



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΗΤΕΡΑΣ-ΠΑΙΔΙΟΥ  
Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

ΜΕΛΕΤΗ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΙ ΛΙΠΟΚΥΤΟΚΙΝΙΚΩΝ  
ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΕ ΠΡΟΕΦΗΒΙΚΑ ΠΑΙΔΙΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ  
ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ

Μαρία Α. Σχοινά

**ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ**

**ΙΟΥΛΙΟΣ 2018**

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ**  
**Μαρία Α. Σχοινά**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:**  
**κος Γεώργιος Μαστοράκος**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ:**  
**Καθηγητής κος Γεώργιος Χρούσος**  
**Καθηγητής κος Γεώργιος Μαστοράκος**  
**Αν. Καθηγητής κος Ιωάννης Φατούρος**

**ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Καθηγητής κος Γεώργιος Μαστοράκος(επιβλέπων)**  
**Καθηγητής κος Γεώργιος Χρούσος**  
**Αν. Καθηγητής κος Ιωάννης Φατούρος**  
**Καθηγήτρια κα Κανακά Gountenbein Χριστίνα**  
**Καθηγήτρια κα Χαρμανδάρη Ευαγγελία**  
**Καθηγήτρια κα Λαμπρινουδάκη Ειρήνη**  
**Επικ. Καθηγητής κος Μπογδάνης Γρηγόριος**

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ 24/07/2018

Η εργασία αυτή αφιερώνεται στους γονείς μου, στα παιδιά μου Αντώνη και Τάσο και στο σύζυγό μου Κώστα για την στήριξη και την υπομονή τους.

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον αν. καθηγητή και φίλο κο Ιωάννη Φατούρο χωρίς το όραμα και τη βοήθεια του οποίου δεν θα ήταν δυνατή η πραγματοποίηση της εργασίας αυτής, τον επιβλέποντα καθηγητή μου κο Γεώργιο Μαστοράκο για τη βοήθεια, την υπομονή και την υποστήριξή του σε όλη τη διάρκεια της τέλεσης του έργου αυτού, έλαβα πολύτιμες εμπειρίες από τη συνεργασία μας, τον καθηγητή κο Γεώργιο Χρούσο που με δέχθηκε στην ομάδα του και τον οποίο θαυμάζω για το έργο του, το φίλο και συνάδελφο κο Γεώργιο Παλτόγλου για τη βοήθειά του σε όλη τη διαδρομή αυτής της εργασίας και τέλος το φίλο, συμμαθητή και συνάδελφο Ιωάννη Καραπατσά για τη βοήθειά του στην περάτωση της εργασίας.

## Πρόλογος

Η παχυσαρκία στην παιδική και εφηβική ηλικία έχει αυξηθεί σημαντικά ιδιαίτερα τις τελευταίες δεκαετίες. Η σχέση της παχυσαρκίας με παθήσεις υψηλής επικινδυνότητας, ξεκινά όπως έχει αποδειχθεί από την παιδική ηλικία.

Ο λιπώδης ιστός, αποτελεί ένα ενδοκρινές όργανο εκκρίνοντας ουσίες που ονομάζονται λιποκυτοκίνες, όπως η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη. Αυτές με τη σειρά τους συμμετέχουν σε μηχανισμούς σημαντικούς για τη λειτουργία του οργανισμού. Η λεπτίνη προάγει την προ-οξειδωση, την αύξηση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των μακροφάγων και τη σύνθεση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και άλλων παραγόντων φλεγμονής, ενώ η αδιπονεκτίνη έχει αντιφλεγμονώδη και προστατευτική δράση.

Στην παχυσαρκία υπάρχει μια διαταραχή στην ισορροπία των ουσιών αυτών και παράλληλα με τη διαταραχή της προ και αντί οξειδωσης, δραστηριότητες οι οποίες είναι απαραίτητες για τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Αυτό έχει ως συνέπεια την παραγωγή ενεργών μορφών οξυγόνου δυνητικά καταστροφικών για τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Είναι επίσης σημαντική η συμμετοχή του λιπώδους ιστού σε ενδοκρινολογικές λειτουργίες του οργανισμού ιδιαίτερα κατά την κρίσιμη περίοδο της εφηβείας, που σχετίζονται με την έναρξη της εφηβείας και αργότερα με τη γονιμότητα.

Η άσκηση αποτελεί ένα ερέθισμα που προκαλεί διαταραχή στην ομοιόσταση του οργανισμού και στην ενεργοποίηση προ και αντί-οξειδωτικών μηχανισμών.

Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε για να μελετηθεί η πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στις πρωτεΐνες του λιπώδους ιστού και την άσκηση, καθώς και τη συμμετοχή της άσκησης στην οξειδωτική διαδικασία του οργανισμού αλλά και στην ενδοκρινολογία των παιδιών και των εφήβων.

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε, οργανώθηκε και εκτελέστηκε ως διδακτορική διατριβή της Ιατρού κας Μαρίας Σχοινά, υπό την καθοδήγηση της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής που αποτελείτο από τον καθηγητή κο Γεώργιο Χρούσο (Ά Παιδιατρική κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία»), τον καθηγητή κο Γεώργιο Μαστοράκο (επιβλέποντα) (Μονάδα Ενδοκρινολογίας, ΄Β Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών «Αρεταίειο» Νοσοκομείο) και τον αν. καθηγητή κο Ιωάννη Φατούρο (Εργαστήριο προπονητικής, Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού (ΤΕΦΑΑ) «Δημοκριτείου» Πανεπιστημίου Θράκης). Το πείραμα της μελέτης πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο προπονητικής των ΤΕΦΑΑ του Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης.

Τα αποτελέσματα της έχουν αποτελέσει αντικείμενο δημοσίευσης στο επιστημονικό περιοδικό *Endocrine* 2017 Mar;55(3):925-933 (Interrelations among the adipocytokines leptin and adiponectin, oxidative stress and aseptic inflammation markers in pre- and early-pubertal normal-weight and obese boys).

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. Ενδοκρινολογία της εφηβείας στα αγόρια

|                                                |    |
|------------------------------------------------|----|
| 1.1. Υποθαλαμο-Υποφύσαιο Ορχικός Άξονας        | 10 |
| 1.2. Ωρίμαση Υποθαλαμο-Υποφύσαιο Ορχικού άξονα | 11 |
| 1.3. Ορισμός και βασικές αρχές της εφηβείας    | 16 |

### 2. Λιπώδης ιστός και εφηβεία στα αγόρια

|                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------|----|
| 2.1. Λιπώδης ιστός και λιποκυτοκίνες                           | 18 |
| 2.2. Λιπώδης ιστός και λιποκυτοκίνες πριν και κατά την εφηβεία | 21 |
| 2.3. Υποθαλαμο-υποφύσαιο-Ορχικός Άξονας και Λεπτίνη            | 22 |
| 2.4 Λιπώδης ιστός και άσκηση                                   | 24 |

### 3. Οξειδωση και αντιοξειδωση σε κυτταρικό επίπεδο

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 3.1. Ορισμός και βασικές αρχές του οξειδωτικού στρες | 27 |
| 3.2. Δείκτες οξειδωσης και αντιοξειδωσης             | 30 |

### 4. Οξειδωση, αντιοξειδωση και παιδική παχυσαρκία

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.1. Ορισμός της παχυσαρκίας στα παιδιά                                                | 32 |
| 4.2. Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες σε παιδιά με παχυσαρκία                             | 33 |
| 4.3. Λιπώδης ιστός και δείκτες φλεγμονής (Eu-φλεγμονώδεις<br>Κυτοκίνες :TNF, IL1, IL6) | 36 |

### 5. Αερόβιος άσκηση

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| 5.1. Ορισμός και βασικές αρχές της άσκησης             | 42 |
| 5.2. Αερόβιος άσκηση και λιπώδης ιστός                 | 44 |
| 5.3. Αερόβιος άσκηση και λιποκυτοκίνες σε έφηβα αγόρια | 47 |



|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 6. FSH, LH και Testosterone σε σχέση με οξειδωτικούς και<br>αντιοξειδωτικούς παράγοντες | 48 |
| 7. FSH, LH και Testosterone σε σχέση με την άσκηση                                      | 53 |
| 8. Λεπτίνη και αδιπονεκτίνη σε σχέση με οξειδωτικούς και<br>αντιοξειδωτικούς παράγοντες | 54 |
| 9. Λεπτίνη και αδιπονεκτίνη σε σχέση με την άσκηση                                      | 55 |

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| A. Ενδοκρινολογικοί παράγοντες (FSH, LH και Testosterone) και άσκηση | 58 |
| 1. Υλικό και Μέθοδος                                                 | 58 |
| 2. Αποτελέσματα                                                      | 67 |
| B. Λιποκυτοκινικοί παράγοντες (λεπτίνη, αδιπονεκτίνη) και άσκηση     | 76 |
| 1. Υλικό και Μέθοδος                                                 | 76 |
| 2. Αποτελέσματα                                                      | 83 |

## **ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| A. Συζήτηση ενδοκρινολογικοί παράγοντες και άσκηση<br>(FSH, LH και Testosterone) | 90 |
| B. Συζήτηση λιποκυτοκινικοί παράγοντες και άσκηση                                | 92 |

|                 |    |
|-----------------|----|
| <b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> | 98 |
|-----------------|----|

|                     |     |
|---------------------|-----|
| <b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> | 102 |
|---------------------|-----|

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. Ενδοκρινολογία της εφηβείας στα αγόρια

#### 1.1. Υποθαλαμο-Υποφύσαιο Ορχικός Άξονας

Η έναρξη της εφηβείας και στα δυο φύλα επισημαίνεται από την άνοδο των γοναδοτροπινών: της θυλακιοτρόπου (FSH) και της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH).[1,2]. Οι γοναδοτροπίνες παράγονται στα γοναδοτρόπα κύτταρα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης, ως απάντηση στην εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH). Η έκκριση της GnRH γίνεται κατά κύματα ανά μία με δύο ώρες και προκαλεί την κατά ώσεις έκκριση των γοναδοτροπινών. Η κατά κύματα έκκριση της GnRH είναι απαραίτητη για τη διέγερση της έκκρισης των γοναδοτροπινών ενώ η φαρμακολογική συνεχής χορήγηση GnRH μετά από μία αρχική αύξηση, προκαλεί αναστολή της έκκρισης των γοναδοτροπινών, ίσως λόγω ελάττωσης του αριθμού των υποδοχέων τους.

Οι γοναδοτροπίνες FSH και LH είναι γλυκοπρωτεΐνες αποτελούνται από α και β υποομάδα. Η α υποομάδα είναι κοινή για την FSH, την LH, αλλά και την TSH(θυρεοειδοτρόπος) και την hCG(χοριονική γοναδοτροπίνη). Η β υποομάδα διαφέρει και προσδίδει την ξεχωριστή βιολογική τους δράση. Οι βιολογικές δράσεις των γοναδοτροπινών ασκούνται κύρια επί των γονάδων. Και οι δύο γοναδοτροπίνες συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς και διεγείρουν, μέσω του συστήματος αδενύλκυκλάση c-AMP, τη φωσφορυλίωση πρωτεϊνών, στις οποίες οφείλεται η δράση των

ορμονών. Συγκεκριμένα η LH στα αγόρια διεγείρει τα κύτταρα Leydig να παράγουν τεστοστερόνη, ενώ στα κορίτσια δρα κυρίως μετά την εμμηναρχή, οπότε διεγείρει την ωοθηλακιορρηξία και την παραγωγή ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης. Η FSH στα αγόρια, κατά τη σπερμαρχή συντελεί στην ωρίμανση των σπερματοζωαρίων, και διεγείρει τα κύτταρα Sertoli να παράγουν ινχιμίνη (η οποία αναστέλλει την έκκριση της FSH) →, ενώ στα κορίτσια διεγείρει το σχηματισμό των ωοθηλακίων και την παραγωγή των οιστρογόνων από τα κοκκιώδη κύτταρα της ωοθήκης αλλά και ινχιμίνης από τα ωοθηλάκια.[3] Τα στεροειδή των γονάδων χαρακτηρίζουν τη λειτουργία των γονάδων, ενώ οι αυξημένες συγκεντρώσεις μέσω μηχανισμού αρνητικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης, αναστέλλουν την έκκριση των γοναδοτροπινών -και της GnRH.

### **1.2 Ωρίμαση Υποθαλαμο-Υποφύσαιο Ορχικού άξονα**

Τα επίπεδα των γοναδοτροπινών είναι πολύ αυξημένα στο έμβρυο, κατά το 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης, ελαττώνονται μετά τον τοκετό, παραμένουν όμως σχετικά αυξημένα σε εφηβικά επίπεδα - στα αγόρια μέχρι τον 6<sup>ο</sup> μήνα και στα κορίτσια μέχρι το 2<sup>ο</sup> έως 4<sup>ο</sup> έτος ζωής. Ακολουθεί ελάττωση των συγκεντρώσεων των γοναδοτροπινών και των στεροειδών του φύλου, σε ένα προεφηβικό ναδίρ, το οποίο χαρακτηρίζεται από την παράλληλη ελάττωση της συχνότητας των ώσεων της GnRH, μέχρι την εμφάνιση της ήβης [4,5]. Κατά την έναρξη της εφηβείας παρατηρείται κατά τη νύχτα αύξηση των συγκεντρώσεων των γοναδοτροπινών και ιδίως της LH που αρχίζει να

εκκρίνεται κατά ώσεις. Στη συνέχεια η κατά ώσεις έκκριση των γοναδοτροπινών εμφανίζεται και την ημέρα.

Ο έλεγχος της έκκρισης της GnRH είναι θεμελιώδης στην ωρίμανση της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Η GnRH είναι ένα δεκαπεπτίδιο που παράγεται από εξειδικευμένους νευρώνες που περιοδικά εκκρίνουν ορμόνες κατά ώσεις από νευρώνες που είναι τοποθετημένοι στη μέση εξοχή του υποθαλάμου [4]. Παρά τη μεγάλη τους ευθύνη οι νευρώνες GnRH είναι εκπληκτικά λίγοι στον αριθμό με μόλις 1000-3000 κύτταρα να έχουν ανευρεθεί σε θηλαστικά. Οι νευρώνες GnRH προέρχονται από το οσφρητικό επιθήλιο και κατά την εμβρυική περίοδο μεταναστεύουν στον εγκέφαλο και διασπείρονται κατά μήκος της διαγώνιας περιοχής του BROCA, το διάφραγμα, το τελικό νημάτιο, την προοπτική περιοχή και τον υποθάλαμο [4]. Η διάχυτη αυτή κατανομή των νευρώνων GnRH δεν διευκόλυνε τις προσπάθειες να περιγραφούν οι πηγές και το είδος των προσαγωγών ερεθισμάτων σ' αυτούς. Τα κύτταρα αυτά έχουν διφασική ή μονοφασική μορφολογία και αραιή νεύρωση σε σχέση με γειτονικούς τους νευρώνες. Οι νευρώνες αυτοί όμως λειτουργούν συγχρονισμένα και εμφανίζουν διαλείποντα επεισόδια ορμονικής έκκρισης. Η νευροβιολογική βάση της γένεσης της παλμικής αυτής έκκρισης, παραμένει άγνωστη.

Το αναπτυξιακό ρολόι και τα σήματα που σηματοδοτούν την έναρξη της εφηβείας είναι δύο τύπων. Αυτά που λειτουργούν χωρίς ορμονική πληροφόρηση από τις γονάδες και αυτά που λειτουργούν παρουσία των γοναδικών στεροειδών. Έτσι στην πρώτη περίπτωση τα χαμηλά επίπεδα των γοναδοτροπινών παραμένουν στην

προεφηβική ηλικία, ακόμη και σε ανθρώπους με γοναδική δυσγενεσία, παρά την έλλειψη στεροειδικών ορμονών, ενώ αυξάνουν κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Ερευνητές σε μελέτη στον πίθηκο Rhesus και σε ποντίκια παρατήρησαν ότι μετά τον αποκλεισμό των γοναδικών στεροειδών με ευνουχισμό των αρσενικών πιθήκων κατά τη νεογνική ηλικία, τα επίπεδα των γοναδοτροπινών παραμένουν πολύ χαμηλά κατά την προεφηβική περίοδο, παρατηρείται όμως σταδιακή αύξηση στο κρίσιμο σημείο έναρξης της εφηβείας στο ίδιο επίπεδο με τα φυσιολογικά άτομα.[6,7]. Στο μηχανισμό ο οποίος λειτουργεί εξαρτώμενος από στεροειδή των γονάδων οι GnRH νευρώνες είναι ευαίσθητοι στην αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση των στεροειδών. Κατά την έναρξη της εφηβείας μειώνεται η ευαισθησία των νευρώνων στην αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση με αποτέλεσμα την έκκριση υψηλής συχνότητας κυμάτων GnRH τα οποία οδηγούν σε αύξηση έκκρισης των γοναδοτροπινών και ωρίμανση των γονάδων. Γενικότερα οι δύο αυτοί μηχανισμοί συνυπάρχουν δρώντας σε διαφορετικά σημεία κατά τη διάρκεια της εφηβείας, ώστε να ενισχύσουν την έκκριση της GnRH. Έτσι ο ανεξάρτητος των στεροειδών μηχανισμός παρέχει τον αδρό έλεγχο, ενώ ο εξαρτώμενος μηχανισμός τον πιο εξειδικευμένο έλεγχο. Στα θήλεα ο —πρώτος καθορίζει το χρόνο έναρξης της δυνατότητας για ωορρηξία, ενώ ο δεύτερος προσδιορίζει την εβδομάδα της πρώτης ωορρηξίας[4,8]. Εντούτοις η πειραματική διαπίστωση ελάττωσης της ευαισθησίας του υποθαλάμου δεν παρατηρείται παρά σε όψιμα στάδια της εφηβείας ενώ προεφηβικά η απόσυρση των στεροειδών του φύλου δεν οδηγεί σε μέγιστες συγκεντρώσεις LH (ευνουχοειδής ενήλικας)[5].

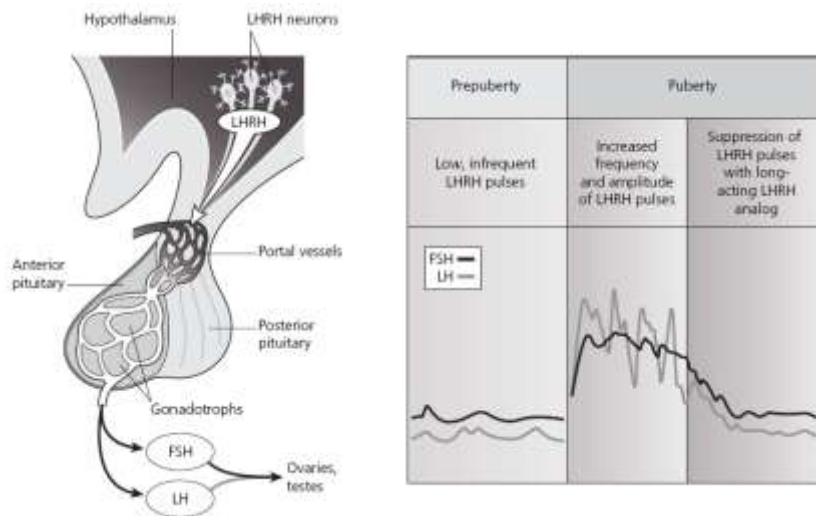
Οι ορμονικές μεταβολές κατά την εφηβεία μπορεί να θεωρηθούν ότι χωρίζονται σε δύο διαφορετικά ορμονικά γεγονότα, την αδρεναρχή και τη γοναδαρχή. Φυσιολογικά η δεύτερη ακολουθεί την πρώτη. Κατά την αδρεναρχή αυξάνεται προοδευτικά η παραγωγή ανδρογόνων από τα επινεφρίδια. Στα μεν κορίτσια η περίοδος αυτή αρχίζει μεταξύ 6-7 ετών στα δε αγόρια 7-8 ετών και συνεχίζει μέχρι το τέλος της εφηβείας. Τα παραγόμενα ανδρογόνα είναι η δεϋδροεπιανδροστερόνη(DHEA), η DHEA-S και η ανδροστενδιόνη, όλα ασθενή ανδρογόνα. Καθώς η αδρεναρχή προηγείται είναι πιθανό τα επινεφριδιακά ανδρογόνα να διεγείρουν την ωρίμανση του άξονα υποθάλαμος υπόφυση γονάδες. Κλινικά εκδηλώνεται με την εμφάνιση τριχών στο εφήβαιο και στις μασχάλες και επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης της οστικής ωρίμανσης. Κατά την περίοδο της αδρεναρχής παρατηρούνται μορφολογικές μεταβολές των επινεφριδίων οι οποίες περιλαμβάνουν την ανάπτυξη της δικτυωτής ζώνης μεταξύ 6-15 χρόνων. (Μέχρι την ηλικία των 6 ετών υπάρχουν μόνο διάσπαρτες εστιακές ζώνες δικτυωτών κυττάρων). Η δικτυωτή ζώνη είναι ο κύριος τόπος παραγωγής επινεφριδιακών ανδρογόνων. Έτσι ερμηνεύεται η παράλληλη αύξηση της DHEA-S και της ανάπτυξης της δικτυωτής ζώνης[3].

Για την εμφάνιση της αδρεναρχής έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες . Η έκκριση των επινεφριδιακών ορμονών, των γλυκοκορτικοειδών, των αλατοκορτικοειδών και των ανδρογόνων προάγονται από την ACTH. Η ορμόνη αυτή παράγεται από την υπόφυση, με διέγερση από την CRH του υποθαλάμου. Οι τιμές της όμως δε φαίνεται να μεταβάλλονται κατά την αδρεναρχή. Αντίθετα μεταβάλλεται η απάντηση των στεροειδών στη διέγερση της ACTH, ώστε να παράγονται περισσότερα ανδρογόνα σε

σχέση με τα άλλα στεροειδή των επινεφριδίων. Κατά την αδρεναρχή παρατηρείται αύξηση της δραστηριότητας των μικροσωματικών ενζύμων των επινεφριδίων. Παρατηρείται επίσης αύξηση της δραστηριότητας της 17-υδροξυλάσης και 17,20 λυάσης και ελάττωση της 3β-HSD. Αυτό μπορεί να προκαλεί μικρή ελάττωση της κορτιζόλης ορού με αντίστοιχη οριακή αύξηση της ACTH ή άλλου παράγοντα, επαρκή για τη διέγερση των επινεφριδιακών ανδρογόνων.

Η αδρεναρχή προηγείται της γοναδαρχής κατά 2 έτη περίπου. Η εμφάνιση πρώιμης ήβης σε καταστάσεις με αυξημένη παραγωγή επινεφριδιακών ανδρογόνων, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η αδρεναρχή είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την έναρξη της εφηβείας. Αυτό όμως δεν είναι αληθές διότι άτομα με επινεφριδική ανεπάρκεια (Addison) εισέρχονται κανονικά στην εφηβεία. Οι προσπάθειες για ανεύρεση κάποιου συγκεκριμένου παράγοντα ο οποίος σηματοδοτεί την έναρξη της εφηβείας ήταν ανεπιτυχείς. Το πιθανότερο είναι να εμπλέκονται πολλαπλοί παράγοντες[4]. Οι ερευνητές έχουν ανακαλύψει σηματοδοτικούς παράγοντες οι οποίοι επιτρέπουν τη έναρξη της εφηβείας, αλλά δεν την προκαλούν.[4] Για παράδειγμα η επάρκεια μεταβολικών παραγόντων και καυσίμων, όπως η ινσουλίνη η γλυκόζη και η λεπτίνη στα κορίτσια θεωρείται ενδεικτική της εξασφάλισης της σωματικής ανάπτυξης και του κρίσιμου σωματικού βάρους, ώστε να υποστηριχθεί η πιθανότητα εγκυμοσύνης.[4]. Όλα τα παραπάνω οδήγησαν στην υπόθεση της κεντρικής νευρωνικής ρύθμισης, σύμφωνα με την οποία η κεντρική ενεργοποίηση της GnRH, είναι αποτέλεσμα μεταβολής διεγερτικών ή και κατασταλτικών σημάτων που δέχεται ο υποθάλαμος από ανώτερα κέντρα ή ακόμα και από το συγχρονισμό και τη διασύνδεση,

των διάσπαρτων νευρώνων που εκκρίνουν GnRH [4]. Η προσαρμοστικότητα του νευρικού αυτού κυκλώματος είναι αποτέλεσμα της ικανότητας για αυτορρύθμιση των εξειδικευμένων αυτών νευρώνων, της ποικιλίας των νευροδιαβιβαστικών συνδέσεων, τα πολλαπλά νευροενδοκρινικά σήματα και τους πλειοτροπικούς υποδοχείς.[5]. Η συμμετοχή των μηχανισμών αυτών στην έκφραση του φαινομένου έναρξης της εφηβείας καθορίζεται από το γονιδίωμα με διαφορετικό για κάθε είδος τρόπο[5].



**ΕΙΚΟΝΑ 1** Απεικόνιση των ανατομικών δομών υποθαλάμου και υπόφυσης και των εκκριτικών προτύπων των LH και FSH κατά την προεφηβεία, την εφηβεία και μετά από καταστολή με ανάλογο της GnRH. Από [9].

### 1.3 Ορισμός και βασικές αρχές της εφηβείας



Εφηβεία είναι η μεταβατική περίοδος ανάπτυξης του ατόμου κατά την οποία το ανώριμο φυλετικά παιδί μεταμορφώνεται σε ώριμο σωματικά και ψυχικά ενήλικα.[4,11].

