόνου και αυξημένη παραγωγή γαλακτικού, γεγονός που υποδηλώνει ότι ευνοείται η γλυκολυτική οδός παραγωγής ενέργειας. Επίσης, παρατηρείται μείωση του μιτοχονδριακού περιεχομένου και της λειτουργίας που αποδεικνύεται από την αύξηση του ποσοστού της μυϊκής κόπωσης κατά την άσκηση.

Cytosol



30-p53 (Bartlett, Close, Drust, & Morton, 2014)

Σε μοριακό επίπεδο, φαίνεται ότι ο p53 δρα ανεξάρτητα από τον PGC-1α, ενώ η δραστηριότητά του τροποποιείται από την p38MAPK και την AMPK. Η ενεργοποίηση του p53 συνδέεται αντιστρόφως ανάλογα με τη διαθεσιμότητα των υδατανθράκων. Δηλαδή, παρουσιάζεται βελτιωμένη απόκριση η οποία ευνοεί τις οξειδωτικές προσαρμογές του σκελετικού μυός, τη μετατόπιση του μεταβολισμού προς την οξείδωση των λιπιδίων και μία γενικότερη ενίσχυση των λειτουργιών ολόκληρου του σώματος (Bartlett, Close, Drust, & Morton, 2014).

4.2.8 Ο TFEB

Ο TFEB είναι ένας συντελεστής ο οποίος βελτιώνει την προσαρμοστική ικανότητα του οργανισμού σε συνθήκες ενεργειακού ελλείματος, όπως η στέρση τροφής και η άσκηση. Πιο συγκεκριμένα, ελέγχει την μεταβολική ευελιξία των μυών κατά την άσκηση, ενώ δρα ανεξάρτητα από τον PGC-1α. Επίσης, ο TFEB ρυθμίζει τις οδούς που εμπλέκονται με την ομοιοστάση της γλυκόζης και το γλυκογόνο των μυών, προωθεί την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται με τη μιτοχονδριακή βιογένεση και ρυθμίζει τους μηχανισμούς οξείδωσης

των λιπαρών οξέων καθώς και της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Στο ήπαρ, ο TFEB ρυθμίζει γονίδια που σχετίζονται με τον καταβολισμό των λιπιδίων και την κετογένεση.

Κατά τη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, ενεργοποιείται ο mTOR και οι αναβολικοί μηχανισμοί του σώματος, ενώ ο TFEB παραμένει ανενεργός. Η μεσολάβηση της AMPK είναι απαιτούμενη για την μετατροφή στο καταβολικό στάδιο και την ενεργοποίηση του TFEB. Με αυτόν τον τρόπο, βελτιώνεται η αξιοποίηση του υποστρώματος από τα μιτοχόνδρια και ενισχύεται η παραγωγή του ATP κατά τη διάρκεια της άσκησης. Ωστόσο, η υψηλή ένταση και η μεγάλη διάρκεια της άσκησης είναι παράγοντες που επηρεάζουν άμεσα την έκφραση του TFEB και κατ' επέκταση τη μιτοχονδριακή βιογένεση και λειτουργία. Τέλος, ο TFEB, μαζί με άλλους παράγοντες που συναντήσαμε παραπάνω, ελέγχει την αυτοφαγία, μια πολύ σημαντική διαδικασία ποιοτικού ελέγχου των μιτοχονδρίων (Mansueto, et al., 2017).

4.2.9 Η μιτοχονδριακή μνήμη

Η λεγόμενη μνήμη του σκελετικού μυός έχει να κάνει με τη κατάλληλη ανταπόκρισή του σε ερεθίσματα τα οποία έχει εκτεθεί στο παρελθόν. Αυτό οφείλεται σε επιγενετικές τροποποιήσεις του DNA κατά την διάρκεια της άσκησης. Ένα παράδειγμα είναι η μεθυλίωση και η υπομεθυλίωση του DNA, δηλαδή η καταστολή και η ενίσχυση γονιδίων που είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη της προσαρμοστικής ικανότητας κατά την άσκηση. Η οξεία άσκηση μειώνει τη μεθυλίωση γονιδίων που σχετίζονται με τη μιτοχονδριακή βιογένεση, επιτυγχάνοντας κατά αυτόν τον τρόπο επιγενετική μνήμη και υψηλότερη προσαρμοστικότητα (Bishop, et al., 2019).

4.3 Ο Μεταβολισμός των Λιπιδίων

4.3.1 Η οξείδωση των λιπαρών οξέων

Η ικανότητα οξείδωσης του λίπους (fatty acid oxidation ή FO), σε φυσιολογικά άτομα, σχετίζεται άμεσα με την μεταβολική υγεία. Ένα υψηλό επίπεδο FO παρουσιάζει καλύτερη αξιοποίηση των αποθηκών του λίπους σε όλο και μεγαλύτερες εντάσεις άσκησης, ενώ παράλληλα, ευκολότερη διαχείριση του σωματικού βάρους. Η αδυναμία της οξείδωσης του λίπους, σχετίζεται με την μεταβολική ακαμψία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη παχυσαρκία και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Robinson , Hattersley, Frost, Chambers , & Wallis, 2015).

Ο δείκτης της μέγιστης οξείδωσης των λιπαρών οξέων (maximum fatty acid oxidation ή MFO), χρησιμεύει για τον καθορισμό του ποσοστού μεταβολικής υγείας του ατόμου. Επίσης, το μεταβολικό και το ορμονικό περιβάλλον επηρεάζουν το βαθμό οξείδωσης του λίπους κατά την άσκηση. Αναλυτικότερα, η αύξηση της γλυκόζης και της ινσουλίνης πλάσματος καταστέλλουν το FO, ενώ οι αυξημένες συγκεντρώσεις μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων (non esterified fatty acids ή NEFA) και γλυκερίνης πλάσματος προάγουν τη λιπόλυση.

Το MFO σε παχύσαρκα άτομα είναι εξίσου υψηλό, ωστόσο, τα άτομα αυτά έχουν συγχρόνως υψηλά επίπεδα NEFA, γλυκερίνης αλλά και ινσουλίνης, η οποία αποτρέπει την αποτελεσματική οξείδωση του λίπους. Συνεπώς, η ευαισθησία στην ινσουλίνη, η αυξημένη γλυκερίνη πλάσματος και μία καλή φυσική κατάσταση που αντικατοπτρίζεται με υψηλό VO_{2max} διαμορφώνουν το κατάλληλο περιβάλλον για MFO και μεταβολική υγεία (Robinson, Chambers, Fletcher, & Wallis, 2016).

4.3.2 Το λιπιδικό προφίλ

Το λιπιδικό προφίλ περιγράφει τα επίπεδα των διαφόρων λιπιδικών τύπων του αίματος όπως είναι η LDL, η HDL, τα τριγλυκερίδια (triglycerides ή TG) και η ολική χοληστερόλη (cholesterol ή Chol). Τα υψηλά επίπεδα της LDL χοληστερόλης υποδεικνύουν πλεονάζοντα λιπίδια στο αίμα, πράγμα που αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακών επιπλοκών. Ενώ, υψηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης είναι ένας δείκτης υγιούς καρδιαγγειακού συστήματος, αφού η HDL μεταφέρει τα λιπίδια πίσω στο ήπαρ για ανακύκλωση και διάθεση.

Η τακτική άσκηση, βελτιώνει την ικανότητα των σκελετικών μυών να χρησιμοποιούν τα λιπίδια ως κυρίαρχο καύσιμο αντί του γλυκογόνου, έχοντας ως αποτέλεσμα τη μείωση των λιπιδίων στο πλάσμα. Συνεπώς, η άσκηση έχει θετική επίδραση στην παθογένεια, τη συμπτωματολογία και τη φυσική κατάσταση των ατόμων με δυσλιπιδαιμία και υψηλά επίπεδα χοληστερόλης. Το σημαντικότερο αποτέλεσμα της σωματικής δραστηριότητας στο λιπιδικό προφίλ είναι η αύξηση της HDL χοληστερόλης (Mann, Beedie, & Jimenez, 2014).

Σε γενικές γραμμές, η υψηλή ένταση και η μεγάλη διάρκεια της άσκησης είναι οι βασικοί παράγοντες που μεταβάλλουν το λιπιδικό προφίλ (Mann, Beedie, & Jimenez, 2014). Οι πρώτες ενδείξεις ότι η άσκηση δουλεύει προς όφελός μας είναι η πτώση βιοδεικτών όπως η γλυκόζη αίματος νηστείας (fasting blood glucose ή FBG) και ο ρυθμός πρόσληψης γλυκόζης (glucose uptake rate ή GUR), που σχετίζονται με το μεταβολισμό της γλυκόζης

και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Πιο αναλυτικά, χαμηλή FBG και GUR σημαίνει περισσότερη ευαισθησία στην ινσουλίνη (insulin sensitivity ή IS), με αποτέλεσμα οι μύες να εξαρτώνται λιγότερο από τη γλυκόζη ως ενεργειακό υπόστρωμα και περισσότερο από τα λιπίδια. Συνεπώς, παρατηρούμε αύξηση της HDL και μείωση των LDL, TG και Chol μετά από τακτική άσκηση (Awobajo, Olawale, & Bassey, 2013).

4.3.3 Η λιποτοξικότητα

Η συχνότητα εμφάνισης των μεταβολικών ασθενειών αυξάνεται συνεχώς. Η διατροφική υπερπροσφορά λιπιδίων και η αποθήκευσή τους σε έκτοπες περιοχές του σώματος σχετίζεται με τις περισσότερες μεταβολικές νόσους. Αυτό συμβαίνει λόγω της κυτταρικής δυσλειτουργίας που προκαλείται από τη λιποτοξικότητα, με αποτέλεσμα την απώλεια της μεταβολικής ευελιξίας, αντίσταση στην ινσουλίνη και αδυναμία εναλλαγής μεταξύ οξειδωσης λίπους και γλυκόζης.

Αναλυτικότερα, ο λιπώδης ιστός είναι υπεύθυνος για πολλές διεργασίες του σώματος πέρα από την αποθήκευση λιπαρών οξέων όπως η τριακυλογλυκερόλη. Κατευθύνει τον μεταβολισμό ολόκληρου του σώματος, παίζει ρόλο σε φλεγμονώδεις αποκρίσεις, ενώ διευκολύνει τη σύνθεση ορμονών και κυτταρικών μεμβρανών. Οι ενδοκρινικές λειτουργίες του λιπώδους ιστού περιλαμβάνουν την παραγωγή και απελευθέρωση ορισμένων κυτοκινών που ονομάζονται αδιποκίνες, καθώς και άλλες κυτοκίνες όπως η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη, ο TNF- α , η αλληλοεπιδρούσα με το γονίδιο ποτέ σε μίτωση πεπτιδο-προλυσις-τρανς ισομεράση 1 (peptidyl-prolyl cis-trans isomerase never in mitosis gene-interacting 1 ή PIN1) και η IL-6.

Η τριακυλογλυκερόλη από την πλευρά της παρέχει ενέργεια σε άλλους ιστούς όταν υπάρχει ανάγκη. Η παροχή της απαιτούμενης ενέργειας επιτυγχάνεται μέσω της λιπόλυσης, όπου απελευθερώνονται NEFA από τα λιποκύτταρα για την πρόσληψή τους από άλλους ιστούς όπως οι σκελετικοί μύες, το ήπαρ, η καρδιά κ.α. Οι ιστοί αυτοί, είτε κάνουν άμεση χρήση των λιπιδίων, είτε τα αποθηκεύουν σε έκτοπες περιοχές σε περίπτωση υπερπροσφοράς. Σε φυσιολογικές περιπτώσεις, η συσσώρευση έκτοπου λίπους είναι χαμηλή. Εκτός βέβαια από τον σκελετικό μυ, όπου η αποθήκευση των λιπιδίων μέσα στα μυϊκά κύτταρα παίζει τον ρόλο μίας άμεσα διαθέσιμης πηγής υποστρώματος, για τα μιτοχόνδρια, κατά την άσκηση.

Ο λιπώδης ιστός μπορεί να δεχθεί μεγάλες ποσότητες λίπους. Όμως, στην περίπτωση των παχύσαρκων ατόμων, λόγω κορεσμού των λιποκυττάρων, παρατηρείται διαρροή λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία και έκτοπη αποθήκευσή τους σε άλλους ιστούς, προκαλώντας το φαινόμενο της λιποτοξικότητας. Η λιποτοξικότητα χαρακτηρίζεται από την αύξηση βιοδραστικών λιπιδίων όπως το κεραμίδιο.

Η τακτική άσκηση, περιορίζει την λιποτοξικότητα, μειώνοντας την ενδομυϊκή περιεκτικότητα σε κεραμίδιο και βελτιώνει τη μιτοχονδριακή λειτουργικότητα. Ενώ παράλληλα, ανυψώνει συγκεκριμένους δείκτες των λιποσταγονιδίων, όπως οι πρωτεΐνες περιλίνες (perilipin protein ή PLIN), οι λιπάσες των τριγλυκεριδίων (adipose triglyceride lipase ή ATGL) και οι ορμονοευαίσθητες λιπάσες (hormone-sensitive lipase ή HSL). Όλα τα παραπάνω, προσδίδουν έναν καλύτερο κύκλο εργασιών των λιπιδίων, μείωση της λιποτοξικότητας και βελτίωση της μεταβολικής ευελιξίας (Zacharewicz , Hesselink, & Schrauwen , 2018).

4.3.4 Το παράδοξο του αθλητή

Ο σκελετικός μυς των αθλητών χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα ενδομυϊκών λιπιδίων (intramyocellular lipids ή IMCL), παρόμοια με εκείνα των ατόμων που πάσχουν από μεταβολικές ασθένειες. Ο μυϊκός ιστός των αθλητών επωφελείται από την παροχή ελεύθερων λιπαρών οξέων σε καταστάσεις υψηλής ενεργειακής ζήτησης. Τα υψηλά επίπεδα IMCL σε συνδυασμό με τα υψηλά επίπεδα ευαισθησίας στην ινσουλίνη είναι που διαχωρίζουν τους αθλητές από τα άτομα με μεταβολικές επιπλοκές.

Ένας καθοριστικός παράγοντας της λιποτοξικότητας είναι ο κύκλος εργασιών των λιπιδίων μέσα στο μυ. Δηλαδή, τα χαρακτηριστικά των ενζύμων που έχουν να κάνουν με την αποθήκευση και τη διάσπαση των λιπιδίων και η φύση των μιτοχονδρίων και των λιποσταγονιδίων (lipid droplets ή LD). Παρατηρείται διαφορά στην ενδομυϊκή έκφραση και σύνθεση των πρωτεϊνών, ενώ είναι σημαντική η διαφορά στη δραστηριότητα των ενζύμων που διευκολύνουν την αξιοποίηση των λιπιδίων όπως, η ATGL και η HSL. Επίσης, σημαντικό ρόλο παίζει το ένζυμο καρνιτίνη παλμιτολτρανοφεράση (carnitine palmitoyltransferase ή CPT), το οποίο επιτρέπει στα λιπαρά οξέα να εισέλθουν στα μιτοχόνδρια και να λάβει χώρα η οξειδωτική φωσφορυλίωση. Η μείωση της δραστηριότητας αυτού του ενζύμου ελαττώνει την διάσπαση των λιπιδίων στους μυς και προκαλεί το φαινόμενο της μεταβολικής ακαμψίας.

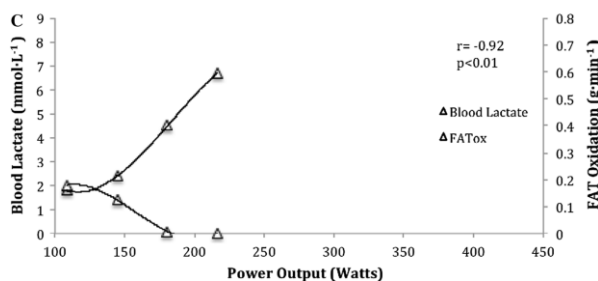
Ουσιαστικά, η διαφορά μεταξύ των αθλητών και των μεταβολικά αδρανών ατόμων που χαρακτηρίζονται με παρόμοια επίπεδα IMCL, είναι η αυξημένη μιτοχονδριακή λειτουργία, η ικανότητα οξειδωσης των λιπαρών οξέων, η ευαισθησία στην ινσουλίνη και γενικότερα, ο αυξημένος κύκλος εργασιών των λιπιδίων (Zacharewicz , Hesselink, & Schrauwen , 2018).

4.4 Το Γαλακτικό Οξύ

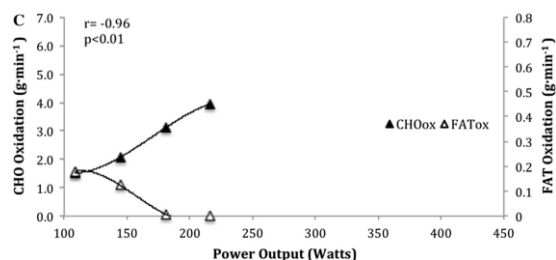
Το γαλακτικό οξύ είναι ένα προϊόν των μυών που παράγεται κατά τη διάρκεια της άσκησης. Παλαιότερα, θεωρείτο ο κύριος υπαίτιος της μυϊκής κόπωσης. Αντιθέτως όμως, λειτουργεί ως ένας μηχανισμός καθυστέρησης της οξέωσης από άλλα παραπροϊόντα των μυών.

Πιο αναλυτικά, όταν καταναλώνεται το ATP, διασπάται σε ADP και φωσφορικό (phosphate ή Pi) και απελευθερώνεται ένα πρωτόνιο. Όταν η άσκηση παραμένει κάτω από το αναερόβιο κατώφλι, επικρατεί πλήρης αξιοποίηση των πρωτονίων από τα μιτοχόνδρια μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Όταν όμως ξεπεραστεί το συγκεκριμένο κατώφλι, η ανάγκη για αναγέννηση του ATP και από άλλες οδούς όπως η γλυκόλυση, αυξάνει την απελευθέρωση των πρωτονίων, με συνέπεια την εμφάνιση οξέωσης από έντονη άσκηση. Σε αυτό το σημείο, παρατηρείται παράλληλη αύξηση της παραγωγής του γαλακτικού οξέος για την πρόληψη αυτής της κατάστασης.

Έτσι, η αύξηση της παραγωγής γαλακτικού αντικατοπτρίζει το βαθμό της κυτταρικής οξέωσης. Μάλιστα, χρησιμεύει ως έμμεσος δείκτης της μεταβολικής οξέωσης που προκαλείται από διάφορες κυτταρικές μεταβολικές καταστάσεις. Εάν, ο μυς δεν παρήγαγε γαλακτικό, η μυϊκή κόπωση θα ερχόταν πολύ πιο γρήγορα και η συνολική απόδοση θα ήταν μειωμένη (Robergs, Ghiasvand, & Parker, 2004).



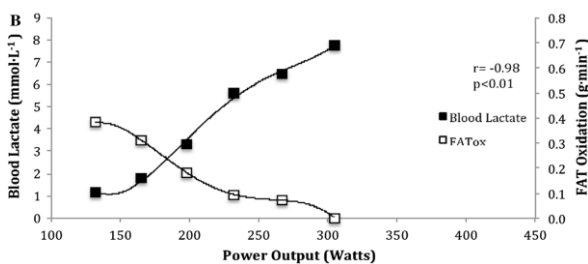
31-Metabolic Syndrome
(San-Millán & Brooks ,
2018)



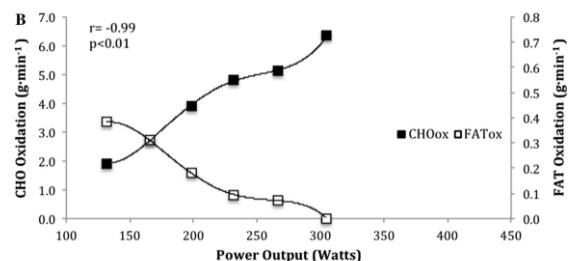
Η συσσώρευση του γαλακτικού στο αίμα είναι αντιστρόφως ανάλογη με την ικανότητα οξείδωσης των λιπιδίων, ενώ παράλληλα αυξάνει την προτίμηση προς τη γλυκολυτική οδό. Αυτό το φαινόμενο παρατηρείται σε άτομα που χαρακτηρίζονται από μεταβολική ακαμψία και εμφανίζουν μια μειωμένη μιτοχονδριακή ικανότητα κάθαρσης γαλακτικού.

Κατά βάση, οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και αντίσταση στην ινσουλίνη εξαρτώνται πλήρως από υδατανθρακικές πηγές ενέργειας, ενώ διαθέτουν περιορισμένη ικανότητα μετάβασης από την οξείδωση της γλυκόζης στην οξείδωση του λίπους. Η ελλιπής κάθαρση γαλακτικού από το αίμα εμποδίζει τη χρήση των λιπαρών οξέων από τα μιτοχόνδρια και αναστέλλει τη λιπόλυση. Συνεπώς, η μιτοχονδριακή αναπνευστική ικανότητα και οι συναφείς δυσλειτουργίες του μιτοχονδριακού δικτύου είναι οι κύριοι παράγοντες που υποδεικνύουν την μεταβολική ακαμψία και ως αποτέλεσμα την ελαττωμένη κάθαρση του γαλακτικού.

Το γαλακτικό από την πλευρά του είναι ένα ισχυρό μόριο σηματοδότησης και έκφρασης γονιδίων καθώς και ένα καύσιμο που προτιμάται, έναντι της γλυκόζης, από την καρδιά, το σκελετικό μυ και τον εγκέφαλο. Τα άτομα που ασκούνται, εμφανίζουν μεγάλη ικανότητα κάθαρσης γαλακτικού από το αίμα μέσω της οξείδωσης ή της γλυκονεογένεσης. Συνεπώς, η συστηματική άσκηση είναι σε θέση να μειώσει τη συγκέντρωση του γαλακτικού που προέρχεται από την έντονη σύσπαση του σκελετικού μυός, μέσω της αυξημένης κάθαρσης του γαλακτικού και της οξείδωσης των λιπιδίων και μέσω της μείωσης της χρήσης της γλυκόζης και των υδατανθράκων.



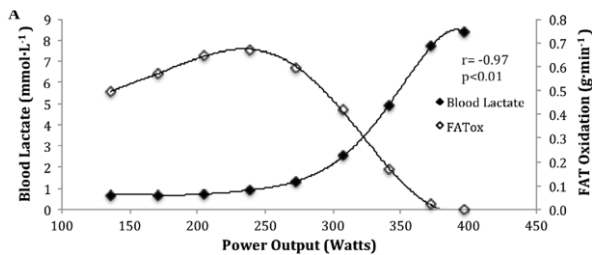
32-Normal subjects
(San-Millán & Brooks, 2018)



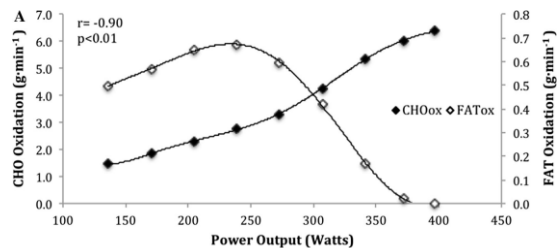
Το γαλακτικό λοιπόν, είναι ένα πολύ χρήσιμο προϊόν, το οποίο από την μία καθυστερεί τη μεταβολική οξέωση και από την άλλη το χρησιμοποιεί ο οργανισμός για ενέρ-

γεια. Τα μεταβολικά ευέλικτα άτομα παρουσιάζουν υψηλό ρυθμό ανακύκλωσης γαλακτικού. Δηλαδή, υψηλότερη ικανότητα παραγωγής σε έντονες συσπάσεις του μυός, και αντίστοιχα υψηλή κάθαρση για να μην εμποδιστεί η οξείδωση των λιπιδίων.