Χαρακτηριστικά της περιόδου είναι η επιτάχυνση της αύξησης, η εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτήρων του φύλου και ψυχολογικές μεταβολές.

Το σύνολο των μορφολογικών μεταβολών της εφηβείας συμβαίνει στις ηλικίες μεταξύ 8-18 ετών. Σε μερικά παιδιά μπορεί να ολοκληρωθεί σε 3 χρόνια, σε άλλα όμως σε μεγαλύτερο διάστημα. Οι φυσιολογικές σωματικές μεταβολές που συμβαίνουν στην εφηβεία ορίζονται από το στάδια Tanner. Η αύξηση του μεγέθους των όρχεων είναι συνήθως το πρώτο σημείο έναρξης της ήβης στα αγόρια και είναι αποτέλεσμα σχηματισμού των σπερματικών σωληναρίων, τα οποία είναι συμπαγή στην παιδική ηλικία και της εμφάνισης των κυττάρων Leydig που είχαν εξαφανισθεί μετά τον τοκετό[3,10]. Η έναρξη και η φυσιολογική εξέλιξη της εφηβείας είναι το αποτέλεσμα επιδράσεων ενός πολύπλοκου ορμονικού συστήματος, το οποίο ελέγχεται από ανώτερα κέντρα του εγκεφάλου. Το σύστημα αυτό περιλαμβάνει τον Υποθάλαμο, την Υπόφυση , τις γονάδες, τα επινεφρίδια αλλά και όργανα στόχους. Η έναρξη της εφηβείας στους άρρενες σηματοδοτείται από την αύξηση της θυλακιοτρόπου (FSH), της ωχρινοποιητικής (LH), και της τεστοστερόνης[11,12].

## **2. Λιπώδης ιστός και εφηβεία στα αγόρια**

### **2.1. Λιπώδης ιστός και λιποκυτοκίνες**

Ο λιπώδης ιστός παρότι αρχικά θεωρήθηκε μια αποθήκη ενέργειας σήμερα αναγνωρίζεται ως έδρα παραγωγής διαφόρων ορμονών , οι οποίες είναι γνωστές ως λιποκυτοκίνες ή αδιποκυτοκίνες. Η λεπτίνη είναι μία ορμόνη η οποία παράγεται κυρίως από τα λιποκύτταρα σε αναλογία με την μάζα του λιπώδους ιστού και των τριγλυκεριδίων. Είναι κυρίως γνωστή για την ανορεκτική της δράση ενώ κυκλοφορεί στο πλάσμα συνδεδεμένη με πρωτεΐνες και εισέρχεται με διάχυση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα προκαλώντας αίσθημα κορεσμού.[13,14]. Η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα λεπτίνης ενώ η μείωση της ανορεκτικής της δράσης είναι αποτέλεσμα ενός μηχανισμού αντίστασης σ' αυτήν[14]. Η λεπτίνη προάγει το οξειδωτικό στρες αυξάνοντας την φαγοκυτταρική δράση των μακροφάγων, προάγοντας τις προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες(Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),ιντερλευκίνη-6(IL-6),ιντερλευκίνη-2(IL-2) και ιντερφερόνη - $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ))[15]. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι οι προ φλεγμονώδεις δράσεις της λεπτίνης σχετίζονται με δομικές και λειτουργικές ομοιότητες με την οικογένεια της ιντερλευκίνης-6[16]. Ακόμη παρατηρείται μετά από χορήγηση λεπτίνης αύξηση των επιπέδων της CRP, το οποίο αποδεικνύει την προ-φλεγμονώδη (ή ευ-φλεγμονώδη) δράση της λεπτίνης. Σε σχέση με τα προηγούμενα κατά τη διάρκεια της απώλειας βάρους τα επίπεδα της λεπτίνης στο αίμα είναι μειώνονται όπως και οι φλεγμονώδεις δείκτες που σχετίζονται με την παχυσαρκία [17].

Σε αντίθεση με την λεπτίνη η αδιπονεκτίνη έχει αυξημένη αντιφλεγμονώδη και αντιαθρογενετική δράση περιορίζοντας την προσκόλληση των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα μειώνει τον TNF-α και τα επίπεδα της CRP και αυξάνει την παραγωγή του NO στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η έλλειψη της αδιπονεκτίνης έχει σαν αποτέλεσμα την χρόνια φλεγμονή των αγγείων. Η έκθεση των λιποκυττάρων σε υψηλά επίπεδα ROS(Reactive Oxygen Species) μειώνει την έκφραση και έκκριση της αδιπονεκτίνης [18]. Κατά συνέπεια τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στον αίμα έχουν αρνητική συσχέτιση με το οξειδωτικό στρες[19].

Η βισφατίνη αν και συντίθεται στους πνεύμονες, στο ήπαρ, στο μυελό των οστών, στο πάγκρεας τον εγκέφαλο και την καρδιά, εκφράζεται κυρίως στο σπλαχνικό λίπος.[20,21]. Εμφανίζει πλειοτροπική δράση τόσο προοξειδωτική όσο και αντιφλεγμονώδη. Τα επίπεδα της βισφατίνης σχετίζονται με το σωματικό λίπος και η συγκέντρωση της μειώνεται κατά την απώλεια βάρους.[22]. Αποδείχθηκε από τον Moschen και συνεργάτες ότι η βισφατίνη της οποίας τα επίπεδα είναι υψηλότερα σε ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, αυξάνουν τα λευκοκύτταρα, τις προ και αντί- φλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-1b, IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-10 και TNF-α)[25]. Επίσης η βισφατίνη δημιουργεί ROS και προκαλεί Οξειδωτικό Στρες (OS), ανεξάρτητα από την ενεργοποίηση των MAPKs(mitogen activated protein kinases).[23]

Η ρεζιστίνη είναι άλλο ένα πεπτίδιο που παράγεται σε μικρές ποσότητες στα λιποκύτταρα και σε σχετικά μεγαλύτερες ποσότητες στα μονοκύτταρα του αίματος. Η

ρεζιστίνη σχετίστηκε με τη ρύθμιση της όρεξης, την ενεργειακή ισορροπία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η ρεζιστίνη προάγει την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και ενεργοποιεί μόρια προσκόλλησης και προφλεγμονώδεις κυτοκίνες.[24].

Η απελίνη έχει ανορεκτικές ιδιότητες, οι οποίες συνδυάζονται με αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος, της κινητικότητας και τον περιορισμό της έκκρισης της ινσουλίνης. Αν και τα επίπεδα της απελίνης στον όρο είναι αυξημένα στην παχυσαρκία μαζί με αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία ο ρυθμιστικός της ρόλος στο οξειδωτικό στρες στα λιποκύτταρα παραμένει άγνωστος[20]. Επίσης η απελίνη μέσω αλληλεπίδρασης με συγκεκριμένους υποδοχείς ελαττώνει την παραγωγή και απελευθέρωση των ROS στο λιπώδη ιστό. Η απελίνη προάγει τη σύνθεση και την παραγωγή των αντιοξειδωτικών ενζύμων και μειώνει την έκφραση των προ οξειδωτικών ενζύμων. Επιπλέον η απελίνη μπορεί να αποκαταστήσει δυσλειτουργίες που οφείλονται στο οξειδωτικό στρες.[26]. Επιβεβαιώνοντας τα δεδομένα μελέτες αναφέρουν ότι η απελίνη μειώνει τη δημιουργία των ROS και βελτιώνει την αντιοξειδωτική κατάσταση.

Συμπερασματικά η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού μπορεί να αυξάνει το οξειδωτικό στρες το οποίο με τη σειρά του σχετίζεται με ανώμαλη παραγωγή λιποκυτοκινών, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη παθολογικών συστηματικών συνεπειών. Η ευαισθησία των βιοδραστικών μορίων της οξειδωτικής βλάβης είναι μεγαλύτερη σε παχυσαρκούς και σχετίζεται με την εκατοστιαία περιεκτικότητα σε σωματικό λίπος, την οξείδωση των LDL, και τα επίπεδα των

τριγλυκεριδίων[27], ενώ σε αντίθεση οι αντιοξειδωτικοί δείκτες είναι χαμηλότεροι σχετιζόμενοι με το σωματικό λίπος και την κεντρική παχυσαρκία [28].

## 2.2. Λιπώδης ιστός και λιποκυτοκίνες πριν και κατά την εφηβεία

Οι λιποκυτοκίνες είναι ορμόνες που παράγονται από το λιπώδη ιστό. Ο ρυθμός παραγωγής τους εξαρτάται από την ομοιόσταση τις ενέργειας και την μάζα του λιπώδους ιστού. Οι επιδράσεις των λιποκυττοκινών στους νευρώνες GnRH, τον υποθάλαμο και στις γοναδοτροπίνες της πρόσθιας υπόφυσης επηρεάζουν με κάποιο άμεσο τρόπο της γονάδες στα αρρενα αλλά και στα θήλεα άτομα. Οι ωοθήκες που ελήφθησαν από παχύσαρκα ποντίκια εμφανίζουν αυξημένη απόπτωση ωοθυλακίων. Επίσης τα ωάρια που απομονώθηκαν από παχύσαρκα ποντίκια είναι μικρότερα σε μέγεθος και λιγότερα σε αριθμό συγκρινόμενα με αυτά των αντίστοιχων φυσιολογικών σε βάρος ποντικών. Επιπλέον σε παχυσαρκία προκαλούμενη με υπερβολική πρόσληψη τροφής, τα μιτοχόνδρια στα ωοκύτταρα των ποντικών και στο ζυγωτό φαίνεται να δυσλειτουργούν πιθανόν σαν αποτέλεσμα του οξειδωτικού [29]. Ένα ακόμη εύρημα σε παχύσαρκα ποντίκια που μελετήθηκαν έδειξε ότι παρατηρείται συσσώρευση λίπους και λιποτοξικότητα στα ωοκύτταρα. Με άλλα λόγια παρατηρείται συσσώρευση λίπους, δυσλειτουργία του ενδοπλασματικού δικτύου και των μιτοχονδρίων σε ωοθήκες παχύσαρκων ποντικών, τα οποία έχουν σαν αποτέλεσμα ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους και μειωμένη γονιμότητα.[31].

**Μορφοποιήθηκε:** Εσοχή: Πρώτη γραμμή: 1,27 εκ., Διάστημα Μετά: 10 στ., Διάστιχο: Διπλό

Οι ωοθήκες και ιδιαίτερα τα ωοθηλάκια έχουν υποδοχείς της αδιπονεκτίνης που επηρεάζουν τον ωοθηκικό κύκλο. Η αδιπονεκτίνη αυξάνει την παραγωγή της προγεστερόνης στις ωοθήκες ενώ δεν αυξάνει την παραγωγή των οιστρογόνων.[30].

Ο Υποθάλαμος επηρεάζεται άμεσα από τις κυκλοφορούσες κυτοκίνες και λιποκυτοκίνες. Η συστηματική φλεγμονή φαίνεται ότι καθυστερεί την εφηβεία στα κορίτσια με προεφηβική έναρξη της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, αλλά και σε ζώα με φλεγμονώδεις νόσους. Αυτό αποδόθηκε μερικώς στην αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης.

Στις ωοθήκες η βισφατίνη εκφράζεται στα κοκκιώδη κύτταρα στα γλοιώδη κύτταρα και στα ωοκύτταρα .Η συγκέντρωση της βισφατίνης στο υγρό των ωοθυλακίων σχετίζεται με τον αριθμό των ώριμων ωοκυττάρων. [32].

### **2.3. Υποθαλαμο-Υποφυσαιο-Ορχικός Αξονας και Λεπτίνη**

Η λεπτίνη απομονώθηκε και αναγνωρίστηκε σαν προϊόν του λιπώδους ιστού το 1994. [33,34]. Η Λεπτίνη εκδηλώνει πολλαπλές δράσεις σε ολόκληρο το σώμα μέσω του υποδοχέα της LepR, ο οποίος είναι προϊόν ενός γονιδίου με αρκετές ισόμορφες (a-f), με την ισομορφή b να είναι όπως φαίνεται να είναι υπεύθυνη για τις περισσότερες

δράσεις της. Η λεπτίνη είναι μια ανορεξιογόνος ορμόνη, η οποία μειώνει την όρεξη μέσω επίδρασης της στους πυρήνες του υποθαλάμου, περιορίζει τους ορεξιογόνους παράγοντες όπως Νευροπεπτιδιο Υ (NPY), το agouti related πεπτιδιο(AgRP), ενώ επαυξάνει τις ανορεξιογόνες ιδιότητες του πεπτιδίου άλφα- MSH/pro-opiomelanocort(POMC) και του cocaine και amphetamine related transcript(CART).

Ενεργοποιεί τη μεταγραφή του σύμπλοκου JAK/STAT(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription) το οποίο επηρεάζει τη μεταγραφή των κυτοκινών και των χημειοκινών αλλά και τις ορμόνες του φύλου. Παραδόξως τα επίπεδα της λεπτίνης είναι υψηλά στους παχύσαρκους και συμβαδίζουν με τη λιπώδη μάζα /ΔΜΣ(Δείκτη Μάζας Σώματος), λόγω της σταδιακής ανάπτυξης αντίστασης στην λεπτίνη.

Μια από τις σημαντικότερες βιολογικές επιδράσεις της λεπτίνης είναι αυτή στον άξονα Υποθάλαμος Υπόφυση Γονάδες(ΥΥΓ). Η χορήγηση της λεπτίνης ενεργοποιεί τον άξονα ΥΥΓ σε παχύσαρκα ποντίκια με έλλειψη λεπτίνης. Αν και τα ζώα είναι στείρα, μετά τη χορήγηση λεπτίνης γίνονται γόνιμα. Η Λεπτίνη ενεργοποιεί την έκφραση του υπαθαλαμικού παράγοντα GnRH και τη δραστηριότητα των νευρώνων GnRH.[35,36]. Η διεγερτική επίδραση της λεπτίνης στους νευρώνες GnRH δεν είναι άμεση. Φαίνεται ότι ένας ενδιάμεσος τύπος νευρώνων που κατέχουν υποδοχείς της λεπτίνης μεταφέρουν το μήνυμα της λεπτίνης από το λιπώδη ιστό στους νευρώνες που παράγουν GnRH[35].

Χαμηλά επίπεδα λεπτίνης έχουν συσχετιστεί με σεξουαλική ανωριμότητα ενώ έχει αποδειχθεί ότι χορήγηση λεπτίνης σε κορίτσια εφηβικής ηλικίας με ενδογενή

έλλειψη λεπτίνης και υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό σηματοδοτεί την εμμηναρχή. Ο ρόλος της λεπτίνης στην εμμηναρχή είναι κρίσιμος. Η λεπτίνη ενεργοποιεί την παραγωγή της GnRH και συμμετέχει στην έναρξη της εφηβείας[37]. Η κισπεπτίνη είναι ο ενεργοποιητής που μεταφράζει το σήμα από το λιπώδη ιστό για την έναρξη της εφηβείας. Παράδειγμα, μία εννιάμηνη αύξηση των θερμίδων σε νέες αθλήτριες και χορεύτριες μπαλέτου, αποδείχτηκε ότι προκαλεί αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης, μέσω μιας αύξησης στο δείκτη μάζας σώματος και οδηγεί σε επανέναρξη φυσιολογικών έμμηνων κύκλων. Η συσχέτιση της πρόσληψης βάρους με την αποκατάσταση του έμμηνου κύκλου και βελτίωση της γονιμότητας παρατηρήθηκε επίσης σε αθλήτριες με μικρής ή μεγάλης διάρκειας αμηνορροία[33]. Έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον ότι ο υποσιτισμός της μητέρας έχει επίδραση στη γονιμότητα των θήλεων απογόνων[38]. Τα επίπεδα της λεπτίνης έχουν θετική συσχέτιση με την FSH και την LH. Η λεπτίνη σε συνδυασμό με την FSH αποδεικνύεται ένας ισχυρός βιοδείκτης για την πρόβλεψη αποκατάστασης του σπέρματος σε άντρες με μη αποφρακτική αζωοσπερμία[39].

#### **2.4 Λιπώδης ιστός και άσκηση**

Η άσκηση αποτελεί ένα αποτελεσματικό εργαλείο στη μάχη παχυσαρκίας και του διαβήτη τύπου II. Οι επιδράσεις της άσκησης στη βελτίωση του μυϊκού μεταβολισμού της καρδιαγγειακής λειτουργίας έχουν πλέον αναγνωριστεί. Lehnich[40,41]. Πρόσφατες μελέτες εξέτασαν το ρόλο και τις προσαρμογές του λιπώδους



ιστού στην άσκηση[40]. Είναι πλέον γνωστό ότι ο λιπώδης ιστός δεν αποτελεί μόνο μια αποθήκη ενέργειας, αλλά ο ρόλος του λιπώδους ιστού είναι περισσότερο πολύπλοκος και μπορεί να επηρεαστεί από πολλούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένης και της άσκησης. Υπάρχουν τρεις τύποι λιπώδους ιστού ο λευκός λιπώδης ιστός, ο φαιός λιπώδης ιστός και ο μπεζ λιπώδης ιστός. Ο Λευκός λιπώδης ιστός (ΛΛΙ), συνίσταται από λευκά λιποκύτταρα και ενδιάμεσο ιστό που συμπεριλαμβάνει προ-λιποκύτταρα, άωρα μεσεγχυματικά κύτταρα και κύτταρα ανοσοποιητικού. Ο λευκός λιπώδης ιστός έχει πολλές λειτουργίες όπως αποθήκευση ενέργειας με τη μορφή των λιπιδίων, παραγωγή και έκκριση ορμονών, ανοσοποιητική λειτουργία καθώς και δομική μορφολογική λειτουργία. ΛΛΙ βρίσκεται σε διάφορα εσωτερικά όργανα και ως υποδόριος λευκός λιπώδης ιστός κυρίως στους γλουτούς και τους μηρούς. Ο σπλαχνικός λευκός λιπώδης ιστός σχετίζεται με τις μεταβολικές διαταραχές,[42], ενώ ο υποδόριος λευκός λιπώδης ιστός συσχετίζεται με την ευαισθησία στην ινσουλίνη και μειωμένο κίνδυνο διαβήτη τύπου II[43,44]

Ο φαιός λιπώδης ιστός έχει θερμογενετικό ρόλο και βοηθά στη ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος [45]. Συνίσταται από φαιά λιποκύτταρα με μεγάλο αριθμό μιτοχονδρίων και αυξημένη έκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη (UCP1).(Cousin et al) Η πρωτεΐνη αυτή αυξάνει τη διαρροή πρωτονίων στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων και απελευθερώνει την ενέργεια των πρωτονίων για τη δημιουργία θερμότητας και όχι ATP [46,40]

Ο τρίτος τύπος του λιπώδους ιστού είναι ο μπεζ λιπώδης ιστός. Τα λιποκύτταρα προέρχονται ένα κύτταρο τύπου Myf5- ενώ τα κλασσικά κύτταρα του φαιού λιπώδους ιστού προέρχονται από κύτταρο Myf5+ σειράς [47]. Τα μπεζ λιποκύτταρα έχουν μορφολογικές ομοιότητες με τα φαιά λιποκύτταρα. Περιέχουν λιποσταγονίδια και έχουν έλλειψη μιτοχονδρίων.

Επιδράσεις της άσκησης στο λευκό λιπώδη ιστό: Η φυσική δραστηριότητα διάρκειας εβδομάδων, μηνών ή χρόνων έχει επίδραση στο μέγεθος των λιποκυττάρων, στη δραστηριότητα των μιτοχονδρίων την έκκριση των αδιποκινών και τη γονιδιακή έκφραση και στον υποδόριο και στον σπλαχνικό ΛΛΙ [48,49,50]. Η αύξηση της δραστηριότητας των μιτοχονδρίων η οποία οφείλεται στην άσκηση παρατηρήθηκε μετά από πρόγραμμα παρέμβασης 6 μηνών σε υγιείς άνδρες μη αθλητές [40]. Η αύξηση των γονιδίων που λαμβάνουν μέρος στη οξειδωτική φωσφορυλίωση στον υποδόριο Λευκό Λιπώδη Ιστό(ΛΛΙ) ήταν σημαντική. Η άσκηση μεταβάλλει πολλά χαρακτηριστικά του Λευκού Λιπώδους Ιστού όπως η βιογένεση των μιτοχονδρίων, οι εκφράσεις γονιδίων και η μορφολογία των λιποκυττάρων. Η άσκηση βελτιώνει την ομοιόσταση στην γλυκόζη του σώματος και αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη [51]. Σε μελέτη της δομής του λιπώδους ιστού μετά από άσκηση παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των τριακυλκερολών,(TAG), φωσφατιδυλοσερινών, λυζοφωσφατιδυλογλυκερολών και λυζοφωσφατυδιλοινোসιτολών. Η μείωση αυτή οφείλεται στην αυξημένη δραστηριότητα του υποδορίου λευκού λιπώδους ιστού, για εξασφάλιση ενεργειακών πηγών ώστε να ικανοποιηθούν οι ανάγκες των εργαζόμενων μυών [40]. Η άσκηση προκαλεί μείωση του μεγέθους των λιποκυττάρων και της

περιεκτικότητας τους σε λιπίδια όπως και αύξηση των GLUT4 ,PGC1α γονιδίων που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των λιπιδίων [48,49,50,51,52]. Οι λιποκυτοκίνες λεπτίνη και αδιπονεκτίνη, επηρεάζονται από την άσκηση. Μελέτες υποστηρίζουν ότι προκαλείται αύξηση των συγκεντρώσεων της αδιπονεκτίνης μετά την άσκηση [61,62], ενώ σε άλλες μελέτες οι συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης παρέμειναν ανεπηρέαστες [55,57,58,59,60]. Η λεπτίνη σε μελέτες με παχύσαρκους και λεπτούς ενήλικες με διάφορες παρεμβάσεις αεροβικής άσκησης σε διάστημα τεσσάρων εβδομάδων έως ένα χρόνο, είχαν σαν αποτέλεσμα μείωση των επιπέδων της λεπτίνης οι οποίες σχετίζονται με την μείωση της λιπώδους μάζας [54,55,56].

### **3. Οξειδωση και αντιοξειδωση σε κυτταρικό επίπεδο**

#### **3.1. Ορισμός και βασικές αρχές του οξειδωτικού στρες**

Το οξειδωτικό stress περιλαμβάνει την διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου και της ικανότητας του οργανισμού να

αδρανοποιεί τα τοξικά αυτά μόρια[68]. Στις δραστικές μορφές οξυγόνου περιλαμβάνονται

- Οι ελεύθερες ρίζες(ROS) (ως ελεύθερη ρίζα ορίζεται ένα άτομο ή ομάδα ατόμων τα οποία φέρουν ένα ή δύο ασύζευκτα ηλεκτρόνια)
- Ιόντα  $\text{ClO}^-$
- Συνδυασμός ελευθέρων ριζών και ιόντων  $\text{O}_2^-$
- Μόρια  $\text{H}_2\text{O}_2$ [67]

Οι συνέπειες του οξειδωτικού stress μπορεί να είναι ευεργετικές ή βλαπτικές στη φυσιολογική διαδικασία. Η μοναδική χημεία του οξυγόνου μπορεί να είναι βοηθητική ή απειλητική για τη ζωή, τα τελευταία 2,4 δισεκατομμύρια χρόνια [63]. Το Οξυγόνο αποτελεί ισχυρό οξειδωτικό παράγοντα (προκαλεί οξείδωση). Αν και η πρώτη αναγωγή του  $\text{O}_2$  *in vivo* γίνεται εξαιρετικά δύσκολα, λόγω της θερμοδυναμικά δύσκολης προσθήκης του  $1^{\text{ου}}$  ηλεκτρονίου, μετά από το σχηματισμό του  $\text{O}_2^-$  το Οξυγόνο γίνεται πιο δραστικό [63].

Η αναγωγή του οξυγόνου σε νερό επιτρέπει την απελευθέρωση περισσότερης μεταβολικής ενέργειας απ' ότι με τα οργανικά καύσιμα μέσω της αναερόβιας γλυκόλυσης. Από την άλλη πλευρά μερικώς ανηγμένο οξυγόνο μπορεί να αντιδρά αδιακρίτως με βιομόρια και να προκαλέσει γενετική βλάβη, ασθένεια ή ακόμη και θάνατο. Οι οργανισμοί έχουν αναπτύξει εξελιγμένους μηχανισμούς προστασίας για τις

βλάβες λόγω οξειδωσης, ενώ αξιοποιούν τις ενεργοποιημένες ρίζες οξυγόνου ως αισθητήρες για την ενεργοποίηση εκατομμυρίων μηχανισμών και διαδικασιών [63].