Ως εκ τούτου, η μέτρηση της $[LA^-]$, του FO και της οξείδωσης των υδατανθράκων (carbohydrate oxidation ή CHOox), είναι ένας έμμεσος τρόπος αξιολόγησης της μιτοχονδριακής λειτουργίας, της χρήσης των υποστρωμάτων και της μεταβολικής ευελιξίας (San-Millán & Brooks, 2018).



33-Athletes (San-Millán & Brooks, 2018)



Ο μεταβολισμός των μετάλλων των οστών

Η διαδικασία της οστεογένεσης και η βελτίωση της αντοχής των οστών μπορούν να επιτευχθούν μέσω της φυσικής δραστηριότητας. Όμως, για να γίνει αυτό, απαιτείται συγκεκριμένου είδους άσκηση. Κάθε δραστηριότητα έχει τη δυνατότητα να προκαλεί διαφορετικό και ανομοιόμορφο τύπο στρες στο οστό. Όπως για παράδειγμα το τένις, στο οποίο παρατηρείται καταπόνηση κυρίως του βραχίονα, σε αντίθεση με το βόλεϊ, που καταπονούνται κυρίως τα κάτω άκρα.

Συνεπώς, ο σκελετός προάγει το σχηματισμό των οστών ως απάντηση σε πιέσεις, με σκοπό την ενίσχυση συγκεκριμένων περιοχών που δέχονται υψηλά μηχανικά φορτία. Αυτή η διαδικασία επιτελείται από κύτταρα εντός των οστών, που ανιχνεύουν και ανταποκρίνονται στην καταπόνηση, αυξάνοντας την διατομή, μειώνοντας το πορώδες και βελτιώνοντας την πυκνότητα των οστών.

Γενικότερα, μια οποιαδήποτε δομή ενισχύεται περισσότερο όσο μειώνεται η μάζα, δίχως όμως να διακυβεύεται η δύναμη και η ακαμψία. Γι' αυτό, δεν ωφελεί να σχηματίζονται τα οστά σε περιοχές χαμηλής καταπόνησης, όπου μπορεί να εμποδίσουν πα-

ρακείμενους ιστούς. Επομένως, η κατάλληλη φόρτιση του οστού προκαλεί σημαντική βελτίωση στις βιομηχανικές του ιδιότητες παρά τις μικρές μεταβολές στην μεταλλική πυκνότητα των οστών (bone mineral density ή BMD).

Όπως καταλαβαίνουμε, η μηχανική φόρτιση και η ακόλουθη ενίσχυση διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του σκελετού. Η εφαρμογή του κατάλληλου τύπου άσκησης παραμένει μια αποτελεσματική πρακτική, ακόμα και μετά τη βέλτιστη περίοδο ανάπτυξης των οστών, όπου χάνεται η υψηλή τους ευαισθησία στη φόρτιση. Η κατάλληλη άσκηση για την πρόκληση της οστεογένεσης είναι αυτή του δυναμικού τύπου, η οποία εμπεριέχει ταχεία φόρτιση των οστών, όπως για παράδειγμα τα άλματα. Παράλληλα όμως, είναι εξίσου σημαντικό κάθε τόσο να εναλλάσσεται ο ρυθμός της άσκησης ώστε να αποφευχθεί το φαινόμενο της προσαρμογής, το οποίο συνοδεύεται από αναβολικό πλατό.

Η σηματοδότηση διαφόρων οδών όπως αυτή του ATP, των προσταγλανδινών και του μονοξειδίου του αζώτου (nitrous oxide ή NO), είναι μηχανοευαίσθητη. Η άσκηση καταφέρνει να ενεργοποιήσει και να κατευθύνει αυτές τις οδούς σε σημεία του σκελετού που είναι απαραίτητες για την ενίσχυση του οστού (Turner & Robling, 2005).

Όπως είδαμε παραπάνω, ασκήσεις υψηλής έντασης ενισχύουν την πυκνότητα και τη μάζα των οστών. Παράλληλα όμως, συνοδεύονται από παροδική συσσώρευση γαλακτικού οξέος, το οποίο υποδηλώνει πως ο οργανισμός βρίσκεται σε μεταβολική οξέωση. Η μεταβολική οξέωση έχει τη δυνατότητα να καταστείλει την οστεοβλαστική δραστηριότητα με αποτέλεσμα την μειωμένη σύνθεση του κολλαγόνου και της δραστηριότητας της αλκαλικής φωσφατάσης (alkaline phosphatase ή ALP).

Η ικανότητα του οστού να προσαρμόζεται στη μηχανική καταπόνηση διαμορφώνεται από τους παράγοντες που σχηματίζουν το μικροπεριβάλλον του οστού, όπως οι ορμόνες, τα θρεπτικά συστατικά, καθώς και η μεταβολική οξέωση. Παρατηρούμε ότι, μία μόνο περίοδος άσκησης έχει τη δυνατότητα να μειώσει τους δείκτες σχηματισμού των οστών και να προκαλέσει αυξημένη απέκκριση ασβεστίου στα ούρα σε άτομα που δεν ασκούνται συστηματικά.

Συμπεραίνουμε λοιπόν, ότι η συστηματική άσκηση αυξάνει την ικανότητα του οργανισμού να ανταποκρίνεται στη μεταβολική οξέωση, βελτιώνοντας την ανακύκλωση του

γαλακτικού και ακολούθως επιτρέποντας μια οστεογενή αντίδραση κατά τη φόρτωση του οστού (Ashizawa, et al., 1998).

4.5 Η Πρωτεϊνοσύνθεση

Η μάζα των σκελετικών μυών ρυθμίζεται από την ισορροπία της σύνθεσης και της διάσπασης των μυϊκών πρωτεϊνών. Η άσκηση, καθώς και η κατανάλωση πρωτεϊνούχων τροφίμων αυξάνουν την ικανότητα του οργανισμού να συνθέτει μυϊκές πρωτεΐνες. Κυρίως η άσκηση αντίστασης, έχει την δυνατότητα να αυξήσει σε μία μόνο συνεδρία τον κύκλο εργασιών της μυϊκής πρωτεΐνης και να προδιαθέσει τον μυϊκό ιστό στην εκτέλεση αναβολικών διεργασιών. Η κατάποση πρωτεϊνούχων τροφίμων αυξάνει τα διαθέσιμα αμινοξέα στο πλάσμα, τα οποία με την σειρά τους αυξάνουν τα αναβολικά σήματα στο μυ. Μαζί, οι παραπάνω διαδικασίες αυξάνουν την σύνθεση των πρωτεϊνών κατά την περίοδο ανάρρωσης του μυός από μία δεδομένη δραστηριότητα (Holwerda, και συν., 2018).

4.6 Οι Δείκτες της Μυϊκής Καταπόνησης

Η CK και η LDH, είναι θραύσματα της βαριάς αλυσίδας της μιοσίνης (τροπονίνη και μιοσφαιρίνη). Επειδή δεν έχουν την ικανότητα να διαπερνούν την μεμβράνη του σαρκοπλασματικού δικτύου, η αυξημένη τους συγκέντρωση στον ορό υποδηλώνει διαρροή από κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη. Ανάμεσα αυτών των δύο, η CK αποτελεί τον καλύτερο έμμεσο δείκτη μυϊκής βλάβης, κυρίως κατά την άσκηση αντίστασης (Callegari, et al., 2017).

Πιο συγκεκριμένα, η CK είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται σε ιστούς όπου παρατηρούνται υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις, όπως το κυτοσόλιο και τα μιτοχόνδρια. Αποτελείται από δύο υπομονάδες, μία μυϊκού τύπου (M) και μία εγκεφαλικού τύπου (B). Αυτές οι υπομονάδες σχηματίζουν με τη σειρά τους τρία ισόενζυμα, το CK-MB που αφορά την καρδιά, το CK-MM που αφορά τους σκελετικούς μύες και το CK-BB που αφορά τον εγκέφαλο.

Η CK είναι άμεσα συνδεδεμένη με την αναγέννηση της PCr και την παραγωγή ATP για την μυϊκή δραστηριότητα. Συνεπώς, ο μυϊκός ιστός διαθέτει υψηλά επίπεδα CK για να μπορεί να παρέχει επαρκή ποσότητα PCr και ATP σε στιγμές υψηλών ενεργειακών απαιτήσεων.

Η μέτρηση της ποσότητας της CK στο αίμα είναι ένας δείκτης κυτταρικής βλάβης, διαταραχής των μυϊκών κυττάρων ή ασθένειας, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η

μέτρηση της δραστηριότητας της CK και ο προσδιορισμός του προφίλ των ισοενζύμων της, μας δίνει πληροφορίες για τον τύπο των κυττάρων που προέρχεται η βλάβη.

Η σωματική δραστηριότητα και πιο συγκεκριμένα η άσκηση αντιστάσεων, προκαλεί τη μεγαλύτερη απελευθέρωση CK στην κυκλοφορία, ενώ παράλληλα επιτυγχάνει το μεγαλύτερο βαθμό υπερτροφίας των μυών. Η συγκεκριμένη αύξηση της CK, αναλόγως την περίπτωση, υποδεικνύει κάποια κυτταρική βλάβη ή διαταραχή των μυϊκών διεργασιών που προκαλείται από έντονη άσκηση. Ωστόσο, η αυξημένη CK στον ορό παραμένει μια φυσιολογική αντίδραση του οργανισμού κατά την άσκηση.

Η υψηλής έντασης σωματική δραστηριότητα, σε συνδυασμό με μειωμένη διάρκεια, επιτυγχάνει μεγαλύτερο βαθμό διαταραχής των κυτταρικών μεμβρανών. Μεγαλύτερη διαταραχή, ισοδυναμεί με καθυστερημένη εμφάνιση κορύφωσης της CK στον ορό, πράγμα που συνδέεται με την πορεία της φλεγμονώδους απόκρισης. Με επαρκή ανάρρωση από υψηλής έντασης άσκηση παρατηρείται μεγαλύτερη προσαρμογή του μυός σε συντομότερο χρονικό διάστημα (Baird, Graham, Baker, & Bickerstaff, 2012). Επίσης, η CK παρουσιάζει σημαντικότερη αύξηση κατά την εναλλαγή του τύπου και της έντασης της άσκησης, ενώ πολλές φορές μένει αμετάβλητη σε συνηθισμένες ρουτίνες σωματικής δραστηριότητας.

Τέλος, μερικές ακόμη παράμετροι που μεταβάλλονται παράλληλα με την CK κατά την άσκηση είναι η γλουταμική οξαλοξική τρανσαμινάση (glutamic oxaloacetic transaminase ή GOT), ή ασπαρτική τρανσαμινάση (aspartate transaminase ή AST), η γλουταμική πυροσταφυλική τρανσαμινάση (glutamic pyruvic transaminase ή GPT), ή τρανσαμινάση της αλανίνης (alanine transaminase ή ALT), ενώ η γ-γλουταμική τρανσφεράση (gamma-glutamyltransferase ή GGT) παραμένει αμετάβλητη (Laufs, Scharnagl, Martin, Windler, & Winfried, 2016).

Κεφάλαιο 5 Το Ενδοκρινικό Σύστημα

5.1 Η Ορμονική Ρύθμιση

Το ενδοκρινικό σύστημα κατέχει εξέχουσα θέση στη ρύθμιση όλων των λειτουργιών του σώματος, όπως η αναπαραγωγή, η ανάπτυξη, η συμπεριφορά κ.α. Οι ορμόνες είναι τα κεντρικά ρυθμιστικά μόρια του ενδοκρινικού συστήματος υπεύθυνα για την αναπαραγωγή, καθώς και για όλα τα μονοπάτια παραγωγής και αποθήκευσης της ενέργειας.

Η σωματική δραστηριότητα είναι πλέον ένας κοινός τρόπος ζωής, ο οποίος έχει πολλά οφέλη για την υγεία. Θεωρείται μάλιστα, απαραίτητο θεραπευτικό πρωτόκολλο για πολλές ασθένειες του σήμερα, καθώς και πρόδρομος της μακροζωίας.

Η απόκριση των ορμονών στο ερέθισμα της άσκησης μπορεί να είναι γρήγορη, μέτρια ή και καθυστερημένη. Τόσο η έναρξη, όσο και ο ρυθμός των ορμονικών αποκρίσεων καθορίζονται από τον τύπο και την ένταση της άσκησης που θα ενεργοποιήσει τα ενδοκρινικά συστήματα.

Η γρήγορη απόκριση χαρακτηρίζεται από ραγδαίες αυξήσεις των κατεχολαμινών, της κορτικοτροπίνης και ιδιαίτερα της κορτιζόλης. Η μέτρια απόκριση χαρακτηρίζεται από σταδιακή αύξηση ορμονών όπως η αλδοστερόνη, η ρενίνη και η αγγειοτενσίνη. Αυτή η αυξανόμενη τάση μπορεί να παραμείνει μέχρι το τέλος της άσκησης ή και πολύ παραπάνω. Αντίθετα, σε μία άλλη περίπτωση αυτή η σταδιακή αύξηση μπορεί να ακολουθηθεί από ισοπέδωση των συγκεντρώσεων σε πολύ χαμηλότερο επίπεδο. Τέλος, μία καθυστερημένου τύπου απόκριση παρατηρείται σε ορμόνες όπως η σωματοτροπίνη, η γλυκαγόνη και η καλσιτονίνη (Virtu, 1992).

Για να συμβεί οποιαδήποτε ορμονική απόκριση πρέπει να ξεπεραστεί ένα συγκεκριμένο κατώφλι έντασης, το οποίο βρίσκεται κοντά στο 80% του VO_{2max} , ενώ η διάρκεια της άσκησης δεν παίζει τόσο σημαντικό ρόλο. Όλες οι μεταβολές των ορμονών που θα συναντήσουμε παρακάτω ακολουθούν αυτό το μοτίβο, ώστε να παρατηρηθεί αύξηση της έκκρισής τους.

Αρχικά, οι κατεχολαμίνες όπως η αδρεναλίνη και η νοραδρεναλίνη, καθώς και η κορτιζόλη, η κορτικοτροπίνη και οι ενδορφίνες, αυξάνονται φυσιολογικά ανάλογα με την ένταση της άσκησης, αλλά κυρίως συνδέονται με το αναερόβιο κατώφλι και τα επίπεδα του γαλακτικού. Επίσης, τα επίπεδα έκκρισης της ρενίνης κινούνται παράλληλα με την ένταση της άσκησης και τη λειτουργία του συμπαθητικού-επινεφριδιακού άξονα.

Η ινσουλίνη είναι μία ορμόνη που παρουσιάζει αυξομειώσεις κατά την άσκηση. Η ένταση της άσκησης είναι σε θέση να οδηγήσει τα επίπεδα αυτής της ορμόνης χαμηλά, αντιθέτως όμως παρατηρείται αύξηση σε πολύ υψηλού βαθμού προσπάθεια ή και κατά την διακοπή της σωματικής δραστηριότητας.

Τέλος, η ένταση της άσκησης είναι σε θέση να αυξήσει τη σωματοτροπίνη, την οιστραδιόλη και την τεστοστερόνη, σε αντίστοιχο βαθμό με τις παραπάνω ορμόνες (Viru, 1992).

Τα επίπεδα των ορμονών επηρεάζονται από μερικούς επιπλέον παράγοντες, οι οποίοι συμπεριλαμβάνονται στη διενέργεια της άσκησης. Όπως, η συναισθηματική κατάσταση, η διαθεσιμότητα οξυγόνου, οι θερμοκρασιακές μεταβολές καθώς και το είδος της διατροφής.

Όσον αφορά τη συναισθηματική καταπόνηση, παρατηρούμε πως άτομα με υψηλά επίπεδα άγχους παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης. Επίσης, η καλή διάθεση και η αυτοπεποίθηση οφείλονται σε υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης. Ενώ, μια θετική προσέγγιση της πραγματικότητας είναι σε θέση να αυξήσει παραπάνω αυτά τα επίπεδα.

Η μειωμένη διαθεσιμότητα οξυγόνου, αυξάνει τα επίπεδα της κορτιζόλης και της νοραδρεναλίνης κατά τη διάρκεια της άσκησης. Μία άλλη παράμετρος που μεταβάλλει την απόκριση των ορμονών κατά την άσκηση είναι το ζεστό περιβάλλον, το οποίο αυξάνει τις συγκεντρώσεις της κορτιζόλης, της σωματοτροπίνης και της γλυκαγόνης. Από την άλλη πλευρά, το κρύο περιβάλλον περιορίζει την δράση των κατεχολαμινών και της σωματοτροπίνης.

Ο συνδυασμός του νερού, του αλατιού και της θερμοκρασίας μεταβάλλει τις ορμόνες βαζοπρεσίνη, ρενίνη, αγγειοτενσίνη και αλδοστερόνη. Οι συγκεκριμένες ορμόνες ενεργοποιούνται ανάλογα με την κατάσταση ενυδάτωσης του οργανισμού και το επίπεδο των ηλεκτρολυτών κατά τη διάρκεια της άσκησης. Δηλαδή, όσο περισσότερο ο οργανισμός βρίσκεται εκτός ισορροπίας, τόσο πιο έντονη είναι η δράση αυτών των ορμονών.

Τέλος, το είδος της διατροφικής κατάστασης του ατόμου καθορίζει το επίπεδο των ορμονικών αποκρίσεων. Μια διατροφή πλούσια σε υδατάνθρακες ή η χορήγηση γλυκόζης, μειώνουν την απόκριση των ορμονών που σχετίζονται με την κινητοποίηση των ενεργειακών αποθεμάτων. Όπως, οι κατεχολαμίνες, η σωματοτροπίνη, η γλυκαγόνη και η κορτιζόλη. Ενώ, η απόκριση της ινσουλίνης παραμένει αυξημένη. Αντιθέτως, σε περιπτώσεις χαμηλής πρόσληψης υδατανθράκων, νηστεία, μειωμένων αποθηκών γλυκογόνου ή και δίαιτας πλούσιας σε λίπος, η δράση των παραπάνω ορμονών αυξάνεται, με την ινσουλίνη να παραμένει σε χαμηλά επίπεδα. Αυτό οφείλεται σε ευαίσθητα στη γλυκόζη κέντρα

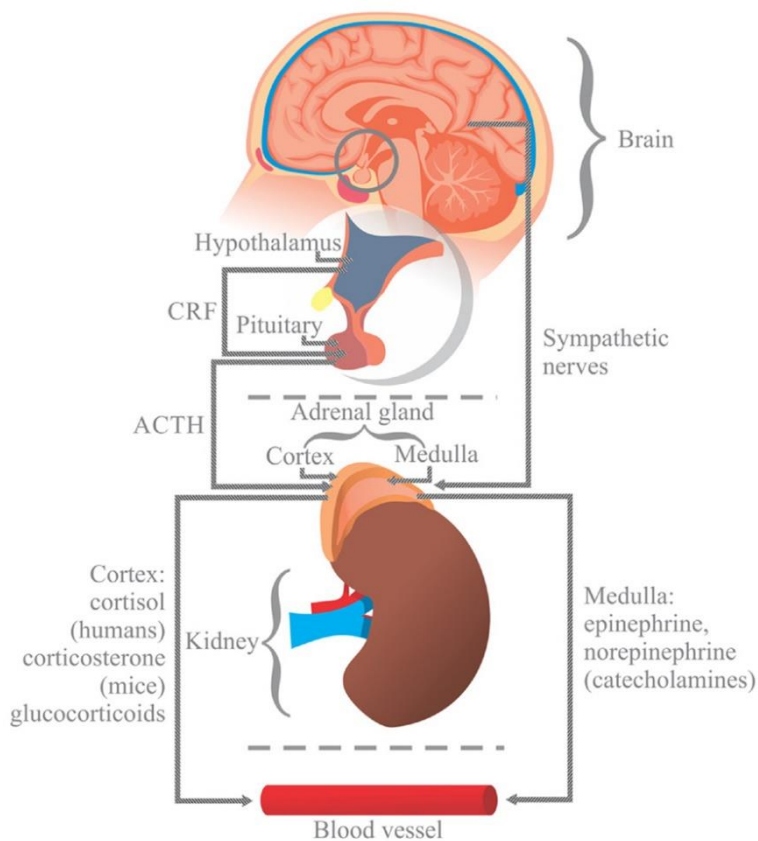
του εγκεφάλου και φυσικά στην ινσουλίνη, η οποία είναι κεντρικός ρυθμιστής της ενεργειακής κατάστασης κατά τη διάρκεια της άσκησης (Viru, 1992).

5.2 Η Κορτιζόλη

Οι διάφορες σωματικές ή ψυχολογικές στρεσογόνες καταστάσεις, όπως η άσκηση, αυξάνουν την έκκριση της κορτιζόλης από τα επινεφρίδια στη συστηματική κυκλοφορία. Η διαδικασία έκκρισης αυτής της γλυκοκορτικοειδούς ορμόνης είναι η εξής. Κατά τη διάρκεια μίας κατάστασης που προκαλεί στρες στον οργανισμό, ο υποθάλαμος εκκρίνει την εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (corticotropin releasing hormone ή CRH), ούτως ώστε να διεγείρει την απελευθέρωση της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (adrenocorticotropic hormone ή ACTH) από την πρόσθια υπόφυση. Η οποία, μέσω της κυκλοφορίας του αίματος θα φτάσει στο φλοιό των επινεφριδίων και θα προκαλέσει την έκκριση της κορτιζόλης.

Η κορτιζόλη επιδρά σε διάφορους ιστούς του σώματος, όπως ο σκελετικός μυς, ο λιπώδης ιστός και το ήπαρ. Για παράδειγμα, στον λιπώδη ιστό, προωθεί την διάσπαση των τριγλυκεριδίων σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερίνη, για την παραγωγή ενέργειας. Ενώ, στο σκελετικό μυ προάγει τη διάσπαση των πρωτεϊνών και την ανακύκλωση των αμινοξέων για την υπερτροφία του μυός. Γενικότερα, η κορτιζόλη ενισχύει τόσο την ικανότητα άσκησης, όσο και την ικανότητα ανάκαμψης μετά από αυτήν. Επίσης, σε πολύ υψηλά επίπεδα κορτιζόλης διεγείρεται η γλυκονεογένεση από το ήπαρ, για την πρόσθετη παροχή ενέργειας.

Η παραγωγή της κορτιζόλης μετριάζεται μέσω αρνητικής ανατροφοδότησής προς την υπόφυση και τον υποθάλαμο. Με αυτόν τον τρόπο σχηματίζεται ένας άξονας επικοινωνίας που ονομάζεται άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (hypothalamic-pituitary-adrenal axis ή HPA)



34-"File:Response to stress.jpg" by Campos-Rodríguez R, Godínez-Victoria M, Abarca-Rojano E, Pacheco-Yépez J, Reyna-Garfias H, Barbosa-Cabrera RE, Drago-Serrano ME is licensed under CC BY 3.0

Πιο συγκεκριμένα, η μέτρια έως υψηλής έντασης άσκηση προκαλεί σημαντική αύξηση στην κυκλοφορούσα κορτιζόλη. Ενώ, η χαμηλής έντασης άσκηση έχει την ικανότητα να μειώσει τα κυκλοφορούντα επίπεδα αυτής της ορμόνης.

Συνεπώς, μέσω της υψηλής έντασης άσκηση επιτυγχάνεται ένα υψηλότερο κατώφλι για την πρόκληση της αύξησης της κορτιζόλης. Πράγμα που παρατηρείται σε άτομα που ασκούνται αρ-

κετά συχνά και εμφανίζουν υψηλότερη ανοχή στο στρες. Συγχρόνως, η χαμηλής έντασης άσκηση είναι ικανή να βελτιώσει τα όποια αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης, λόγω ψυχολογικού στρες ή υπερβολικής σωματικής δραστηριότητας. Φαίνεται λοιπόν, ότι μέσω δύο διαφορετικών τύπων άσκησης βελτιώνεται η απόκριση του οργανισμού στο στρες (Hill, Zack, Battaglini, Viru, & Hackney, 2008).

5.3 Η Αυξητική Ορμόνη

Η αυξητική ορμόνη (growth hormone ή GH), είναι μία από τις επτά ορμόνες που εκκρίνονται μέσω του οπίσθιου λοβού της υπόφυσης του εγκεφάλου, η οποία ακολουθεί τον κινητικό ρυθμό και εκκρίνεται κατά ώσεις μέσα στην ημέρα.

Η ανθρώπινη GH, σε φυσιολογικές συνθήκες, εκκρίνεται κατά τη διάρκεια του ύπνου αλλά και μέσω της άσκησης, ενώ, πρωταρχικός της ρόλος είναι η ανάπτυξη του σώματος. Παρ' όλα αυτά, βλέπουμε ότι η συγκεκριμένη ορμόνη είναι υπεύθυνη και για άλλες σημαντικές διεργασίες του οργανισμού. Όπως, ο μυϊκός αναβολισμός και ο μεταβολισμός των υδατανθράκων, των λιπιδίων, του αζώτου και των μετάλλων του σώματος.

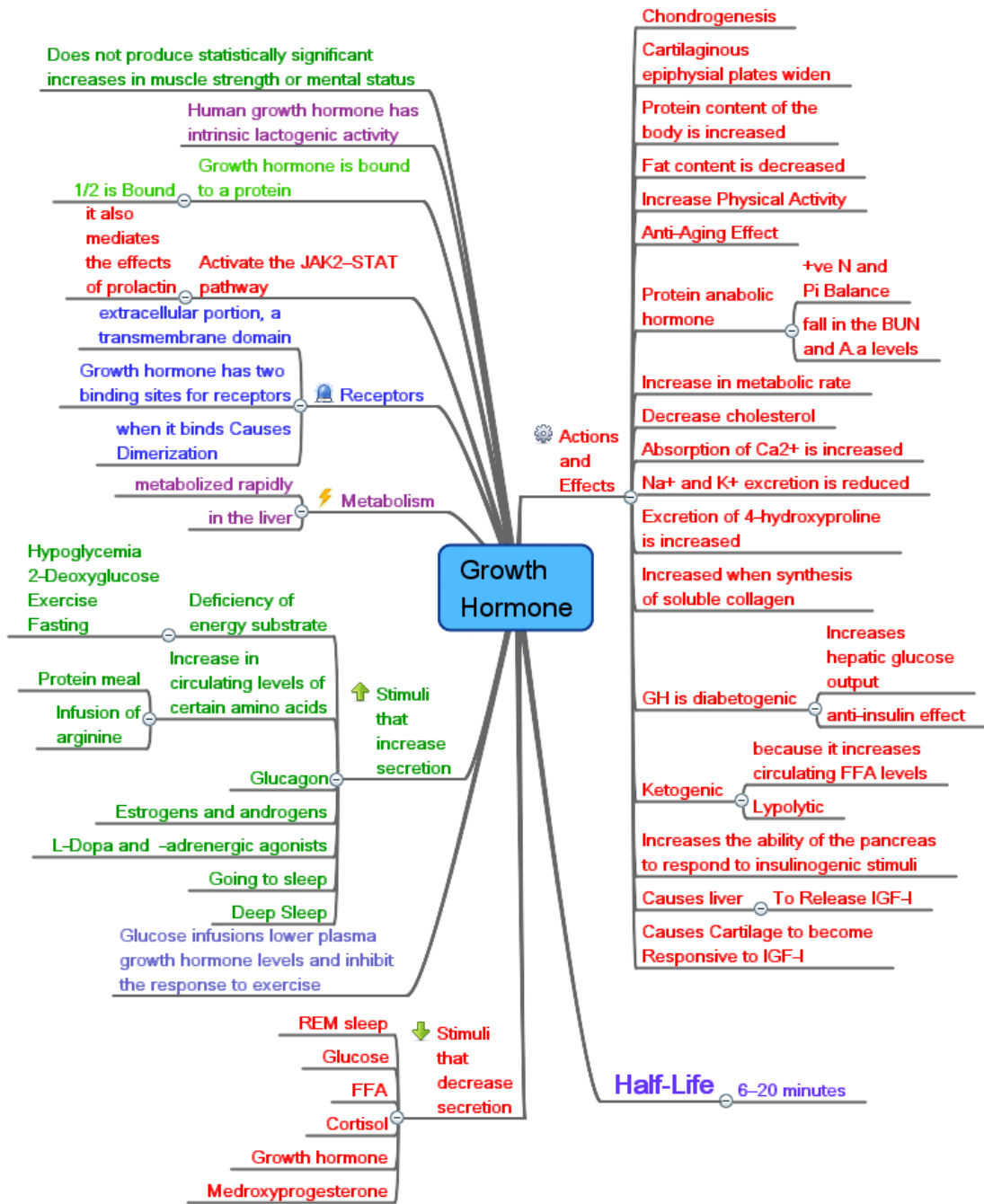
Η αύξηση της GH που προκαλείται από την άσκηση συνοδεύεται από την διέγερση πολλών παραγόντων απόκρισης στο στρες. Όπως, τα νευρικά ερεθίσματα, οι IGF, οι κατεχολαμίνες, η [LA⁻], το NO, η οξεοβασική ισορροπία, τα αμινοξέα κ.α. Σημαντικότερη επίδραση στην έκκριση της GH φαίνεται να έχουν οι σωματομεδίνες (IGF-1, IGF-2). Κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη όλων των ιστών παίζει ο IGF-1, ο οποίος παράγεται κυρίως στο ήπαρ ως απάντηση στην έκκριση της GH. Παρόλο που ο IGF-1 λειτουργεί ως αρνητική ανατροφοδότηση για την GH, η άσκηση επεκτείνει την έκκριση της GH, ενισχύοντας τη δράση της και αποσιωπώντας τα μηνύματα του IGF-1.

Πιο αναλυτικά, κατά τη διακοπή της άσκησης, η GH σε συνδυασμό με την απελευθέρωση του IGF-1, προάγουν την πρωτεϊνοσύνθεση στο σκελετικό μυ. Όσον αφορά τον μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπιδίων, η GH ανταγωνίζεται την ινσουλίνη, που σημαίνει ότι ευνοεί τη λιπόλυση και τη γλυκονεογένεση. Ο μεταβολισμός των μετάλλων ελέγχεται από την GH και τον IGF-1, όπου μέσω της ρύθμισης της ισορροπίας ασβεστίου, μαγνησίου και φωσφορικών, προάγεται η ανάπτυξη των οστών.

Ένας άλλος παράγοντας που ενισχύει έμμεσα την έκκριση της GH είναι το NO, το οποίο είναι ανάλογο με τον βαθμό της φυσικής κατάστασης ενός ατόμου. Τα αυξημένα επίπεδα του NO στο πλάσμα υποδηλώνουν καλύτερη διαχείριση της υπεραιμίας των μυών προκαλούμενης από άσκηση, καθώς και υψηλότερη σωματική απόδοση. Συνεπώς, τόσο

το NO, όσο και η βελτιωμένη ικανότητα άσκησης, παρέχουν τα κατάλληλα αναβολικά ερεθίσματα προς όφελος της GH.

Η έντονη σωματική δραστηριότητα και πιο συγκεκριμένα η άσκηση αντιστάσεων,



35-"File:Growth Hormone.gif" by Madhero88 is licensed under CC BY 3.0

παίζει σημαντικό ρόλο στην έκκριση της GH. Η εκτέλεση άσκησης αντίστασης για τουλάχιστον 10 λεπτά πάνω από το όριο του γαλακτικού, προκαλεί τα μεγαλύτερα αποτελέσματα.

Δηλαδή, η μεγάλη απαίτηση για αναερόβια γλυκόλυση και συνεπώς η παραγωγή του γαλακτικού είναι δύο ακόμα ερεθίσματα που προάγουν την αύξηση της GH του ορού. Σύμφωνα με τα παραπάνω, με έμμεσο τρόπο αυξάνεται η εικοσιτετράωρη έκκριση της GH, ενώ με άμεσο τρόπο ενισχύεται η παλμική απελευθέρωσή της σε ηρεμία.

Συνεπώς, η πρόκληση της αύξησης της GH μέσω της άσκησης υψηλής έντασης μπορεί να επιφέρει σημαντικά αποτελέσματα για την υγεία, όπως η καταπολέμηση της παχυσαρκίας με τη βελτίωση του δείκτη μάζας σώματος (body mass index ή BMI). Επίσης, είναι σημαντική η συνεισφορά της GH στην αναστροφή της μεταβολικής ακαμψίας μέσω της βελτίωσης της οξείδωσης των λιπιδίων. Τέλος, η GH είναι σε θέση να καθυστερήσει την διαδικασία της γήρανσης περιορίζοντας το φαινόμενο της σαρκοπενίας (Godfrey, Madgwick, & Whyte, 2003).

5.4 Οι Αναπαραγωγικές Ορμόνες

Τα ενδοκρινικά συστήματα είναι πολύ ευαίσθητα στο στρες που προκαλείται από τη σωματική δραστηριότητα και πιο συγκεκριμένα από την έντονη και συστηματική άσκηση. Αναλυτικότερα, οι στεροειδείς ορμόνες, ρυθμίζουν κατά βάση την αναπαραγωγική λειτουργία. Επιπλέον όμως, επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό το νευρικό, το σκελετικό και το καρδιαγγειακό σύστημα.

Η ορμόνη κορτιζόλη, η οποία αντικατοπτρίζει το βαθμό του στρες που δέχεται το σώμα, είναι εκείνη που επηρεάζει την ορμονική ισορροπία. Κατά συνέπεια, η άσκηση μεταβάλλει το προφίλ των αναπαραγωγικών ορμονών, όπως η θυλακιοτρόπος ορμόνη (follicle stimulation hormone ή FSH), η ωχρινοτρόπος ορμόνη (luteinizing hormone ή LH), η οιστραδιόλη (estradiol ή E2), η τεστοστερόνη (testosterone ή Testo), η θυρεοτρόπος ορμόνη (thyroid stimulating hormone ή TSH) και η προλακτίνη (prolactin ή PRL), μέσω της μεταβολικής και της ενδοκρινικής προσαρμογής που προκαλεί (Kayacan & Öñiz, 2017).

Πιο αναλυτικά, η τεστοστερόνη αυξάνεται μετά από την άσκηση, όμως η χρόνια έντονη σωματική δραστηριότητα έχει την ικανότητα να την οδηγήσει σε αρκετά χαμηλά επίπεδα (Awobajo, Olawale, & Basse, 2013). Στις γυναίκες, η άσκηση αυξάνει την προγεστερόνη και την PRL, ενώ και στα δύο φύλα παρατηρείται αύξηση της TSH (Virus, 1992).

Κεφάλαιο 6 Η Ψυχοσωματική Λειτουργία

6.1 Η Απόκριση στην Άσκηση

Η άσκηση είναι γνωστό ότι ενεργοποιεί την απόκριση στρες του σώματος μέσω του HPA, παρ' όλα αυτά, πολλοί άνθρωποι ασχολούνται με την άθληση επειδή αντιλαμβάνονται τα αποτελέσματά της ως χαλαρωτικά. Η επίλυση αυτής της φαινομενικής αντίφασης απαιτεί διάκριση μεταξύ «καλού στρες» και «κακού στρες» ή αντίστοιχα σωματικού και ψυχολογικού στρες (Heijnen, Hommel, Kibe, & Colzato, 2016). Ο ανθυγιεινός τύπος στρες κυριαρχεί στην εποχή μας και θεωρείται πως κατέχει εξέχουσα θέση ως η κύρια αιτία των ψυχοσωματικών παθήσεων και των ψυχολογικών διαταραχών. Η σωματική άσκηση από την άλλη, συγκαταλέγεται στα υγιούς τύπου στρεσογόνα ερεθίσματα και θεωρείται ως η αιχμή του δόρατος στη μη φαρμακολογικού τύπου αντιμετώπιση πολλών παθήσεων. Συγκεκριμένα, βελτιώνει την συνολική υγεία του εγκεφάλου, όπως είναι η εξασθένηση του στρες, βελτιώνει τη διάθεση, ενισχύει την γνωστική λειτουργία και την αυτοπεποίθηση, ενώ συγχρόνως προστατεύει από τον νευροεκφυλισμό και την κατάθλιψη. Η σωματική δραστηριότητα παρομοιάζεται ως μία μορφή ψυχοθεραπείας και αυτοβελτίωσης, η οποία επιβραδύνει τη νοητική εξασθένηση που σχετίζεται με την ηλικία.

Μεγάλο μέρος των μελετών έχουν διεξαχθεί κυρίως στην περιοχή του εγκεφάλου που ονομάζεται ιππόκαμπος, που έχει να κάνει με τη μάθηση και τη μνήμη. Βέβαια, οι μηχανισμοί προώθησης της εγκεφαλικής λειτουργίας δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί. Εικάζεται ότι επιτυγχάνεται διαμέσου πολλών κεντρικών και περιφερειακών αυξητικών παραγόντων που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία μέσω του σκελετικού μυός, όπως οι νευροτροπίνες, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οι νευροδιαβιβαστές κ.α. (Liu, Jin Yang, Juan Fan, Jian, & Pan, 2010). Οι παράγοντες αυτοί συγκλίνουν στην αναβάθμιση της συναπτικής πλαστικότητας, της νευρογένεσης, της δενδριτικής αναδιαμόρφωσης και της αγγειακής λειτουργίας (Cotman, Berchtold, & Christie, 2007).

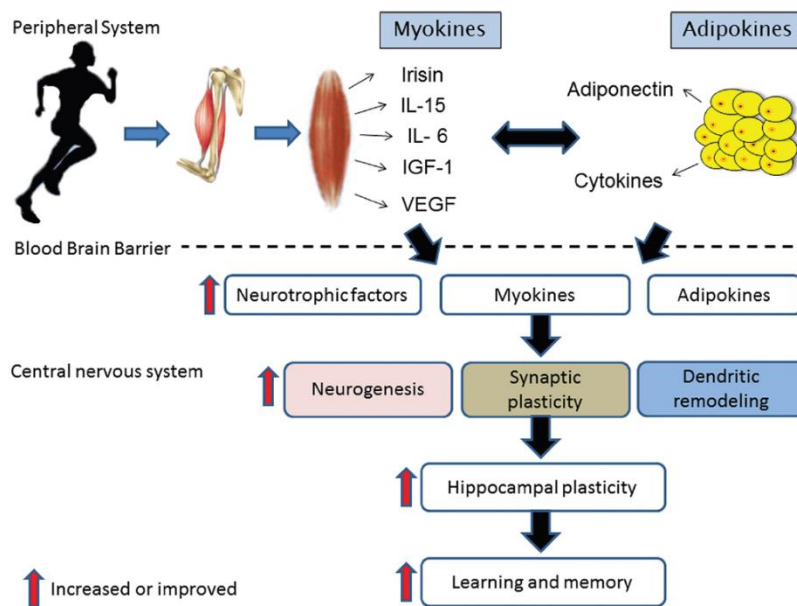
Σε δεύτερο χρόνο, η άσκηση, καταφέρνει να ελαττώσει τους περιφερειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως ο διαβήτης, η υπέρταση, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και η χρόνια φλεγμονή, που επιβαρύνουν την ομαλή λειτουργία του εγκεφάλου. Έτσι, μέσω της ρύθμισης των αυξητικών παραγόντων και της μείωσης των περιφερειακών και κεντρικών παραγόντων κινδύνου, η άσκηση εξασφαλίζει επιτυχή εγκεφαλική λειτουργία. Αποτελεί

κατά αυτόν τον τρόπο μία οικονομική στρατηγική, η οποία όχι μόνο ωφελεί άμεσα εμάς, αλλά και έμμεσα το σύστημα υγείας (Yau, et al., 2016).

6.2 Η Νευροενδοκρινής Απάντηση

6.2.1 Ο άξονας HPA

Η φυσική απόκριση στο στρες ξεκινά με την έκκριση της CRH από τον υποθάλαμο, η οποία δίνει εντολή στην πρόσθια υπόφυση να απελευθερώσει την ορμόνη ACTH στη γενική κυκλοφορία. Μόλις αυτή φτάσει στο φλοιό των επινεφριδίων, η κορτιζόλη απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος με σκοπό την απόκριση στο στρες. Η κορτιζόλη δρα ως αναστολέας του υποθαλάμου και της υπόφυσης μέσω των υποδοχέων του έσω προμετωπιαίου φλοιού, ενώ συγχρόνως εξομαλύνει την υπερδραστηριότητα της αμυγδαλής από το στρες. Έτσι, σχηματίζεται ένα σύστημα αρνητικής ανατροφοδότησης που ρυθμίζεται αυστηρά από τα επίπεδα κορτιζόλης στην κυκλοφορία. Η ολοκλήρωση αυτού του κυκλώματος αποκαθιστά την ομοιόσταση και αποτελεί ένδειξη υγιούς αντίδρασης στο στρες.



36-Exercise effects (Yau, et al., 2016)

Η ψυχολογική (κακή) αντίδραση στο στρες είναι σε μεγάλο βαθμό η ίδια με αυτή του σωματικού (καλού) στρες, εκτός από δύο πολύ χαρακτηριστικές διαφορές. Πρώτον, δεν συνοδεύεται από αύξηση της GH και δεύτερον, παρουσιάζει χαμηλή αδρανοποίηση της κορτιζόλης.

Επαρκής απόκριση κορτιζόλης κατά την άσκηση προκαλείται σε ένταση τουλάχιστον 60% VO_2max , το οποίο μεταφράζεται στην μέγιστη ικανότητα πρόσληψης οξυγόνου.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η προσαρμογή στο στρες υποστηρίζεται από το γεγονός ότι μετά από μία μέρα ξεκούρασης τα επίπεδα κορτιζόλης αφύπνισης των ασκούμενων ατόμων είναι ίδια με εκείνα των μη ασκούμενων. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της αδρανοποίησης του ενεργού στεροειδούς (κορτιζόλη) στο αδρανές στεροειδές (κορτιζόνη), αυξάνοντας αναλογικά με την ποσότητα της άσκησης.

Εν αντιθέσει, το προφίλ του χρόνιου ψυχολογικού στρες παρουσιάζει αυξημένη κορτιζόλη κατά την αφύπνιση, δίχως ανάλογη αδρανοποίηση, οδηγώντας σε παρατεταμένη και αυξημένη έκκριση κορτιζόλης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη υπέρτασης, υπεργλυκαιμίας, κατάθλιψης και ανορεξίας.

Συνεπώς, τα ασκούμενα άτομα προστατεύονται μέσω του μηχανισμού αδρανοποίησης της κορτιζόλης και της έκκρισης της GH, παρέχοντάς τους ένα προβάδισμα υγιούς διαχείρισης της καθημερινότητας (Heijnen, Hommel, Kibe, & Colzato, 2016).

6.2.2 Τα ενδοκανναβινοειδή (endocannabinoids ή eCB)

Η βελτίωση της διάθεσης και η αίσθηση ευφορίας μετά την άσκηση έχει αποδοθεί στις ενδορφίνες. Πιο συγκεκριμένα, μετά από άσκηση επιπέδου 70-80% VO_2max , προκαλείται βέλτιστη αύξηση των eCBs, τα οποία οδηγούν στην απελευθέρωση των ενδορφινών στον υποθάλαμο, το μετωπιαίο φλοιό, την αμυγδαλή και τον ιππόκαμπο. Βασικές περιοχές που παίζουν σημαντικό ρόλο στη συναισθηματική ομοιόσταση.

Ένα βασικό eCB που έχει άμεση σχέση με το ψυχολογικό και σωματικό στρες είναι η ανανταμίδη (anandamide ή AEA), η οποία διασχίζει εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και είναι κρίσιμη για την υποστήριξη των ευεργετικών επιδράσεων της άσκησης στη διάθεση. Αυξάνεται αργά μετά τη διέγερση της κορτιζόλης και ομαλοποιεί την υπερδραστηριότητα της αμυγδαλής. Μιας και σε ψυχολογικό στρες η συγκέντρωση της AEA μειώνεται, ενώ κατά την άσκηση αυξάνεται, το συγκεκριμένο eCB τοποθετείται στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος για την ανακούφιση της κατάθλιψης και του άγχους (Heijnen, Hommel, Kibe, & Colzato, 2016).

6.2.3 Ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας

Η AEA με τη σειρά της δρα ως μεσολαβητής αύξησης των επιπέδων του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα (brain derived neurotrophic factor ή BDNF) στον εγκέφαλο. Ενώ παράγοντα που ενισχύει τη νευρογένεση, τη συναπτική πλαστικότητα και συνολικά την εγκεφαλική λειτουργία. Μειωμένα επίπεδα BDNF έχουν παρατηρηθεί σε άτομα κάτω από

μεγάλο ψυχολογικό στρες, τα οποία παρουσιάζουν διαταραχές διάθεσης και ύφεση των γνωστικών λειτουργιών, καθ' όλη την διάρκεια της ζωής τους.

Το γονίδιο Val66Met, το οποίο παίζει ρόλο στην απόκριση του στρες και στα επίπεδα του BDNF, εμπλέκεται στο κίνητρο για άσκηση. Άτομα με μερική δυσλειτουργία του συγκεκριμένου γονιδίου έχουν χαμηλότερη έκφραση BDNF, μικρότερο όγκο ιπποκάμπου και σχετικά χαμηλή απόδοση σε εργασίες μνήμης.

Παρ' όλα αυτά, η άσκηση είναι σε θέση να αντισταθμίσει τις δυσμενείς γενετικές προδιαθέσεις, εξισώνοντας το εγγενές κίνητρο για άσκηση και τα επίπεδα του BDNF, με εκείνα των φυσιολογικών ατόμων. Με βάση τα παραπάνω, καταλαβαίνουμε ότι η άσκηση είναι σε θέση να εξομαλύνει τυχόν προϋπάρχουσες ανισορροπίες σε νευροαναπτυξιακούς και γενετικούς παράγοντες, οι οποίοι καθορίζονται από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ατόμου (Heijnen, Hommel, Kibe, & Colzato, 2016).

6.2.4 Οι νευροδιαβιβαστές: Σεροτονίνη και Ντοπαμίνη

Η τρυπτοφάνη είναι ο πρόδρομος της σεροτονίνης, η οποία ανταγωνίζεται τα αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας για τη διάσχιση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Διαμέσου της άσκησης οι μύες αυξάνουν τη δεκτικότητά τους σε αυτά τα αμινοξέα, επιτρέποντας έτσι στην τρυπτοφάνη να δράσει ελεύθερα, αυξάνοντας τη σεροτονίνη στον εγκέφαλο. Η σεροτονίνη, είναι ένας σημαντικός νευροδιαβιβαστής για τη λειτουργία των συναισθημάτων και της μνήμης. Ωστόσο, το ψυχολογικό στρες αυξάνει τα επίπεδα της σεροτονίνης στον εγκέφαλο σε σημείο εξάντλησης, με συνέπεια την μείωση του BDNF και την έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών. Επιπλέον, η ντοπαμίνη είναι μία άλλη σημαντική ορμόνη που αυξάνεται κατά την άσκηση και ενισχύει τη μνήμη και τη ψυχική ευελιξία. Συγχρόνως, οι δύο παραπάνω ορμόνες είναι σε θέση να παρατείνουν την αίσθηση της κόπωσης μετά από έντονη σωματική δραστηριότητα. Συνεπώς, δημιουργείται ένα κλειστό σύστημα ανάδρασης, όπου η άσκηση ενισχύει μέσω της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης την εγκεφαλική λειτουργία. Ενώ ταυτόχρονα, οι δύο αυτές ορμόνες παρατείνουν τη διάρκεια της άσκησης, προωθώντας τα ευεργετικά αποτελέσματά της (Heijnen, Hommel, Kibe, & Colzato, 2016).