Ταθειούχα αμινοξέα κυστεΐνη και μεθειονίνη είναι οι κύριοι στόχοι των ενεργοποιημένων ριζών οξυγόνου στις πρωτεΐνες. Οι οξειδωτικές μετατροπές της κυστεΐνης και της μεθειονίνης έχουν σημαντικές επιδράσεις στην κινητικότητα της πρωτεΐνης, τη δομή, τη σταθερότητα και την ενδοκυττάρια θέση της. Μη αναστρέψιμη οξειδωτική τροποποίηση, οδηγεί σε μοριακή, κυτταρική διαταραχή και τελικά σε γήρανση του οργανισμού ενώ ταυτόχρονα αποτελεί ερέθισμα για επιδιόρθωση, απομάκρυνση ή και προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο [64]. Η αναστρέψιμη οξειδωτική τροποποίηση λειτουργεί ως ερέθισμα της φυσιολογικής κατάστασης, του εξωκυτταρικού περιβάλλοντος, της θρεπτικής επάρκειας, της μεταβολικής κατάστασης, της κυτταρικής φάσης ή ερέθισμα για τους υποδοχείς. Τα μιτοχόνδρια είναι η κύρια πηγή των ROS λόγω των παράπλευρων αντιδράσεων κατά της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης της Διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) σε Τριφωσφορική Αδενοσίνη(ATP). Η παραγωγή του  $O_2^-$  στα μιτοχόνδρια εντοπίζεται σε διάφορα ένζυμα της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, συμπεριλαμβανομένων των Συμπλεγμάτων I και III και της γλυκερολ-3-φωσφορικής δευδρογενάσης [65]. Η άλλη κύρια πηγή των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) είναι η NADPH οξειδάση [66]. Η πρωτεΐνη αυτή ανευρίσκεται στα φαγοκύτταρα όπου παράγει τεράστιες ποσότητες  $O_2^-$ , κατά την εξόντωση των παγιδευμένων παθογόνων κυττάρων, το οποίο μεταβολίζεται σε  $H_2O_2$  από τη SOD(Σουπεροξειδίο δεσμουτάση). Επτά NADPH οξειδάσες είναι γνωστές. Μικρές αυξήσεις στο ενδοκυττάριο  $O_2^-$  ή στο  $H_2O_2$  προκαλούν αντιδράσεις στο

κύτταρο, όπως αναστολή του κυτταρικού κύκλου, γήρανση ή απόπτωση ενώ υψηλές συγκεντρώσεις προκαλούν οξειδωτική βλάβη και νέκρωση των κυττάρων [63].

Μορφοποιήθηκε: Ελληνικά  
(Ελλάδας)

Το υπεροξείδιο του  $H_2O_2$  αντιδρά με θειόλες και ο ρυθμός αντίδρασης αυξάνεται από το χαμηλότερο  $pK_a$  των υπολειμάτων της κυστεΐνης ή από την ενζυμική κατάλυση. Η οξείδωση της κυστεΐνης από το  $H_2O_2$  παράγει ένα ασταθές σουλφενικό οξύ. Αυτό αντιδρά με άλλη κυστεΐνη στην ίδια ή άλλη πρωτεΐνη και σχηματίζει δισουλφιδικές γέφυρες ή αντιδρά με GSH για να παράγει ένα πρωτεϊνικό-GSH μείγμα δισουλφιδίου, μια διαδικασία γνωστή S-γλουταθειονύλωση. Τα δισουλφίδια αυτά είναι θερμοδυναμικά ασταθή και διίστανται από το ένζυμο γλουταρεδοξίνη (θειολτρανσφεράση), παράγοντας οξειδωμένη γλουταθειονή(GSSG) [63].

Ταυτόχρονα με την εκκίνηση της οξειδωτικής διαδικασίας κινητοποιούνται μηχανισμοί για να αποφευχθούν οι βλαπτικές επιδράσεις των ελευθέρων ριζών [67].

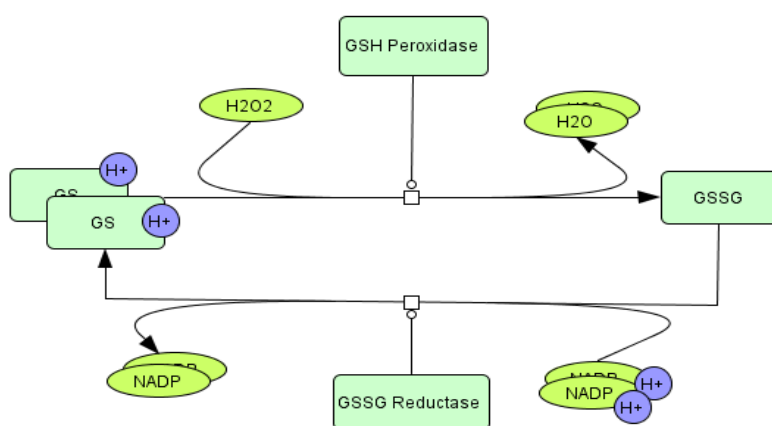
### 3.2. Δείκτες οξείδωσης και αντιοξειδωσης

Η μέτρηση των RONS σε βιολογικά συστήματα είναι εξαιρετικά δύσκολη για το λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί τεχνικές και δείκτες έμμεσης μέτρησης του οξειδωτικού στρες μέσω δεικτών οξείδωσης και αντιοξειδωσης. Οι δείκτες που χρησιμοποιούνται συχνότερα είναι τα προϊόντα αντίδρασης των ελευθέρων ριζών με τα οργανικά μακρομόρια [67]. Τα προϊόντα αυτά είναι τα λιπιδιακά υπεροξείδια, τα οποία αντιδρούν με περαιτέρω ομάδες OH και δίνουν νέα προϊόντα [69]. Η υδρόλυση οδηγεί σε αγκυλωμένα προϊόντα, αλδεΐδες και υδατάνθρακες με πιο γνωστή τη

μαλοναλδεΐδη, η οποία αντιδρά με θειοβαρβιτουρικό οξύ, δίνοντας φθορίζον προϊόν [69]. Τα TBARS (Thiobarbituric acid reactive substances/TBARS) αναφέρονται κυρίως στη Μαλοναλδεΐδη (MDA), ένα προϊόν που προκύπτει από τη διάσπαση των υπέρ οξειδίων των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Η μέθοδος αυτή καταμετρά τη οξείδωση των λιπαρών οξέων παρότι μπορεί να αντιδράσει και με άλλα υποστρώματα εκτός της MDA. Ειδικότερα η καταμέτρηση των TBARS στο πλάσμα βρέθηκε να σχετίζεται με την αθηροσκλήρωση της καρωτίδα [69]. Η MDA και άλλες αλδεΐδες μπορούν να ενωθούν με πρωτεΐνες δημιουργώντας καρβονυλιωμένα προϊόντα [70]. Τα πρωτεϊνικά καρβονύλια (PCs), αποτελούν δείκτες οξείδωσης των πρωτεϊνών και έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη της οξείδωσης αλλά και τη μελέτη της γήρανσης, των νόσων που σχετίζονται με τη γήρανση και τις νευροεκφυλιστικές παθήσεις συμπεριλαμβανομένων των Parkinson και Alzheimer's [70].

Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι δείκτες αντιοξειδωσης είναι η συγκέντρωση της GSH, του κυριότερου αντί οξειδωτικού, αλλά και των κυκλοφορούντων αντιοξειδωτικών βιταμινών E και C [67]. Η GSH, η οξειδωμένη GSSG και ο λόγος GSH/GSSG αποτελούν δείκτες δραστηριότητας του αντί οξειδωτικού συστήματος. (Εικόνα 2). Επίσης σημαντικούς δείκτες αντιοξειδωτικής δραστηριότητας αποτελούν η GPX(υπεροξειδάση της γλουταθειόνης) η Καταλάση (CAT) και η TAC(Total Antioxidant Capacity). Η τελευταία, περιλαμβάνει τρεις κατηγορίες αντιοξειδωτικών. Τα ενζυμικά συστήματα ( GSH αναγωγάση, καταλάση, υπεροξειδάση, μικρά μόρια όπως ασκορβικό , βιταμίνη E και πρωτεΐνες όπως αλβουμίνη, τρανσφερίνη). Η μέτρηση των ενζυμικών

και μη, αντιοξειδωτικών προσφέρει μια ολική εκτίμηση της ικανότητας του οργανισμού να αντιμετωπίζει τις ελεύθερες ρίζες (ROS).



**ΕΙΚΟΝΑ 2.:** Η γλουταθειόνη (Glutathione – GSH), η οξειδωμένη μορφή της (oxidized glutathione disulfide – GSSG), και το ένζυμο υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (glutathione peroxidase – GPX) Από [163]

#### 4. Οξείδωση, αντιοξείδωση και παιδική παχυσαρκία

##### 4.1. Ορισμός της παχυσαρκίας στα παιδιά

Ως παχυσαρκία ορίζεται η περίσσεια λιπώδους ιστού σε σχέση με την άλιπο μάζα του σώματος. Τα τελευταία χρόνια η παχυσαρκία εμφανίζει αυξημένη επίπτωση στην παιδική ηλικία αλλά και στην εφηβεία. Ενδεικτικός για το σωματικό βάρος του ατόμου αποτελεί ο δείκτης μάζας σώματος(ΔΜΣ) που ορίζεται ως βάρος σώματος σε



κιλά προς το ύψος του ατόμου στο τετράγωνο (Body Mass Index/BMI) [71]. Για τον χαρακτηρισμό ενός ατόμου ως λιποβαρές, φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρο ή παχύσαρκο, χρησιμοποιούνται εκατοστιαίες καμπύλες ειδικές για την ηλικία και το φύλο. Ευρέως αποδεκτή είναι η χρήση των κριτηρίων της διεθνούς επιτροπής για την παχυσαρκία International Obesity Task Force (IOTF), βάσει ειδικών για κάθε πληθυσμό καμπυλών ανάπτυξης (πχ ελληνικό) [72,73]. Λιποβαρές θεωρείται το άτομο που βρίσκεται κάτω από την καμπύλη με τιμή  $18,5 \text{ kg/m}^2$ , υπέρβαρο θεωρείται όταν υπερβαίνει την τιμή  $30 \text{ kg/m}^2$  και παχύσαρκο σε τιμές BMI πάνω από  $35 \text{ kg/m}^2$  [73]. Αντίστοιχα για τα παιδιά υπέρβαρα θεωρούνται σε τιμές μεταξύ των καμπυλών 25 έως  $30 \text{ kg}$  ανά τετραγωνικό μέτρο, παχύσαρκα πάνω από την καμπύλη που αντιστοιχεί στα  $30 \text{ kg/m}^2$  φυσιολογικού βάρους σε τιμές μεταξύ των καμπυλών που αντιστοιχούν στο  $18,5 \text{ kg/m}^2$  έως την καμπύλη που αντιστοιχεί στα  $25 \text{ kg/m}^2$ , λιποβαρή σε τιμές που βρίσκονται κάτω από την καμπύλη που αντιστοιχεί στα  $18,5 \text{ kg/m}^2$

#### **4.2. Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες σε παιδιά με παχυσαρκία**

Η παχυσαρκία η οποία χαρακτηρίζεται ως αύξηση του σωματικού βάρους η οποία, έχει σαν αποτέλεσμα την εκτεταμένη συσσώρευση λίπους. Αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα και αναγνωρίζεται σαν ο κυριότερος παράγοντας στην παθογένεση αρκετών νοσημάτων [74]. Δυστυχώς η παχυσαρκία αφορά μεγάλο αριθμό παιδιών στις αναπτυσσόμενες χώρες. Επιπλέον αναφέρεται ότι τα παιδιά και οι έφηβοι οι οποίοι είναι παχύσαρκοι, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να γίνουν

παχύσαρκοι ενήλικες και έτσι να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για προβλήματα υγείας του τύπου ενηλίκων [74]. Η παχυσαρκία σχετίζεται με χαμηλού βαθμού χρόνια συστηματική φλεγμονή στο λιπώδη ιστό. Η κατάσταση αυτή επηρεάζεται από την ενεργοποίηση ενδογενούς αμυντικού συστήματος στο λιπώδη ιστό η οποία προάγει την προφλεγμονώδη κατάσταση και την οξειδωτική ανισορροπία(stress) ενεργοποιώντας μία συστηματική απάντηση οξείας φάσης. Μερικές χρονιές ασθένειες επίσης αποτέλεσμα της παχυσαρκίας, όπως μεταβολικό σύνδρομο, διαβήτης, ηπατικές και καρδιαγγειακές νόσοι και καρκίνος σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες [74].

Ο λιπώδης ιστός είναι ένα ενδοκρινές και αποθηκευτικό όργανο που απαιτείται για την ομοιοστάση της ενέργειας. Ο ιστός αυτός συντίθεται κυρίως από λιποκύτταρα περιέχει κι άλλα κύτταρα όπως ινοβλάστες, προ λιποκυττάρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και αμυντικά κύτταρα, εκκρίνει ορμόνες και κυτοκίνες, οι οποίες επιδεικνύουν ενδοκρινική παρακρινική και αυτοκρινική δράση σε ολόκληρο το σώμα [75]. Σε παθολογικές καταστάσεις λιποκυτοκίνες προάγουν την παραγωγή ROS(Reactive Oxygen Species) προκαλώντας οξειδωτικό στρες στην παχυσαρκία [76]. Η προ φλεγμονώδης διαδικασία και το οξειδωτικό στρες συνδέονται στενά [74].

Αρχικά η συσσώρευση λιπώδους ιστού αναγνωρίστηκε σαν αιτία παραγωγής προ-φλεγμονωδών κυτοκινών όπως TNF-α, IL-1 και IL-6, που προκαλούν αύξηση στη σύνθεση ROS από τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα [74]. Οι ROS προάγουν την επιπλέον απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών και την έκφραση μορίων προσκόλλησης και ανάπτυξης παραγόντων (Αυξητικός παράγοντας του συνδετικού

ιστού, insulin-like growth factor IGF1,μόριο προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων) και μέσω αναγωγικών παραγόντων ιδιαίτερα NF-κB (nuclear factor/NF-κB και του μορίου NADPH οξειδάση (NOX)[77]. Ιδιαίτερα η NADPH οξειδάση4 (NOX4) είναι ένζυμο που μεταφέρει ηλεκτρόνια από το NADPH στο οξυγόνο και αποτελεί την κυριότερη πηγή των ROS στα λιποκύτταρα. Οι ρίζες Οξυγόνου μετατρέπονται σε H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [78,79].

Η ευαισθησία στην οξειδωτική βλάβη είναι ακόμα μεγαλύτερη στους παχύσαρκους λόγω έλλειψης των αντιοξειδωτικών πηγών, συμπεριλαμβανομένου της υπεροξειδικής δισμουτάσης ( SOD), της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης της καταλάσης, της βιταμίνης A, βιταμίνης E, βιταμίνης C, και β-καροτίνης [80,82]. Έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση αντιοξειδωτικών μπορεί να μειώσει την παραγωγή ROS, να μειώσει τον κίνδυνο των επιπλοκών που σχετίζονται με την παχυσαρκία και να περιορίσει την έκφραση των αντιποκινών [74]. Επιπλέον κατά τη διάρκεια ταχείας ανάπτυξης των οργανισμών παρατηρείται αύξηση στα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων, ενώ η εκτεταμένη συσσώρευση λίπους στα παχύσαρκα άτομα, οδηγεί σε παθολογική αύξηση των επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων και αυτό με τη σειρά του σε βλάβη στο μεταβολισμό της γλυκόζης, επιπλέον αποθήκευση στο ήπαρ, τους μύες και στο λιπώδη ιστό ενεργειακών ουσιών όπως λίπους και γλυκόζης και επιπλέον αύξηση της οξείδωσης στα μιτοχόνδρια [82]. Η κατάσταση αυτή οδηγεί στην σύνθεση ελεύθερων ριζών, σε οξειδωτικό στρες, βλάβη στο μιτοχονδριακό DNA, εξάντληση του ATP, λιποτοξικότητα συμπεριλαμβανομένων των διαφόρων αρνητικών επιδράσεων των λιπαρών οξέων τις κυτταρικές δομές. Η καταστροφή του κυττάρου

οδηγεί σε μεγαλύτερη παραγωγή κυττοκινών όπως TNF-A, που προκαλεί επιπλέον παραγωγή ROS στους ιστούς και αυξάνει το ρυθμό οξείδωσης των λιπιδίων [83].

#### **4.3. Λιπώδης ιστός και δείκτες φλεγμονής (Ευ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες: TNF, IL1, IL6)**

Οι κυτοκίνες είναι μικρές πρωτεΐνες με μοριακό βάρος από 8-40000d. Οι κυτοκίνες παράγονται σχεδόν από όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα. Πολλοί επιστήμονες συσχετίζουν τις κυτοκίνες με ορμόνες, όμως οι ορμόνες παράγονται από εξειδικευμένα κύτταρα ενώ οι κυτοκίνες παράγονται σχεδόν από όλα τα κύτταρα [84]. Επιπλέον οι ορμόνες παράγονται καθημερινά σαν απάντηση σε όμοιοστατικούς μηχανισμούς ενώ αντίθετα οι κυτοκίνες παράγονται σαν απάντηση σε στρεσογόνα ερεθίσματα [84]. Υπάρχουν 18 κυτοκίνες που αναφέρονται ως ιντερλευκίνες (IL). Άλλες όπως ο TNF(tumor necrosis factor) έχουν διατηρήσει την αρχική βιολογική περιγραφή τους. Μερικές κυτοκίνες προάγουν τη φλεγμονή και λέγονται προφλεγμονώδεις κυτοκίνες ενώ άλλες αναστέλλουν τη φλεγμονώδη δραστηριότητα και ονομάζονται αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Οι IL-4, 10 και 13 είναι ενεργοποιητές των Β λεμφοκυττάρων, όμως έχουν και αντιφλεγμονώδη δράση. Αναστέλλουν την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-1, TNF και τις χημειοκίνες. Επίσης η ιντερφερόνη-γ, όπως η ιντερφερόνη α και β έχουν αντιική δράση. Η ιντερφερόνη γ θεωρείται προφλεγμονώδης κυτοκίνη, διότι αυξάνει τη δράση του TNF και επάγει το μονοξείδιο του αζώτου (NO) [84]. Η Ιντερλευκίνη-1 και ο TNF προάγουν την διαδικασία προσκόλλησης μορίων στο ενδοθήλιο, η οποία είναι απαραίτητη για την προσκόλληση

λευκοκυττάρων στην επιφάνεια του ενδοθηλίου πριν τη μετανάστευση τους στους ιστούς. Οι προ φλεγμονώδεις κυτοκίνες προκαλούν την έναρξη ενός καταρράκτη έκφρασης γονιδίων που συνήθως δεν παράγονται σε υγιή άτομα. Η Ιντερλευκίνη-1 και ο TNF δρουν συνεργικά στην διαδικασία αυτή, ξεκινώντας τον καταρράκτη έκφρασης των φλεγμονωδών μεσολαβητών της φλεγμονής, που έχουν σαν στόχο το ενδοθήλιο [84].

Αντίθετα η αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες μπλοκάρουν αυτή τη διαδικασία. Η IL-4, η IL-10 και η IL-13 καθώς και ο TGF- $\beta$ (transforming growth factor) μπλοκάρουν την παραγωγή της IL-1, TNF, χημειοκινών και των αγγειακών μορίων προσκόλλησης. Επομένως ισορροπία ανάμεσα στις προ-φλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες καθορίζουν την εξέλιξη της ασθένειας αν θα είναι μακρόχρονη ή βραχυπρόθεσμη. Μερικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η ευαισθησία στην νόσο είναι γενετικά προκαθορισμένη από την ισορροπία στην έκφραση των προ φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυττοκινών. Φαίνεται ότι η απομάκρυνση του γονιδίου της ιντερλευκίνης 10 στα ποντίκια έχει σαν αποτέλεσμα αυτόματη ανάπτυξη θανατηφόρου φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Επίσης σε ποντίκια με βλάβη στον ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 προκαλείται νόσος παρόμοια με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

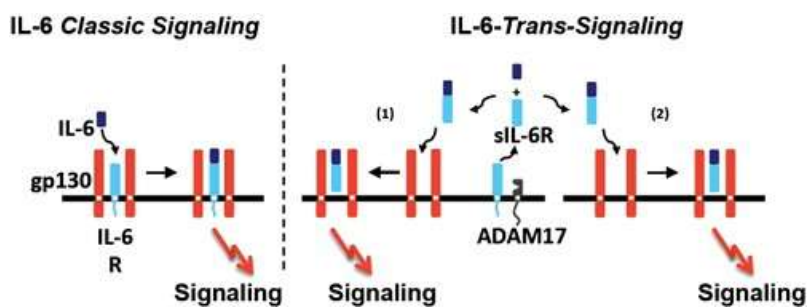
Η ιντερλευκίνη-6 είναι μια κυτοκίνη που δεν σχετίζεται μόνο με την φλεγμονή και την απάντηση την φλεγμονή, αλλά και τη ρύθμιση μεταβολικών, αναγεννητικών και νευρολογικών διαδικασιών. Η Ιντερλευκίνη-6 ενεργοποιεί τα κύτταρα στόχους μέσω

ενός μεμβρανικού υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6, ο οποίος μέσω διασύνδεσης οδηγεί σε ενεργοποίηση του υποδοχέα της πρωτεΐνης GP 130. Αυτό οδηγεί στην φωσφορυλίωση των υπολειμμάτων Tyrosίνης του κυτταροπλάσματος και στη συνέχεια στην ενεργοποίηση της MAP (Mitogen-activated protein) Κινάσης.(MAPK οδός).[85]. Έτσι με μετατροπείς και ενεργοποιητές σήματος ενεργοποιούνται γονίδια στόχοι μέσα στον πυρήνα. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι μόνο μερικά κύτταρα εκφράζουν τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης 6 ενώ, όλα τα κύτταρα έχουν την πρωτεΐνη gp130 στην επιφάνεια τους. Τα κύτταρα που δεν εκφράζουν τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης αλλά μόνο την πρωτεΐνη gp130 της επιφάνειας τους δεν αντιδρούν με την ιντερλευκίνη 6 μόνη της ενώ ανταποκρίνονται σε ένα ένα σύμπλοκο της ιντερλευκίνης-6 το οποίο συνδέεται με τη διαλυτή μορφή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 6. Η δημιουργία διαλύτης μορφής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 αυξάνει σημαντικά το φάσμα των κυττάρων που αποτελούν στόχους της ιντερλευκίνης. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται trans signaling (έμμεση ενεργοποίηση).

Τα κύτταρα που εκφράζουν και τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 στην μεμβράνη τους αλλά και την πρωτεΐνη GP 130 είναι υπεύθυνα για την κλασική οδό ενεργοποίησης (classic signaling) ενώ τα υπόλοιπα που αντιδρούν στο σύμπλοκο με τη διαλυτή μορφή του υποδοχέα είναι υπεύθυνα για τη έμμεση ενεργοποίηση (trans-signaling). [85].Η ιντερλευκίνη-6 ενεργοποιεί τα κύτταρα στόχους μέσω του υποδοχέα της μεμβράνης τους . Έχουν μελετηθεί οι διαφορετικές μορφές ενεργοποίησης του υποδοχέα είτε με την κλασική οδό είτε με την έμμεση ενεργοποίηση (trans signaling) όπου διαπιστώθηκε ότι η αντιφλεγμονώδης δράση της ιντερλευκίνης σηματοδοτείται

από την κλασσική οδό ενεργοποίησης ενώ η προ φλεγμονώδης απάντηση σχετίζεται με την έμμεση ενεργοποίηση. (Εικόνα 3). Η Ιντερλευκίνη-6 παίζει έναν σημαντικό ρόλο στην απόκτηση ανοσίας. Η οξεία φλεγμονή χαρακτηρίζεται από διήθηση με πολυμορφοπύρρηνα, τα οποία στη συνέχεια αντικαθίστανται από μονοκύτταρα και T-

**ΕΙΚΟΝΑ 3.**



ΕΙΚΟΝΑ 3: Κύτταρα τα οποία εκφράζουν και την πρωτεΐνη gp130 και τον υποδοχέα της μεμβράνης IL-6R είναι υπεύθυνα για την κλασσική οδό ενεργοποίησης (classic signaling). Κύτταρα και εκφράζουν μόνο την πρωτεΐνη αλλά όχι τον υποδοχέα IL-6R είναι υπεύθυνα για την έμμεση ενεργοποίηση (trans-signaling).

κύτταρα, μετά από 24 με 48 ώρες, έτσι ώστε να περιορίσουν την ιστική καταστροφή από την συσσώρευση πολυμορφοπύρηνικών πρωτεασών και ελεύθερων ριζών οξυγόνου στην θέση της φλεγμονή [85]. Η ιντερλευκίνη-6 παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην διαφοροποίηση των B και T- λεμφοκυττάρων. Η Ιντερλευκίνη-6 είναι παράγοντας που αυξάνει την παραγωγή αντισωμάτων [85]. Σε μελέτη της ομάδας Pedersen βρέθηκε ότι τα μυϊκά κύτταρα εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες ιντερλευκίνης-6, κατά την άσκηση. Επίσης τα λιποκύτταρα σε παχύσαρκους ανθρώπους εκκρίνουν ιντερλευκίνη-6,

δραστηριότητα η οποία συνδέεται με τον όγκο των λιποκυττάρων. Για το λόγο αυτό η παχυσαρκία αναφέρεται σαν κατάσταση χρόνιας χαμηλού βαθμού φλεγμονής. Σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι σε έλλειψη ιντερλευκίνης-6 σε ποντίκια, αναπτύσσεται δυσανεξία στη γλυκόζη και αντίσταση στην ινσουλίνη. Επίσης σε έλλειψη ιντερλευκίνης-6 υπάρχουν στοιχεία φλεγμονής του ήπατος σε ποντίκια [86]. Ακόμη διαπιστώθηκε μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της ανοχής στη γλυκόζη. Σε ασθενείς που χορηγήθηκε αντίσωμα αδρανοποίησης του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6, IL-6R, σημειώθηκε υπερτριγλυκεριδαμία υπερχοληστεριναιμία και αύξηση του βάρους κατά 4 kg περίπου (7% ) υποδηλώνοντας σχέση μεταξύ της ιντερλευκίνης-6 και της ομοιόστασης του μεταβολισμού. Πειράματα έδειξαν την σημασία της ιντερλευκίνης-6 στον οστικό μεταβολισμό [86]. Γενικότερα οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη της ανοσολογικής απάντησης. Χρόνια παραγωγή κυτοκινών οδηγεί σε φλεγμονώδεις νόσους όπως αθηροσκλήρωσης και καρκίνο. Η ισορροπία αντίθετα των προφλεγμονωδων και αντί φλεγμονωδών κυτοκινών είναι σημαντική για τη διατήρηση της υγείας.