6.3 Οι Βιοδείκτες της Εγκεφαλικής Υγείας

6.3.1 Οι νευροτροφικοί παράγοντες

Οι νευροτροφικοί παράγοντες μεσολαβούν στα μονοπάτια της νευρογένεσης, της αγγειογένεσης, της μάθησης και της συνολικής ψυχολογικής υγείας του ατόμου. Η άσκηση κατέχει τα πρωτεία για την κινητοποίηση τέτοιων παραγόντων όπως ο BDNF, ο IGF1 και ο VEGF. Οι συγκεκριμένοι παράγοντες λειτουργούν συνεργατικά για την ενίσχυση της πλαστικότητας, της λειτουργίας και της υγείας του εγκεφάλου. Ο IGF1 σε συνδυασμό με τον BDNF, ρυθμίζουν τις διαδικασίες της μάθησης, της συναπτικής πλαστικότητας και της διάθεσης. Ενώ ο IGF1 με το VEGF, προάγουν την αγγειογένεση, τη νευρογένεση και τη μνήμη. Η βασική περιοχή του εγκεφάλου που ενισχύεται από τους παραπάνω παράγοντες είναι ο ιππόκαμπος. Οι αυξητικοί παράγοντες ενορχηστρώνουν το μεγαλύτερο μέρος, αν όχι το σύνολο των εγκεφαλικών αποκρίσεων στην άσκηση, μέσω άμεσων ή έμμεσων διεργασιών (Cotman, Berchtold, & Christie, 2007).

6.3.2 Ο BDNF

Ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας παίζει σημαντικό ρόλο στην επιβίωση και την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Εκφράζεται ευρέως στο κεντρικό νευρικό σύστημα, το έντερο και άλλους ιστούς. Κατέχει ρυθμιστικό ρόλο στον ενεργειακό μεταβολισμό και τη γλυκόζη, ενώ η χορήγηση του BDNF, περιφερικά ή ενδοκοιλιακά, μειώνει την πρόσληψη ενέργειας και το βάρος. Κυρίως όμως, είναι ένας από τους νευροτροφικούς παράγοντες που υποστηρίζουν τη διαφοροποίηση, την ωρίμανση και την επιβίωση των νευρώνων στο νευρικό σύστημα. Επίσης, παρουσιάζει νευροπροστατευτική δράση σε αντίξοες συνθήκες, όπως η ισχαιμία, η υπογλυκαιμία και η νευροτοξικότητα. Διεγείρει και ελέγχει την ανάπτυξη νέων νευρώνων από τα νευρικά βλαστοκύτταρα, δηλαδή προάγει την νευρογένεση στον εγκέφαλο. Παρ' όλα αυτά, ο BDNF έχει βρεθεί να εκφράζεται σε ολόκληρο το σώμα και υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του BDNF και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, της Chol, της LDL, των TG, τη λιπώδη μάζα των ιστών και του BMI. Το επίπεδο του BDNF στο πλάσμα μειώνεται φυσιολογικά με την ηλικία, όμως πολύ χαμηλά επίπεδα BDNF παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας και ανάπτυξης διάφορων νευροεκφυλιστικών παθήσεων όπως η νόσος του Πάρκινσον, η νόσος του Αλτσχάιμερ, η σκλήρυνση κατά πλάκας, η νόσος του Χάντιγκτον κ.α. (Bathina & Das, 2015).

Η σχέση μεταξύ του BDNF και της άσκησης λειτουργεί και ως μηχανισμός αντιγήρανσης, αφού καταφέρει να μειώσει την απώλεια του όγκου του ιππόκαμπου που σχετίζεται με την ηλικία. Γενικότερα, τα ευεργετικά αποτελέσματα της αύξησης του BDNF στο πλάσμα διαφαίνονται στη συνολική ανάκαμψη του ιππόκαμπου και είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης κατά της κατάθλιψης. Αφού βρέθηκε, πως η αύξηση του BDNF μέσω της άσκησης είναι ικανή να πετύχει παρόμοια ευεργετικά αποτελέσματα όπως η θεραπεία με αντικαταθλιπτικά (Yau, et al., 2016).

6.3.3 Ο IGF-1

Ο IGF-1 είναι ένας άλλος σημαντικός αυξητικός παράγοντας που φαίνεται να αυξάνεται ως αποτέλεσμα της άσκησης. Η παραγωγή του IGF1 γίνεται κυρίως στο ήπαρ και μέσω της αιματικής κυκλοφορίας, διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και φτάνει στον εγκέφαλο. Ο συγκεκριμένος παράγοντας, διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη δημιουργία νέων νευρώνων και συνάψεων, ενώ πολλά στοιχεία υποδηλώνουν σχέση μεταξύ των περιφερειακών επιπέδων του IGF1 και της γνωστικής λειτουργίας (Yau, et al., 2016).

6.3.4 Ο VEGF

Ο VEGF είναι μια ομοδιμερής γλυκοπρωτεΐνη που δεσμεύει την ηπαρίνη και εκκρίνεται από το σκελετικό μυ. Τα επίπεδα του VEGF που απελευθερώνονται στο αγγειακό σύστημα παρουσιάζουν αύξηση μετά από οξεία σωματική άσκηση. Συνεπώς, παίζει σημαντικό ρόλο στην τόνωση της αγγειογένεσης και στην ενίσχυση της νευρογένεσης σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου, βελτιώνοντας έτσι τη φυσιολογική νευρική λειτουργία (Yau, et al., 2016).

6.3.5 Οι περιφερειακοί παράγοντες

Ο σκελετικός μυς και ο λιπώδης ιστός, έχουν πρόσφατα αναγνωρισθεί ως μείζονα εκκρινικά όργανα για τη διατήρηση των μεταβολικών λειτουργιών του σώματος. Οι μυοκίνες, αναγνωρίζονται ως πεπτίδια που απελευθερώνονται από μυϊκές ίνες και μπορούν να δρουν με παρακρινή ή ενδοκρινή τρόπο. Ενώ οι λιποκίνες, είναι ορμόνες που εμπλέκονται στην επικοινωνία μεταξύ λιπώδους ιστού και εγκεφάλου. Οι παράγοντες αυτοί, ως απάντηση στη σωματική δραστηριότητα, μπορούν να εργαστούν από κοινού για τη ρύθμιση πολλών βιολογικών διεργασιών, όπως οι ανοσολογική απόκριση, η νευροπλαστικότητα και η νευρογένεση (Yau, et al., 2016).

α) Η αδιποκίνη-αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη, είναι μια πρωτεΐνη που εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό, είναι γνωστή για την επίδρασή της στο μεταβολισμό και το καρδιαγγειακό σύστημα. Επίσης, λειτουργεί ως

αντιδιαβητικός και αντιφλεγμονώδης παράγοντας. Πρόσφατες μελέτες αποκάλυψαν το ρόλο αυτής της ορμόνης ως περιφερειακό παράγοντα που μεσολαβεί στο πολλαπλασιασμό των κυττάρων του ιππόκαμπου μετά από άσκηση. Τα επίπεδα της αδιπνεκτίνης στο πλάσμα σχετίζονται θετικά με τη σωματική δραστηριότητα και φαίνεται να είναι ανάλογα με την ένταση της άσκησης. Η χορήγηση αδιπνεκτίνης, μιμείται τις αντικαταθλιπτικές επιδράσεις της σωματικής άσκησης και αυξάνει τη νευρογένεση του ιππόκαμπου. Χαμηλά επίπεδα αδιπνεκτίνης πλάσματος, σχετίζονται με γνωστική δυσλειτουργία και νευροεκφύλιση που παρατηρείται κατά τη γήρανση (Yau, et al., 2016).

β) Η αδιποκίνη-ιρισίνη

Η ιρισίνη είναι μία ορμόνη που συνδέεται άμεσα με την άσκηση και το μεταβολισμό. Εκκρίνεται από τους μείς και λειτουργεί συνεργατικά με τον PGC-1α και την AMPK, διευκολύνοντας το μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων στον ανθρώπινο μυ. Επίσης, είναι γνωστό ότι οι παράγοντες που ενεργοποιούν την AMPK μπορεί να επηρεάσουν τον εγκέφαλο και τη συμπεριφορά (Yau, et al., 2016).

γ) Η μυοκίνη/κυτταροκίνη-ιντερλευκίνη 15

Η IL-15 είναι μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που εκκρίνεται από τα μυϊκά κύτταρα στην αιματική κυκλοφορία και διαπερνώντας τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό ασκεί νευρογένεση στον ιππόκαμπο. Επιπλέον, η IL-15 ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό των νευρικών βλαστοκυττάρων και εξομαλύνει τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα. Σημαντικότερη αύξηση παρατηρείται δε, μετά από οξεία άσκηση αντίστασης σε αντίθεση με εκείνη της α-ντοχής (Yau, et al., 2016).

δ) Η πρωτεΐνη θερμικού σοκ 70 και η iNOS

Ο ιππόκαμπος και ο προμετωπιαίος φλοιός, θεωρούνται σημαντικές περιοχές του εγκεφάλου, που εμπλέκονται στην αντιμετώπιση του στρες αλλά και στη ρύθμιση της συναισθηματικής και της γνωστικής λειτουργίας. Η HSP70 ορίζεται ως η πρωτεΐνη θερμικού σοκ, η οποία παρέχει στους ιστούς αντοχή στο στρες. Συντίθεται πολύ γρήγορα μετά από έκθεση στο στρες και μέσα σε λίγα λεπτά μπορεί να ενεργοποιήσει τα χαρακτηριστικά μονοπάτια συντήρησης της ομοιόστασης. Διευκολύνοντας κατά αυτόν τον τρόπο, την επούλωση μετά από ιστικό τραυματισμό και την παροχή προστασίας από παντός τύπου προσβολές. Η iNOS, αναφέρεται ως η επαγόμενη συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (inducible nitric oxide synthase ή iNOS). Η έκφρασή της μπορεί να οδηγήσει σε υψηλές

συγκεντρώσεις μονοξειδίου του αζώτου. Το NO μπορεί να παίζει καίριο ρόλο στον εγκέφαλο, όπως η νευροδιαμόρφωση και η νευροδιαβίβαση. Αντιθέτως, η υπερέκφρασή του κατά το στρες, εμπλέκεται σε παθολογικές καταστάσεις, όπως ο νευροεκφυλισμός και η φλεγμονή.

Η κορτιζόλη, θεωρείται ως δείκτης του στρες και η έκφρασή της αντιπροσωπεύει την ενεργοποίηση του άξονα HPA. Άτομα με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή παρουσιάζουν αμβλεία απάντηση κορτιζόλης σε νέους ψυχοκοινωνικούς στρεσογόνους παράγοντες. Η άσκηση, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την έκφραση της HSP70 και μειώνει την έκφραση της iNOS στον ιππόκαμπο και τον προμετωπιαίο φλοιό, βελτιώνοντας την αντοχή στο στρες και μειώνοντας την επιβάρυνση του εγκεφάλου από το ψυχοσωματικό στρες. Τελικά, μέσω της άσκησης ενισχύεται η διάθεση, η γνωστική λειτουργία και διασφαλίζεται η ορθή λειτουργία του άξονα HPA (Liu, Jin Yang, Juan Fan, Jian, & Pan, 2010).

6.4 Η Ενίσχυση των Εγκεφαλικών Λειτουργιών

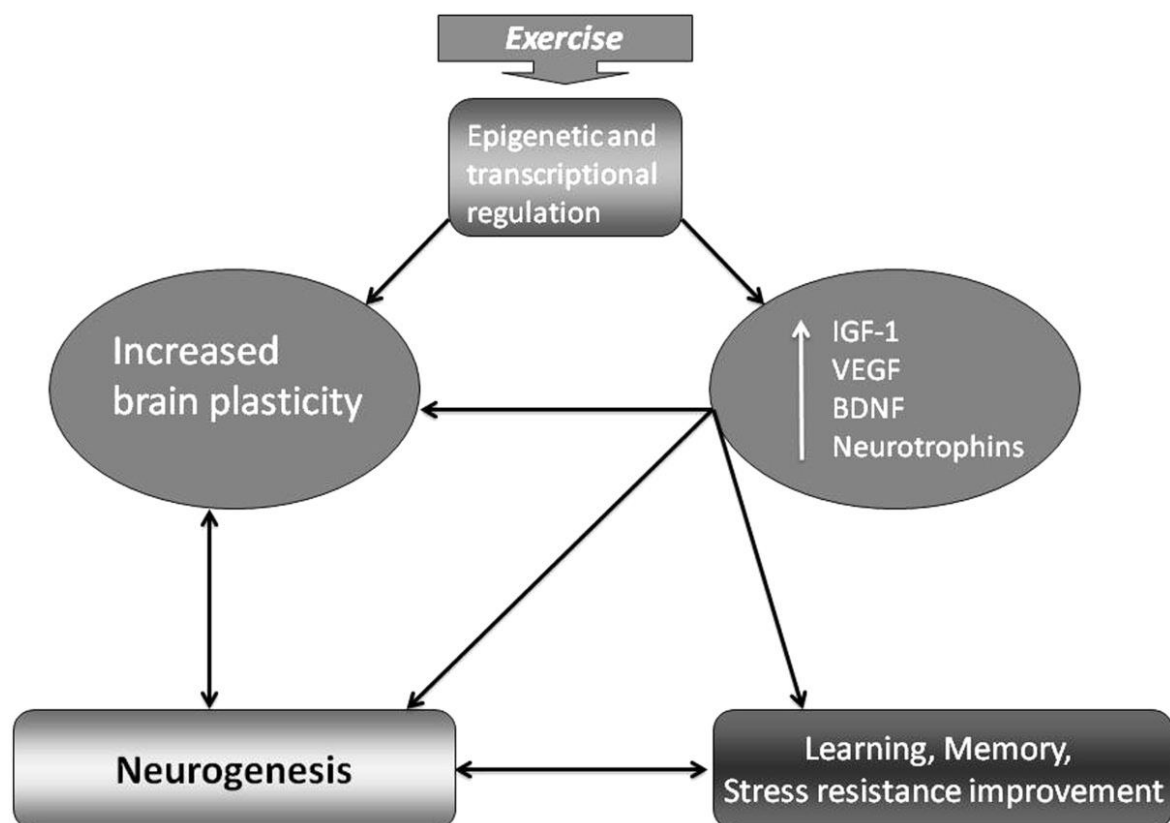
Παράλληλα με τα οφέλη της στη μάθηση και την κατάθλιψη, η άσκηση διαμορφώνει μια σειρά ενισχυτικών συστημάτων για τον εγκέφαλο. Αυτά περιλαμβάνουν, τη συντήρηση και την πλαστικότητα, συμπεριλαμβανομένης της νευρογένεσης (Yau, et al., 2016) (Bathina & Das, 2015), τον ενισχυμένο μεταβολισμό και την αγγειογένεση του κεντρικού νευρικού συστήματος. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει πως αυξάνει τη δομική (π.χ. νευρογένεση και δενδριτική αναδιαμόρφωση) και λειτουργική πλαστικότητα (π.χ. συναπτική πλαστικότητα) στον ιππόκαμπο (Yau, et al., 2016). Επιπλέον, η άσκηση οδηγεί σε ευρεία ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων στον ιππόκαμπο, τον προμετωπιαίο φλοιό και την παρεγκεφαλίδα, παρέχοντας θρεπτικά συστατικά και σαφώς αυξημένη εγκεφαλική λειτουργία (Cotman, Berchtold, & Christie, 2007).

Σε περιφερειακό επίπεδο, ο ρόλος της κινητοποίησης του BDNF μέσω της άσκησης είναι πολύ χρήσιμος, αφού παρέχει ενισχυτική δράση στα καρδιακά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Επιπλέον, παίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή και την ανοσία, λειτουργώντας ως διαμεσολαβητής μεταξύ φλεγμονωδών συμβάντων και νευρωνικών αλλαγών. Για παράδειγμα, κατά την επαγωγή αλλεργικού άσθματος ή σε νευροφλεγμονώδεις ασθένειες, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας. Μια ακόμη σημαντική συμβολή του BDNF, υποκινούμενου από την άσκηση, είναι η αύξηση της ικανότητας του μεταβολισμού των λιπι-

δίων, γεγονός που οδηγεί σε μειωμένη πρόσληψη ενέργειας και ευκολότερη απώλεια σωματικού βάρους. Μάλιστα, ο BDNF παρουσίασε θετική συσχέτιση με την LDL, την Chol και τα TG. Παράλληλα, η θεραπεία με BDNF σε διαβητικά ζώα είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της γλυκόζης στο πλάσμα και του μη εστεροποιημένου λίπους, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση στους μηχανισμούς της β-οξειδωσης. Από την άλλη, μειωμένα επίπεδα BDNF σε νοκ-άουτ ποντίκια βρέθηκαν να αναπτύσσουν υπερφαγία, παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη και στη λεπτίνη. Οι μελέτες αυτές υποδεικνύουν, ότι ο BDNF μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της παχυσαρκίας, στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και στο μεταβολικό σύνδρομο (Bathina & Das, 2015).

6.5 Η Επιγενετική Ρύθμιση από την Άσκηση

Η σωματική άσκηση προκαλεί επιγενετικές τροποποιήσεις, οι οποίες ρυθμίζουν τους μηχανισμούς μεταγραφής διαφόρων γονιδίων στον εγκέφαλο. Συντονίζει κατά αυτό το τρόπο τις προσαρμοστικές συμπεριφορικές αντιδράσεις σε στρεσογόνες καταστάσεις (Ntanasis-Stathopoulos, Tzanninis, Philippou, & Koutsilieris, 2013).



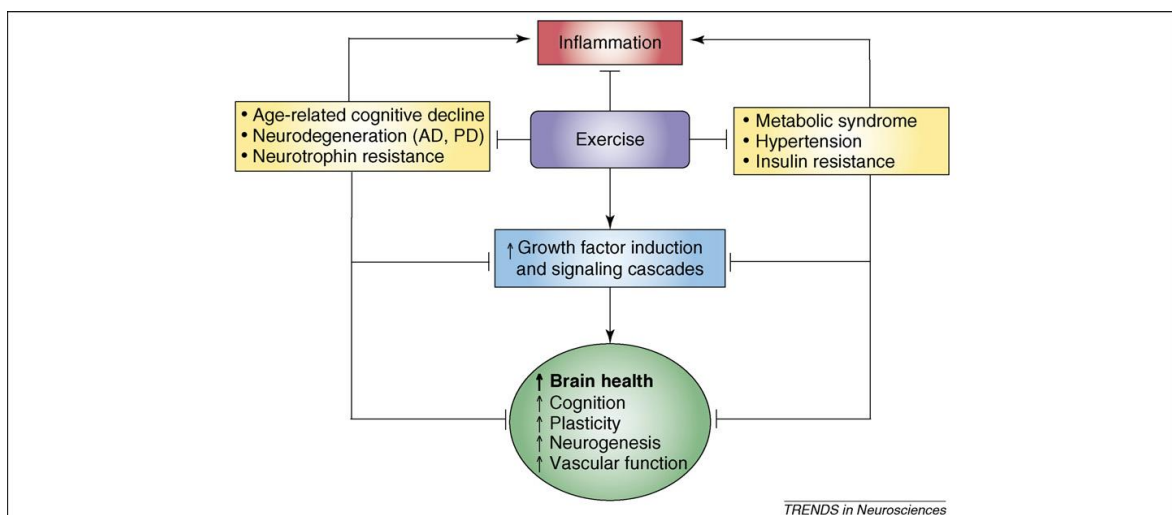
37-Brain development (Ntanasis-Stathopoulos, Tzanninis, Philippou, & Koutsilieris, 2013)

Πειραματικές και κλινικές μελέτες δείχνουν, ότι η απορρύθμιση των επιγενετικών μηχανισμών παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση νευρολογικών παθήσεων. Όπως έχει

βρεθεί στο περιφερικό αίμα, ο βασικός τύπος επιγενετικής ρύθμισης που επιτυγχάνεται μέσω της άσκησης είναι η ακετυλίωση των ιστονών και συγκεκριμένα της H4. Συνεπώς, η σωματική άσκηση, με τη μεσολάβηση των επιγενετικών μηχανισμών, προάγει τη νευρογένεση, την πλαστικότητα και τη γρηγορότερη αποκατάσταση των βλαβών στον εγκέφαλο. Υποστηρίζει με αυτόν τον τρόπο, την πρόληψη και τη θεραπεία των νευροεκφυλιστικών και τραυματικών νόσων (Ferioli, Zauli, Maior, Mirandola, & Neri, 2019).

6.6 Ο Ρόλος της Άσκησης σε Ασθένειες

Η υγεία του εγκεφάλου και η γνωστική λειτουργία διαμορφώνονται από την αλληλεπίδραση διάφορων κεντρικών και περιφερειακών παραγόντων. Η εγκεφαλική λειτουργία διακυβεύεται από την παρουσία περιφερειακών παραγόντων κινδύνου όπως η υπέρταση, η υπεργλυκαιμία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δυσλιπιδαιμία. Ένα σύμπλεγμα παθήσεων γνωστό ως μεταβολικό σύνδρομο, με κοινό χαρακτηριστικό τη συστηματική χρόνια φλεγμονή. Η άσκηση, είναι σε θέση να μειώσει τους περιφερειακούς παράγοντες κινδύνου, δηλαδή, να βελτιώσει την καρδιαγγειακή υγεία, το λιπιδικό προφίλ, το μεταβολισμό της ενέργειας, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την χρόνια φλεγμονή. Μέσω της άσκησης, βελτιώνεται η εγκεφαλική λειτουργία και γνωστική ικανότητα σε κεντρικό αλλά και σε περιφερειακό επίπεδο. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω κοινών μηχανισμών οι οποίοι συγκλίνουν στην διαμόρφωση της σηματοδότησης διάφορων αυξητικών παραγόντων, όπως ο IGF1.



38-Disease prevention (Cotman, Berchtold, & Christie, 2007)

Η παρουσία προφλεγμονωδών κυτταροκινών επηρεάζει τη μεταγωγή σήματος στον IGF-1 και είναι ένας μηχανισμός που προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη. Περιφερειακά ο IGF-1, είναι απαραίτητος στο μεταβολισμό της γλυκόζης, στη συντήρηση των ιστών και στην αγγειακή εγκεφαλική λειτουργία. Χαμηλά επίπεδα του IGF1, αυξάνουν τον κίνδυνο γνωστικής εξασθένησης. Συνεπώς, διαμέσου της άσκησης αυξάνονται τα επίπεδα του IGF1 στο πλάσμα, οδηγώντας σε βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και αποκατάσταση της IGF1 σηματοδότησης στους νευρώνες που παρεμποδίζεται από τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζεται αρνητικά λόγω της φλεγμονής είναι ο BDNF. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες επηρεάζουν συγχρόνως και τη σηματοδότηση του BDNF στους νευρώνες, μία κατάσταση που αναφέρεται ως αντίσταση νευροτροπίνης, η οποία εννοιολογικά μοιάζει με την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Συνεπώς, μειώνοντας τη φλεγμονή μέσω της άσκησης, οι συγκεκριμένες κυτοκίνες δεν είναι πλέον σε θέση να σταθούν εμπόδιο στην νευρωνική επικοινωνία, με αποτέλεσμα την αποκατάσταση της εγκεφαλικής λειτουργίας. Έτσι, η μείωση των περιφερειακών και των κεντρικών παραγόντων φλεγμονής μέσω της άσκησης, μπορεί να χρησιμεύσει ως κοινός μηχανισμός για τη μείωση του κινδύνου τόσο του μεταβολικού συνδρόμου όσο και των νευροεκφυλιστικών ασθενειών (Cotman, Berchtold, & Christie, 2007).

6.6.1 Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Ο BDNF έχει εμπλακεί στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και του σωματικού βάρους. Τα μειωμένα επίπεδα του BDNF στον ορό παίζουν ρόλο στη παθοφυσιολογία των γνωστικών ελλειμμάτων που παρατηρούνται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ενώ, έρευνες δείχνουν ότι τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα αναστέλλουν την παραγωγή του BDNF από τον ανθρώπινο εγκέφαλο. Ο BDNF είναι σε θέση να μειώσει τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα, να αποκαταστήσει τη συστηματική ισορροπία γλυκόζης και να προστατέψει τα παγκρεατικά β κύτταρα, καθιστώντας τον ως ένα νέο υπογλυκαιμικό παράγοντα. Επιπλέον, ο BDNF καταφέρνει να ενεργοποιήσει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και ως εκ τούτου, ρυθμίζει τις ενεργειακές δαπάνες (Bathina & Das, 2015).

6.6.2 Οι νευρολογικές διαταραχές

Εκτός από τα σημαντικά οφέλη της άσκησης στη μάθηση και τη μνήμη, είναι καιρική η συμβολή της στις νευρολογικές διαταραχές. Η συμμετοχή σε σωματικές δραστηριότητες μειώνει τον κίνδυνο για τη νόσο του Αλτσχάιμερ και τη νόσο του Πάρκινσον, περιορίζει τα συμπτώματα του αυτισμού, ενώ επιταχύνει τον χρόνο αποκατάστασης μετά από εγκεφαλική

βλάβη. Σε γενικές γραμμές δηλαδή, επιβραδύνει τη νευροεκφυλιστική διαδικασία. Επίσης, άτομα με τέτοιου είδους παθήσεις, τα οποία ασκούνται καθημερινά, παρουσιάζουν βελτιωμένη φυσική λειτουργικότητα διαβίωσης, βραδύτερο ρυθμό μείωσης των γνωστικών λειτουργιών και μειωμένα συμπτώματα κατάθλιψης. (Cotman, Berchtold, & Christie, 2007). Συνεπώς, η ικανότητα του BDNF να αυξήσει τη νευρογένεση και να βελτιώσει τη συναπτική πλαστικότητα, όπως προαναφέρθηκε, υποδηλώνει ότι μπορεί να συνεισφέρει θετικά στις παραπάνω νευρολογικές παθήσεις (Bathina & Das, 2015).

6.6.3 Η Κατάθλιψη

Η άσκηση είναι θεραπευτική και προστατευτική στην κατάθλιψη, η οποία έχει αποδειχθεί πως συνδέεται άμεσα με τη γνωστική εξασθένηση. Τα οφέλη της άσκησης στην κατάθλιψη είναι παρόμοια με εκείνα που επιτυγχάνονται με αντικαταθλιπτικά, ενώ, υψηλότερα επίπεδα άσκησης αποφέρουν σημαντικότερα αποτελέσματα. Εκτός από τα θεραπευτικά αποτελέσματα, η άσκηση, μπορεί να παρέχει προστασία από την ανάπτυξη κατάθλιψης. Πιο συγκεκριμένα, τα ευεργετικά αυτά αποτελέσματα συναντώνται στον ιππόκαμπο, όπου λαμβάνει χώρα η νευρογένεση και η έκφραση αυξητικών παραγόντων. Επίσης, παρατηρούνται αλλαγές και στον άξονα HPA, ο οποίος ρυθμίζει τον τρόπο αντιμετώπισης του στρες.

Η επαγωγή του BDNF στον ιππόκαμπο είναι ένας μηχανισμός που συμβάλει στο προστατευτικό και θεραπευτικό αποτέλεσμα της άσκησης στην κατάθλιψη. Επιπλέον, η άσκηση και τα φαρμακευτικά αντικαταθλιπτικά φαίνεται να δρουν συνεργατικά με τον BDNF στον ιππόκαμπο, γεγονός που υποδηλώνει ότι υπάρχει ένας συγκλίνων μηχανισμός μεταξύ αυτών των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Παρόμοια με τον BDNF, αντικαταθλιπτικές επιδράσεις έχουν αναφερθεί και για τον IGF1, αν και δεν φαίνεται να παίζει κυρίαρχο ρόλο. Παρ' όλα αυτά η αύξηση και των δύο παραγόντων στο κεντρικό νευρικό σύστημα μπορεί να συμβάλει στα αντικαταθλιπτικά οφέλη της άσκησης (Cotman, Berchtold, & Christie, 2007).

Κεφάλαιο 7 Η Γενετική Απορρύθμιση

7.1 Η Γήρανση

7.1.1 Βασικά στοιχεία

Η γήρανση, είναι μια διαδικασία κατά την οποία συσσωρεύονται διαφορετικές επιζήμιες αλλαγές στον ανθρώπινο οργανισμό. Σε επιφανειακό επίπεδο, αυτές οι αλλαγές κατατάσσονται σε σωματικές, ψυχολογικές και κοινωνικές. Ενώ, εστιάζοντας σε κυτταρικό και ιστοικό επίπεδο, παρατηρούμε αλλαγές σε βιολογικές διεργασίες, σε μοριακούς μηχανισμούς, καθώς και στη γονιδιακή έκφραση. Ως συνέπεια των παραπάνω, το άτομο γίνεται περισσότερο ευάλωτο στις περιβαλλοντικές αλλαγές και σε ασθένειες. Οι ηλικιωμένοι χάνουν σταδιακά την καρδιοαναπνευστική τους ικανότητα και τη μυϊκή τους μάζα, με αποτέλεσμα την απώλεια της λειτουργικής τους ανεξαρτησίας. Αναπτύσσουν σύνδρομο αδυναμίας, που χαρακτηρίζεται από αδυναμία, βραδύτητα, χαμηλή ενέργεια (εξάντληση) και ακούσια απώλεια βάρους. Στην πραγματικότητα, η προχωρημένη ηλικία είναι ένας από τους κύριους παράγοντες κινδύνου για διάφορες χρόνιες παθήσεις στον άνθρωπο.

Σε αυτό το σημείο, αξίζει να γίνει ο διαχωρισμός μεταξύ πρωτογενούς και δευτερογενούς γήρανσης. Ενώ η πρωτογενής γήρανση αποτελεί μια απόλυτα φυσιολογική διαδικασία έκπτωσης της κυτταρικής δομής και λειτουργίας, η δευτερογενής γήρανση έχει να κάνει με την επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων και των ασθενειών στην διαδικασία της γήρανσης.

Η άσκηση είναι πλέον μία καθιερωμένη πρακτική κατά της γήρανσης. Γενικά γνωρίζουμε ότι μέσω αυτής, βελτιώνεται η καρδιοαναπνευστική φυσική κατάσταση, μειώνεται η πιθανότητα χρόνιων παθήσεων και ενισχύεται η λειτουργική ικανότητα του ατόμου. Επίσης, παρατηρείται τόσο βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και στη μιτοχονδριακή ικανότητα όσο και αποτροπή της έκτοπης εναπόθεσης των λιπιδίων. Τέλος, η άσκηση επιβραδύνει την μείωση της μάζας, της δύναμης και της αναγεννητικής ικανότητας του σκελετικού μυός και ακόμα, αποτρέπει τις διαταραχές στο μεταβολισμό των μυών, προάγοντας έτσι την υγιή γήρανση (Distefano & Goodpaster, 2018).

Σε κυτταρικό επίπεδο, καταφέρνει να επηρεάσει με θετικό τρόπο όλους τους χαρακτηριστικούς παρονομαστές της γήρανσης. Οι οποίοι είναι, η γονιδιωματική αστάθεια, η φθορά των τελομερών, η απώλεια της ομοιόστασης των πρωτεϊνών, η απορρύθμιση της ανίχνευση των θρεπτικών ουσιών, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η κυτταρική γήρανση,

η βλαστοκύτταρική εξάντληση, η αλλοιωμένη ενδοκυτταρική επικοινωνία και οι επιγενετικές αλλοιώσεις.

Πιο αναλυτικά, η άσκηση αυξάνει το μήκος του τελομερούς των λευκοκυττάρων, διαμορφώνοντας έτσι την ενζυμική δραστηριότητα της τελομεράσης. Η ομοιόσταση των πρωτεϊνών προστατεύεται από διεργασίες όπως η αυτοφαγία. Κατά τη διαδικασία της γήρανσης, η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική βλάβη αυτών των διαδικασιών, παρατηρείται συσσώρευση πρωτεϊνών, οι οποίες σχετίζονται με νευροεκφυλιστικές παθολογίες. Η διαδικασία της αυτοφαγίας ενισχύεται μέσω της άσκησης σε πολλά όργανα του σώματος που εμπλέκονται στη μεταβολική ρύθμιση, όπως ο σκελετικός μυς, το ήπαρ, το πάγκρεας, ο λιπώδης και ο εγκεφαλικός ιστός.

Η άσκηση επηρεάζει θετικά το μεταβολισμό, αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη και προάγοντας τη σύνθεση των πρωτεϊνών στους μείς, αποτρέποντας τη σαρκωπενία. Επίσης, έχει θετικό αντίκτυπο στη μιτοχονδριακή λειτουργία, όπως η αύξηση της έκφρασης των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών. Ακόμη, προωθεί τον πολλαπλασιασμό των διαφόρων βλαστοκυττάρων (όπως τα μεσεγχυματικά και τα αιμοποιητικά) και εξουδετερώνει τη μείωση της επανορθωτικής ικανότητας των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων. Η ενδοκυτταρική επικοινωνία επηρεάζεται από τη γήρανση, λόγω αυξημένης συστημικής χρόνιας φλεγμονής, η οποία εξασθενεί χάρη στο αντιφλεγμονώδες δυναμικό της άσκησης.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, καταλαβαίνουμε πως η άσκηση περιορίζει τα κύρια χαρακτηριστικά της γήρανσης, ενεργώντας σε όλα τα συστήματα του οργανισμού. Δηλαδή, βελτιώνει την καρδιαγγειακή λειτουργία και την υγεία του εγκεφάλου. Επιπλέον, παρέχει θετικά αποτελέσματα σε γνωστικά και ψυχολογικά επίπεδα, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης και της μείωσης των καταθλιπτικών καταστάσεων και των διαταραχών άγχους. Γενικότερα, η άσκηση συγκαταλέγεται στους παράγοντες που προάγουν την υγιή γήρανση και τη μακροζωία (Ferioli, Zauli, Maior, Mirandola, & Neri, 2019).

7.1.2 Η αντιοξειδωτική σηματοδότηση

Η γήρανση είναι μια εκφυλιστική διαδικασία που επηρεάζει όλες τις πτυχές της κυτταρικής ζωής. Μια από αυτές είναι το αντιοξειδωτικό σύστημα του οργανισμού, του οποίου η ανισορροπία επηρεάζει ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών και παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με τη γήρανση. Η άσκηση, έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει την αντιοξειδωτική

σηματοδότηση και τη σχετική γονιδιακή έκφραση στο γηράσκοντα σκελετικό μυ (Li Ji, Kang, & Zhang, 2016).

7.1.3 Η μιτοχονδριακή λειτουργία

Καθώς ο σκελετικός μυς γερνάει, υπάρχει προοδευτική απώλεια μυϊκής μάζας, συνοδευόμενη από μειωμένη αερόβια ικανότητα. Η ελάττωση αυτή της αερόβιας ικανότητας των μυών προκαλείται, τόσο από την απώλεια της μιτοχονδριακής πυκνότητας όσο και από την ελαττωμένη ικανότητα οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Με συνέπεια τον χαμηλότερο αναπνευστικό ρυθμό και την ελαττωμένη παραγωγή ATP.

Η γήρανση σχετίζεται με το προφίλ των μιτοχονδριακών ενζύμων που παρουσιάζουν μειωμένο mtDNA και μειωμένη έκφραση μιτοχονδριακής πρωτεΐνης. Καίριο ρόλο στη γήρανση των μυών φαίνεται να παίζει η μείωση των επιπέδων του PGC-1 α . Αποτέλεσμα αυτού, ένα ευρύ φάσμα κυτταρικών και λειτουργικών αλλοιώσεων, όπως η ελάττωση της μιτοχονδριακής βιογένεσης, η εμφάνιση της σαρκοπενίας, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η συσσώρευση σωματικού λίπους και η συστηματική φλεγμονή.

Η άσκηση έχει την δυνατότητα να ενισχύσει την μιτοχονδριακή λειτουργία και φαίνεται ότι οι κρίσιμες ρυθμιστικές αρχές της μιτοχονδριακής βιογένεσης παραμένουν λειτουργικές παρά τα γηρατειά. Συνεπώς, η γήρανση δεν καταργεί την πλαστικότητα των μυών όσον αφορά τη μιτοχονδριακή προσαρμογή. Μέσω της AMPK και της SIRT1, η άσκηση μπορεί να ενεργοποιήσει δραστικά τον PGC-1 α , αποτρέποντας το φαινόμενο της σαρκοπενίας και των υπολοίπων παθήσεων που προκαλούνται από την ελάττωση της λειτουργικότητας του σκελετικού μυός εν όψει της γήρανσης (Li Ji, Kang, & Zhang, 2016).

7.1.4 Τα γερασμένα κύτταρα

Οι περισσότερες σωματικές δυσλειτουργίες και χρόνιες παθήσεις οφείλονται στη συσσώρευση των γερασμένων κυττάρων στον οργανισμό. Τα κύτταρα που έχουν υποστεί γήρανση ορίζονται ως τα φυσιολογικά κύτταρα, με αποτέλεσμα τη σταδιακή εναπόθεσή τους στους ιστούς του σώματος. Η γήρανση, ειδικά όταν συνδυάζεται με ανθυγιεινούς τρόπους ζωής, όπως η αδράνεια, η ανθυγιεινή διατροφή και το κάπνισμα, σχετίζεται με τη συσσώρευση γερασμένων κυττάρων ανεξάρτητα από τη χρονολογική ηλικία του ατόμου.

Η άσκηση, μπορεί να μειώσει τους δείκτες των γερασμένων κυττάρων, όπως ο p21Cip1 και ο p16INK4a. Συλλογικά, οι σωματικά ενεργοί άνθρωποι έχουν χαμηλότερα επίπεδα αυτών των δεικτών, από ότι τα μη δραστήρια άτομα.

Η σωματική άσκηση αναγνωρίζεται ευρέως ως ασφαλής, αποτελεσματική και ως ένα οικονομικό “φάρμακο” για ευρύ φάσμα ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία. Επιπλέον, η έλλειψη άσκησης αποτελεί σημαντικό παράγοντα γήρανσης και χρόνιων παθήσεων όπως ο καρκίνος, η παχυσαρκία και τα καρδιαγγειακά νοσήματα (Chen, et al., 2021).

7.1.5 Η ανοσογήρανση

Το ανοσοποιητικό σύστημα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον βαθμό επιβίωσης του ατόμου από διάφορους παθογόνους μικροοργανισμούς που συναντά στην καθημερινότητά του. Το ανοσοποιητικό σύστημα εξασθενεί με την πάροδο της ηλικίας, παρουσιάζοντας υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασιών και αυτοάνοσων ασθενειών.

Φυσικά, όταν ο μέσος όρος ζωής ήταν τα 40 χρόνια, το ανοσοποιητικό σύστημα δεν παρουσίαζε τέτοια προβλήματα. Σήμερα, που τα χρόνια μέσης διαβίωσης έχουν αυξηθεί στο διπλάσιο και το ανοσοποιητικό μας δεν υπόκειται σε κάποια εξελικτική πίεση, είναι φυσικό να παρουσιάζει ένα βαθμό ατροφίας και ευαισθησίας σε ασθένειες όσο μεγαλύτερο γίνουμε.

Πιο αναλυτικά, το φαινόμενο της γήρανσης επιδρά σε μία σειρά από ανοσολογικούς μηχανισμούς. Όπως, η έκπτωση της λειτουργίας των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (hematopoietic stem cells ή HSC), τα οποία παρουσιάζουν μειωμένη ικανότητα αναγέννησης και διαφοροποίησης. Επίσης, παρατηρείται δυσλειτουργία της έμφυτης ανοσίας, όπως η αυξημένη έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών, μαζί με μακροφάγα και ινοβλάστες. Τα μόρια αυτά, προάγουν ασθένειες που μοιράζονται ένα φλεγμονώδες προφίλ, όπως ο διαβήτης, η οστεοπόρωση και η αθηροσκλήρωση.

Επίσης, οι ηλικιωμένοι παρουσιάζουν μειωμένη φαγοκυτταρική ικανότητα σε μακροφάγα και ουδετερόφιλα. Ένας άλλος παράγοντας που μειώνεται με την ηλικία είναι η ελαττωμένη παραγωγή της θεικής δεϋδροεπιανδροστερόνης (dehydroepiandrosterone sulfate ή DHEA-S), η οποία ενισχύει την ανοσολογική λειτουργία και συγχρόνως εξισορροπεί τη δράση της κορτιζόλης. Χρόνια υψηλά επίπεδα κορτιζόλης μειώνουν τη δράση των ουδετεροφίλων.

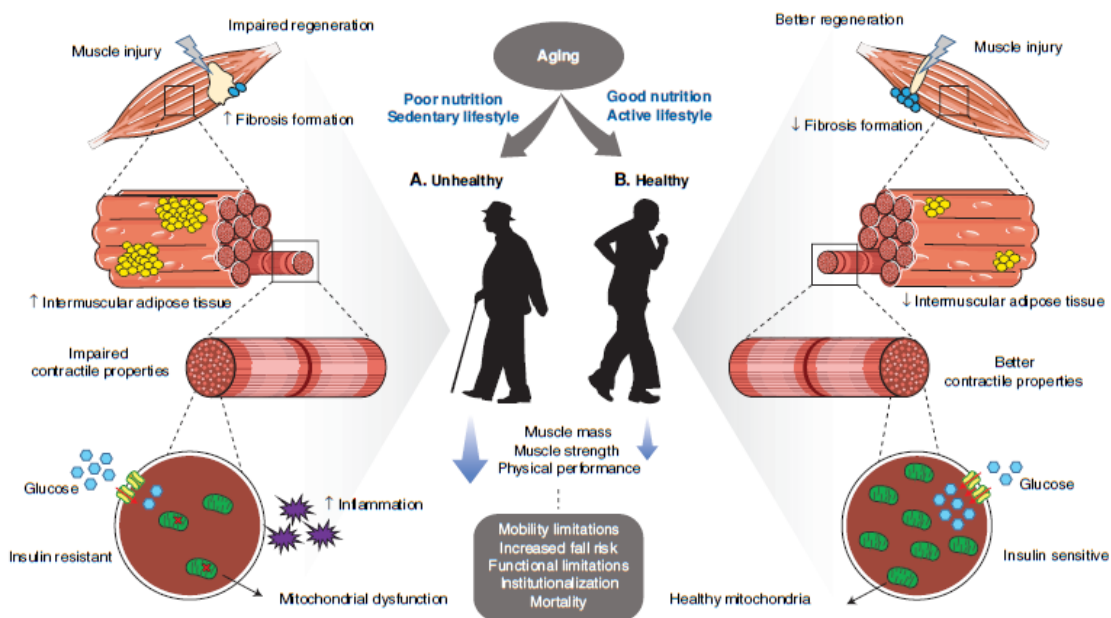
Ακόμη, με την ηλικία μεταβάλλεται ο αριθμός και η λειτουργία των NK-κυττάρων, δηλαδή, μειωμένη κυτταροτοξικότητα και παραγωγή χημειοκινών και κυτοκινών. Η χυμική ανοσία διακυβεύεται λόγω μειωμένης παραγωγής και δραστηριότητας των

ανοσοσφαιρινών των Β λεμφοκυττάρων, που οφείλεται σε ελαττώματα του μικροπεριβάλλοντος, στη μειωμένη παραγωγή από το μυελό των οστών, καθώς και στην απώλεια της ποικιλομορφίας και του βαθμού συγγένειας.

Η Θυμική ατροφία είναι από τα πιο χαρακτηριστικά φαινόμενα που σχετίζονται με την ηλικία. Ο θύμος αποτελεί την κύρια θέση ανάπτυξης των Τ λεμφοκυττάρων. Με την πάροδο της ηλικίας, παρατηρείται μείωση των κυττάρων του επιθηλίου και αύξηση του περιαγγειακού χώρου στον θύμο, ο οποίος αντικαθίσταται σταδιακά με λίπος. Με αυτή την μεταλλαγή, η παραγωγή των Τ κυττάρων είναι σαφώς μειωμένη (Aw, Silva, & Palmer, 2007)

7.1.6 Η σαρκοπενία

Το φαινόμενο της γήρανσης συνοδεύεται από αλλαγές στη σύνθεση του σώματος όπως η απώλεια της σκελετικής μάζας και η αύξηση του λιπώδους ιστού. Η ελάττωση της μυϊκής δύναμης και γενικότερα της σωματικής απόδοσης είναι το αποτέλεσμα της σαρκοπενίας. Η σαρκοπενία οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, όπως τα χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας, η ανεπαρκής διατροφή, οι ενδοκρινικές διαταραχές, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες.



39-Muscle Aging (Distefano & Goodpaster, 2018)

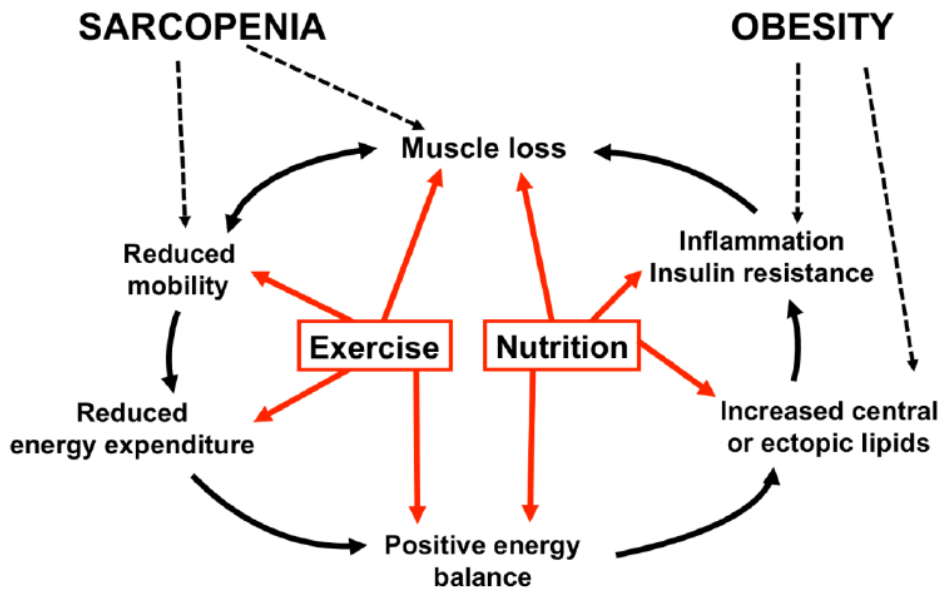
Από την ηλικία των 30 ετών παρουσιάζεται πρώτη φορά η έκπτωση της μυϊκής μάζας, ενώ μεγαλύτερη απώλεια, παράλληλα με την αύξηση της μάζας του σπλαχνικού

λίπους, εμφανίζεται μετά τα 65 έτη. Το αυξημένο σπλαχνικό λίπος συμβάλλει στην ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2, ισχαιμικών καρδιακών παθήσεων, υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και καρκίνου.