Η παχυσαρκία είναι σήμερα μια σημαντική διαταραχή που οδηγεί σε παθολογικές καταστάσεις. Οι πιο καταστρεπτικές συνέπειες της παχυσαρκίας είναι η ανάπτυξη χρόνιας χαμηλού βαθμού μεταβολικής φλεγμονής, πρωτίστως με οξείδωση του λιπώδους ιστού και στη συνέχεια συστηματικά η οποία προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη που οδηγεί σε διαβήτη και μεταβολικό σύνδρομο [87]. Η συσσώρευση λιπώδους μάζας στο κεντρικό τμήμα του σώματος, ανδροειδής παχυσαρκία, σχετίζεται με μεταβολική φλεγμονή ενώ ο υποδόριος λιπώδης ιστός τύπου (τύπου αχλάδι )

**Μορφοποιήθηκε:** Όχι  
Επισήμανση



φαίνεται να είναι λιγότερο καταστροφικός για την υγεία [88]. Θεωρείται ότι η αρχική αιτία της μεταβολικής φλεγμονής είναι υπερπλασία των λιποκυττάρων στον λευκό λιπώδη ιστό. Μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα που παράγονται από αυτά τα λιποκύτταρα επάγουν την παραγωγή υψηλών συγκεντρώσεων TNFα από τοπικά μακροφάγα. Ο TNFα με τη σειρά του προκαλεί τα λιποκύτταρα (με ένα παρακρινική τρόπο), να παράγουν περισσότερες προ- φλεγμονώδεις κυτοκίνες, πρωτεΐνες οξείας φάσεως και χημοκίνες, οι οποίες με τη σειρά τους ελκύουν περισσότερο μονοκύτταρα, μακροφάγα μεταξύ των κυττάρων του λιπώδους ιστού [89,90]. Αυτή η συσχέτιση μεταξύ των λιποκυττάρων του λευκού λιπώδους ιστού και των τοπικών μακροφάγων έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη φλεγμονής του σωματικού λιπώδους ιστού όπως και συστηματικής χαμηλού βαθμού φλεγμονής που επηρεάζει διάφορα όργανα συμπεριλαμβανομένων του αγγειακού ενδοθηλίου και των γονάδων.

Η μεταβολική φλεγμονή αξιολογείται περισσότερο στο στάδιο της νηστείας με τις πρωτεΐνες οξείας φάσεως και τις προ φλεγμονώδεις κυτοκίνες να είναι αυτές που ελέγχονται περισσότερο. Η πρωτεΐνη οξείας φάσεως hsCRP είναι η σημαντικότερη. Οι κυτοκίνες που ελέγχονται συμπεριλαμβάνουν τις IL-1, IL-6, IL-8, IL18, IL-10 και ο TNFα. Όλοι αυτοί οι παράγοντες όταν υπάρχουν στην κυκλοφορία έχουν άμεση επίδραση στον άξονα ΥΥΕ.

## 5. Αερόβιος άσκηση

### 5.1. Ορισμός και βασικές αρχές της άσκησης

Οι χρόνιες νόσοι είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες φθοράς του ανθρώπινου οργανισμού. Η φυσική δραστηριότητα αντίθετα προλαμβάνει η καθυστερεί την εμφάνιση των χρόνιων νόσων έτσι ώστε να μη θεωρούνται αναπόφευκτες στη ζωή. Στοιχεία αποδεικνύουν ότι η καθημερινή φυσική δραστηριότητα είναι θεραπεία αποκατάστασης από χρόνιας καταστάσεις οι οποίες ευνοούνται από την αδράνεια. Με τον όρο φυσική δραστηριότητα αναφερόμαστε σε οποιαδήποτε σύσπαση σκελετικών μυών η οποία αυξάνει την κατανάλωση ενέργειας πάνω από ένα οριακό σημείο. Η φυσική δραστηριότητα περιλαμβάνει το επίπεδο εκείνο της κινητικότητας που βελτιώνει την υγεία [91].

Σύμφωνα με τη θεωρία της εξέλιξης η κινητική ικανότητα ήταν απαραίτητο στοιχείο για την επιβίωση. Αποτελούσε ένα μέσο φυσικής επιλογής. «η επιβίωση του ικανότερου»[92].

Η άσκηση γενικότερα αναπαριστά μια μεγάλη πρόκληση για την ομοίωση ολόκληρου του σώματος. Σε μια προσπάθεια να αντιμετωπίσει την πρόκληση οργανισμός ενεργοποιεί σε κυτταρικό και συστηματικό επίπεδο, αντιρροπιατικούς μηχανισμούς και λειτουργίες που έχουν ως στόχο να ελαχιστοποιήσουν τις διαταραχές αυτές.[93].

Εξάλλου τα οφέλη της άσκησης σε κυτταρικό επίπεδο αλλά και ως θεραπεία πρόληψης συνεχίζουν να υποτιμώνται.

Επιδημιολογικά στοιχεία αναφέρουν ότι μόνο οι μισές από τις προστατευτικές επιδράσεις της άσκησης μπορούν να εξηγηθούν από τη διαπιστωμένη βελτίωση των παραγόντων κινδύνου όπως η μείωση της αρτηριακής πίεσης και των συγκεντρώσεων των λιπιδίων του αίματος [94].

Ένας σημαντικό λόγος για να μελετηθεί η άσκηση είναι να διερευνηθούν οι διαδικασίες που οδηγούν στις σύγχρονες παθολογικές διαταραχές λόγω του τρόπου ζωής ο οποίος δεν ευνοεί την φυσική δραστηριότητα [95]. Ο προστατευτικός ρόλος της άσκησης στις παθήσεις αυτές είναι ο δεύτερος λόγος [92]. Ο τρίτος λόγος για να μελετηθεί η άσκηση είναι να καθοριστούν οι μηχανισμοί οι οποίοι προάγουν την σωματική υγεία και να καθοριστούν οι σχέσεις μεταξύ της προαγωγής της υγείας και της άσκησης σε μοριακό επίπεδο. Παρά τις σημαντικές εξελίξεις της βιοχημείας και της μοριακής Βιολογίας η κατανόηση του μηχανισμού που αυτές επιδρούν στην προαγωγή της υγείας είναι ακόμη αδιευκρίνιστες. Τέλος ικανότητα ορισμένων θηλαστικών να λειτουργούν σε ακραίες συνθήκες και η προσαρμογή του οργανισμού στις συνθήκες αυτές είναι ένας άλλος σημαντικός τομέας έρευνας. Εξάλλου οι συγκρίσεις μεταξύ των ορίων της αθλητικής ικανότητας και αντοχής προσφέρουν νέα δεδομένα σχετικά με το ρόλο των διαφόρων συστημάτων και οργάνων.

Άσκηση είναι η εθελοντική ενεργοποίηση των σκελετικών μυών για αναψυχή άθληση ή εργασία. Στο σημείο αυτό πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ in Vivo και ex

Νίνο ερεθισμάτων. Η εθελοντική άσκηση συνδυάζει πολλά στοιχεία πέραν της απλής μυϊκή σύσπασης. Το ερέθισμα για εκούσια προσπάθεια το οποίο γεννάται στον κινητικό φλοιό του εγκεφάλου οδηγεί σε επιστράτευση μυϊκών ομάδων και υπάρχει το αποτέλεσμα της κίνησης. Παράλληλα σήματα ανάδρασης ενεργοποιούν το καρδιοαναπνευστικό [92].

## **5.2. Αερόβιος άσκηση και λιπώδης ιστός**

Ενέργεια με μορφή του ATP απαιτείται στις κυτταρικές διαδικασίες για να υποστηρίξει την μυϊκή σύσπαση. Οι διαδικασίες αυτές περιλαμβάνουν τη διατήρηση της Na/Ka ATPάσης, την επαναπρόσληψη ασβεστίου μέσα στο σαρκοπλασματικό δίκτυο (Ca<sup>+</sup> ATPάση) και τη γένεση δυναμής μέσω της γέφυρας ακτίνης μυοσίνης [97,98]. Το ενδομυϊκό ATP διατηρείται σταθερό για μια ποικιλία δραστηριοτήτων διαφορετικής διάρκειας. Ενώ το ATP μειώνεται μέσα από συγκεκριμένες δραστηριότητες και περιβαλλοντικές συνθήκες το μέγεθος της μείωσης είναι μικρό, σε σύγκριση με το σύνολο της μετατροπής του ATP κατά τη σύσπαση μυοκυττάρων. [99] Κατά τη διάρκεια των δρόμων ταχύτητας ( sprint) η μετατροπή του ATP μπορεί να αυξηθεί 100 φορές πάνω από την κατάσταση ανάπαυσης, μια μεταβολική δραστηριότητα που ξεπερνάει αυτή όλων των άλλων ιστών και απαραίτητο για τη σύσπαση των μυϊκών ινών. Δεδομένου ότι το ενδομυϊκό ATP είναι σχετικά μικρό οι μεταβολικοί δρόμοι που είναι υπεύθυνοι για την επανασύνθεση του ATP ενεργοποιούνται ταχύτατα. Κατά τη διάρκεια της μικρής διάρκειας έντονης άσκησης,

διάρκειας( 30 έως 60 δευτερολέπτων) αυτό επιτυγχάνεται πρωτίστως μέσα από την φωσφορυλίωση κατά την αποδόμηση της φωσφοκρεατίνης και μέσω της μετατροπής των μονάδων γλυκόζης, οι οποίες προέρχονται εξολοκλήρου από το ενδομυϊκό γλυκογόνο, σε λακτόζη. Η ενεργοποίηση των έξω μυϊκών αποθεμάτων είναι σημαντική για τη διατήρηση του μεταβολισμού των μυϊκών ινών, στη μακράς διάρκειας άσκηση [97]. Γι' αυτό το ήπαρ αυξάνει την απελευθέρωση της γλυκόζης μέσα στην κυκλοφορία, πρώτα από την γλυκογονόλυση και αργότερα με την γλυκονεογένεση και το λιποκύτταρο αυξάνει την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων των λιποκυττάρων και την απελευθέρωση μακράς αλύσου μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία του αίματος. Η συνεισφορά των υδατανθράκων και των λιπιδίων στον οξειδωτικό μεταβολισμό ρυθμίζεται κυρίως από την ένταση της άσκησης και την επίδραση της δίαιτας, την προπονητική κατάσταση, το φύλο και τις περιβαλλοντικές συνθήκες [100].

Η οξειδωτική βλάβη που προκαλεί η αερόβια άσκηση διαπιστώνεται από την οξείδωση των λιπαρών οξέων με τους δείκτες MDA(Malonaldehyde) και τα TBARS(Thiobarbituric acid reactive substances). Η MDA είναι μια αλδεΐδη που παράγεται από τη διάσπαση των υπεροξειδίων των λιπαρών οξέων. Τα TBARS είναι ένας δείκτης που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση των MDA προϊόντων. Το πρόβλημα είναι όμως ότι στερείται ειδικότητας, δείχνει να αντιδρά το TBA(Thiobarbituric acid) εξίσου και με άλλα παράγωγα όπως υδατάνθρακες και προσταγλανδίνες. Η μετατροπή διαφόρων χημικών, ηλεκτρικών και μηχανικών σημάτων που γεννώνται κατά τη μυϊκή σύσπαση σε μοριακά συμβάντα, που προάγουν την φυσιολογικές απαντήσεις και επακόλουθες προσαρμογές, περιλαμβάνουν ένα καταρράκτη

γεγονότων που έχουν σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ή καταστολή γονιδίων σχετιζόμενων με την άσκηση και τη σύνθεση ή αποδόμηση πρωτεϊνών. Σημαντικό ρόλο παίζει η  $Ca^{2+}$ /calmodulin εξαρτώμενη κινάση(CaMK), η καλσινευρίνη, η AMP-ενεργοποιηθείσα πρωτεϊνική κινάση(AMPK), οι πρωτεϊνικές κινάσες (ERK1/2,p38MAPK) και η mTOR. Οι περισσότερες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για να αξιολογήσουν την οξειδωτική βλάβη στην αερόβια άσκηση χρησιμοποιούν την οξείδωση των λιπιδίων με την MDA και τα TBARS [67].

Ένας αριθμός των μελετών διαπίστωσαν ότι η αύξηση της συγκέντρωσης των TBARS που ακολουθεί την μέγιστη αλλά και την υπό του μέγιστου σωματική προσπάθεια σε άτομα, επιστρέφει στο προηγούμενο όριο μέσα σε 1 h από την άσκηση. Ένας άλλος δείκτης οξείδωσης των λιπαρών οξέων περιλαμβάνει την μέτρηση της ευαισθησίας της LDL χοληστερόλης να υποστεί οξείδωση in vitro, συσσώρευση άλλων προϊόντων οξείδωσης των λιπιδίων όπως τα συζευγμένα (conjugated) διενια(CD), τα υδροϋπεροξειδία των λιπιδίων (LOOH), όπως και τα ανιχνευόμενα στην εκπνοή υδροξυοξέα όπως πεντάνιο και εθάνιο [67]. Σύμφωνα με τις γνώσεις μας έως τώρα, σε όλες τις μελέτες που αφορούν την αερόβια άσκηση, η μέτρηση των εκπνεόμενων υδροξυοξέων ή η ευαισθησία της LDL χοληστερόλης να οξειδωθεί επιδεικνύουν πάντοτε αύξηση. Επίσης η αύξηση των της οξείδωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων με τη συμμετοχή των ελευθέρων ριζών, μπορεί να εντοπισθεί μέσω των F2 ισοπροστανών, οι οποίες είναι παράγωγο της προσταγλανδίνης που δημιουργείται in vivo, με μία ενζυματική υπεροξείδωση του αραχιδονικού οξέος και θεωρούνται ένας από τους πιο αξιόπιστους δείκτες στην αξιολόγηση της λιπιδιακής υπεροξείδωσης.

[101]. Αν και περισσότερο πολύπλοκη και χρονοβόρα η παραπάνω μέθοδος έχει μεγαλύτερη εξειδίκευση. Αύξηση των F2 ισοπροστανών αναφέρθηκαν σε αρκετές μελέτες ανάλογα με τη ένταση της άσκησης, ενώ δεν βρέθηκαν μεταβολές όταν τα άτομα ήταν ενεργοί αθλητές, σε άσκηση χαμηλής έντασης 50 % VO<sub>2</sub> max, για την οποία ήταν προστατευμένοι από τα RONS λόγω της εξέλιξης του αντιοξειδωτικού αμυντικού τους συστήματος [67].

### **5.3. Αερόβιος άσκηση και λιποκυτοκίνες σε έφηβα αγόρια**

Οι σκελετικοί μύες λειτουργούν ως ενδοκρινή όργανα και παράγουν κυτοκίνες. Οι μύες φαίνεται ότι εμφανίζουν επικοινωνία με άλλα όργανα όπως λιπώδη ιστό ήπαρ, πάγκρεας οστά και εγκέφαλο και αυτό δίνει κάποιες εξηγήσεις σχετικά με την ευεργετική επίδραση της άσκησης σε ολόκληρο το σώμα. Η πρώτη κυτοκίνη που φαίνεται να απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος ήταν η IL6 η οποία εκκρίνεται ανεξάρτητα από τον TNF υποδηλώνοντας ότι η IL6 έχει έναν ρόλο στο μεταβολισμό περισσότερο από τη φλεγμονή . Η IL6 αυξάνει τους ρυθμούς ολοκλήρου του σώματος στην οξείδωση των λιπιδίων (μέσω AMPK) αλλά συνεισφέρει και στην παραγωγή ηπατικής γλυκόζης κατά την άσκηση. [92].

Ο λιπώδης ιστός είναι ικανός να εκκρίνει διάφορα προϊόντα που παίζουν σημαντικό ρόλο στις επιπλοκές της μεγάλου βαθμού παχυσαρκίας. Η αερόβιος άσκηση οδηγεί σε μία αύξηση των μορίων αυτών στο αίμα και κάποια από αυτά έχουν επίδραση και σε άλλους ιστούς [102]. Η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη αυξάνουν

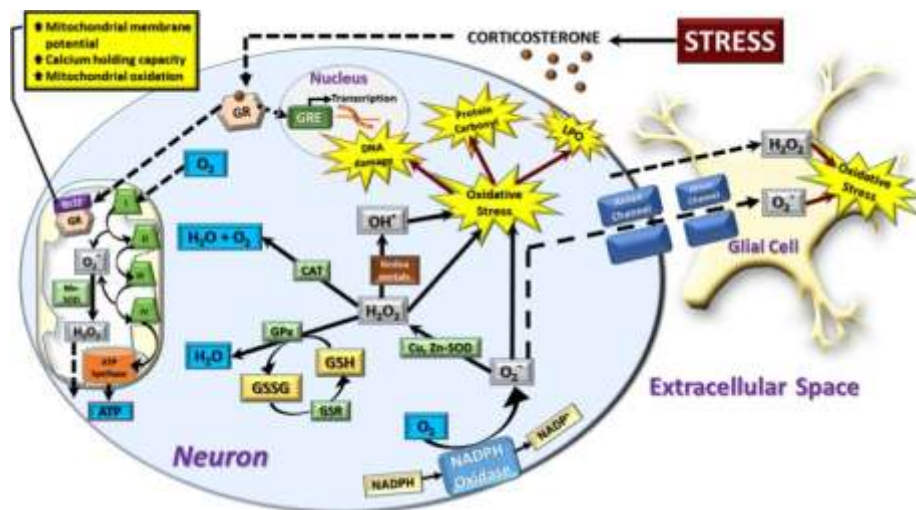
την οξειδωση των λιπαρών οξέων και την προσληψη της γλυκόζης στους σκελετικούς μύες(102). Σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η αερόβιος άσκηση δεν μεταβάλλει τις συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης και ότι μόνο η οξεία άσκηση με σημαντική κατανάλωση ενέργειας έχει επίδραση στα επίπεδα της λεπτίνης. Μεταβολές στη συγκέντρωση του TNFα έχουν παρατηρηθεί, αλλά η αύξηση της IL-6 στην οξεία απαιτητική άσκηση είναι δεδομένη[103].

## **6. FSH, LH και Testosterone σε σχέση με οξειδωτικούς και αντιοξειδωτικούς παράγοντες**

Η νευροενδοκρινική απάντηση σε απειλητικά για τον οργανισμό ερεθίσματα χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση του άξονα του stress, ο οποίος περιλαμβάνει το αυτόνομο συμπαθητικό νευρικό σύστημα, τη αυτόματη ενεργοποίηση του μυελού των επινεφριδίων και ορμονική ανταπόκριση από τον υποθάλαμο. Ο υποθάλαμος και το συμπαθητικό ενεργοποιούν το φλοιό και τον μυελό των επινεφριδίων προς ορμονική έκκριση. Παρακοιλιακοί πυρήνες του υποθαλάμου εκκρίνουν CRH(corticotropine releasing hormone) και βαζοπρεσίνη (ADH) στο φλεβώδες δίκτυο της υπόφυσης. Αυτές με τη σειρά τους ενεργοποιούν την έκκριση των κορτικοτρόπων κυττάρων της υπόφυσης να παράγουν το παράγωγο της προοπιομελανοκορτίνης, την αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη(ACTH) και να την απελευθερώνουν στην κυκλοφορία. Η αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη ενεργοποιεί τον υποδοχέα της μελανοκορτίνης 2 στο φλοιό των επινεφριδίων και διεγείρεται η de novo σύνθεση και απελευθέρωση



γλυκοκορτικοειδών(κορτιζόλη στους ανθρώπους, κορτικοστερόνη σε τρωκτικά)[166].Η διαδικασία αυτή αποτελεί τον άξονα Υποθάλαμος Υπόφυση Επινεφρίδια(ΥΥΕ) και αποτελεί την απάντηση στο stress. Οι συγκεντρώσεις των γλυκοκορτικοειδών στην κυκλοφορία φθάνουν στο μέγιστο 30 λεπτά μετά την ενεργοποίηση του άξονα ΥΥΕ[165]. Σε κυτταρικό επίπεδο οι ορμόνες αυτές δρουν συνεργικά με τις κατεχολαμίνες για τη αύξηση του μεταβολικού ρυθμού και την μεγαλύτερη διαθεσιμότητα της γλυκόζης, τα οποία οδηγούν σε αυτόματη αύξηση της παραγωγής ελευθέρων ριζών.(εικόνα 4)

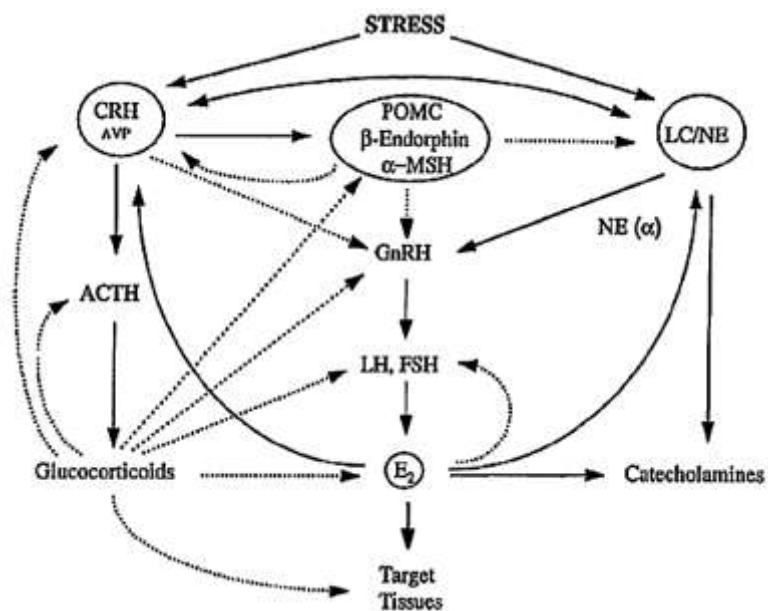


Εικόνα 4. Σχηματική απεικόνιση των νευρολογικών οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων.

Το stress προκαλεί αύξηση της κορτικοστερόνης η οποία ενεργοποιεί τους υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών (GR receptors). Στη συνέχεια μεταφέρονται στον πυρήνα ή στα μιτοχόνδρια όπου σε συνεργασία με την anti-apoptotic Bcl-2 πρωτεΐνη αυξάνει την μιτοχονδριακή οξείδωση και την παραγωγή ATP, αλλά και την αύξηση του υπεροξειδίου του οξυγόνου ( $O_2^-$ ) στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων. Στη συνέχεια αυτό μεταβολίζεται σε  $H_2O_2$  με την manganese superoxide dismutase (Mn-SOD) Στη συνέχεια μετατρέπεται σε ρίζα

(OH<sup>-</sup>) και τέλος ανάγεται σε νερό. Στο κυτταρόπλασμα η κύρια παραγωγή O<sub>2</sub><sup>-</sup> είναι μέσω της οξειδωσης του NADPH από την οξειδάση του NADPH. Στη συνέχεια μεταβολίζεται σε υπεροξείδιο του υδρογόνου (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) με την copper, zinc-superoxide dismutase (Cu, Zn-SOD), το οποίο καταβολίζεται από την καταλάση (CAT) or glutathione peroxidase (GPx) η οποία οξειδώνει τη GSH γλουταθειόνη (GSH), σε οξειδωμένη γλουταθειόνη GSSG. ). Η GSH αναγεννάται από GSSG μέσω της glutathione reductase (GSR) . Η αύξηση αυτή στις ελεύθερες ρίζες οδηγεί σε κυτταρικό οξειδωτικό stress με καταστροφή οξειδωτική του DNA, δημιουργία πρωτεϊνικών καρβονυλίων (PCs) και υπεροξείδωση των μεμβρανικών λιπιδίων.

Κατά τη διάρκεια του στρες της άσκησης , οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες TNF-α(Tumor Necrosis Factor-α),IL-6, και IL-1 ενεργοποιούν τον άξονα ΥΥΕ και μέσω της έκκρισης των γλυκοκορτικοειδών και την επακόλουθη πρόκληση οξειδωτικού στρες, καταστέλλουν την αναπαραγωγική λειτουργία σε διάφορα επίπεδα[104]. Αυτές οι επιδράσεις επισημαίνονται άμεσα και έμμεσα μέσω της ενεργοποίησης των υποθαλαμικών νευρολογικών κυκλωμάτων που εκκρίνουν CRH και POMC-derived πεπτίδια όπως επίσης και από περιφερικές αυξήσεις των γλυκοκορτικοειδών[105].(ΕΙΚΟΝΑ 5)



Εικόνα 5.

Αναστολή σε πολλαπλά επίπεδα από στοιχεία του άξονα HPA του άξονα HPG[104]

Καταστολή της γοναδικής λειτουργίας που παρατηρείται με την χρόνια ενεργοποίηση του άξονα ΥΓΕπινεφρίδια φαίνεται σε υψηλού επιπέδου δρομείς αθλητές και των δύο φύλων, σε χορεύτριες μπαλέτου και σε άτομα τα οποία πάσχουν από νευρογενή ανορεξία ή υποσιτισμό. Η χρόνια αμηνόρροια σε επαγγελματίες αθλητές σκληρά αθλούμενους πρέπει να αναφερθεί. Τα άτομα αυτά επιδεικνύουν μια σχετική υπέρ κορτιζολαμία, με τους άντρες να εμφανίζουν χαμηλή LH και τεστοστερόνη και τις γυναίκες να εμφανίζουν υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό και

αμηνόρροια. Το στρες της άσκησης δρα πάνω στον άξονα ΥΥΕ και το LC/NE συμπαθητικό σύστημα που οδηγεί στην παραγωγή γλυκοκορτικοειδων και κατεχολαμινών και μέσω αυτών όσο και μέσω CRH νευρώνων περιορίζει τη γοναδική λειτουργία .

Εντατική άσκηση μπορεί επίσης να επηρεάσει την ηλικία της εμμηναρχής εφόσον αυτή ξεκίνησε πριν την εμμηναρχή. Σε αθλήτριες μπαλέτου που ξεκινούν την προπόνηση πριν την εμμηναρχή, έχει αποδειχθεί ότι όσο περισσότερες ώρες χορεύουν ανά εβδομάδα τόσο περισσότερο καθυστερεί η εμμηναρχή και πολύ συχνά υποφέρουν από αμηνόρροια [104].

Η παχυσαρκία αποτελεί κατάσταση χαμηλού βαθμού μεταβολικής φλεγμονής (MBMF),στο λιπώδη ιστό αλλά και συστηματική. Σε παχυσαρκία λόγω της συστηματικής μεταβολικής φλεγμονής παρατηρείται υπογεννητικότητα σε άνδρες και γυναίκες[106,107]. Πιθανότερος μηχανισμός είναι η αντίσταση στη λεπτίνη [108]. Άμεση σχέση διαπιστώθηκε μεταξύ του παράγοντα TNF-α και του άξονα ΥΥΓ σε μελέτη σε ζώα όπου παρατηρήθηκε καταστολή του υποδοχέα της LH που προάγεται από την FSH και επηρεάζει την έκκριση της LH [109]. Είναι πλέον γνωστό ότι η μεταβολική φλεγμονή λόγω παχυσαρκίας επηρεάζει τον άξονα ΥΥΓ με αποτέλεσμα να προκαλείται μεταβολή των στεροειδών του φύλου και υπογεννητικότητα [110].

## 7. FSH, LH και Testosterone σε σχέση με την άσκηση

Ο άξονας υποθάλαμος υπόφυση γονάδες(ΥΥΓ) περιορίζεται σε όλα τα επίπεδα από διάφορα στοιχεία-παράγωγα του άξονα υποθάλαμος υπόφυση επινεφρίδια(ΥΥΕ).

**Μορφοποιήθηκε:** Ελληνικά (Ελλάδας), Όχι Επίσημανση

Η CRH(corticotropin releasing hormone) καταστέλλει την GnRH(gonadotropin releasing hormone). Τα γλυκοκορτικοειδή επιδεικνύουν περιοριστική δράση στο επίπεδο των νευρώνων GnRh, των υποφυσιακών γοναδοτροπινών, περιορίζοντας πρωτίστως την LH, την ορμονική έκκριση από τις γονάδες αλλά και μετατρέποντας τους στόχους στους ιστούς των στεροειδών του φύλου, ανθεκτικούς, στις ορμόνες αυτές. Η ορμόνη CRH, έχει αρνητική επίδραση στα αποτελέσματα δράσης της LH στα κύτταρα Leydig. Αυτή η περιοριστική δράση της εξυπηρετεί τον περιορισμό της παραγωγής ανδρογόνων από την LH[111]. Είναι γνωστό ότι το στρες συνοδεύεται από αύξηση στην δράση του άξονα ΥΥΕ και μείωση στην αναπαραγωγική λειτουργία έτσι ώστε να προστατευθεί ο οργανισμός, σε μια κρίσιμη κατάσταση. Η επίδραση του άξονα ΥΥΕ στη γοναδική λειτουργία εξαρτάται από το είδος, τη διάρκεια και τη συχνότητα του ερεθίσματος. Ιδιαίτερα παρατηρήθηκε ότι η απάντηση στο Υποφύσεο -ορχικό σύστημα έχει δύο φάσεις, μια αρχικά διεγερτική φάση και στη συνέχεια αν το στρες είναι παρατεταμένο και ικανού μεγέθους υπάρχει περιοριστική φάση. Σε μελέτη επίσης παρατηρήθηκε μετά 8-11 εβδομάδων άσκηση σε γυναίκες, μείωση της FSH, ενώ δεν παρατηρήθηκε κάτι αντίστοιχο σε προπονημένα άτομα[112].

Κατά τη διάρκεια του φλεγμονώδους στρες οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες προκαλούν καταστολή της αναπαραγωγικής λειτουργίας σε διάφορα επίπεδα. Άμεσα ενεργοποιώντας υποθαλαμικά νευρωνικά κυκλώματα που εκκρίνουν CRH και POMC-derived πεπτίδια αλλά και από έκκριση περιφερική των γλυκοκορτικοειδών [113]. Η καταστολή της γοναδικής λειτουργίας που προκαλείται από χρόνια ενεργοποίηση του άξονα ΥΓΕ είναι εμφανής σε εντατικά προπονούμενους αθλητές και των δυο φύλων. Τα άτομα αυτά εμφανίζουν υπερκορτιζολαιμία, ενώ τα αγόρια έχουν χαμηλά επίπεδα LH και τεστοστερόνης και τα κορίτσια υπογοναδισμό και αμηνορροία [114].

#### **8. Λεπτίνη και αδιπονεκτίνη σε σχέση με οξειδωτικούς και αντιοξειδωτικούς παράγοντες**

Η λεπτίνη είναι μια πρωτεΐνη που παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόσληψη τροφής την άμυνα και την φλεγμονώδη απάντηση. Η αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης παρατηρείται σε παχύσαρκους. Η λεπτίνη έχει όμως και επίδραση στο οξειδωτικό στρες προάγοντας το με την ενεργοποίηση της NADPH οξειδάσης. Η λεπτίνη προκαλεί την αύξηση του ανιόντος Σουπεροξειδίου του οξυγόνου ( $O_2^-$ ) που γεννάται από την NADPH οξειδάση και την έκφραση της NOX4. Τέλος παρατηρείται μια αύξηση της έκφρασης των προ οξειδωτικών παραγόντων με την αύξηση της έκφρασης των mRNA παραγόντων [ 115].

Σε μελέτη των Dr Sala S, και συν διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στη Λεπτίνη, το C-πεπτίδιο, MDA, GPx, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, VLDL, και γλυκόζη,

ενώ αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην αντιπονεκτίνη, GSH, CAT, HDL σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα.

Σε μελέτη των Soares AF η οποία μελέτησε την επίδραση του οξειδωτικού στρες στην παραγωγή της αδιπονεκτίνης σε διαφοροποιημένα λιποκύτταρα 3T3-L1 τα οποία εκτέθηκαν σε αυξημένες συγκεντρώσεις οξειδάσης της γλυκόζης[116]. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση του mRNA έκφρασης της αδιπονεκτίνης. Παράλληλα η οξειδάση της γλυκόζης αύξησε την παραγωγή γαλακτικού από τα λιποκύτταρα. Έτσι η αδιπονεκτίνη έχει αντίστροφη σχέση με το οξειδωτικό στρες.

## **9. Λεπτίνη και αδιπονεκτίνη σε σχέση με την άσκηση**

Το στρες της άσκησης η επακόλουθη ενεργοποίηση του άξονα ΥΥ Επινεφρίδια και η υπερκορτιζολαιμία, είναι μερικοί από τους κύριους παράγοντες που οδηγούν στην καταστολή του ΥΥΓ άξονα. Παρατηρήθηκε επίσης ότι η δυσλειτουργία του GnRH διεγέρτη οφειλόταν σε ανεπαρκή ανατροφοδότηση( feedback) από τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη, ή μια ανισορροπία των οπιοειδών πεπτιδίων και της δραστηριότητας των κατεχολαμινών μέσω των CRH, GABA, και IGF1. Πρόσφατες

μελέτες δείχνουν ότι η μείωση των ενεργειακών αποθεμάτων και η αυξημένη κατανάλωση ενέργειας με ανεπαρκή πρόσληψη θερμίδων είναι άλλη μία κύρια αιτία της καταστολής του άξονα ΥΥΓ. Ο συνδετικός κρίκος μεταξύ της μεταβολικής κατάστασης και τις δυσλειτουργίες του αναπαραγωγικού συστήματος αναπαρίσταται με ουσίες όπως η ινσουλίνη τα αμινοξέα, η λεπτίνη η κορτιζόλη και η IGF binding protein 1. Έτσι η υπό ινσουλιναιμία σε αμνηorroιακούς αθλητές παρέχει έναν μηχανισμό μέσω του οποίου ο λιπώδης ιστός ελέγχει την έλλειψη των ενεργειακών αποθεμάτων , μειώνει την έκφραση του γονιδίου της λεπτίνης και την απελευθέρωσή της. Παρατηρείται λοιπόν υπολεπτιναιμία η οποία είναι συμβατή με την υπόθεση ότι η σωστή αναπαραγωγική λειτουργία εξαρτάται από την επάρκεια των ενεργειακών αποθεμάτων[ 117].

Σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η έντονη άσκηση δεν μεταβάλλει τις συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης ενώ μόνο η έντονη άσκηση με σημαντική μεταβολή των ενεργειακών αποθεμάτων θα έχει επίδραση στα επίπεδα της λεπτίνης. Αλλαγές στις συγκεντρώσεις του TNF-α στο αίμα έχουν αναφερθεί ενώ είναι τεκμηριωμένες οι μεταβολές στην IL-6 σε απαιτητική άσκηση [119].

Υπάρχουν στοιχεία ότι η παρατεταμένη μέτριας έντασης άσκηση οδηγεί σε αύξηση του mRNA της IL-6 στο λιπώδη ιστό, σε λεπτούς νέους άνδρες . Παρατηρήθηκε όμως και δεν υπήρξε αύξηση στην έκκριση της ιντερλευκίνης 6 από το κοιλιακό υποδόριο λίπος κατά την μικρής διάρκειας άσκηση περίπου στο 60% του  $\text{VO}_2 \text{ max}$ , υπήρξε όμως αύξηση πάνω από 3ωρες μετά την άσκηση έτσι ώστε να γίνει 15 φορές υψηλότερη από την αρχική μέτρηση[119].



## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο σκοπός της μελέτης αυτής είναι διερευνηθούν οι πιθανές σχέσεις μεταξύ του λιπώδους ιστού του χαμηλού βαθμού φλεγμονής, και του κυτταρικού οξειδωτικού stress πριν και μετά την έναρξη της εφηβείας σε σχέση με το φυσιολογικό και αυξημένο σωματικό βάρος. Για τον λόγο αυτό ελέγχονται οι δείκτες λεπτίνη και αδινονεκτίνη του λιπώδους ιστού ανθρωπομετρικά στοιχεία (λόγος μέση προς γοφούς και μέση προς ύψος), χαμηλού βαθμού φλεγμονή (hsCRP και hsIL-6) δείκτες προ (thiobarbitouric TBARS, protein carbonyls PCs)) και αντιοξειδωσης (reduced glutathione GSH, oxidized glutathione GSSG, glutathione peroxidase GPX, καταλάση και ολική αντιοξειδωτική ικανότητα TAC). Για τον λόγο αυτό διενεργήθηκε οξεία άσκηση σαν ένας παράγοντας ενεργειακής απαίτησης και διέγερσης της δραστηριότητας και του λιπώδους ιστού.

## **A. Ενδοκρινολογικοί παράγοντες (FSH, LH και Testosterone) και άσκηση**

### **1.Υλικό και Μέθοδος**

#### **1.1 Υλικό**

Μελετήθηκαν άρρενες μαθητές από την 5<sup>η</sup> τάξη δημοτικού σχολείου (γεννηθέντες μεταξύ 2003-2004) και την 6<sup>η</sup> τάξη (γεννηθέντες το 2002-2003), μιας Ελληνικής πόλης. Χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω κριτήρια αποκλεισμού **1.** Θήλεα άτομα **2.** Εντατική άσκηση (παιδιά εγγεγραμμένα σε αθλητικούς συλλόγους πέρα από τη συμμετοχή τους στις αθλητικές δράσεις του σχολείου). Αν κάποια άτομα συμμετείχαν περιστασιακά σε εντατικότερη άσκηση θα προκαλούσε στατιστικό λάθος στη μελέτη, διότι η παρατεταμένη άσκηση διεγείρει τον άξονα ΥΥΕ ( σχετιζόμενη υπερκορτιζολαιμία), και επηρεάζει το φλεγμονώδες υπόβαθρο των ατόμων αυτών [120-122] **3.** Διαιτητικές παρεμβάσεις κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών **4.** Ιατρικό ιστορικό όπως Σακχαρώδης Διαβήτης, καρδιαγγειακή νόσος, δυσλιπιδαιμία, άλλες γνωστές χρονιές παθολογικές καταστάσεις ή υπέρταση **5.** Συστηματική φαρμακευτική αγωγή **6.** Ανικανότητα να εκτελέσει το πρωτόκολλο άσκησης. Συνολικά 117 άρρενες μαθητές επιλέχθηκαν για τη μελέτη. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος(ΔΜΣ) για όλα τα παιδιά. Συγκρίθηκαν

σύμφωνα με τη διεθνή κριτήρια της IOTF(International Obesity Task Force), με τις αντίστοιχες καμπύλες ΔΜΣ για τον ελληνικό πληθυσμό, έτσι ώστε να επιλεγούν φυσιολογικού βάρους και παχύσαρκα άτομα. [123,124]. Φυσιολογικού βάρους θεωρούνταν οι συμμετέχοντες, όταν η προβαλλόμενη τιμή για τα 18 έτη στην καμπύλη του ΔΜΣ ήταν χαμηλότερη των  $25\text{kg}/\text{m}^2$  και παχύσαρκοι όταν η προβαλλόμενη τιμή στα 18 έτη της καμπύλης του ΔΜΣ ήταν μεταξύ 30 και  $35\text{ kg}/\text{m}^2$  αντίστοιχα. Έτσι 76 υγιή αγόρια, κανονικού βάρους ( $N = 53$ ) και παχύσαρκα ( $N=23$ ) επιλέχθηκαν να συμπεριληφθούν στην μελέτη αυτή. Στη συνέχεια μελετήθηκε η τεστοστερόνη στο πλάσμα του αίματος τους. Αγόρια με συγκέντρωση μεγαλύτερη των  $0,2\text{ ng}/\text{ML}$  θεωρήθηκαν έφηβοι πρώτου σταδίου( $N=37$ ;Ηλικία $11,4\pm 0,18$  έτη) και μικρότερη των  $0,2\text{ng}/\text{ml}$  προέφηβοι( $39$  παιδιά; $10,59\pm 0,22$ ετών) [120-127].

Συγκρίνοντας και τα δύο χαρακτηριστικά, βάρος και εφηβικό στάδιο, χωρίστηκαν σε 4 ομάδες : φυσιολογικού βάρους ( $N=28$ ) και παχύσαρκα ( $N=11$ ) προεφηβικά αγόρια, φυσιολογικού βάρους ( $N=25$ ) και παχύσαρκα ( $N=12$ ) αγόρια στο πρώτο εφηβικό στάδιο. Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

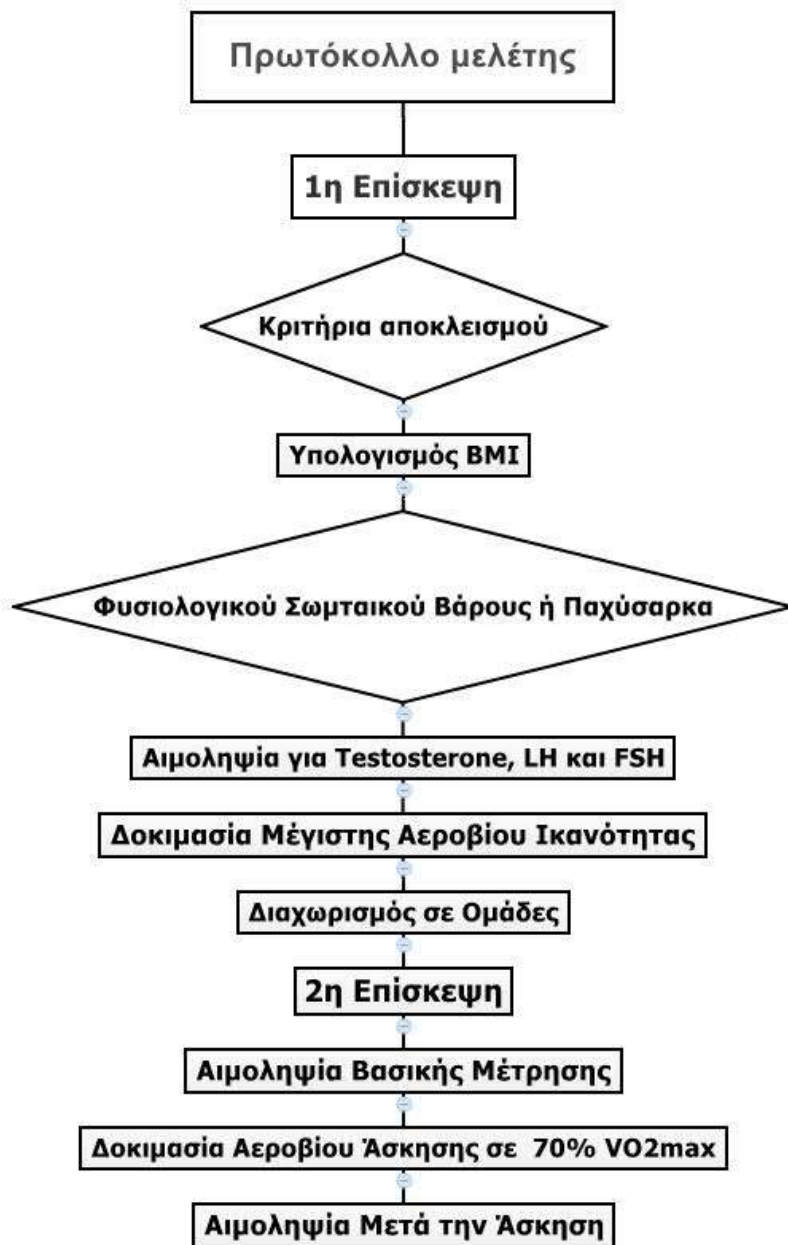
| <b>Πίνακας 1Α:</b> Ανθρωπομετρικά δεδομένα των συμμετεχόντων στη μελέτη.                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                |                            |                                                |                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Προ-εφηβικά</b><br>(n=39)                   |                            | <b>Εφηβικά αρχικού σταδίου</b><br>(n=37)       |                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Φυσιολογικού Σωματικού Βάρους</b><br>(n=28) | <b>Παχύσαρκα</b><br>(n=11) | <b>Φυσιολογικού Σωματικού Βάρους</b><br>(n=25) | <b>Παχύσαρκα</b><br>(n=12) |
| Ηλικία (έτη)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 10,46±0,27                                     | 10,77±0,36                 | 11,30±0,26#                                    | 11,66±0,22                 |
| Ύψος (m)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1,41±0,02                                      | 1,39±0,03                  | 1,49±0,02                                      | 1,44±0,04                  |
| Βάρος (kg)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 37,15±2,29                                     | 55,81±3,77 +               | 45,60±2,13                                     | 61,88±2,74 +               |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 18,47±0,53                                     | 28,28±0,98 +               | 20,55±0,42                                     | 29,89±0,46 +               |
| BMI z-score                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | -0,18±0,13                                     | 2,64±0,36 +                | 0,27±0,13                                      | 2,92±0,16 +                |
| Περίμετρος μέσης (cm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 66,17±1,44                                     | 89,31±3,35 +               | 74,91±1,75                                     | 92,60±2,51 +               |
| <b>Πίνακας 1Β:</b> Δεδομένα δοκιμασίας άσκησης μέγιστης αντοχής των συμμετεχόντων στη μελέτη.                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                |                            |                                                |                            |
| Καρδιακός ρυθμός ηρεμίας (b/min)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 75,85±1,56 +                                   | 80,89±1,93                 | 74,80±1,58                                     | 78,83±1,08                 |
| Καρδιακός ρυθμός στο VO <sub>2</sub> max (b/min)                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 193,23±2,32                                    | 188,67±3,54                | 190,90±3,09                                    | 199,33±3,35 #              |
| VO <sub>2</sub> max (l/min)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1,93±0,04                                      | 1,86±0,04                  | 1,97±0,04 +                                    | 1,74±0,05                  |
| Χρονικό σημείο εξάντλησης κατά τη δοκιμασία μέγιστης άσκησης (min)                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 9,85±0,34                                      | 9,23±0,36                  | 9,85±0,39 +                                    | 7,64±0,55 #                |
| <b>Πίνακας 1Γ:</b> Δεδομένα δοκιμασίας άσκησης σε 70% VO <sub>2</sub> max των συμμετεχόντων στη μελέτη.                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                |                            |                                                |                            |
| Μέσος καρδιακός ρυθμός κατά τη δοκιμασία υποξείας άσκησης (b/min)                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 139,77±3,82                                    | 131,33±4,35                | 141,20±2,42                                    | 141,17±4,99                |
| Χρονικό σημείο εξάντλησης κατά τη δοκιμασία σε 70% VO <sub>2</sub> max (min)                                                                                                                                                                                                                                                                            | 31,66±6,71                                     | 22,11±3,36                 | 35,36±3,94                                     | 19,99±4,82                 |
| Οι μέσες τιμές συγκρίθηκαν με τη χρήση ανάλυσης μεταβλητότητας Factors ANOVA ακολουθούμενη από LSD Fischer's post-hoc test (P<0,05).<br>+ συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά (P<0,05) μεταξύ παχύσαρκων και φυσιολογικού σωματικού βάρους αγοριών.<br># συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά (P<0,05) μεταξύ εφηβικών και προ-εφηβικών αγοριών. |                                                |                            |                                                |                            |

## 1.2 Πρωτόκολλο

Η Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας ενέκρινε τη μελέτη η οποία ήταν σύμφωνη με τη διακήρυξη του Ελσίνκι όπως αναθεωρήθηκε το 1996. Έγγραφο συγκατάθεση ελήφθη από τους γονείς η κηδεμόνες κάθε παιδιού και τα παιδιά έδωσαν προφορική συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στην μελέτη. Η μελέτη έλαβε χώρα στο εργαστήριο εργοφυσιολογίας σε δύο επισκέψεις που είχανε μεταξύ τους χρόνο δύο εβδομάδων (Διάγραμμα 1). Κατά τη διάρκεια της πρώτης επίσκεψης αρχικά όλα τα παιδιά 117 αγόρια Εξετάστηκαν από τον ίδιο έμπειρο παιδίατρο. Το βάρος του σώματος μετρήθηκε με προσέγγιση 0,1kg(Beam Balance 710, Seca Birmingham,UK). Το ύψος μετρήθηκε σε όρθια στάση χωρίς υποδήματα το πλησιέστερο 0,1cm(Stadiometer 208,Seca,Hanover,MD) ενώ ο ΔΜΣ και z scores του ΔΜΣ υπολογίστηκαν ως:  $\Delta\text{Μ}\Sigma$  μείον τη μέση τιμή του ΔΜΣ για την ηλικία του συμμετέχοντος προς τη σταθερή απόκλιση του ΔΜΣ για την ηλικία του συμμετέχοντος.  $[(\text{BMI} - \text{mean BMI for age}) / \text{SD for age}]$  Η μέγιστη περιφέρεια μέσης μετρήθηκε δύο φορές με ένα μαλακό μέτρο στο μέσο της απόστασης μεταξύ της κατώτερης πλευράς και της λαγόνιας ακρολοφίας και μετρήθηκε ο λόγος της περιφέρειας μέσης προς ισχία και της μέσης προς το ύψος του εξεταζόμενου. Η τεστοστερόνη μετρήθηκε σε όλα τα παιδιά ,παχύσαρκα και φυσιολογικού βάρους. Επιπλέον υπολογίστηκε η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου  $\text{VO}_2 \text{ max}$ . Χρησιμοποιήθηκε ένα πρωτόκολλο με άσκηση διαβαθμισμένης δυσκολίας σε ένα στατικό εργοποδήλατο(Monarch 8e4E,Varner,Sweden), μέχρι του σημείου μέγιστης αντοχής στην άσκηση[127]. Η  $\text{VO}_2\text{max}$  μετρήθηκε με ένα αυτόματο σπειρόμετρο ανοικτού κυκλώματος με συνεχή καταγραφή και ανάλυση των αναπνοών, κατά μέσο

όρο κάθε 30sec (Sensor Medics 2900c ,Sensor Medics Corporation,Linda,CA,USA). Κατά τη διάρκεια της εξέτασης αλλά και στην αποκατάσταση γινόταν συνεχώς καταγραφή της αρτηριακής πίεσης του καρδιακού ρυθμού, ενώ γινόταν συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή, καθώς και η υποκειμενική αντίληψη κόπωσης. Η  $VO_2\max$  επιτυγχάνεται όταν ο συμμετέχων φθάνει στην εξάντληση (ρυθμός  $<60$  κύκλους/λεπτό ), ο ρυθμός ανταλλαγής των αναπνοών  $\geq 1.10$  E/I ή η  $VO_2$  φτάσει το μέγιστο σημείο  $<2\text{ml/kg/min}$  παρά την αύξηση του έργου και ο καρδιακός ρυθμός ξεπεράσει τους 200 σφυγμούς/ λεπτό.Πινακας1B

Μια δεύτερη επίσκεψη προγραμματίστηκε και για τα φυσιολογικού βάρους αλλά και τα παχύσαρκα αγόρια. Σε όλους έλαβε χώρα μια δεύτερη αιμοληψία βασικής μέτρησης ακολουθούμενη από μια δεύτερη μετά από αερόβια άσκηση στο στατικό εργοποδήλατο (Monark 834E, Sweden) μέχρι κόπωσης στο 70% της υπολογισμένες σε προηγούμενη επίσκεψη  $VO_2\max$ . (ρυθμός  $< 60$  κύκλους / λεπτό) Αμέσως μετά πραγματοποιήθηκε μια δεύτερη αιμοληψία . Όλοι οι συμμετέχοντες ολοκλήρωσαν τη δοκιμασία με επιτυχία. Πινακας 1Γ



Διάγραμμα 1

### 1.3 Αναλύσεις

Το αίμα συλλέχθηκε μέσα σε σωληνάρια με EDTA ή σωληνάρια με ενεργοποιητές της πήξης (SST-Gel/clot activator)τα οποία στη συνέχεια φυγοκεντρήθηκαν για το διαχωρισμό όρου και πλάσματος. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια τα οποία συνελέγησαν μετά τον διαχωρισμό του πλάσματος λύθηκαν και το λήμμα χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων των GSH ,GSSG και της καταλάσης[128,129].