Η παχυσαρκία μπορεί να οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, όπως η υψηλή θερμιδική πρόσληψη και τα χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας που συνοδεύονται από μειωμένο μεταβολικό ρυθμό. Επίσης, μπορεί να οφείλεται σε μία χαμηλή αντιοξειδωτική ικανότητα ή και μιτοχονδριακή λειτουργία του σκελετικού μυός, που προκαλεί τη συσσώρευση λίπους σε έκτοπες περιοχές του σώματος. Ένας ακόμη παράγοντας που μπορεί να προκαλέσει παχυσαρκία, είναι οι μεταβολές των ορμονών. Όπως, η μείωση της αυξητικής ορμόνης, της τεστοστερόνης, των θυρεοειδικών ορμονών, καθώς και η ανάπτυξη αντίστασης στη λεπτίνη.

Μάλιστα, οι ηλικιωμένοι με φυσιολογικά επίπεδα μυϊκής μάζας προστατεύονται καλύτερα από τους κινδύνους της παχυσαρκίας αφού όπως είδαμε και παραπάνω οι δύο συνθήκες συχνά συνυπάρχουν. Τόσο η σαρκοπενία, όσο και η παχυσαρκία έχουν παρόμοιες παθολογικές αιτίες. Όπως, η αντίσταση σε αναβολικά ερεθίσματα που προκαλείται από την παχυσαρκία. Δηλαδή, το φαινόμενο της αναβολικής αντίστασης σε ερεθίσματα, όπως αυτά των αυξητικών παραγόντων, των ορμονών, των αμινοξέων, ακόμα και αυτό της άσκησης. Το αυξημένο ενδομυϊκό και σπλαχνικό λίπος και η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλούν το φαινόμενο της αναβολικής αντίστασης, το οποίο επηρεάζει τη σύνθεση των μυϊκών πρωτεϊνών και κατά συνέπεια οδηγεί σε σαρκοπενία.

Επίσης, η παχυσαρκία οδηγεί σε χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή που προέρχεται από το αυξημένο σπλαχνικό λίπος. Το σπλαχνικό λίπος, εκκρίνει διάφορες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η IL-6 και ο TNF- α . Η χρόνια φλεγμονή μπορεί και αυτή με τη σειρά της να εμποδίσει την πρωτεϊνοσύνθεση και να προάγει τη σαρκοπενία.



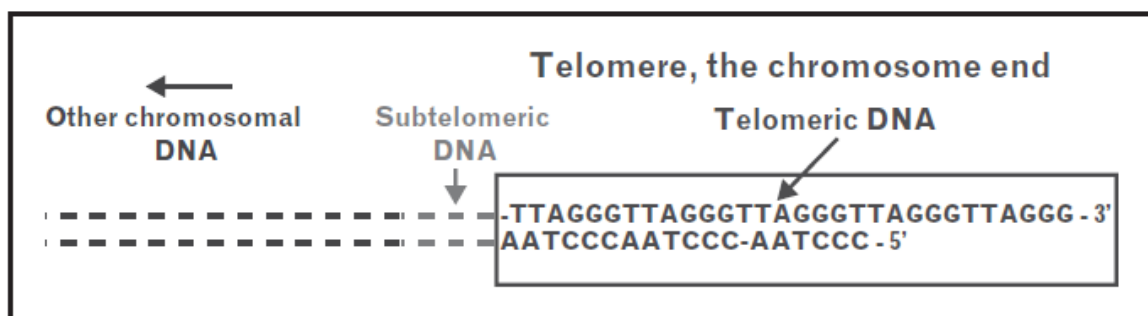
40-Sarcopenic obesity (Trouwborst, et al., 2018)

Τέλος, η έκτοπη εναπόθεση λιπιδίων στον μυϊκό ιστό, σε συνδυασμό με την αδυναμία χρήσης τους για ενέργεια, λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη, επηρεάζει την ποιότητα των μυών. Πράγμα που οδηγεί σε αυξημένη δυσκαμψία και μειωμένη δύναμη.

Η σαρκοπενική παχυσαρκία αποτελεί μία αλλαγή στη σύνθεση του σώματος. Δηλαδή το σωματικό βάρος και ο BMI δεν μεταβάλλονται, αλλά μειώνεται η σκελετική μυϊκή μάζα και αυξάνεται η σπλαχνική λιπώδης μάζα (Trouwborst, et al., 2018).

7.1.7 Τα τελομερή

Τα τελομερή, βρίσκονται και στα δύο άκρα κάθε χρωμοσώματος με σκοπό την προστασία του γονιδιώματος από αποικοδόμηση, περιττό ανασυνδυασμό, ενδοχρωμοσωμική σύντηξη κ.α. Με αυτόν τον τρόπο, διατηρούνται οι πληροφορίες του γονιδιώματος κάθε οργανισμού. Η δραστηριότητα της τελομεράσης είναι αυτή που καθορίζει την επέκταση των τελομερών.



41-Telomeres (Shammas, 2011)

Τα βλαστικά και αιμοποιητικά κύτταρα εμφανίζουν υψηλή δραστηριότητα τελομεράσης, ενώ τα σωματικά κύτταρα έχουν πολύ χαμηλή και ως αποτέλεσμα με κάθε αναπαραγωγή να ελαττώνεται το μήκος του τελομερούς τους. Όταν το μήκος του τελομερούς φθάσει σε ένα κρίσιμο όριο, το κύτταρο οδηγείται σε γήρανση ή/ και απόπτωση, καθιστώντας το μήκος αυτό ως το βιολογικό ρολόι των κυττάρων και ακολούθως ολόκληρου του οργανισμού. Το μήκος του τελομερούς είναι σταθερό από την παιδική ηλικία μέχρι την ενηλικίωση, από εκεί και πέρα όμως αρχίζει να υπόκειται σε φθορά. Πιο συγκεκριμένα, το μήκος του τελομερούς των λευκοκυττάρων και των σκελετικών μυϊκών κυττάρων συνδέεται άμεσα με τον αριθμό ετών υγιούς διαβίωσης, καθιστώντας τα ως βιοδείκτες υγιούς γήρανσης.

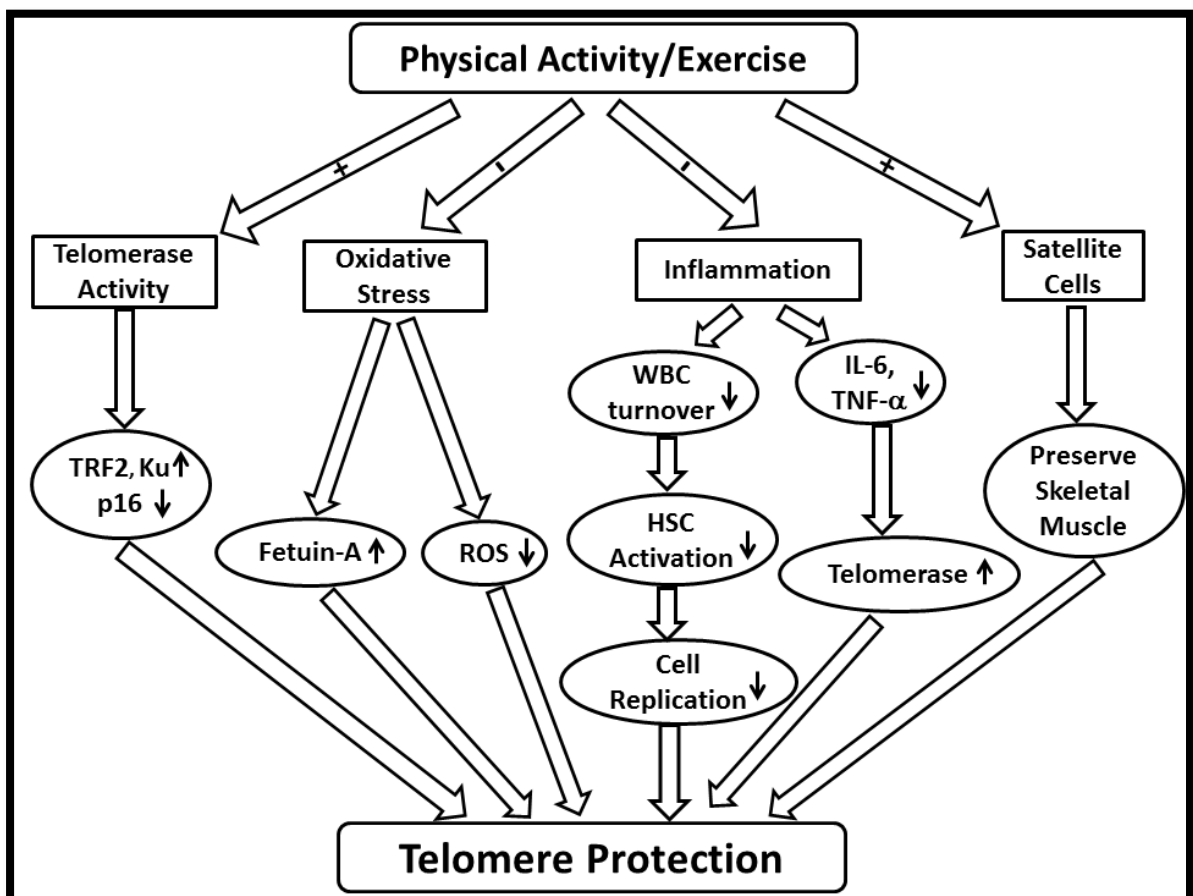
Πολλές από τις καθημερινές μας συνήθειες και τρόπους ζωής μπορούν να οδηγήσουν στη μείωση του μήκους του τελομερούς και μακροπρόθεσμα στην ανάπτυξη κάποιας μορφής ασθένειας. Για παράδειγμα, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η έκθεση σε τοξικούς παράγοντες και το χρόνιο άγχος είναι ορισμένοι από τους λόγους που αυξάνεται η οξειδωτική βλάβη του οργανισμού, επηρεάζοντας αρνητικά το DNA και τα τελομερή, οδηγώντας σε πρόωρη γήρανση η/και καρκίνο (Shammas, 2011).

Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η πρόκληση χρόνιων παθήσεων όπως η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η αθηροσκλήρωση, το εγκεφαλικό επεισόδιο, η στεφανιαία νόσος, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και ο καρκίνος (Arsenis, You, Ogawa, Tinsley, & Zuo, 2017). Τα άτομα με μικρότερα τελομερή εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερη επιβίωση, αφού μικρότερο μέγεθος ισοδυναμεί με αυξημένη απόπτωση κυττάρων ή και ογκογονικό σχηματισμό, καθώς και αυξημένη θνητότητα από καρδιακές και μολυσματικές ασθένειες (Shammas, 2011).

Είναι πλέον γνωστό, ότι η σωματική δραστηριότητα συνδέεται άμεσα με την υγιή γήρανση και τον μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων παθήσεων. Μεγαλύτερα μήκη τελομερούς σχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας και αυτή η σχέση είναι περισσότερο εμφανής σε ηλικιωμένα άτομα. Γεγονός που αναδεικνύει το ρόλο της άσκησης στην καταπολέμηση των τυπικών συνεπειών της γήρανσης (Arsenis, You, Ogawa, Tinsley, & Zuo, 2017).

Η άσκηση, επηρεάζει το μήκος του τελομερούς με ορισμένους χαρακτηριστικούς μηχανισμούς. Όπως η αύξηση της δραστηριότητας της τελομεράσης, η οποία τείνει να μειώνεται με την ηλικία. Η ικανότητα διατήρησης της ισορροπίας στο οξειδωτικό στρες

είναι άλλο ένα προτέρημα της άσκησης. Αν και το οξειδωτικό στρες μπορεί να είναι επιζήμιο για τα τελομερή, τα κατάλληλα επίπεδα ROS μπορεί να είναι προστατευτικά και αυτό επιτυγχάνεται μέσω της σωματικής δραστηριότητας. Επίσης, η χρόνια φλεγμονή αυξάνει τον κύκλο εργασιών των λευκών αιμοσφαιρίων, γεγονός που μεγαλώνει το ποσοστό φθοράς του τελομερούς. Είναι γνωστό, πως η σωματική δραστηριότητα έχει αντιφλεγμονώδη επίδραση στους ιστούς του σώματος, ενισχύοντας έτσι την ποιότητα των τελομερών. Τέλος, η άσκηση είναι σε θέση να τονώσει τη δεξαμενή των SC, εμποδίζοντας την ελάττωσή τους που σχετίζεται με τη γήρανση. Με αποτέλεσμα, την ευκολότερη αναγέννηση των μυϊκών κυττάρων, την αποφυγή της σαρκοπενίας που σχετίζεται με τη γήρανση και την διατήρηση του μήκους των τελομερών των σκελετικών μυϊκών κυττάρων (Arsenis, You, Ogawa, Tinsley, & Zuo, 2017)



42-Telomere protection (Arsenis, You, Ogawa, Tinsley, & Zuo, 2017)

Συνεπώς, τα παραπάνω στοιχεία υποδεικνύουν ότι τα άτομα που εμπλέκονται σε πολλαπλές υγιείς συμπεριφορές, όπως η άσκηση, η υγιεινή διατροφή, ο επαρκής ύπνος κ.α., είναι πιθανότερο να διατηρήσουν το μήκος των τελομερών τους και να οδηγηθούν στη μακροζωία (Arsenis, You, Ogawa, Tinsley, & Zuo, 2017).

7.1.8 Οι επιγενετικοί μηχανισμοί

Η γήρανση είναι μια φυσική διαδικασία που χαρακτηρίζεται από παθολογικές και ομοιοστατικές απορρυθμίσεις. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται σε ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία παρουσιάζουν ένα μοτίβο απομεθυλίωσης και γενετικής αστάθειας. Επίσης, η γήρανση συνδέεται με μεγάλη συντόμευση των τελομερών. Τα τελομερή είναι αλληλουχίες νουκλεοτιδίων στα άκρα των χρωμοσωμάτων, τα οποία προστατεύουν το χρωμόσωμα από βλάβη και συντομεύουν με κάθε κυτταρική διαίρεση. Έχει δειχθεί ότι το μήκος του τελομερούς επηρεάζεται θετικά ή αρνητικά από τους επιγενετικούς μηχανισμούς (Ntanasis-Stathopoulos, Tzanninis, Philippou, & Koutsilieris, 2013).

Η άσκηση μέσω επιγενετικής ρύθμισης έχει την ικανότητα να επάγει τη δραστηριότητα της τελομεράσης, τη μεταγραφή των γονιδίων και την κωδικοποίηση των πρωτεϊνών, σταθεροποιώντας με αυτόν το τρόπο τα τελομερή. Επιπλέον, μέσω της μεθυλίωσης του DNA, της τροποποίησης των ιστονών και της παραγωγής των miRNAs, καταφέρνει να αποκαταστήσει σε έναν βαθμό, την απορρύθμιση του γενετικού προτύπου στη διαδικασία της γήρανσης (Ntanasis-Stathopoulos, Tzanninis, Philippou, & Koutsilieris, 2013).

Από τους παραπάνω τύπους επιγενετικής ρύθμισης, η μεθυλίωση του DNA θεωρείται η σημαντικότερη ένδειξη γήρανσης. Η μεθυλίωση, συμβαίνει κατά τη γήρανση, τόσο σε συγκεκριμένους CpG τόπους όσο και σε άλλες περιοχές του γονιδιώματος. Η μεθυλίωση του DNA είναι ένα σημαντικό μέσο αποσιώπησης των γονιδίων και ρύθμισης της έκφρασης σε αναπτυξιακά στάδια. Συνεπώς, μέσω του μοτίβου μεθυλίωσης ενός ατόμου είναι δυνατόν να προβλεφθεί η επιγενετική του ηλικία, η οποία καθορίζεται από παράγοντες όπως το περιβάλλον, η διατροφή, η άσκηση και οι συνήθειες του ύπνου (Ferioli, Zauli, Maior, Mirandola, & Neri, 2019).

Μια άλλη οικογένεια μορίων που παίζει σημαντικό ρόλο στην επιβίωση των κυττάρων και ως αποτέλεσμα στην διαδικασία της γήρανσης, είναι οι σιρτουίνες. Πρόκειται για μία διατηρημένη οικογένεια πρωτεϊνών που σχετίζεται με κυτταρικές λειτουργίες, όπως ο κυτταρικός κύκλος, η κυτταρική επιβίωση και η κυτταρική παράταση ζωής. Η άσκηση, επιδρώντας μέσω επιγενετικών μηχανισμών στη SIRT1, καταφέρνει να ρυθμίσει επιπλέον μόρια όπως ο PGC-1α, ο p53, ο NF-kB και άλλους παράγοντες που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της ενέργειας και της γενικότερης κινητοποίησης του οργανισμού (Ntanasis-Stathopoulos, Tzanninis, Philippou, & Koutsilieris, 2013).

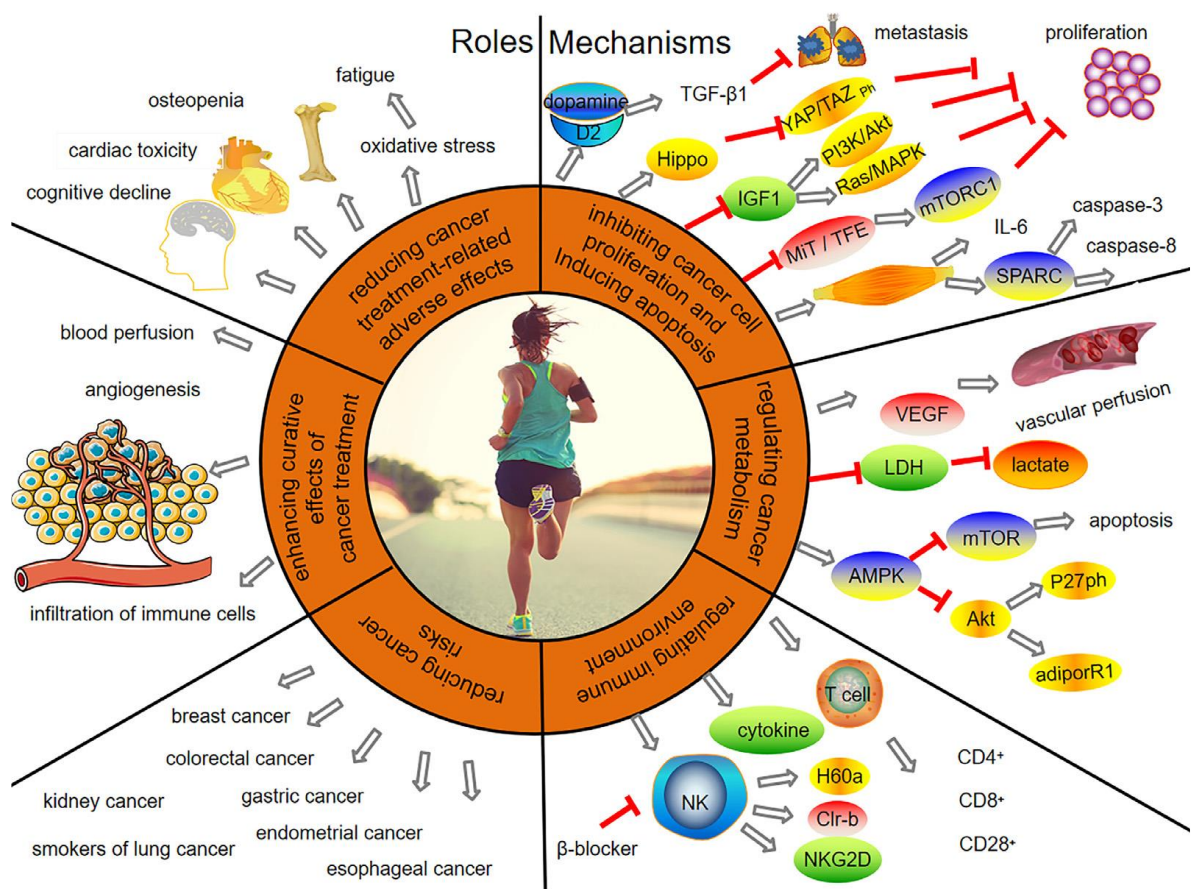
Σύμφωνα με τα παραπάνω, η άσκηση, μέσω της επιγενετικής τροποποίησης, επιδρά θετικά σε παθήσεις που προκαλούνται από τη γήρανση. Όπως, ο νευροεκφυλισμός του εγκεφάλου, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αθηροσκλήρωση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η σαρκοπενία, η χρόνια φλεγμονή κ.α. (Ntanasis-Stathopoulos, Tzanninis, Philippou, & Koutsilieris, 2013).

7.2 Ο Καρκίνος

7.2.1 Εισαγωγικές πληροφορίες

Τα οφέλη της άσκησης για τους καρκινοπαθείς γίνονται όλο και πιο εμφανή. Η σωματική άσκηση έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου, αναστέλλει την ανάπτυξη του όγκου και βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της αντικαρκινικής θεραπείας. Επιπλέον, έχει την ικανότητα να μειώσει τον κίνδυνο τουλάχιστον 13 διαφορετικών τύπων καρκίνου, καθώς και τον κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου του μαστού, του παχέος εντέρου και του προστάτη (Hojman, Gehl, Christensen, & Pedersen, 2018).

Μέσω της άσκησης, κινητοποιείται η ομοιόσταση ολόκληρου του σώματος, η οποία οδηγεί με τη σειρά της σε προσαρμογές σε κυτταρικό, ιστικό, συστηματικό και οργανικό επίπεδο.

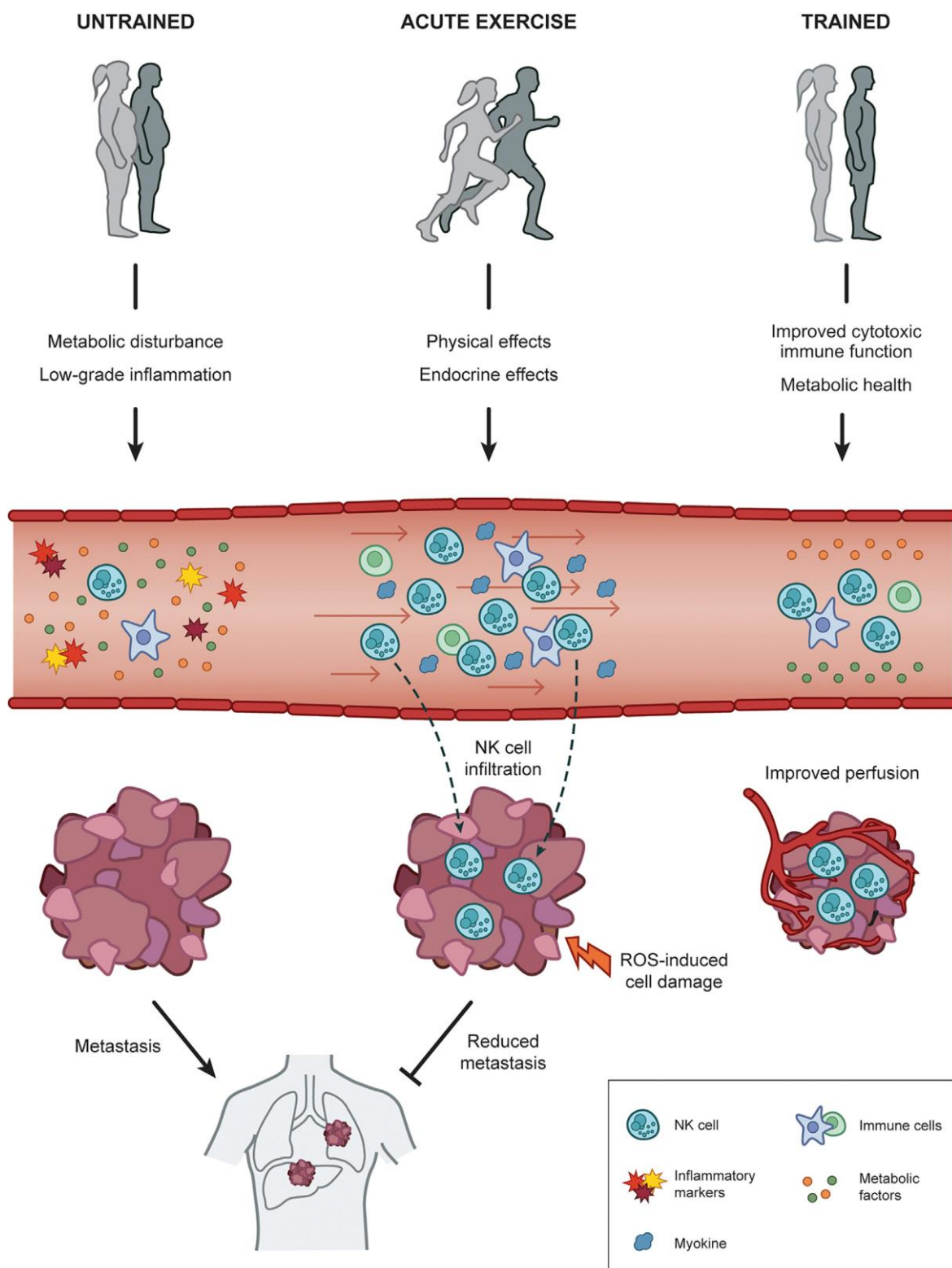


43-Cancer prevention (Wang & Zhou, 2021)

Ενώ γνωρίζουμε τον τρόπο ανταπόκρισης του ανθρώπινου οργανισμού κατά την άσκηση, μένει να κατανοήσουμε και τη συμπεριφορά του καρκινικού όγκου. Η βελτίωση του κλινικού αποτελέσματος στον καρκίνο έρχεται με την μείωση κεντρικών αλλά και περιφερειακών παραγόντων κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα, η άσκηση έχει την ικανότητα να ελέγχει την εξέλιξη του καρκίνου μέσω άμεσων επιδράσεων σε εγγενείς παράγοντες του όγκου, όπως ο ρυθμός ανάπτυξης, η μετάσταση, ο μεταβολισμός και η ανοσογονικότητα. Επίσης, η άσκηση ρυθμίζει την ανάπτυξη του όγκου μέσω αλληλεπίδρασης με συστημικούς παράγοντες και ανακουφίζει από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τον καρκίνο και τη θεραπεία του. Τέλος, είναι σε θέση να βελτιώσει σημαντικά την θεραπεία του καρκίνου (Hojman, Gehl, Christensen, & Pedersen, 2018). Τα παραπάνω στοιχεία τοποθετούν την άσκηση στο επίκεντρο της πρόληψης και της θεραπείας κατά του καρκίνου.

7.2.2 Οι εγγενείς επιδράσεις της άσκησης

Οι επιδράσεις της άσκησης στην ανάπτυξη του όγκου περιλαμβάνουν εξωγενείς παράγοντες, όπως η αύξηση της ροής του αίματος, η ρύθμιση του pH, η παραγωγή θερμότητας, η συμπαθητική ενεργοποίηση, οι ενδοκρινικές αποκρίσεις κ.α. Όλα αυτά επηρεάζουν τη βιολογική εξέλιξη του καρκίνου με ένα χαρακτηριστικό τρόπο, ο οποίος αποτελεί τη μείωση του ρυθμού ανάπτυξης του όγκου. Αυτός ο ρυθμός μπορεί να φτάσει σε αρκετά υψηλό ποσοστό, αλλά η άσκηση από μόνη της δεν είναι δυνατόν να εξαλείψει άμεσα έναν όγκο. Πιο συγκεκριμένα, η άσκηση έχει ισχυρότερη επίδραση στο μεταστατικό δυναμικό ενός όγκου παρά στη βιωσιμότητα των καρκινικών κυττάρων (Hojman, Gehl, Christensen, & Pedersen, 2018).



44-Tumor suppression (Hojman, Gehl, Christensen, & Pedersen, 2018)

α) Ο μεταβολισμός του όγκου

Ένα βασικό χαρακτηριστικό των όγκων είναι η ικανότητά τους να αυξάνουν τον κυτταρικό μεταβολισμό, ευνοώντας την ανερόβια γλυκόλυση, υποστηρίζοντας έτσι τον υψηλό κύκλο εργασιών και τον ταχύ πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Η άσκηση είναι μία

δραστηριότητα που καταναλώνει ενέργεια και προκαλεί σημαντικές αλλαγές στο μεταβολισμό ολόκληρου του σώματος καθώς και στον ενδοκυτταρικό μεταβολισμό. Οι όγκοι είναι ευαίσθητοι σε παράγοντες που διαταράσσουν την ομοιόσταση, όπως το σωματικό στρες και τα φαινόμενα θερμιδικού περιορισμού που προκαλούνται από έντονη άσκηση. Συνέπεια αυτής της μεταστροφής στην αυξημένη ζήτηση ενέργειας είναι η ελάττωση του μεταβολισμού του όγκου (Hojman, Gehl, Christensen, & Pedersen, 2018).

β) Το ανοσολογικό προφίλ του όγκου

Το ανοσολογικό προφίλ του καρκινοπαθούς παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην αναγνώριση και την εξάλειψη ενός όγκου. Υψηλά επίπεδα NK κυττάρων και T κυτταροτοξικών κυττάρων σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση. Παρ' όλα αυτά, τα καρκινικά κύτταρα έχουν αναπτύξει διάφορους αμυντικούς μηχανισμούς που εμποδίζουν την ανοσολογική απόκριση. Όπως, η έκφραση υποδοχέων που ρυθμίζουν την δραστηριότητα των κυτταροτοξικών ανοσοκυττάρων, η έκκριση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων που καταστέλλουν την λειτουργία των διεισδυτικών ανοσοκυττάρων κ.α. (Hojman, Gehl, Christensen, & Pedersen, 2018).

Η άσκηση έχει ισχυρή επίδραση στο ανοσοποιητικό, αφού μέσω αυτής γίνεται ανακατανομή των κυτταροτοξικών ανοσοκυττάρων με αποτέλεσμα τη μείωση της ανάπτυξης των όγκων. Επίσης, μέσω της επινεφρίνης που εκκρίνεται κατά την άσκηση γίνεται περεταίρω ευαισθητοποίηση των NK κυττάρων και η υπερθερμία των μυών ενισχύει την ενδοφλέβια διήθηση τους. Ακόμη, αυξάνονται τα επίπεδα των χημειοκινών, υποβοηθώντας έτσι την ανοσολογική απόκριση. Για παράδειγμα, η ιντερφερόνη τύπου I έχει την δυνατότητα να ενεργοποιήσει μία σειρά μονοπατιών, βελτιώνοντας κατά αυτόν τον τρόπο την ανοσοϊκανότητα του οργανισμού (Hojman, Gehl, Christensen, & Pedersen, 2018).

Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά το σκελετικό μυ, γνωρίζουμε ότι κατά την διάρκεια των μυϊκών συσπάσεων απελευθερώνονται πεπτίδια που ονομάζονται μυοκίνες. Αυτές οι ορμόνες, διευκολύνουν την επικοινωνία σε συστημικό επίπεδο, ρυθμίζουν την ανταλλαγή ενέργειας και προωθούν τις μεταβολικές προσαρμογές στους μύες και σε άλλα όργανα. Από ανοσολογικής πλευράς, ο σκελετικός μυς εκκρίνει τρεις βασικές κυτοκίνες, την IL-6, την ιντερλευκίνη 7 (interleukin 7 ή IL-7) και την IL-15, οι οποίες προωθούν τον πολλαπλασιασμό και την ωρίμανση των NK και των T κυττάρων. Η αύξησή τους εξαρτάται

άμεσα από τη διάρκεια, την ένταση και το ποσό της μυϊκής μάζας που εμπλέκεται στην άσκηση (Hojman, Gehl, Christensen, & Pedersen, 2018).

Ένας άλλος τρόπος που η άσκηση συμβάλλει στην ρύθμιση της ανοσογονικότητας είναι μέσω της κάθαρσης των μεταβολικών υποπροϊόντων των όγκων. Όπως το γαλακτικό οξύ, που παράγεται στα καρκινικά κύτταρα κατά την αναερόβια γλυκόλυση. Η γρηγορότερη κάθαρση του γαλακτικού οξέος από τα κύτταρα κατά την διάρκεια της άσκησης είναι ένα βασικό χαρακτηριστικό των ατόμων που ασκούνται και η LDH είναι ένας βιοδείκτης που μας υποδεικνύει την ικανότητα κάθαρσης $[LA^-]$ ενός ατόμου. Μειώνοντας τα υψηλά επίπεδα του γαλακτικού μέσω της άσκησης, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού έχουν τη δυνατότητα να δράσουν αποτελεσματικότερα (Hojman, Gehl, Christensen, & Pedersen, 2018).

Βασικός στόχος της ανοσοθεραπείας, είναι η βελτίωση της απόκρισης των NK κυττάρων. Τα καρκινικά κύτταρα, μέσω επιγενετικών μηχανισμών, προκαλούν ανοσολογική ανοχή στα NK κύτταρα. Παράλληλα όμως, η άσκηση καταφέρνει να επιδράσει επιγενετικά στους ανοσολογικούς μηχανισμούς, αντισταθμίζοντας έτσι την ανοσολογική ανοχή. Αυτό επιτυγχάνεται διαμέσου της ενεργοποίησης διάφορων γονιδίων και miRNAs των NK κυττάρων, καθώς και οδών σηματοδότησης όπως αυτή του p53 (Ferioli, Zauli, Maior, Mirandola, & Neri, 2019). Σύμφωνα με τα παραπάνω, παρατηρούμε ότι η άσκηση καταφέρνει να τονώσει το ανοσοποιητικό σύστημα και να επιβραδύνει με αυτόν τον τρόπο τα μεταβολικά μονοπάτια του όγκου.

7.2.3 Οι επιγενετικές επιδράσεις της άσκησης

Η σωματική δραστηριότητα θεωρείται προστατευτικός παράγοντας κατά του καρκίνου, αφού χρησιμεύει τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία του. Το συνολικό γονιδιωματικό προφίλ των ασθενών που πάσχουν από καρκίνο, εμφανίζει μια κατάσταση υπό και υπερμεθυλίωσης που σχετίζεται με νεοπλασματικές μεταλλάξεις στο γονιδίωμα. Το προφίλ αυτό, εκτός από την ανάπτυξη καρκίνου, μπορεί να λειτουργήσει και ως μηχανισμός αποσιώπησης ογκογονιδίων. Τα οποία, όπως ξέρουμε, είναι πολύ σημαντικά στην καταστολή των όγκων. Ως γνωστόν, η άσκηση έχει την ικανότητα να αναστρέψει το παραπάνω προφίλ, μεθυλιώνοντας συγκεκριμένα σημεία του γενετικού υλικού στα οποία έχει επίδραση ο καρκίνος (Ntanasis-Stathopoulos, Tzanninis, Philippou, & Koutsilieris, 2013). Υψηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας παρέχουν ένα υγιέστερο προφίλ μεθυλίωσης

των νησιών CpG και συνεπώς αποτρέπουν την ανάπτυξη καρκίνου (Ferioli, Zauli, Maior, Mirandola, & Neri, 2019).

Ένας άλλος μηχανισμός που συναντάται σε πολλές παθήσεις και φυσικά στον καρκίνο είναι η χρόνια φλεγμονή. Η σωματική άσκηση, αποτρέπει την ενεργοποίηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, μέσω επιγενετικής ρύθμισης του γονιδίου ASC. Το συγκεκριμένο γονίδιο ευνοεί την παραγωγή της πρωτεΐνης ASC71, η οποία με τη σειρά της υποκινεί την χρόνια φλεγμονή. Με αυτόν τον τρόπο, η άσκηση, προστατεύει το κύτταρο από ένα φλεγμονώδες περιβάλλον που θα μπορούσε να προωθήσει την καρκινογένεση (Ntanasis-Stathopoulos, Tzanninis, Philippou, & Koutsilieris, 2013).

Μερικοί ακόμη μηχανισμοί οι οποίοι μεταβάλλονται κατά την άσκηση είναι, πρώτον η μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων, τα οποία έχουν προταθεί ως επαγωγείς υπερμεθυλίωσης γονιδίων καταστολέων όγκων. Δεύτερον, η προαγωγή της έκφρασης της πρωτεΐνης καταστολέα όγκων, p53, η οποία επηρεάζεται επιγενετικά από πολλούς τύπους καρκίνου (Ntanasis-Stathopoulos, Tzanninis, Philippou, & Koutsilieris, 2013).

Συνεπώς, η επιγενετική ρύθμιση που επιτυγχάνει η άσκηση είναι σε θέση να αποτρέψει την εξέλιξη της καρκινογένεσης, αποτελώντας ένα σημαντικό εργαλείο, τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία του καρκίνου (Ntanasis-Stathopoulos, Tzanninis, Philippou, & Koutsilieris, 2013).

7.2.4 Η τροποποίηση των συμπτωμάτων

Τα συμπτώματα του καρκίνου, αλλά και οι ανεπιθύμητες παρενέργειες που σχετίζονται με την θεραπεία, είναι τομείς που συνδέονται άμεσα με την πρόγνωση. Οι ασθενείς με καρκίνο όχι μόνο καλούνται να αντιμετωπίσουν τον καρκίνο αυτό καθ' αυτό, αλλά παράλληλα και τις υποκείμενες παθοφυσιολογικές συννοσηρότητες που τον συνοδεύουν. Μερικές από αυτές είναι η σαρκοπενία, η καχεξία, οι μεταβολικές διαταραχές, η κατάθλιψη κ.α. Όπως θα δούμε παρακάτω, η άσκηση μπορεί να αποτρέψει σε μεγάλο βαθμό την έλευση των παραπάνω συμπτωμάτων, βελτιώνοντας κατά αυτόν τον τρόπο τα προγνωστικά στοιχεία (Hojman, Gehl, Christensen, & Pedersen, 2018).

α) Η πρόληψη των μυϊκών διαταραχών και της καρκινικής καχεξίας

Η διατήρηση της ακεραιότητας του μυοσκελετικού συστήματος σε ασθενείς με καρκίνο, υποστηρίζει την μεταβολική ισορροπία του οργανισμού, μειώνει τον συνολικό κίνδυνο θνητότητας, βελτιώνει την ανοχή στη θεραπεία και αποτρέπει σε σημαντικό βαθμό τις επιπλοκές κατά την διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Η απώλεια της μυϊκής μάζας

μπορεί να προκληθεί από παράγοντες, οι οποίοι εκκρίνονται από τον ίδιο τον όγκο ή από το ανοσοποιητικό σύστημα και από την αντικαρκινική θεραπεία. Είναι γνωστό ότι διάφορα χημειοθεραπευτικά σχήματα προκαλούν σημαντική σπατάλη μυών, μέσω ενός συνδυασμού της επαγόμενης από τη θεραπεία ανορεξίας, της σωματικής αδράνειας και από άμεση επαγωγή της αποικοδόμησης των μυϊκών πρωτεϊνών. Η άσκηση έρχεται να αντισταθμίσει όλα τα παραπάνω, αποκαθιστώντας τα επίπεδα πρόσληψης τροφής μέσω της επαγωγής της ορμόνης γκρελίνης (η οποία ρυθμίζει την όρεξη), αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη και ενισχύοντας το μεταβολικό προφίλ του οργανισμού (Hojman, Gehl, Christensen, & Pedersen, 2018).

β) Η αποδρομή της παχυσαρκίας και της συστημικής φλεγμονής

Σε αντίθεση με την ακούσια απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια της θεραπείας, υπάρχει μια άλλη ομάδα που έρχεται αντιμέτωπη με την αύξηση του σωματικού βάρους. Αυτή η μεταβολική ανισορροπία οδηγεί στην παχυσαρκία, στην αύξηση των επιπέδων των ορμονών του φύλου και στη χρόνια φλεγμονή. Η άσκηση, διαταράσσει τον φαύλο κύκλο της χρόνιας φλεγμονής, τόσο άμεσα, μέσω της επαγωγής αντιφλεγμονωδών κυτοκινών όσο και έμμεσα μέσω περιορισμού των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Ιδίως, με τη μείωση της ποσότητας σπλαχνικού λίπους, το οποίο με τη σειρά του συμβάλλει στη μείωση των επιπέδων των ορμονών του φύλου και στην εξάλειψη της παχυσαρκίας. Η μακροχρόνια άσκηση μπορεί να μειώσει τα συστηματικά επίπεδα της CRP, του TNF-α, της IL-6 και άλλων προφλεγμονωδών παραγόντων (Hojman, Gehl, Christensen, & Pedersen, 2018).

γ) Η προστασία από την κατάθλιψη και η γνωστική εξασθένηση

Η εμφάνιση κατάθλιψης, άγχους και γενικότερα γνωστικών προβλημάτων από την πλευρά των ασθενών, αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που συμβάλλουν στο χαμηλότερο επίπεδο συμμόρφωσης στην αντικαρκινική θεραπεία. Μια εξήγηση αυτού του φαινομένου βρίσκεται στην υπερβολική συσσώρευση του μεταβολίτη κυνουρενίνη, ο οποίος είναι προϊόν μεταβολισμού της τρυπτοφάνης. Ο συγκεκριμένος μεταβολίτης, έχει την ικανότητα να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να προκαλεί τα συμπτώματα της κατάθλιψης και της κόπωσης που συναντώνται στους καρκινοπαθείς. Οι σκελετικοί μύες έχουν τη δυνατότητα να μετατρέπουν την κυνουρενίνη σε κυνουρικό οξύ, το οποίο δεν μπορεί να εισέλθει στον εγκέφαλο και η αυξημένη μετατροπή της εξαρτάται από την ενεργοποίηση

του PGC-1α, ο οποίος ως γνωστόν υποκινείται μέσω της άσκησης. Σύμφωνα με το παραπάνω μεταβολικό μονοπάτι οι καρκινοπαθείς είναι δυνατόν να προστατευτούν, για άλλη μία φορά μέσω της άσκησης, από τα συμπτώματα της κατάθλιψης (Hojman, Gehl, Christensen, & Pedersen, 2018).

Συμπεράσματα

Σύμφωνα με όλα τα παραπάνω, είμαστε πλέον σε θέση να αναγνωρίσουμε το σημαντικό ρόλο της άσκησης στην μεταβολική υγεία. Η σωματική δραστηριότητα καταφέρνει να μας απομακρύνει από το αδιέξοδο της φυσικής επιλογής της σημερινής εποχής και της ανάπτυξης νόσων που προέρχονται από ένα περιβάλλον φτωχό σε υγιή ερεθίσματα.

Όπως είδαμε και στα πρώτα κεφάλαια, η άσκηση μέσω της ορμητικής, μπορεί να διεγείρει ορισμένους κυτταρικούς μηχανισμούς, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της ικανότητας του οργανισμού να διαχειρίζεται μεγαλύτερο στρες. Η ορμητική απόκριση της άσκησης είναι μία μορφή επιγενωμικής αναπροσαρμογής που δεν περιορίζεται από συγκεκριμένα γονίδια αλλά έρχεται ως επιγενωμική απάντηση στις μεταβολές του περιβάλλοντος. Απόρροια των παραπάνω η μεταβολική ευελιξία, δηλαδή, η ικανότητα του οργανισμού να προσαρμόζεται αποτελεσματικά στην ανίχνευση και αξιοποίηση των υποστρωμάτων, σύμφωνα πάντα με τη διαθεσιμότητα και τη ζήτηση.

Η σωματική άσκηση είναι το καλύτερο παράδειγμα που προδίδει την κατάσταση μεταβολικής ευελιξίας ενός οργανισμού. Αφού παρατηρήσαμε ότι αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, τη μιτοχονδριακή λειτουργία και την ικανότητα οξειδωσης των λιπαρών οξέων στο σκελετικό μυ. Ο οποίος θεωρείται το κύριο σημείο όπου είναι περισσότερο εμφανείς οι προσαρμοστικές μεταβολές που αφορούν την μεταβολική ευελιξία. Η χρόνια τακτική άσκηση βέβαια, επεκτείνει αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα σε όλους τους ιστούς του σώματος.

Το αποτέλεσμα της άσκησης στην προώθηση της μεταβολικής υγείας μαρτυράται από διάφορους βιοδείκτες που συναντήσαμε στην παρούσα βιβλιογραφική αναφορά. Βιοδείκτες προερχόμενοι από την εξάντληση του ATP, το οξειδωτικό στρες, τη μυϊκή βλάβη, την ανοσολογική απόκριση, την αναπνευστική ικανότητα καθώς και από γονίδια και οδούς σηματοδότησης.

Πιο συγκεκριμένα, από την ανάλυση των βιοδεικτών αυτών παρατηρήσαμε ότι η άσκηση προσφέρει αμέτρητα οφέλη σε όλα τα συστήματα του οργανισμού. Συνοπτικά, η άσκηση επιτυγχάνει ένα υψηλό ποσοστό VO_2max , βελτιώνοντας τη καρδιοαναπνευστική λειτουργία, ενώ συγχρόνως επιβραδύνει την απώλεια της μυϊκής μάζας που σχετίζεται με

τη γήρανση και τις ασθένειες. Επίσης, παρατηρήσαμε σημαντική βελτίωση στο αντιοξειδωτικό σύστημα του οργανισμού, αφού οι οξειδωτικοί παράγοντες προκαλούμενοι από την άσκηση και η φλεγμονώδης απόκριση από τη μυϊκή βλάβη, είναι τα στοιχεία που προωθούν την προσαρμογή ενός οργανισμού στις απαιτήσεις του περιβάλλοντος. Συμπεραίνοντας, ότι τα εξωγενή αντιοξειδωτικά συμπληρώματα δεν θα έπρεπε να χορηγούνται σε άτομα με υγιές αντιοξειδωτικό προφίλ.

Όσον αφορά το ανοσοποιητικό σύστημα, η άσκηση αυξάνει τον κύκλο εργασιών όλων των σειρών των WBC, οδηγώντας στην αναγέννηση και την υπερτροφία των μυϊκών κυττάρων. Επίσης, γίνεται έκκριση συγκεκριμένων αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η IL-6 και η IL-15, με αποτέλεσμα την μείωση της CRP, βασικού δείκτη φλεγμονής. Μέσω της άσκησης, ενεργοποιείται ο μηχανισμός της απόπτωσης για την απομάκρυνση των μη λειτουργικών ανοσοκυττάρων, για την αναδιοργάνωση των ιστών και για την προσαρμογή του οργανισμού σε νέες περιβαλλοντικές συνθήκες. Τέλος, είδαμε ότι η άσκηση είναι σε θέση να προωθήσει την καρδιαγγειακή λειτουργία και να μετατοπίσει το σύστημα της αιμόστασης σε υψηλότερη ισορροπία.

Μελετήσαμε επίσης, τον τρόπο που γίνεται η διαχείριση της ενέργειας στο ανθρώπινο σώμα, με σκοπό να αντιληφθούμε τι είναι αυτό που προκαλεί την μεταβολική ακαμψία της εποχής μας. Η ενεργοποίηση της AMPK σε διάφορους ιστούς φαίνεται να είναι ένας ισχυρός παράγοντας που περιορίζει την εκδήλωση παθολογικών χαρακτηριστικών όπως το μεταβολικό σύνδρομο, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η φλεγμονή και η έκτοπη εναπόθεση των λιπιδίων. Αντίθετα, το φαινόμενο της αδράνειας θεωρείται πλέον το σημείο εκκίνησης πολλών ασθενειών και μάλιστα συνδυάζεται με την έλλειψη ενεργοποίησης της AMPK, καθώς και ελαττωμένα επίπεδα περιφερικών παραγόντων που επηρεάζουν έμμεσα την AMPK, όπως ο PGC-1 α , η SIRT1 και η μυϊκή IL-6.