Ο ορός χρησιμοποιήθηκε για ορμονολογική ανάλυση όπως και μετρήσεις των συγκεντρώσεων των TBARS, Pcs και της TAC[130]. Το ολικό αίμα χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της δραστικότητας της GPX.[129]. Τα δείγματα αποθηκεύτηκαν σε πολλαπλά δοχεία(aliquots) ,ο ορός και τα λυμένα ερυθρά στους -80°C και το ολικό αίμα στους -20 °C. Τα δείγματα αποψύχθηκαν μια φορά πριν τη μέτρηση ενώ προστατεύτηκαν από το φως και την αυτοοξείδωση. Όλες οι μετρήσεις έγιναν εις διπλούν και καταγράφηκε η μέση τιμή.

#### Δείκτες οξειδωτικού στρες

Οι δείκτες της προ- (TBARS και PCs) και αντί-οξείδωσης (GSH,GSSG,GPX,Καταλάση,TAC), μετρήθηκαν όπως προαναφέρθηκε[128,129,130].

#### Λιποκυτοκίνες και δείκτες φλεγμονής

Η λεπτίνη μετρήθηκε με τη χρήση Milliplex Map Human Metabolic Panel(Millipore,USA), το οποίο βασίζεται στην τεχνολογία Luminex xMAP. Η αδιπονεκτίνη μετρήθηκε με τη χρήση μιας ενζυμοεξαρτώμενης ανοσοαπορροφητικής



μεθόδου (ELISA), (Origenium laboratories,Finland). Η hsIL-6 μετρήθηκε με τη χρήση Στεφανίας φάσης ELISA(R&D Systems,USA). Οι συγκεντρώσεις της High-sensitivity C-Reactive protein(hs-CRP) μετρήθηκαν ανοσονεφελομετρική τεχνική με χρήση BN Prospective νεφελόμετρου(Siemens Healthcare Diagnostics, Liederbach,Germany).

Η FSH ,LH και Τεστοστερόνη μετρήθηκαν με ανοσοενζυμική μέθοδο χημειοφωταύγειας, στερεής φάσης (Immulite 2000, Siemens, Germany).

Οι intra και inter-assay συντελεστές μεταβλητότητας (CV) και η ευαισθησία των μεθόδων (assay sensitivity) ήταν για την FSH 2.9%, 4.1% and 0.1mIU/ml, για την LH 3.04%, 6.6% and 0.05mIU/ml,και για την Τεστοστερόνη 11.7%, 13.0% and 0.15ng/ml,αντίστοιχα.

#### **1.4 Στατιστική ανάλυση**

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές  $\pm$  τυπικό σφάλμα της μέσης τιμής (means  $\pm$  SE) για τις τέσσερις ομάδες συμμετεχόντων: : προεφηβικά και έφηβοι αρχικού σταδίου , φυσιολογικού βάρους και παχύσαρκα αγόρια.

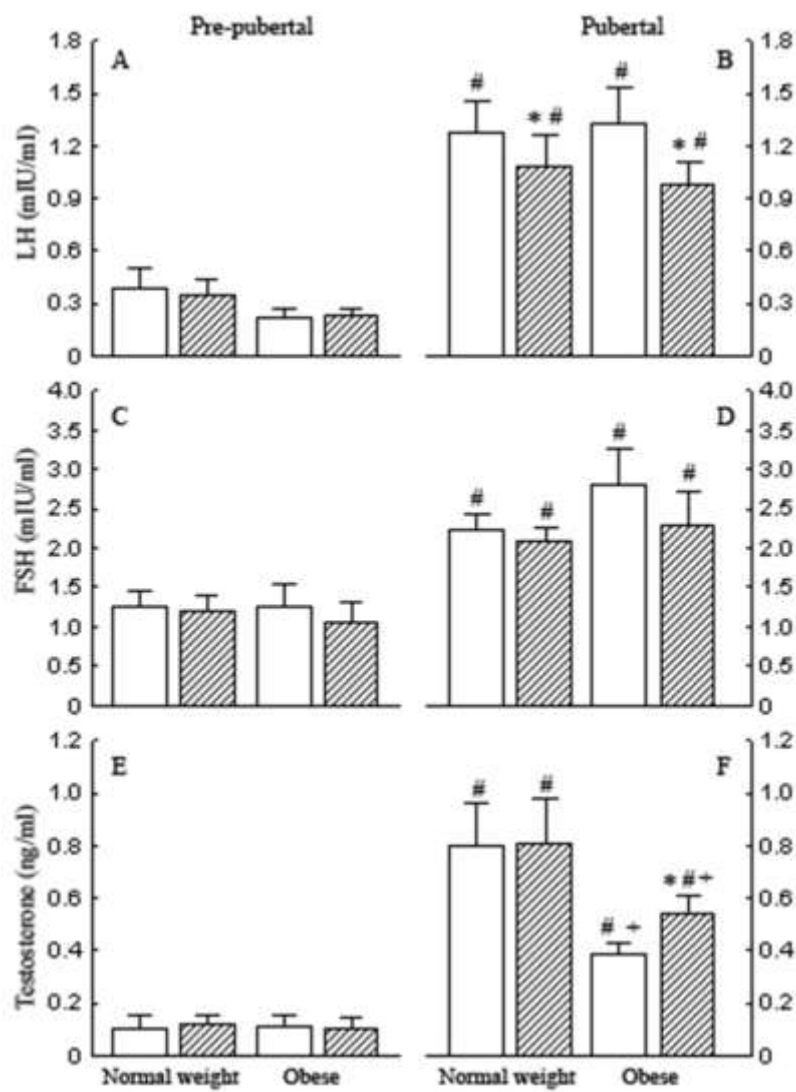
Οι μετρηθείσες μέσες τιμές σε δυο χρονικά σημεία πριν και μετά την άσκηση συγκρίθηκαν με τη χρήση ανάλυσης μεταβλητότητας για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA(Repeated measures ANOVA). Οι μέσες τιμές των μεταβλητών για ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο συγκρίθηκαν με τη χρήση ανάλυσης μεταβλητότητας για ομάδες(factors ANOVA). Για την ανάδειξη των στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων

χρησιμοποιήθηκε το Unequal N HSD post-hoc test. Οι προηγούμενες μετρήσεις βασικές, πριν την άσκηση και μετά την άσκηση των προ-(PCs και TBARS) και αντί-(GSH,GSSG,GSH/GSSG λόγος ,GPX,Καταλάση, TAC) παράγοντες οξειδωσης η VO2max τιμές και οι βασικές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης των υπό εξέταση παιδιών στη μελέτη αυτή, διερευνήθηκαν στατιστικά (συσχέτιση και ανάλυση πρόβλεψης) σύμφωνα με την εξουσιοδότηση που χορηγήθηκε από την Παιδιατρική Έρευνα (Pediatric research) [134]. Οι πιθανές γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών μέσα στις ομάδες του δείγματος (within groups correlations), πριν την άσκηση (baseline) και μεταξύ των απολύτων τιμών των διαφορών των τιμών των μεταβλητών πριν και μετά την άσκηση (Δ), διερευνήθηκαν με τη χρήση του συντελεστή R κατά Pearson (Pearson's R coefficient). Για την διερεύνηση αν οι συγκεντρώσεις των δεικτών προ (Pcs και TBARS) και αντί-οξειδωσης(GSH, GSSG, GSH/GSSG λόγος, GPX, catalase, TAC) μετά την άσκηση, (κάθε μια ως εξαρτημένη μεταβλητή), μπορούν να προβλεφθούν από τις τιμές BMI z-score, λόγος μέσης προς γοφούς, λόγος μέσης προς ύψος, VO2max τιμή, και βασικές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης, αδιπονεκτίνης, λεπτίνης, hsCRP και hsIL-6 (ως ανεξάρτητες μεταβλητές), χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο σταδιακής ανάλυσης παλινδρόμησης με τη μέθοδο της προοδευτικής επιλογής.(forward stepwise regression model). Όλοι οι στατιστικοί υπολογισμοί έγιναν με τη χρήση του λογισμικού STATISTICA 6 (STATSOFT, Tulsa,USA).

## 2. Αποτελέσματα

Οι συγκεντρώσεις πριν και μετά την άσκηση των ορμονών FSH ,LH και των δεικτών προ και αντί οξειδωσης απεικονίζονται στα γραφήματα.1-4

Γράφημα 1



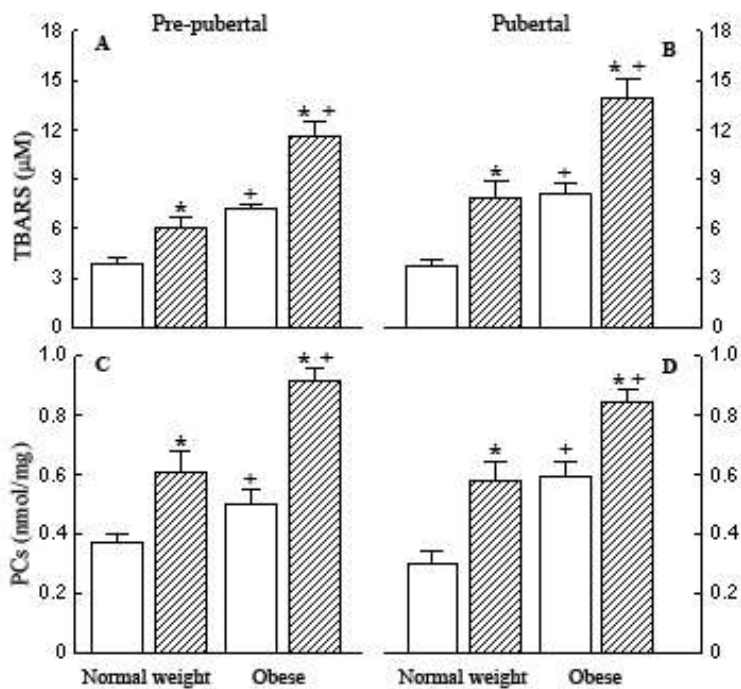
**Γράφημα 1:** Οι συγκεντρώσεις (mean  $\pm$  SE) πριν (λευκές μπάρες) και μετά (διαγραμμισμένες μπάρες) την άσκηση (70% VO<sub>2</sub>max) των LH, FSH και testosterone, σε δείγμα προεφηβικών (pre-pubertal/πάνελ A, C και E) και εφηβικών αρχικού σταδίου (pubertal/πάνελ B, D και F), φυσιολογικού σωματικού βάρους (normal weight) και παχυσάρκων (obese) αγοριών.

\* συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά (P<0,05) μεταξύ των συγκεντρώσεων πριν και μετά την άσκηση.

+ συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά (P<0,05) μεταξύ των συγκεντρώσεων των παχύσαρκων και των φυσιολογικού σωματικού βάρους αγοριών.

# συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά (P<0,05) μεταξύ των συγκεντρώσεων των εφηβικών και προ-εφηβικών αγοριών.

| <b>Πίνακας 2:</b> Συγκεντρώσεις (mean ± SE) των ορμονών πριν και μετά την άσκηση.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |                                                |                            |                                                |                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |      | <b>Προ-εφηβικά</b><br>(n=39)                   |                            | <b>Εφηβικά αρχικού σταδίου</b><br>(n=37)       |                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |      | <b>Φυσιολογικού Σωματικού Βάρους</b><br>(n=28) | <b>Παχύσαρκα</b><br>(n=11) | <b>Φυσιολογικού Σωματικού Βάρους</b><br>(n=25) | <b>Παχύσαρκα</b><br>(n=12) |
| <b>LH</b><br>(mIU/ml)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Πριν | 0,38±0,03                                      | 0,21±0,05                  | 1,22±0,27 #                                    | 1,27±0,33 #                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Μετά | 0,32±0,02                                      | 0,23±0,02                  | 1,04±0,23 #, *                                 | 0,94±0,23 #, *             |
| <b>FSH</b><br>(mIU/ml)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Πριν | 1,25±0,20                                      | 1,25±0,29                  | 2,14±0,19 #                                    | 2,68±0,76 #                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Μετά | 1,21±0,13                                      | 1,06±0,25                  | 2,11±0,17 #                                    | 2,19±0,42 #                |
| <b>Testosterone</b><br>(ng/ml)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Πριν | 0,11±0,06                                      | 0,13±0,03                  | 0,77±0,31 #                                    | 0,37±0,04 #                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Μετά | 0,16±0,02                                      | 0,16±0,02                  | 0,82±0,29 #                                    | 0,52±0,07 #, *, +          |
| <p>Οι μέσες τιμές συγκρίθηκαν με τη χρήση ανάλυσης μεταβλητότητας Repeated Measures ANOVA, ακολουθούμενη από LSD Fischer's post-hoc test (P&lt;0,05).</p> <p>* συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά (P&lt;0,05) μεταξύ των συγκεντρώσεων πριν και μετά την άσκηση.</p> <p>+ συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά (P&lt;0,05) μεταξύ των συγκεντρώσεων των παχύσαρκων και των φυσιολογικού σωματικού βάρους αγοριών.</p> <p># συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά (P&lt;0,05) μεταξύ των συγκεντρώσεων των εφηβικών και προ-εφηβικών αγοριών.</p> |      |                                                |                            |                                                |                            |



**Γράφημα 2:** Οι συγκεντρώσεις (mean  $\pm$  SE) πριν (λευκές μπάρες) και μετά (διαγραμμισμένες μπάρες) την άσκηση (70%  $\text{VO}_2\text{max}$ ) των TBARS και PCs, σε δείγμα προεφηβικών (pre-pubertal/πάνελ A και C) και εφηβικών αρχικού σταδίου (pubertal/πάνελ B και D), φυσιολογικού σωματικού βάρους (normal weight) και παχύσαρκων (obese) αγοριών.

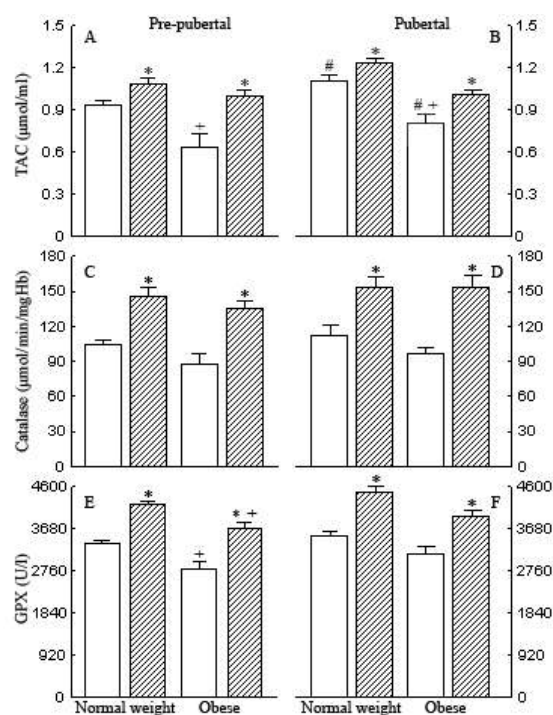
\* συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά ( $P < 0,05$ ) μεταξύ των συγκεντρώσεων πριν και μετά την άσκηση.

+ συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά ( $P < 0,05$ ) μεταξύ των συγκεντρώσεων των παχύσαρκων και των φυσιολογικού σωματικού βάρους αγοριών.

| Πίνακας 3: Συγκεντρώσεις (mean ± SE) παραγόντων οξείδωσης και αντι-οξείδωσης πριν και μετά την άσκηση. |      |                                               |                     |                                               |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------|---------------------|
|                                                                                                        |      | Προ-εφηβικά<br>(n=39)                         |                     | Εφηβικά αρχικού σταδίου<br>(n=37)             |                     |
|                                                                                                        |      | Φυσιολογικού<br>Σωματικού<br>Βάρους<br>(n=28) | Παχύσαρκα<br>(n=11) | Φυσιολογικού<br>Σωματικού<br>Βάρους<br>(n=25) | Παχύσαρκα<br>(n=12) |
| Παράγοντες οξείδωσης                                                                                   |      |                                               |                     |                                               |                     |
| TBARS<br>(μM)                                                                                          | Πριν | 3,73±0,41                                     | 7,18±0,26 +         | 3,57±0,37                                     | 7,81±0,58           |
|                                                                                                        | Μετά | 6,06±0,62 *                                   | 11,63±0,86 *, +     | 7,53±0,95 *                                   | 13,38±1,08 *, +     |
| PCs<br>(nmol/mg)                                                                                       | Πριν | 0,36±0,03                                     | 0,50±0,05 +         | 0,29±0,04                                     | 0,57±0,04           |
|                                                                                                        | Μετά | 0,61±0,08 *                                   | 0,91±0,04 *, +      | 0,56±0,06 *                                   | 0,81±0,04 *, +      |
| Παράγοντες αντιοξείδωσης                                                                               |      |                                               |                     |                                               |                     |
| GSH<br>(μmol/g Hb)                                                                                     | Πριν | 0,33±0,01                                     | 0,28±0,01 +         | 0,35±0,02                                     | 0,26±0,03 +         |
|                                                                                                        | Μετά | 0,23±0,01 *                                   | 0,22±0,01 *         | 0,24±0,02 *                                   | 0,21±0,02 *         |
| GSSG<br>(μmol/g Hb)                                                                                    | Πριν | 0,024±0,001                                   | 0,024±0,001         | 0,022±0,002                                   | 0,025±0,003         |
|                                                                                                        | Μετά | 0,069±0,003 *                                 | 0,073±0,002 *       | 0,067±0,006 *                                 | 0,069±0,003 *       |
| GSH/GSSG                                                                                               | Πριν | 13,75±0,34                                    | 11,66±0,74 +        | 15,91±0,83                                    | 10,04±0,98 +        |
|                                                                                                        | Μετά | 3,33±0,14 *                                   | 3,01±0,22 *         | 3,58±0,16 *                                   | 3,04±0,33 *         |
| TAC                                                                                                    | Πριν | 0,94±0,03                                     | 0,63±0,10 +         | 1,06±0,04 #                                   | 0,77±0,11 #,+       |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |      |                       |                           |                        |                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|
| ( $\mu\text{mol/ml}$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |      |                       |                           |                        |                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Μετά | 1,07 $\pm$ 0,04 *     | 1,00 $\pm$ 0,04 *         | 1,19 $\pm$ 0,02 *      | 0,96 $\pm$ 0,03 *      |
| <b>Catalase</b><br>( $\mu\text{mol/min}$<br>/mgHb)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Πριν | 101,65 $\pm$ 3,67     | 87,58 $\pm$ 8,39          | 107,06 $\pm$ 8,98      | 95,90 $\pm$ 4,86       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Μετά | 145,38 $\pm$ 7,48 *   | 134,88 $\pm$ 6,23 *       | 152,07 $\pm$ 9,06 *    | 150,65 $\pm$ 9,97 *    |
| <b>GPX</b><br>(U/l)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Πριν | 3350,85 $\pm$ 68,69   | 2754,11 $\pm$ 143,94 +    | 3464,10 $\pm$ 97,64    | 3013,11 $\pm$ 137,82   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Μετά | 4202,00 $\pm$ 60,02 * | 3671,44 $\pm$ 161,67 *, + | 4579,80 $\pm$ 128,08 * | 3774,06 $\pm$ 151,30 * |
| <p>Οι μέσες τιμές συγκρίθηκαν με τη χρήση ανάλυσης μεταβλητότητας Repeated Measures ANOVA, ακολουθούμενη από LSD Fischer's post-hoc test (<math>P&lt;0,05</math>).</p> <p>* συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά (<math>P&lt;0,05</math>) μεταξύ των συγκεντρώσεων πριν και μετά την άσκηση.</p> <p>+ συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά (<math>P&lt;0,05</math>) μεταξύ των συγκεντρώσεων των παχύσαρκων και των φυσιολογικού σωματικού βάρους αγοριών.</p> <p># συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά (<math>P&lt;0,05</math>) μεταξύ των συγκεντρώσεων των εφηβικών και προ-εφηβικών αγοριών.</p> |      |                       |                           |                        |                        |

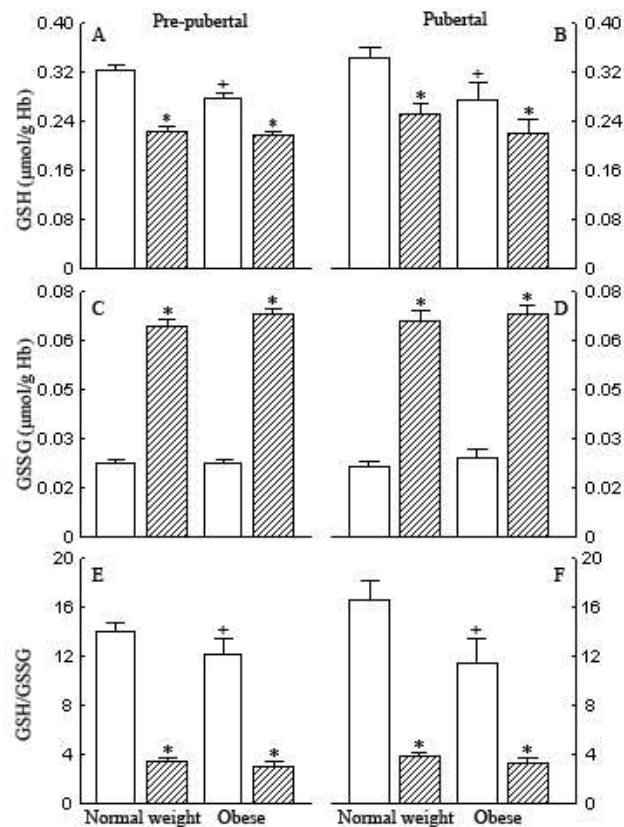


**Γράφημα 3:** Οι συγκεντρώσεις (mean ± SE) πριν (λευκές μπάρες) και μετά (διαγραμμισμένες μπάρες) την άσκηση (70%  $VO_{2max}$ ) των TAC, catalase και GPX, σε δείγμα προεφηβικών (pre-pubertal/πάνελ A, C και E) και εφηβικών αρχικού σταδίου (pubertal/πάνελ B, D και F), φυσιολογικού σωματικού βάρους (normal weight) και παχύσαρκων (obese) αγοριών.

\* συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά ( $P < 0,05$ ) μεταξύ των συγκεντρώσεων πριν και μετά την άσκηση.

+ συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά ( $P < 0,05$ ) μεταξύ των συγκεντρώσεων των παχύσαρκων και των φυσιολογικού σωματικού βάρους αγοριών

# συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά ( $P < 0,05$ ) μεταξύ των συγκεντρώσεων των εφηβικών και προ-εφηβικών αγοριών.



**Γράφημα 4:** Οι συγκεντρώσεις (mean ± SE) πριν (λευκές μπάρες) και μετά (διαγραμμισμένες μπάρες) την άσκηση (70% VO<sub>2</sub>max) των GSH, GSSG και GSH/GSSG, σε δείγμα προεφηβικών (pre-pubertal/πάνελ A, C και E) και εφηβικών αρχικού σταδίου (pubertal/πάνελ B, D και F), φυσιολογικού σωματικού βάρους (normal weight) και παχύσαρκων (obese) αγοριών.

\* συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά (P<0,05) μεταξύ των συγκεντρώσεων πριν και μετά την άσκηση.

+ συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά (P<0,05) μεταξύ των συγκεντρώσεων των παχύσαρκων και των φυσιολογικού σωματικού βάρους αγοριών.

## **B. Λιποκυττοκινικοί παράγοντες (λεπτίνη, αδιπονεκτίνη) και άσκηση**

### **1. Υλικό και Μέθοδος**

#### **1.1 Υλικό**

Μελετήθηκαν άρρενες μαθητές από την 5<sup>η</sup> τάξη δημοτικού σχολείου (γεννηθέντες μεταξύ 2003-2004) και την 6<sup>η</sup> τάξη (γεννηθέντες το 2002-2003), μιας Ελληνικής πόλης. Χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω κριτήρια αποκλεισμού **1.** Θήλεα άτομα **2.** Εντατική άσκηση (παιδιά εγγεγραμμένα σε αθλητικούς συλλόγους πέρα από τη συμμετοχή τους στις αθλητικές δράσεις του σχολείου). Αν κάποια άτομα συμμετείχαν περιστασιακά σε εντατικότερη άσκηση θα προκαλούσε στατιστικό λάθος στη μελέτη, διότι η παρατεταμένη άσκηση διεγείρει τον άξονα ΥΥΕ (σχετιζόμενη υπερκορτιζολαιμία), και επηρεάζει το φλεγμονώδες υπόβαθρο των ατόμων αυτών [120-122] **3.** Διαιτητικές παρεμβάσεις κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών **4.** Ιατρικό ιστορικό όπως Σακχαρώδης Διαβήτης, καρδιαγγειακή νόσος, δυσλιπιδαιμία, άλλες γνωστές χρονιές παθολογικές καταστάσεις ή υπέρταση **5.** Συστηματική φαρμακευτική αγωγή **6.** Ανικανότητα να εκτελέσει το πρωτόκολλο άσκησης. Συνολικά 117 άρρενες μαθητές επιλέχθηκαν για τη μελέτη. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος(ΔΜΣ) για όλα τα παιδιά. Συγκρίθηκαν σύμφωνα με τη διεθνή κριτήρια της IOTF(International Obesity Task Force), με τις αντίστοιχες καμπύλες ΔΜΣ για τον ελληνικό πληθυσμό, έτσι ώστε να επιλεγούν φυσιολογικού βάρους και παχύσαρκα άτομα. [123,124]. Φυσιολογικού βάρους

θεωρούνταν οι συμμετέχοντες, όταν η προβαλλόμενη τιμή για τα 18 έτη στην καμπύλη του ΔΜΣ ήταν χαμηλότερη των  $25\text{kg}/\text{m}^2$  Και παχύσαρκοι όταν η προβαλλόμενη τιμή στα 18 έτη της καμπύλης του ΔΜΣ ήταν μεταξύ 30 και  $35\text{ kg}/\text{m}^2$  αντίστοιχα. Έτσι 76 υγιή αγόρια, κανονικού βάρους ( $N = 53$ ) και παχύσαρκα ( $N=23$ ) επιλέχτηκαν να συμπεριληφθούν στην μελέτη αυτή. Στη συνέχεια μελετήθηκε η τεστοστερόνη στο πλάσμα του αίματος τους. Αγόρια με συγκέντρωση μεγαλύτερη των  $0,2\text{ ng}/\text{ML}$  θεωρήθηκαν έφηβοι πρώτου σταδίου ( $N=37$ ; Ηλικία  $11,4 \pm 0,18$  έτη) και μικρότερη των  $0,2\text{ng}/\text{ml}$  προέφηβοι ( $39$  παιδιά;  $10,59 \pm 0,22$  ετών) [120-127].

Συγκρίνοντας και τα δύο χαρακτηριστικά, βάρος και εφηβικό στάδιο, χωρίστηκαν σε 4 ομάδες : φυσιολογικού βάρους ( $N=28$ ) και παχύσαρκα ( $N=11$ ) προεφηβικά αγόρια, φυσιολογικού βάρους ( $N=25$ ) και παχύσαρκα ( $N=12$ ) αγόρια στο πρώτο εφηβικό στάδιο. Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

## 1.2.Πρωτόκολλο

Η Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας ενέκρινε τη μελέτη η οποία ήταν σύμφωνη με τη διακήρυξη του Ελσίνκι όπως αναθεωρήθηκε το 1996. Έγγραφο συγκατάθεση ελήφθη από τους γονείς η κηδεμόνες κάθε παιδιού και τα παιδιά έδωσαν προφορική

συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στην μελέτη. Η μελέτη έλαβε χώρα Στο εργαστήριο εργοφυσιολογίας σε δύο επισκέψεις που είχανε μεταξύ τους χρόνο δύο εβδομάδων (Διάγραμμα 1). Κατά τη διάρκεια της πρώτης επίσκεψης αρχικά όλα τα παιδιά 117 αγόρια εξετάστηκαν από τον ίδιο έμπειρο παιδίατρο. Το βάρος του σώματος μετρήθηκε με προσέγγιση 0,1kg(Beam Balance 710, Seca Birmingham,UK). Το ύψος μετρήθηκε σε όρθια στάση χωρίς υποδήματα στο πλησιέστερο 0,1cm (Stadiometer 208,Seca,Hanover,MD) ενώ ο ΔΜΣ και z scores του ΔΜΣ υπολογίστηκαν ως:  $\Delta\text{Μ}\Sigma \text{ μείον τη μέση τιμή του } \Delta\text{Μ}\Sigma \text{ για την ηλικία του συμμετέχοντος προς τη σταθερή απόκλιση του } \Delta\text{Μ}\Sigma \text{ για την ηλικία του συμμετέχοντος.} [(BMI - \text{mean BMI for age}) / SD \text{ for age}]$ . Η μέγιστη περιφέρεια μέσης μετρήθηκε δύο φορές με ένα μαλακό μέτρο στο μέσο της απόστασης μεταξύ της κατώτερης πλευράς και της λαγόνιας ακρολοφίας και μετρήθηκε ο λόγος της μέσης προς τους γοφούς και της μέσης προς το ύψος του εξεταζόμενου. Η τεστοστερόνη μετρήθηκε σε όλα τα παιδιά ,παχύσαρκα και φυσιολογικού βάρους. Επιπλέον υπολογίστηκε η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου  $\text{VO}_2 \text{ max}$ . Χρησιμοποιήθηκε ένα πρωτόκολλο με άσκηση διαβαθμισμένης δυσκολίας σε ένα στατικό εργοποδήλατο(Monarch 8e4E,Varner,Sweden), μέχρι του σημείου μέγιστης αντοχής στην άσκηση[127]. Η  $\text{VO}_2 \text{ max}$  μετρήθηκε με ένα αυτόματο σπειρόμετρο ανοικτού κυκλώματος με συνεχή καταγραφή και ανάλυση των αναπνοών, κατά μέσο όρο κάθε 30sec (Sensor Medics 2900c ,Sensor Medics Corporation,Linda,CA,USA). Κατά τη διάρκεια της εξέτασης αλλά και στην αποκατάσταση γινόταν συνεχώς καταγραφή της αρτηριακής πίεσης του καρδιακού ρυθμού, ενώ γινόταν συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή, καθώς και η υποκειμενική αντίληψη κόπωσης. Η

VO<sub>2</sub>max επιτυγχάνεται όταν ο συμμετέχων φθάνει στην εξάντληση (ρυθμός <60 κύκλους/λεπτό), ο ρυθμός ανταλλαγής των αναπνοών  $\geq 1.10$  E/l ή η VO<sub>2</sub> φτάσει το μέγιστο σημείο <2ml/kg/min παρά την αύξηση του έργου και ο καρδιακός ρυθμός ξεπεράσει τους 200 σφυγμούς/ λεπτό. Πίνακας 1B

Μια δεύτερη επίσκεψη προγραμματίστηκε και για τα φυσιολογικού βάρους αλλά και τα παχύσαρκα αγόρια. Σε όλους έλαβε χώρα μια δεύτερη αιμοληψία βασικής μέτρησης ακολουθούμενη από μια δεύτερη μετά από αερόβια άσκηση στο στατικό εργοποδήλατο (Monark 834E, Sweden) μέχρι κόπωσης στο 70% της υπολογισμένης σε προηγούμενη επίσκεψη VO<sub>2</sub>max. (ρυθμός < 60 κύκλους / λεπτό) Αμέσως μετά πραγματοποιήθηκε μια δεύτερη αιμοληψία. Όλοι οι συμμετέχοντες ολοκλήρωσαν τη δοκιμασία με επιτυχία. Πίνακας 1Γ

### **1.3.Αναλύσεις**

Το αίμα συλλέχθηκε μέσα σε σωληνάκια με EDTA ή σωληνάκια με ενεργοποιητές της πήξης (SST-Gel/clot activator)τα οποία στη συνέχεια φυγοκεντρήθηκαν για το διαχωρισμό όρου και πλάσματος. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια τα οποία συνελέγησαν μετά τον διαχωρισμό του πλάσματος λύθηκαν και το λήμμα χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων των GSH, GSSG και της καταλάσης [128,129].

Ο ορός χρησιμοποιήθηκε για ορμονολογική ανάλυση όπως και μετρήσεις των

συγκεντρώσεων των TBARS, PCs και της TAC[130]. Το ολικό αίμα χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της δραστικότητας της GPX.[129]. Τα δείγματα αποθηκεύτηκαν σε πολλαπλά δοχεία(aliquots) ,ο ορός και τα λυμένα ερυθρά στους -80°C και το ολικό αίμα στους -20 °C. Τα δείγματα αποψύχθηκαν μια φορά πριν τη μέτρηση ενώ προστατεύτηκαν από το φως και την αυτοοξείδωση. Όλες οι μετρήσεις έγιναν εις διπλούν και καταγράφηκε η μέση τιμή.

#### Δείκτες οξειδωτικού στρες

Οι δείκτες της προ- (TBARS και PCs) και αντί-οξείδωσης (GSH,GSSG,GPX,Καταλάση,TAC), μετρήθηκαν όπως προαναφέρθηκε[128,129,130].

#### Λιποκυτοκίνες και δείκτες φλεγμονής

Η λεπτίνη μετρήθηκε με τη χρήση Milliplex Map Human Metabolic Panel(Millipore,USA), το οποίο βασίζεται στην τεχνολογία Luminex xMAP. Η αδιπονεκτίνη μετρήθηκε με τη χρήση μιας ενζυμοεξαρτώμενης ανοσοαπορροφητικής μεθόδου (ELISA), (Orgenium laboratories,Finland). Η hsIL-6 μετρήθηκε με τη χρήση Στεφανίας φάσης ELISA(R&D Systems,USA). Οι συγκεντρώσεις της High-sensitivity C-Reactive protein(hs-CRP) μετρήθηκαν ανοσονεφελομετρική τεχνική με χρήση BN Prospective νεφελόμετρου(Siemens Healthcare Diagnostics, Liederbach,Germany).

Η FSH ,LH και Τεστοστερόνη μετρήθηκαν με ανοσοενζυμική μέθοδο χημειοφωταύγειας, στερεής φάσης (Immulite 2000, Siemens, Germany).

Οι intra και inter-assay συντελεστές μεταβλητότητας (CV) και η ευαισθησία των μεθόδων (assay sensitivity) ήταν για την FSH 2.9%, 4.1% and 0.1mIU/ml, για την LH



3.04%, 6.6% and 0.05mIU/ml, και για την Τεστοστερόνη 11.7%, 13.0% and 0.15ng/ml, αντίστοιχα.

#### **1.4. Στατιστική ανάλυση**

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές  $\pm$  τυπικό σφάλμα της μέσης τιμής (means  $\pm$  SE) για τις τέσσερις ομάδες συμμετεχόντων: : προεφηβικά και έφηβοι αρχικού σταδίου , φυσιολογικού βάρους και παχύσαρκα αγόρια.

Οι μετρηθείσες μέσες τιμές σε δυο χρονικά σημεία πριν και μετά την άσκηση συγκρίθηκαν με τη χρήση ανάλυσης μεταβλητότητας για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA (Repeated measures ANOVA). Οι μέσες τιμές των μεταβλητών για ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο συγκρίθηκαν με τη χρήση ανάλυσης μεταβλητότητας για ομάδες (factors ANOVA). Για την ανάδειξη των στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το Unequal N HSD post-hoc test. Οι προηγούμενες μετρήσεις βασικές, πριν την άσκηση και μετά την άσκηση των προ-(PCs και TBARS) και αντί-(GSH, GSSG, GSH/GSSG λόγος, GPX, καταλάση, TAC) παράγοντες οξείδωσης η VO<sub>2</sub>max τιμές και οι βασικές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης των υπό εξέταση παιδιών στη μελέτη αυτή, διερευνήθηκαν στατιστικά (συσχέτιση και ανάλυση πρόβλεψης) σύμφωνα με την εξουσιοδότηση που χορηγήθηκε από την Παιδιατρική Έρευνα

(Pediatric research) [134]. Οι πιθανές γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών μέσα στις ομάδες του δείγματος (within groups correlations), πριν την άσκηση (baseline) και μεταξύ των απολύτων τιμών των διαφορών των τιμών των μεταβλητών πριν και μετά την άσκηση ( $\Delta$ ), διερευνήθηκαν με τη χρήση του συντελεστή R κατά Pearson (Pearson's R coefficient). Για την διερεύνηση αν οι συγκεντρώσεις των δεικτών pro (Pcs και TBARS) και αντί-οξειδωσης (GSH, GSSG, GSH/GSSG λόγος, GPX, catalase, TAC) μετά την άσκηση, (κάθε μια ως εξαρτημένη μεταβλητή), μπορούν να προβλεφθούν από τις τιμές BMI z-score, λόγος μέσης προς γοφούς, λόγος μέσης προς ύψος, VO2max τιμή, και βασικές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης, αδιπονεκτίνης, λεπτίνης, hsCRP και hsIL-6 (ως ανεξάρτητες μεταβλητές), χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο σταδιακής ανάλυσης παλινδρόμησης με τη μέθοδο της προοδευτικής επιλογής (forward stepwise regression model). Όλοι οι στατιστικοί υπολογισμοί έγιναν με τη χρήση του λογισμικού STATISTICA 6 (STATSOFT, Tulsa, USA).

## **2. Αποτελέσματα**

### **2.1 Οι βασικές πριν και μετά την άσκηση συγκεντρώσεις των λιποκυτοκινών και των φλεγμονωδών δεικτών.**

Οι τιμές των λιποκυτοκινών , αδιπονεκτίνης και λεπτίνης και των φλεγμονωδών παραγόντων (hsCRP και IL-6 ) πριν και μετά την άσκηση και στις τέσσερις ομάδες των ατόμων μελετήθηκαν και είναι στα γραφήματα 5 και 6 αντίστοιχα.

### **2.2. Σχέσεις μεταξύ των βασικών συγκεντρώσεων των λιποκυτοκινών , των δεικτών φλεγμονής , και δεικτών προ και αντί- οξειδωσης**

Δε βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των βασικών συγκεντρώσεων των λιποκυτοκινών, των δεικτών φλεγμονής, των ανθρωπομετρικών δεδομένων, των τιμών VO2max και της τεστοστερόνης βασικής μέτρησης, σε όλες τις ομάδες.

Σε προεφηβικά φυσιολογικού βάρους άτομα δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις λιποκυτοκίνες βασικής μέτρησης ή τους δείκτες φλεγμονής, με τους δείκτες προ και αντί οξειδωσης. Σε προεφηβικά παχύσαρκα άτομα η βασική μέτρηση hsCRP είχε αρνητική συσχέτιση με τη συγκέντρωση της καταλάσης( $P<0,05$ ,  $r=-0,77$ ) ενώ η συγκέντρωση hs IL-6 είχε θετική συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις των PCs( $p<0,05$ , $r=0,83$ )

Σε παιδιά σε αρχικά στάδια της εφηβείας, φυσιολογικού βάρους και παχύσαρκα δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις βασικές συγκεντρώσεις των

λιποκυτοκινών ή των φλεγμονωδών παραγόντων και των δεικτών προ και αντί οξείδωσης.

Όταν όλα τα άτομα μελετήθηκαν ως ενιαία ομάδα οι βασικές συγκεντρώσεις της λεπτίνης είχαν θετική συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις της hsIL-6 ( $P < 0,05$ ;  $r = 0,49$ ).

### **2.3 Συσχετίσεις μεταξύ των μεταβολών (Δ) των λιποκυτοκινών, δεικτών φλεγμονής, προ και αντί οξειδωτικών δεικτών πριν και μετά την οξεία αεροβική άσκηση.**

Δε βρέθηκαν σημαντικές συσχέτισεις μεταξύ των μεταβολών(Δ) των λιποκυτοκινών με τις μεταβολές (Δ) των συγκεντρώσεων των δεικτών φλεγμονής κατά τη διάρκεια της άσκησης σε όλες τις ομάδες.

Στα προεφηβικά φυσιολογικού βάρους αγόρια δε βρέθηκαν σημαντικές συσχέτισεις μεταξύ των μεταβολών των λιποκυτοκινών (Δ) ή των φλεγμονωδών παραγόντων με τις συγκεντρώσεις των δεικτών προ και αντί οξείδωσης κατά τη διάρκεια οξείας αερόβιας άσκησης, ενώ σε προ εφηβικά παχύσαρκα άτομα η μεταβολή (Δ) της συγκέντρωσης της Αδιπονεκτίνης είχε θετική συσχέτιση με τη μεταβολή(Δ) της συγκέντρωσης της καταλάσης. ( $P < 0,05$ ;  $r = 0,87$ )

Σε φυσιολογικού βάρους άτομα ή παχύσαρκα αρχικού εφηβικού σταδίου δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των μεταβολών (Δ) των συγκεντρώσεων των λιποκυτοκινών ή των φλεγμονωδών παραγόντων με τις συγκεντρώσεις των δεικτών προ ή αντί οξείδωσης κατά τη διάρκεια της οξείας αεροβίου άσκησης.

#### 2.4. Προβλεπτικά μοντέλα (Predictors)

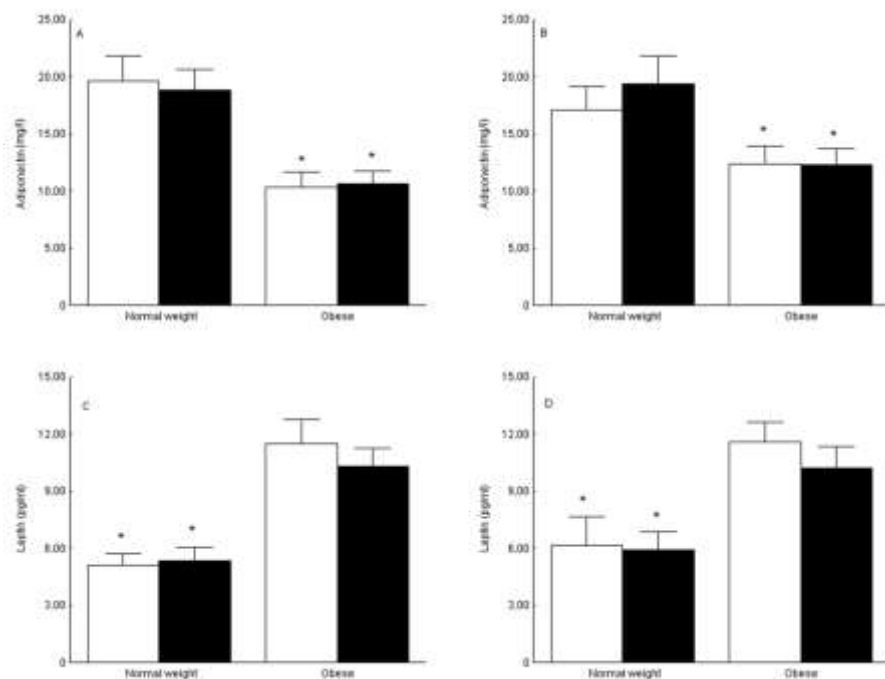
Διενεργήθηκε ανάλυση με ένα μοντέλο σταδιακής ανάλυσης παλινδρόμησης με τη μέθοδο της προοδευτικής επιλογής (forward stepwise regression model), στο σύνολο του δείγματος, για να διερευνηθεί η πιθανότητα να προβλεφθούν συγκεντρώσεις των δεικτών προ (PCs και TBARS) και αντί-οξειδωσης (GSH, GSSG, GSH/GSSG λόγος, GPX, catalase, TAC) μετά την άσκηση, (κάθε μια ως εξαρτημένη μεταβλητή), από τις τιμές BMI z-score, λόγος περιφέρειας μέσης προς ισχία, λόγος περιφέρειας μέσης προς ύψος, VO<sub>2</sub>max τιμή, και βασικές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης, αδιπονεκτίνης, λεπτίνης, hsCRP και hsIL-6 (ως ανεξάρτητες μεταβλητές). Ο λόγος της μέσης προς το ύψος ήταν ο καλύτερος θετικός προγνωστικός δείκτης για τη συγκέντρωση των μετά την άσκηση TBARS ( $P < 0.05$ ;  $b = 0.67$ ). Οι τιμές του BMI z-score ήταν ο καλύτερος θετικός προγνωστικός δείκτης για τη μετά την άσκηση συγκέντρωση των PCs ( $P < 0.05$ ;  $b = 0.53$ ), ενώ οι συγκεντρώσεις της hsIL-6 πριν την άσκηση, ήταν ο δεύτερος καλύτερος προγνωστικός δείκτης για την συγκέντρωση των PCs μετά την άσκηση ( $P < 0.05$ ;  $b = 0.451$ ). Οι βασικές συγκεντρώσεις της hsIL-6 ήταν ο καλύτερος αρνητικός προγνωστικός δείκτης για το λόγο GSH/GSSG, μετά την άσκηση ( $P < 0.05$ ;  $b = -0.37$ ). Οι βασικές συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης ήταν ο καλύτερος θετικός προγνωστικός δείκτης για τη συγκέντρωση της καταλάσης μετά την

άσκηση( $P<0.05$ ;  $b= 0.40$ ). Οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης πριν την άσκηση ήταν ο καλύτερος αρνητικός προγνωστικός δείκτης για τη συγκέντρωση της GSH μετά την άσκηση ( $P<0.05$ ;  $b= - 0.59$ ).

**Πίνακας 1**

| Πίνακας 1 : Ανθρωπομετρικά δεδομένα των συμμετεχόντων. |                                   |                         |                                   |                         |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
|                                                        | Προεφηβικά( $n=390$ )             |                         | Αρχόμενης εφηβείας ( $n=37$ )     |                         |
|                                                        | Φυσιολογικού βάρους<br>( $n=28$ ) | Παχύσαρκα<br>( $n=11$ ) | Φυσιολογικού βάρους<br>( $n=25$ ) | Παχύσαρκα<br>( $n=12$ ) |
| Ηλικία (yrs)                                           | 10.5 $\pm$ 0.3                    | 10.8 $\pm$ 0.4          | 11.3 $\pm$ 0.3 #                  | 11.7 $\pm$ 0.2 #        |
| Ύψος(m)                                                | 1.41 $\pm$ 0.02                   | 1.39 $\pm$ 0.03         | 1.49 $\pm$ 0.02                   | 1.44 $\pm$ 0.04         |
| Βάρος (kg)                                             | 37.1 $\pm$ 2.3                    | 55.8 $\pm$ 3.8 +        | 45.6 $\pm$ 2.1                    | 61.9 $\pm$ 2.7 +        |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                               | 18.5 $\pm$ 0.5                    | 28.3 $\pm$ 0.9 +        | 20.5 $\pm$ 0.4                    | 29.9 $\pm$ 0.5 +        |
| BMI z-score                                            | -0.18 $\pm$ 0.13                  | 2.64 $\pm$ 0.36 +       | 0.27 $\pm$ 0.13                   | 2.92 $\pm$ 0.16 +       |
| Περιφέρειες μέσης (cm)                                 | 66.2 $\pm$ 1.4                    | 89.3 $\pm$ 3.4 +        | 74.9 $\pm$ 1.7                    | 92.6 $\pm$ 2.5 +        |
| Περιφέρεια ισχίων (cm)                                 | 74.2 $\pm$ 1.9                    | 91.7 $\pm$ 3.6 +        | 82.6 $\pm$ 1.7 #                  | 94.4 $\pm$ 1.2 +        |
| Λόγος μέση προς ισχία                                  | 0.88 $\pm$ 0.01                   | 0.97 $\pm$ 0.01 +       | 0.90 $\pm$ 0.01                   | 0.98 $\pm$ 0.01 +       |

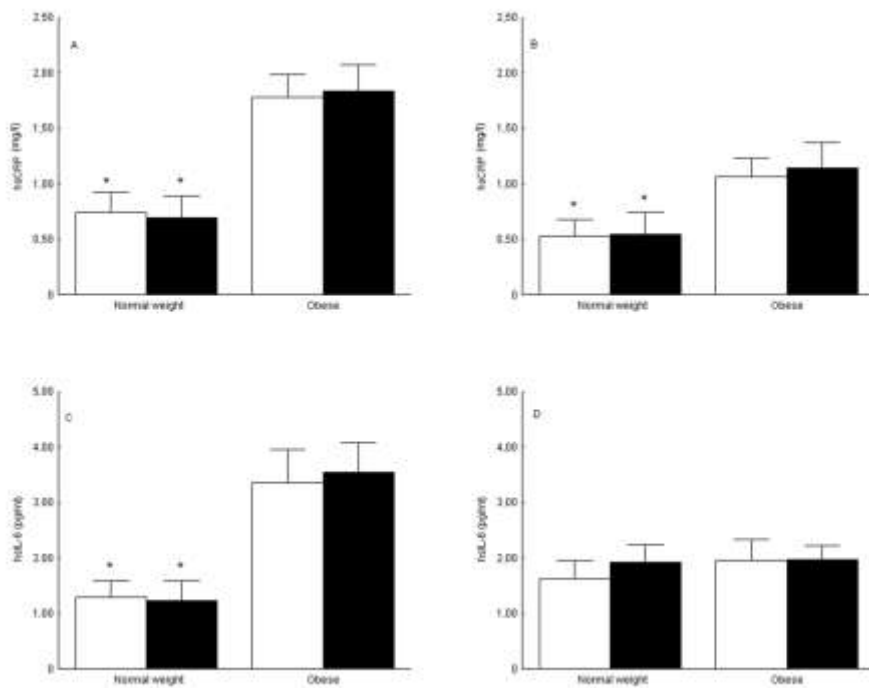
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |           |             |           |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|
| Λόγος μέση προς ύψος                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0.47±0.01 | 0.64±0.02 + | 0.49±0.01 | 0.63±0.02 + |
| <p>Οι μέσες τιμές συγκρίθηκαν με τη χρήση ανάλυσης μεταβλητότητας Factors ANOVA ακολουθούμενη από Unequal N HSD <i>post-hoc</i> test (P&lt;0,05).</p> <p>+ συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά (P&lt;0,05) μεταξύ παχύσαρκων και φυσιολογικού σωματικού βάρους αγοριών.</p> <p># συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά (P&lt;0,05) μεταξύ ατόμων αρχόμενης εφηβείας και προεφηβικών</p> |           |             |           |             |



**Γράφημα 5:** Οι συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης και λεπτίνης (mean ± SE) πριν (λευκές μπάρες) και μετά την άσκηση (μαύρες μπάρες) σε δείγμα προεφηβικών (Α και C) και εφηβικών αρχικού σταδίου (early pubertal/πάνελ B και D), φυσιολογικού σωματικού βάρους (normal weight) και παχύσαρκων (obese) αγοριών. Οι συγκρίσεις πριν και μετά την άσκηση έγιναν με repeated measures ANOVA, followed by Unequal N HSD post-hoc test.