Επίσης, μελετώντας τα βιβλιογραφικά στοιχεία είδαμε ότι η απορρύθμιση των μιτοχονδρίων μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολικές ασθένειες. Ενώ, η μιτοχονδριακή δυναμική ρυθμίζεται από τη σηματοδότηση των ROS, η οποία προωθεί τη μιτοφαγία, τη μιτοχονδριακή βιογένεση και γενικότερα την προσαρμογή του μιτοχονδριακού περιεχομένου σε διαφορετικές ενεργειακές απαιτήσεις. Ο κύριος ρυθμιστής της μιτοχονδριακής βιογένεσης και μεταβολικής υγείας των μυών είναι ο PGC-1 α .

Μερικοί άλλοι βιοδείκτες που μεταβάλλονται θετικά κατά την άσκηση είναι ο p53, ο TFEB και η $[LA^-]$. Οι δύο πρώτοι παράγοντες αφορούν την προσαρμογή του οργανισμού στην άσκηση ενώ, ο τρίτος είναι αντιστρόφως ανάλογος με την ικανότητα οξείδωσης των λιπιδίων. Παρατηρήσαμε ότι τα μεταβολικά ευέλικτα άτομα παρουσιάζουν υψηλό ρυθμό ανακύκλωσης γαλακτικού και ακολούθως επιτρέπουν μια οστεογενή αντίδραση κατά την φόρτωση του σκελετικού συστήματος.

Η ικανότητα του FO σε φυσιολογικά άτομα σχετίζεται άμεσα με την μεταβολική υγεία. Συνεπώς, η ευαισθησία στην ινσουλίνη, η αυξημένη γλυκερίνη πλάσματος και μία καλή φυσική κατάσταση που αντικατοπτρίζεται με υψηλό VO_{2max} διαμορφώνουν το κατάλληλο περιβάλλον για MFO και μεταβολική υγεία. Η τακτική άσκηση βελτιώνει την ικανότητα των σκελετικών μυών να χρησιμοποιούν τα λιπίδια ως κυρίαρχο καύσιμο αντί του γλυκογόνου, έχοντας ως αποτέλεσμα την μείωση των λιπιδίων στο πλάσμα. Ως εκ τούτου, η μέτρηση της $[LA^-]$, του FO και της CHO_{ox} είναι ένας έμμεσος τρόπος αξιολόγησης της μιτοχονδριακής λειτουργίας, της χρήσης των υποστρωμάτων και της μεταβολικής ευελιξίας.

Όσον αφορά το ενδοκρινικό σύστημα, παρατηρήσαμε ότι οι ορμόνες είναι τα κεντρικά ρυθμιστικά μόρια υπεύθυνα για την αναπαραγωγή, καθώς και για όλα τα μονοπάτια παραγωγής και αποθήκευσης ενέργειας. Η υψηλής έντασης άσκηση, επιτυγχάνει ένα υψηλότερο κατώφλι για την πρόκληση της αύξησης της κορτιζόλης. Πράγμα που παρατηρείται, σε άτομα που ασκούνται αρκετά συχνά και εμφανίζουν υψηλότερη ανοχή στο στρες. Ακόμη, η πρόκληση της αύξησης της GH μέσω της άσκησης υψηλής έντασης μπορεί να επιφέρει σημαντικά αποτελέσματα για την υγεία όπως η βελτίωση του BMI και της οξείδωσης των λιπιδίων και ο περιορισμός το φαινομένου της σαρκοπενίας.

Επίσης, μελετήσαμε τα μονοπάτια της νευρογένεσης, της αγγειογένεσης, της μάθησης και της συνολικής ψυχολογικής υγείας του ατόμου, που επηρεάζονται κατά την άσκηση. Ο μηχανισμός της αδρανοποίησης της κορτιζόλης, η έκκριση της GH, τα eCB, η σεροτονίνη, η ντοπαμίνη και οι νευροτροφικοί παράγοντες (BDNF, IGF-1, VEGF), συμβάλλουν στην καλύτερη διαχείριση του καθημερινού στρες άλλα και στην μακροπρόθεσμη υγεία του εγκεφάλου.

Τέλος, αφιερώσαμε ένα κεφάλαιο στην επίδραση της άσκησης στην διαδικασία της γήρανσης και στον καρκίνο. Από την πλευρά της γήρανσης, η άσκηση εξασθενεί τα

κύρια χαρακτηριστικά της, επιδρώντας ευεργετικά σε όλα τα συστήματα του οργανισμού. Δηλαδή, βελτιώνει την καρδιαγγειακή υγεία, την υγεία του εγκεφάλου, την αντιοξειδωτική σηματοδότηση, τη μιτοχονδριακή λειτουργία και μπορεί να μειώσει τους δείκτες των γερασμένων κυττάρων, όπως ο p21Cip1 και ο p16INK4a. Συλλογικά, οι σωματικά ενεργοί άνθρωποι έχουν χαμηλότερα επίπεδα αυτών των δεικτών από τα μη δραστήρια άτομα. Επίσης, είδαμε ότι η άσκηση ενισχύει την καρδιοαναπνευστική φυσική κατάσταση, μειώνει την πιθανότητα χρόνιων παθήσεων και ενισχύει τη λειτουργική ικανότητα του ατόμου, προάγοντας την υγιή γήρανση και την διατήρηση του μήκους των τελομερών.

Όσον αφορά τον καρκίνο, η σωματική άσκηση έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη συχνότητα εμφάνισής του, αναστέλλει την ανάπτυξη του όγκου και βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της αντικαρκινικής θεραπείας. Μέσω της άσκησης κινητοποιείται η ομοιοσταση ολόκληρου του σώματος, η οποία οδηγεί με τη σειρά της σε προσαρμογές σε κυτταρικό, ιστικό, συστημικό και οργανικό επίπεδο. Με αποτέλεσμα, την πρόληψη των μυϊκών διαταραχών και της καρκινικής καχεξίας, την αποδρομή της παχυσαρκίας και της συστημικής φλεγμονής και την προστασία από την κατάθλιψη και τη γνωστική εξασθένηση.

Όπως καταλαβαίνουμε από τα παραπάνω, η συμβολή της άσκησης στον τομέα της υγείας είναι μεγάλη. Με συστηματική θεραπεία, έχει τη δυνατότητα να περιορίσει τα κυριότερα νοσήματα της εποχής μας και πολλές φορές ακόμα και να τα εξαλείψει. Νοσήματα όπως, η χρόνια φλεγμονή, ο καρκίνος, οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, τα RMD, η σαρκοπενία, η κατάθλιψη κ.α. Επίσης, συμβάλλει δραστικά στη διαδικασία της γήρανσης και της μακροζωίας. Καταλαβαίνουμε λοιπόν, ότι το επίκεντρο των παραπάνω παθήσεων οφείλεται σε ένα επιγενετικά τροποποιημένο τοπίο, δηλαδή μίας επίκτητης μεταβολικής ακαμψίας, η οποία μας κάνει όλο και πιο ευάλωτους σε νέες ασθένειες.

Οφείλουμε λοιπόν, να αναγνωρίσουμε την άσκηση ως θεραπεία πρώτης γραμμής για αρκετές χρόνιες παθήσεις. Ωστόσο, υπάρχουν πολλά βασικά ερωτήματα που παραμένουν αναπάντητα, σε σχέση με τη συνταγογράφηση, λόγω των ετερογενών χαρακτηριστικών της άσκησης. Ετερογενή χαρακτηριστικά όπως, ο τύπος, η ένταση, η διάρκεια, ο τύπος των μυϊκών ινών, η ηλικία, η φυσική κατάσταση του ατόμου και η διαθεσιμότητα των θρεπτικών ουσιών, που αποτελούν εμπόδιο για την εύρεση της βέλτιστης θεραπευτικής αγω-

γής. Επίσης, είναι πολύ σημαντικό να προσδιοριστεί ο βαθμός που η άσκηση δρα συνεργατικά με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα καθώς και οι οποιεσδήποτε μελέτες που γίνονται σε ζωικά πρότυπα να μεταφερθούν στον άνθρωπο. Συνεπώς, η ανακάλυψη νέων βιοδεικτών και η βελτιστοποίηση των ήδη υπαρχόντων, θα μας επιτρέψει στο μέλλον να προσαρμόζουμε τη θεραπεία στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ατόμου αλλά και να αξιολογούμε τα αποτελέσματά της. Με απώτερο σκοπό, από εδώ και στο εξής, η άσκηση να κατέχει εξέχουσα θέση στην καθημερινότητα όλων των ανθρώπων θωρακίζοντας την μεταβολική τους υγεία.

Αναφορές

- Aw, D., Silva, A., & Palmer, D. (2007). Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *IMMUNOLOGY*.
- Goodpaster, B., & Sparks, L. (2017). Metabolic Flexibility in Health and Disease. *Cell Metabolism*.
- Holwerda, A., Paulussen, K., Overkamp, M., Smeets, J., Gijsen, A., Goessens, J., . . . van Loon, L. (2018). Daily resistance-type exercise stimulates muscle protein synthesis in vivo in young men. *J Appl Physiol*, σσ. 66–75.
- Melser, S., Lavie, J., & Bénard, G. (2015). Mitochondrial degradation and energy metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta 1853* , σσ. 2812–2821.
- Allen, D. G., Lamb, G. D., & Westerblad, H. (2008). Skeletal Muscle Fatigue: Cellular Mechanisms. *Physiol Rev*, σσ. 287–332.
- Arsenis, N., You, T., Ogawa, E., Tinsley, G., & Zuo, L. (2017, Jul). Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*.
- Ashizawa, N., Ouchi, G., Fujimura, R., Yoshida, Y., Tokuyama, K., & Suzuki, M. (1998). Effects of a Single Bout of Resistance Exercise on Calcium and Bone Metabolism in Untrained Young Males. *Calcif Tissue Int*, pp. 104–108.
- Awobajo, F., Olawale, O., & Bassey, S. (2013, JANUARY 1). Changes in blood glucose, lipid profile and antioxidant activities in trained and untrained adult male subjects during programmed exercise on the treadmill. *Nig QJ Hosp Med*, pp. 117-24.
- Baird, M., Graham, S., Baker, J., & Bickerstaff, G. (2012). Creatine-Kinase- and Exercise-Related Muscle Damage Implications for Muscle Performance and Recovery. *Journal of Nutrition and Metabolism*.
- Bartlett, J., Close, G., Drust, B., & Morton, J. (2014). The Emerging Role of p53 in Exercise Metabolism. *Sports Med*, σσ. 303–309.
- Bateson, P., Gluckman, P., & Hanson, M. (2014). The biology of developmental plasticity and the Predictive Adaptive Response hypothesis. *J Physiol*, pp. 2357–2368.
- Bathina, S., & Das, U. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci*, pp. 1164–1178.
- Bazgi, B., Fathi, R., Valojerdi, M., Mozdziak, P., & Asgari, A. (2017). Satellite Cells Contribution to Exercise Mediated Muscle Hypertrophy and Repair. *Cell J.*, pp. 473-484.
- Berger, B. G., & Tobar, D. (2011). Exercise and quality of life. *New sport and exercise psychology companion*, σσ. 483-505.

- Bishop, D. J., Botella, J., Genders, A. J., Lee, M. J.-C., Saner, N. J., Kuang, J., . . . Granata, C. (2019, Jan). High-Intensity Exercise and Mitochondrial Biogenesis: Current Controversies and Future Research Directions. *Physiology (Bethesda)*, pp. 56-70.
- Bloomer, R., Goldfarb, A., Wideman, L., McKenzie, M., & Consitt, L. (2005). Effects of acute aerobic and anaerobic exercise on blood markers of oxidative stress. *Journal of Strength and Conditioning Research*, σσ. 276-285.
- Brandt, N., Gunnarsson, T., Bangsbo, J., & Pilegaard, H. (2018). Exercise and exercise training-induced increase in autophagy markers in human skeletal muscle. *Physiol Rep*.
- Calabrese, E. J. (2013). Hormetic mechanisms. *Critical Reviews in Toxicology*, σσ. 580–606.
- Callegari, G., Novaes, J., Neto, G., Dias, I., Garrido, N., & Dani, C. (2017). Creatine Kinase and Lactate Dehydrogenase Responses After Different Resistance and Aerobic Exercise Protocols. *Journal of Human Kinetics*, pp. 65-72.
- Caspersen, C. J., Powell, K., & Christenson, G. (1985). Physical activity exercise and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*, pp. 126–131.
- Chen, X.-K., Yi, Z.-N., Tin-Chun Won, G., Hasan, K., Kwan, J.-K., Ma, A.-H., & Chang, R.-C. (2021, Jan). Is exercise a senolytic medicine? A systematic review. *Aging Cell*.
- Cotman, C., Berchtold, N., & Christie, L.-A. (2007, Sep). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*, pp. 464-72.
- Distefano, G., & Goodpaster, B. (2018, Mar). Effects of Exercise and Aging on Skeletal Muscle. *Cold Spring Harb Perspect Med*.
- Fedewa, M., Hathaway, E., & Ward-Ritacco, C. (2016). Effect of exercise training on C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised controlled trials. *Br J Sports Med*, pp. 1–10.
- Ferrioli, M., Zauli, G., Maior, P., Mirandola, P., & Neri, L. (2019, February). Role of physical exercise in the regulation of epigenetic mechanisms in inflammation, cancer, neurodegenerative diseases, and aging process. *J Cell Physiol*.
- Fernández-Sanjurjo, M., Úbeda, N., Fernández-García, B., del Valle, M., de Molina, A., Crespo, M., . . . Dávalos, A. (2020, Oct). Exercise dose affects the circulating microRNA profile in response to acute endurance exercise in male amateur runners. *Scand J Med Sci Sports*, pp. 1896-1907.
- Finsterer, J., & Drory, V. (2016 , Jan). Wet, volatile, and dry biomarkers of exercise-induced muscle fatigue. *BMC Musculoskelet Disord*.
- Galgani, J., & Fernández-Verdejo, R. (2021, February). Pathophysiological role of metabolic flexibility on metabolic health. *Obesity Reviews*.

- Gleeson, M. (2000). Interleukins and exercise. *Journal of Physiology*.
- Godfrey, R., Madgwick, Z., & Whyte, G. (2003). The Exercise-Induced Growth Hormone Response in Athletes. *Sports Med*, pp. 599-613.
- Gremeaux, V., Gayda, M., Leperse, R., Sosner, P., Juneau, M., & Nigama, A. (2012). Exercise and longevity. *Maturitas*, σσ. 312–317.
- Hawke, T., & Garry, D. (2001). Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. *Journal of applied physiology*.
- Heffernana, K., Ranadiveb, S., & Jae, S. (2020). Exercise as medicine for COVID-19: On PPAR with emerging pharmacotherapy. *Medical Hypotheses*.
- Heijnen, S., Hommel, B., Kibe, A., & Colzato, L. (2016). Neuromodulation of Aerobic Exercise—A Review. *Front. Psychol*.
- Hennigar, S., McClung, J., & Pasiakos, S. (2017, Sep). Nutritional interventions and the IL-6 response to exercise. *FASEB J*, pp. 3719-3728.
- Hill, E., Zack, E., Battaglini, C., Viru, M., & Hackney, A. (2008). Exercise and circulating cortisol levels: The intensity threshold effect. *J. Endocrinol. Invest*, pp. 587-591.
- Hojman, P., Gehl, J., Christensen, J. F., & Pedersen, B. K. (2018, January). Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. *Cell Metabolism*.
- Jensen, S., Bechshøft, C., Heisterberg, M., Schjerling, P., Andersen, J., Kjaer, M., & Mackey, A. (2020). Macrophage Subpopulations and the Acute Inflammatory Response of Elderly Human Skeletal Muscle to Physiological Resistance Exercise. *Frontiers in Physiology*.
- Jørgensen, S., Richter, E., & Wojtaszewski, J. (2006). Role of AMPK in skeletal muscle metabolic regulation and adaptation in relation to exercise. *jphysiol*.
- Kawamura, T., & Muraoka, I. (2018, September). Exercise-Induced Oxidative Stress and the Effects of Antioxidant Intake from a Physiological Viewpoint. *Antioxidants (Basel)* , p. 119.
- Kayacan, Y., & Öñiz, M. (2017). The Effect of regular exercise on reproductive hormones in male athletes. *Turkish Journal of Sports Medicine*, σσ. 84-91.
- Krüger, K., & Mooren, F. (2014). Exercise-induced leukocyte apoptosis. *Exerc Immunol Rev*, pp. 117-34.
- Laufs, U., Scharnagl, H., Martin, H., Windler, E., & Winfried, M. (2016). Treatment Options for Statin-Associated Muscle Symptoms. *Dtsch Arztebl Int*, σ. 113.
- Li Ji, L., Kang, C., & Zhang, Y. (2016, Feb). Exercise-induced hormesis and skeletal muscle health. *Free Radical Biology and Medicine*.

- Lieberman, D. E. (2015). Is Exercise Really Medicine? An Evolutionary Perspective. *Current sports medicine reports*, pp. 313–319.
- Lippi, G., & Maffulli, N. (2009). Biological Influence of Physical Exercise on Hemostasis. *SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS*.
- Liu, X., Jin Yang, L., Juan Fan, S., Jian, H., & Pan, F. (2010). Swimming exercise effects on the expression of HSP70 and iNOS in hippocampus and prefrontal cortex in combined stress. *Neuroscience Letters*, pp. 99–103.
- Locatelli, J., de Assis, L. V., & Isoldi, M. (2014, Mar). Calcium handling proteins: structure, function, and modulation by exercise. *Heart Fail Rev*, pp. 207-25.
- Mann, S., Beedie, C., & Jimenez, A. (2014). Differential Effects of Aerobic Exercise, Resistance Training and Combined Exercise Modalities on Cholesterol and the Lipid Profile: Review, Synthesis and Recommendations. *Sports Med*, pp. 211–221.
- Mansueto, G., Armani, A., Viscomi, C., Zeviani, M., Sandri, M., & Ballabio, A. (2017, January). Transcription Factor EB Controls Metabolic Flexibility during Exercise. *Cell Metab*, pp. 182-196.
- Metsios, G., Moe, R., & Kitas, G. (2020, April). Exercise and inflammation. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*.
- Ntanasis-Stathopoulos, J., Tzanninis, J., Philippou, A., & Koutsilieris, M. (2013, June). Epigenetic regulation on gene expression induced by physical exercise. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, pp. 133-146.
- Peake, J., Markworth, J., Nosaka, K., Raastad, T., Wadley, G., & Coffey, V. (2015, May). Modulating exercise-induced hormesis: Does less equal more? *J Appl Physiol*, pp. 172–189.
- Pedersen, B. K. (2019). Which type of exercise keeps you young? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, pp. 167–173.
- Phaneuf, S., & Leewenburgh, C. (2000). Apoptosis and exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*.
- Radak, Z., Naito, H., Kaneko, T., Tahara, S., Nakamoto, H., Takahashi, R., . . . Goto, S. (2002). Exercise training decreases DNA damage and increases DNA repair and resistance against oxidative stress of proteins in aged rat skeletal muscle. *Eur J Physiol*, pp. 273–278.
- Richter, E. A., & Ruderman, N. B. (2009). AMPK and the biochemistry of exercise: implications for human health and disease. *Biochem. J.*, pp. 261–275.
- Robergs, R., Ghiasvand, F., & Parker, D. (2004). Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*.

- Robinson , S., Hattersley, J., Frost, G., Chambers , E., & Wallis, G. (2015, June). Maximal fat oxidation during exercise is positively associated with 24-hour fat oxidation and insulin sensitivity in young, healthy men. *J Appl Physiol*, pp. 1415-22.
- Robinson, S., Chambers, E., Fletcher, G., & Wallis, G. (2016). Lipolytic Markers, Insulin and Resting Fat Oxidation. *Int J Sports Med*.
- Sand, K. L., Flatebo, T., Andersen, M. B., & Maghazachi, A. A. (2013, February). Effects of exercise on leukocytosis and blood hemostasis in 800 healthy young females and males. *World J Exp Med*, pp. 11-20.
- San-Millán , I., & Brooks , G. (2018, February). Assessment of Metabolic Flexibility by Means of Measuring Blood Lactate, Fat, and Carbohydrate Oxidation Responses to Exercise in Professional Endurance Athletes and Less-Fit Individuals. *Sports Med*, pp. 467-479.
- Scarpulla, R., Vega, R., & Kelly, D. (2012). Transcriptional integration of mitochondrial biogenesis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, σσ. 459–466.
- Schnyder, S., & Handschin, C. (2015). Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. . *Bone*, σσ. 115–125.
- Shammas, M. A. (2011). Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* , pp. 28–34.
- Smith, R., Soeters, M., Wüst, R., & Houtkooper, R. (2018, August). Metabolic Flexibility as an Adaptation to Energy Resources and Requirements in Health and Disease. *Endocrine Reviews*, pp. Pages 489–517.
- St-Jules, D., Marinaro, M., Goldfarb, D., Byham-Gray, L., & Wilund, K. (2020, Sep). Managing Hyperkalemia: Another Benefit of Exercise in People With Chronic Kidney Disease? *J Ren Nutr*, σσ. 380-383.
- Tipton, C. M. (2014). The history of "Exercise Is Medicine" in ancient civilizations. *Advan in Physiol Edu*, pp. 109-117.
- Trouwborst, I., Verreijen, A., Memelink, R., Massanet, P., Boirie, Y., Weijs, P., & Tieland, M. (2018). Exercise and Nutrition Strategies to Counteract Sarcopenic Obesity. *Nutrients*.
- Tsukiyama , Y., Ito, T., & Nagaoka , K. (2017 , May). Effects of exercise training on nitric oxide, blood pressure and antioxidant enzymes. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, pp. 180-186.
- Turner, C., & Robling, A. (2005). Mechanisms by which exercise improves bone strength. *J Bone Miner Metab*, pp. 16-22.
- Vaiserman, A. (2011, Sep). Hormesis and epigenetics: Is there a link? *Ageing Res Rev*, pp. 413-21.

- Vasconcelos, E., & Salla, R. (2018). Role of interleukin-6 and interleukin-15 in exercise. *MOJ Immunol*.
- Vincent , G., Mathieu , G., Romuald , L., Philippe , S., Martin , J., & I Nigama, A. (2012). Exercise and longevity. *Maturitas*, σσ. 312–317.
- Viru, A. (1992). Plasma Hormones and Physical Exercises:A Review. *Tnt J Sports Med*, σσ. 201—209.
- Vissing, K., Andersen, J., & Schjerling, P. (2005, Jan). Are exercise-induced genes induced by exercise? *The FASEB Journal*, pp. 94-6.
- Voisin, S., Eynon, N., Yan, X., & Bishop, D. J. (2015). Exercise training and DNA methylation in humans. *Acta Physiol*, pp. 39–59.
- Wang, Q., & Zhou, W. (2021). Roles and molecular mechanisms of physical exercise in cancer prevention and treatment. *J Sport Health Sci* , pp. 201 - 210.
- Wilson, G., Mavros, Y., Tajouri , L., & Fiatarone Singh, M. (2019, Aug). The Role of Genetic Profile in Functional Performance Adaptations to Exercise Training or Physical Activity: A Systematic Review of the Literature. *Journal of Aging and Physical Activity*, pp. 594-616.
- Xu, T., Liu, Q., Yao, J., Dai, Y., Wang, H., & Xiao, J. (2015). Circulating microRNAs in response to exercise. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*.
- Yau, S., Li, A., Sun, X., Fontaine, C., Christie, B., & So, K.-F. (2016). Potential Biomarkers for Physical Exercise-Induced Brain Health - Chapter: 8. In M. Wang, & F. Witzmann, *Role of Biomarkers in Medicine*. INTECH.
- Zacharewicz , E., Hesselink, M., & Schrauwen , P. (2018 , November). Exercise counteracts lipotoxicity by improving lipid turnover and lipid droplet quality. *Journal of internal medicine*, pp. 505-518.