Ο αστερίσκος υποδηλώνει τη συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά ( $P < 0,05$ ) μεταξύ των συγκεντρώσεων μεταξύ των παχύσαρκων και φυσιολογικού βάρους παιδιών.





**Γράφημα 6.** Οι συγκεντρώσεις ορού της hsCRP και hsIL-6(mean  $\pm$  SE) πριν (λευκές μπάρες) και μετά (διαγραμμισμένες μπάρες) την άσκηση σε δείγμα προεφηβικών(Α και C) και εφηβικών αρχικού σταδίου (pubertal/πάνελ B και D), φυσιολογικού σωματικού βάρους (normal weight) και παχυσάρκων (obese) αγοριών. Οι συγκρίσεις πριν και μετά την άσκηση έγιναν με repeated measures ANOVA, followed by Unequal N HSD post-hoc test.

Ο αστερίσκος υποδηλώνει τη συμβολίζει στατιστικά σημαντική διαφορά ( $P<0,05$ ) μεταξύ των παχυσάρκων και φυσιολογικού βάρους παιδιών.( $P<0,05$ )

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### A. Συζήτηση ενδοκρινολογικοί παράγοντες (FSH, LH και Testosterone) και άσκηση

Οι βασικές συγκεντρώσεις της FSH, LH και της τεστοστερόνης ήταν μεγαλύτερες και μετά την άσκηση οι αλλαγές πιο εμφανείς στα αγόρια στην αρχή της εφηβείας από τα προεφηβικά άτομα ανεξάρτητα από το βάρος τους. Οι βασικές συγκεντρώσεις της τεστοστερόνης χρησιμοποιήθηκαν για να καθορίσουν την εφηβεία στα άτομα αυτά. Οι συγκεντρώσεις της LH, μειώθηκαν μετά την άσκηση στα άτομα στην αρχή της εφηβείας όχι στα προεφηβικά όπως φάνηκε προηγουμένως [157,158]. Η μείωση αυτή της LH, μπορεί να σχετίζεται άμεσα ή άμεσα, μέσω της απελευθέρωσης από τον τοξωτό πυρήνα β-ενδορφίνης προερχόμενης από την POMC (προοπιομελανοκορτίνη), με την καταστολή του ύψους και της συχνότητας των ορεών της GnRH[122]. Η ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμος υπόφυση επινεφρίδια σχετιζόμενη με την άσκηση μπορεί να είναι επίσης η εξήγηση γι' αυτό το φαινόμενο.[122]. Οι βασικές και μετά την άσκηση συγκεντρώσεις της FSH ήταν παρόμοιες σε κανονικού βάρους και παχύσαρκα άτομα στην προ εφηβεία και την αρχόμενη εφηβεία. Επίσης η συγκέντρωση της τεστοστερόνης δεν αυξάνεται κατά τη διάρκεια της άσκησης εκτός από τα άτομα στην αρχόμενη εφηβεία παχύσαρκα. Προηγούμενες μελέτες ανέφεραν μία αύξηση στην συγκέντρωση της τεστοστερόνης σε φυσιολογικού βάρους άτομα, η οποία ακολούθησε οξεία άσκηση σε άρρενες. Η αύξηση αυτή έχει σχέση με την χρονολογική ηλικία το εφηβικό στάδιο και σχετίζεται με τις συγκεντρώσεις της τεστοστερόνης πριν την άσκηση[67]. Οι βασικές, πριν την άσκηση συγκεντρώσεις της τεστοστερόνης, ήταν

μεγαλύτερες σε φυσιολογικού βάρους πάρα σε παχύσαρκους άρρενες στα αρχόμενο στάδιο της εφηβείας. Χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης με φυσιολογικό μέγεθος όρχεων περιγράφηκαν σε παχύσαρκα άτομα [161,162]. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην προ εφηβεία ανεξάρτητα του βάρους βασικές συγκέντρωσης της LH,FSH και τεστοστερόνης έχουν θετική συσχέτιση κυρίως με τους δείκτες αντί οξειδωσης. Στα παιδιά οι βασικές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης ήταν καλύτερος θετικός προγνωστικός δείκτης για την αύξηση μέσω της άσκησης των αντιοξειδωτικών δεικτών TAC,Επιδεικνύοντας την προοδευτική ωρίμανση των μηχανισμών αντιοξειδωσης με την πρόοδο της εφηβείας. Η εφηβεία αποτελεί ένα ορόσημο στην διαδικασία της ωρίμανσης επιτάχυνση της ανάπτυξης και της σεξουαλικής ωρίμανσης παράλληλα όμως με την ενίσχυση των μηχανισμών οξειδωσης.[67,160].

Συνοψίζοντας η προ οξειδωτικοί και αντί οξειδωτικοί μηχανισμοί που ακολουθούν την αερόβιο άσκηση ενεργοποιούνται σε φυσιολογικού βάρους και παχύσαρκα προ εφηβικά και αρχόμενης εφηβείας αγόρια. Η αντιοξειδωτική ικανότητα των οργανισμών βελτιώνεται με την έναρξη της εφηβείας. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με το γεγονός ότι η αυξητική ορμόνη είναι θετικά συσχετιζόμενη με την αντί οξειδωση και πριν αλλά και μετά την άσκηση. Τα παχύσαρκα άτομα ενδεικνύουν υψηλότερους και χαμηλότερους προ και αντί οξειδωτικούς μηχανισμούς αντίστοιχα, συγκριτικά με τα φυσιολογικού ή κανονικού βάρους άτομα, ενώ ενδεικνύουν μικρότερη συγκέντρωση της αυξητικής ορμόνης. Οι παρατηρήσεις αυτές παρέχουν από την άλλη μεριά μία συσχέτιση ανάμεσα στην παχυσαρκία κατά την αρχόμενη εφηβεία και την αυξημένη προ οξειδωση, σηματοδοτώντας τις καταστροφικές δράσεις της παχυσαρκίας, ενώ

αναγνωρίζεται η εμπλοκή των φυσιολογικών διαδικασιών της εφηβείας στην ωρίμανση της αντί-οξειδωσης.

Συμπερασματικά η μέτρια αερόβιος άσκηση είναι ένα πολύ καλό μοντέλο για την μελέτη της προ και αντί οξειδωσης σε παιδιά και εφήβους. Η αναφερόμενη ωρίμανση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών κατά τη μετάβαση στην αρχόμενη εφηβεία στους ανθρώπους θα πρέπει να μελετηθεί περαιτέρω. Έτσι οι μελέτες στο μέλλον οφείλουν να διερευνήσουν την συσχέτιση μεταξύ άσκησης, έναρξης της εφηβείας, κατανάλωσης ενέργειας και αποθήκευσης αυτής ιδιαίτερα όσον αφορά την αυξανόμενη συχνότητα της παχυσαρκίας στον παιδικό πληθυσμό.

## **B. Συζήτηση λιποκυτοκινικοί παράγοντες και άσκηση**

Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης, πριν και μετά την άσκηση ήταν χαμηλότερες και υψηλότερες αντίστοιχα στα φυσιολογικού βάρους, συγκριτικά με τα παχύσαρκα προεφηβικά και αρχομένης εφηβείας αγόρια, σε αντιστοιχία με προηγούμενες μελέτες[135,131,132].

Δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στη μελέτη αυτή των συγκεντρώσεων της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης, μεταξύ των προ εφηβικών και ερχόμενης εφηβείας αγοριών. Η λεπτίνη φαίνεται να παραμένει σταθερή κατά τη διάρκεια της εφηβείας στα αγόρια, ενώ μεταβολές βρέθηκαν σε κάποιες μελέτες και αποδόθηκαν στην ποσότητα σωματικού λίπους και μεταβολές ανάλογες με αυτή(34). Προηγούμενες μελέτες

περιγράφουν σταθερές συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης σε αγόρια Σταδίου Tanner I και II, ακολουθούμενες με μείωση στην μέση εφηβεία.[136,137,131]. Η άσκηση δεν είχε επίδραση στην συγκέντρωση της λεπτίνης ή της Αντιπονεκτίνης. Μεταβολές της συγκέντρωσης της λεπτίνης παρατηρήθηκαν μετά από μακροχρόνια σταθερού σταδίου άσκηση, σε σχέση με την μεταβολή του σωματικού βάρους[138]. Οξεία άσκηση δε σχετίζεται με αύξηση της συγκέντρωσης της αδιπονεκτίνης, σε εφήβους[138,139]. Στη μελέτη αυτή οι βασικές συγκεντρώσεις της λεπτίνης ήταν ο καλύτερος αρνητικός προγνωστικός δείκτης για την μετά την άσκηση, συγκέντρωση της GSH. Η λεπτίνη και οι υποδοχείς της εμπλέκονται στη ρύθμιση των πρωτεϊνών STAT, όπως STAT3 και STAT5 μεταβολικές οδούς ,ενώ το γονίδιο που προάγει τη σύνθεση της GSH περιέχει πολλαπλές θέσεις σύνδεσης για τα μέλη της STAT οικογένειας[140,141,142]. Τα δεδομένα αυτά μπορεί να δείχνουν μια σχέση ανάμεσα στη λεπτίνη και την ενεργοποίηση της GSH. Ενδιαφέρον παρατηρείται όταν όλα τα άτομα μελετώνται σαν εννιαία ομάδα, υπάρχει θετική συσχέτιση ανάμεσα στη λεπτίνη και τις συγκεντρώσεις της IL-6. Η λεπτίνη προάγει την οξείδωση, αυξάνει τη φαγοκυτταρική ικανότητα των μακροφάγων ,και προάγει τη σύνθεση των προ φλεγμονωδών κυτοκινών[149]. Επιπλέον σε όλα τα άτομα οι βασικές συγκεντρώσεις της αντιπονεκτίνης ήταν ο καλύτερος θετικός προγνωστικός παράγοντας για την συγκέντρωση της καταλάσης μετά την άσκηση, ο οποίος είναι ένας δείκτης αντι-οξειδωσης, ενώ στα προεφηβικά παχύσαρκα αγόρια η μεταβολή της συγκέντρωσης της αδιπονεκτίνης ( Δ ) είχε θετική συσχέτιση με τη μεταβολή της συγκέντρωσης (Δ) της καταλάσης. Η αδιπονεκτίνη έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες και έχει αρνητική συσχέτιση με τη συστηματική προ-

οξειδωση στα παιδιά-[150,151]. In vitro πειραματικό οξειδωτικό στρες μειώνει την έκκριση της αδιπονεκτίνης από τα 3T3-L1 λιποκύτταρα, πιθανόν μέσω του NF-κΒ μηχανισμού. Πρέπει να παρατηρηθεί ότι οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως οι TNF και η IL-6 περιορίζουν τη σύνθεση της αδιπονεκτίνης, και αυξάνουν την προ ενώ μειώνουν την αντί-οξειδωση στα 3T3-L1 λιποκύτταρα[149,150,143,144]. Από την άλλη πλευρά in vitro, προ οξειδωτικές ρίζες RONS ενεργοποιούν τα μακροφάγα να παράγουν και να απελευθερώσουν προ φλεγμονώδεις κυτοκίνες μέσω οξειδωτικώς ευαίσθητων παραγόντων όπως NF-κΒ και την οδό της NADPH οξειδάσης(NOX) όπως και μέσω της οδού ενός απουρινικού/απυριμιδινικού ενδονουκλεασικού/οξειδωτικού παράγοντα-1 (APE/Ref-1) [145,149].

Έτσι παρατηρείται μια αλληλεξάρτηση ανάμεσα στην προ οξειδωση και τη φλεγμονή στο λιπώδη ιστό. Πράγματι θεραπεία στον ιστό αυτό με N ακετυλοκυστεΐνη , μια αντιοξειδωτική ουσία, περιορίζει την μέσω του TNF ενεργοποίηση του NF-κΒ και βελτιώνει τις μεταβολές των επιπέδων των IL-6 και αντιπονεκτίνης[144]. Επιπλέον οι βασικές και μετά την άσκηση συγκεντρώσεις της hs-CRP, μιας πρωτεΐνη οξείας φάσεως ήταν μεγαλύτερες σε παχύσαρκα παρά σε φυσιολογικού βάρους προ εφηβικά και αρχικού σταδίου εφηβείας αγόρια. Η παιδική παχυσαρκία είναι μια κατάσταση χαμηλού βαθμού φλεγμονής η οποία σχετίζεται με αυξημένες συγκεντρώσεις CRP[152,153,146,147]. Τα αποτελέσματα αυτά είναι συμβατά με τους Galcheva et al. οι οποίοι έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις hsCRP, ήταν μεγαλύτερες σε παχύσαρκα αγόρια με κεντρικού τύπου παχυσαρκία παρά σε φυσιολογικού βάρους προ εφηβικά παιδιά.[148] Επίσης οι βασικές συγκεντρώσεις της hs CRP σχετίζονται αρνητικά με την

αντιοξειδωση σε προ εφηβικά παχύσαρκα αγόρια. Σε ηλικιωμένους παχύσαρκους ενήλικες οι συγκεντρώσεις της CRP συσχετίζονται θετικά και αρνητικά με τους προ- και αντιφλεγμονώδεις δείκτες, αντίστοιχα. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι ενώ οι βασικές και μετά την άσκηση συγκεντρώσεις της hs CRP ήταν υψηλότερες σε παχύσαρκα σε σχέση με τα φυσιολογικού βάρους αγόρια ασχέτως του εφηβικού σταδίου, από την άλλη πλευρά οι βασικές συγκεντρώσεις της hs CRP σχετίζονται αρνητικά με την αντί οξειδωση, μόνο σε προ εφηβικά παχύσαρκα αγόρια. Το εύρημα αυτό μπορεί να αποδοθεί στην ωρίμανση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών άμυνας όπως αποδεικνύεται από τις αυξημένες συγκεντρώσεις της TAC σε έφηβα αγόρια σε σχέση με τα προ-έφηβα.[134].

Επίσης οι βασικές και μετά την άσκηση συγκεντρώσεις της IL-6 ήταν μεγαλύτερες σε παχύσαρκα πάρα σε φυσιολογικού βάρους προεφηβικά αγόρια όπως αναφέρθηκε προηγουμένως από τους Galcheva et al. Ακόμη έχει βρεθεί ότι η διαφορά αυτή ήταν εμφανής τα παχύσαρκα αγόρια με κοιλιακή παχυσαρκία[148]. Επιπλέον στη μελέτη αυτή σε όλα τα άτομα οι βασικές συγκέντρωση της ιντερλευκίνης 6 ήταν ο καλύτερος αρνητικός και ο δεύτερος καλύτερος θετικός προγνωστικός δείκτης για την μετά την άσκηση αντί και προ οξειδωσή αντίστοιχα. Επιπλέον οι βασικές μετρήσεις της αναλογίας περιφέρεια μέσης προς ύψος, σαν μέτρηση της κατανομής του λίπους, σε όλα τα άτομα σαν ενιαίο σύνολο, προέβλεπε θετικά την μετά την άσκηση συγκέντρωση των προ οξειδωτικών TBARS. Οι τιμές BMI z-score ήταν ο καλύτερος θετικός προγνωστικός δείκτης για την συγκέντρωση των προ οξειδωτικών PCs. Εκτεταμένη συσσώρευση λίπους σε παχύσαρκους ασθενείς οδηγεί μέσω παθολογικής αύξησης

των FFA σε βλάβη του μεταβολισμού της γλυκόζης και στην ηπατική και μυική συσσώρευση λίπους και έτσι προωθείται η μιτοχονδριακή και υπεροξειδωτική οξείδωση[149,154].

Είναι γεγονός ότι σε παχύσαρκες γυναίκες, η IL-6 συσχετιζόταν θετικά με τα προ-οξειδωτικά PCs σε προεκλαμψία ενώ αρνητικά με την αντί-οξείδωση.[145].

Η παχυσαρκία και οι συνεπακόλουθες συννοσηρότητες, θα έπρεπε να θεωρηθούν ως παθολογικές συνέπειες στις οποίες η προ και η αντί-οξείδωση είναι υπαρκτές και σε δυναμική ισορροπία[156]. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η διαφορά της συγκέντρωσης της IL-6, μεταξύ των παχύσαρκων και των φυσιολογικού βάρους προεφηβικών αγοριών εξαφανίστηκε με την έναρξη της εφηβείας, ενώ δε βρέθηκε σχέση ανάμεσα στις συγκεντρώσεις της IL-6 και της τεστοστερόνης. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις της IL-6 στα αγόρια σταδίου I και II κατά Tanner μειώθηκαν συμπτωτικά στη μέση εφηβική ηλικία[136,137]. Ενδιαφέρον είναι επίσης στην ίδια μελέτη, ότι η αύξηση της αυξητικής ορμόνης(GH), η οποία παρατηρήθηκε μετά την έναρξη της εφηβείας, θεωρήθηκε ο καλύτερος Προγνωστικός δείκτης της αντί οξείδωσης [134]. Η σύνδεση μεταξύ της αυξητικής ορμόνης και της αντί οξείδωσης και η αύξηση έκκρισης της ορμόνης αυτής κατά την έναρξη της εφηβείας, μπορεί να προσφέρει κλινική σύνδεση μεταξύ της έναρξης της εφηβείας και της θετικής επίδρασης στην σχέση μεταξύ φλεγμονωδών δεικτών και παχυσαρκίας[134,155].

Συνοψίζοντας, στη μελέτη αυτή σε φυσιολογικού βάρους και παχύσαρκα εφηβικά και στην αρχή της εφηβείας αγόρια, οι συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης είχαν θετική συσχέτιση με τους αντιοξειδωτικούς δείκτες. Στα προεφηβικά παχύσαρκα αγόρια η



συγκέντρωση της hsCRP έχει αρνητική συσχέτιση με την αντί οξειδωσή, ενώ οι βασικές συγκεντρώσεις της hsIL-6 είναι ο καλύτερος αρνητικός και ο δεύτερος καλύτερος θετικός δείκτης πρόβλεψης, αντί και προ οξειδωσης μετά την άσκηση αντίστοιχα. Έτσι στην προ εφηβεία και στην αρχόμενη εφηβεία, υπάρχει σημαντική σχέση ανάμεσα στην λεπτίνη και την αδιπονεκτίνη και τους κλασικούς δείκτες οξειδωσης και φλεγμονής. Επιπλέον, η παχυσαρκία σχετίζεται άμεσα ή έμμεσα ακόμη και στην αρχική περίοδο της ζωής, όχι μόνο με την φλεγμονή αλλά και με το οξειδωτικό στρες. Η ισχυρή θετική συσχέτιση των συγκεντρώσεων της ιντερλευκίνης 6 με την παχυσαρκία σε σύγκριση με τα φυσιολογικού βάρους παιδιά, φαίνεται να εξαφανίζεται με την έναρξη της εφηβείας. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνεται με ανάλογα ευρήματα που αφορούν την αύξηση της αντιοξειδωσης με την εφηβεία που αναφέρθηκαν πρόσφατα σε κάποιες μελέτες [134].

Συμπερασματικά στην προ και αρχόμενη εφηβεία, στα φυσιολογικού βάρους και παχύσαρκα αγόρια, λαμβανομένα ως μια ομάδα, οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης, προβλέπουν αντίστοιχα αρνητικά και θετικά, την αντί-οξειδωση ενώ οι δείκτες φλεγμονής σχετίζονται αντίστοιχα θετικά και αρνητικά με την προ και αντί οξειδωση ιδιαίτερα στα προ εφηβικά παχύσαρκα αγόρια. Γι' αυτό στη νεαρή ηλικία η παχυσαρκία σχετίζεται άμεσα και/ή έμμεσα με την συστηματική φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ:** Οι θεωρητικές σχέσεις μεταξύ των βλαπτικών επιδράσεων του μεταβολισμού του λιπώδους ιστού, της φλεγμονής και του κυτταρικού οξειδωτικού stress με τις ορμονικές μεταβολές κατά την εφηβεία. Μελετήθηκαν αγόρια φυσιολογικού βάρους και παχύσαρκα πριν και μετά την διενέργεια οξείας άσκησης σαν παράγοντα ενεργειακής απαίτησης.

**ΜΕΘΟΔΟΣ:** Πειραματική μελέτη παρέμβασης (Cross sectional). Ελήφθη δείγμα αίματος από εβδομήντα έξι υγιή αγόρια στην προ (10.6±0.2 έτη, 28 φυσιολογικού βάρους, και 11 παχύσαρκα) και αρχόμενη (11.4±0.2 έτη, 25 φυσιολογικού βάρους και 12 παχύσαρκα) εφηβεία, πριν και μετά την εφαρμογή οξείας άσκησης στο 70% του  $\text{VO}_2$  max. Μετρήθηκαν η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη, δείκτες φλεγμονής (hsCRP, hs IL-6), δείκτες προ (TBARS, PCs) και αντί (γλουταθειόνη GSH, οξειδωμένη γλουταθειόνη GSSG, καταλάση και ολική αντιοξειδωτική ικανότητα TAC) οξείδωσης.

**Αποτελέσματα:** Οι βασικές μετρήσεις και μετά την άσκηση της αδιπονεκτίνης ήταν υψηλότερες και η λεπτίνη και η hsCRP ήταν χαμηλότερες σε κανονικού βάρους παρά σε παχύσαρκα αγόρια στην προ ή αρχόμενη εφηβεία, ενώ η hsIL-6 ήταν υψηλότερη σε παχύσαρκα σε σχέση με κανονικού βάρους αγόρια στην προ-εφηβεία. Σε προ-εφηβικά παχύσαρκα αγόρια οι βασικές μετρήσεις της hsCRP είχαν αρνητική σχέση με την καταλάση. Η hsIL-6 είχε θετική συσχέτιση με τα PCs και η μεταβολή  $\Delta$  της αδιπονεκτίνης είχε θετική συσχέτιση με την μεταβολή της καταλάσης. Οι βασικές μετρήσεις της hsIL-6 είχε θετική σχέση με τη λεπτίνη και ήταν ο καλύτερος αρνητικός

και ο δεύτερος καλύτερος θετικός δείκτης πρόβλεψης για το λόγο GSH/GSSG και τα PCs μετά την άσκηση αντίστοιχα. Η λεπτίνη ήταν ο καλύτερος αρνητικός προβλεπτικός δείκτης για την γλουταθειόνη μετά την άσκηση, ο λόγος μέση/ύψος ήταν ο καλύτερος θετικός δείκτης για τη τιμή των TBARS μετά την άσκηση, το z score του ΔΜΣ (Δείκτης Μάζας Σώματος) και η αδιπονεκτίνη ήταν ο καλύτερος δείκτης για την πρόβλεψη των PCs και καταλάσης αντίστοιχα. Οι βασικές συγκεντρώσεις της τεστοστερόνης αυξάνουν μετά την άσκηση σε αρχόμενης εφηβείας αγόρια.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Σε όλα τα παιδιά η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη προβλέπουν αρνητικά και θετικά την αντιοξειδωση αντίστοιχα. Η hsCRP αυξάνει και έχει αρνητική σχέση με την αντιοξειδωση σε παχύσαρκα προ εφηβικά αγόρια. Έτσι η παιδική παχυσαρκία σχετίζεται με την άσηπτη φλεγμονή και το οξειδωτικό stress ενώ η αντιοξειδωση βελτιώνεται με την εφηβεία.

## Abstract

**Purpose:** Presumed interrelationships among deleterious aspects of adipose tissue metabolism, inflammation, and cellular oxidative stress could be influenced by pubertal hormonal changes. They were investigated in pre- and early pubertal normal-weight and obese boys before and after an exercise bout employed as an energy demanding stimulator

**Methods :** Cross-sectional study. Seventy-six healthy pre- (mean  $\pm$  SD, 10.6  $\pm$  0.2 years old, 28 normal-weight, and 11 obese) and early-(11.4  $\pm$  0.2 years old, 25 normal-weight, and 12 obese) pubertal boys, were blood-sampled before and after a bout of exercise at 70% VO<sub>2</sub> max. Leptin, adiponectin, markers of inflammation (high-sensitivity C-reactive protein, high sensitivity IL-6), pro- (thiobarbitouric acid reactive substances, protein carbonyls) and anti- (glutathione, oxidized glutathione, glutathione peroxidase, catalase, total antioxidant capacity) oxidation were measured.

**Results:** Baseline and post-exercise adiponectin was greater and leptin and high-sensitivity C-reactive protein were lower in normal-weight than in obese pre- and early pubertal boys, while high sensitivity IL-6 was greater in obese than in normal-weight pre-pubertal boys. In pre-pubertal obese boys: at baseline, high-sensitivity C-reactive protein correlated negatively with catalase; high sensitivity IL-6 correlated positively with protein carbonyls;  $\Delta$  (difference during exercise) adiponectin correlated positively with  $\Delta$ catalase. In all boys: at baseline, high sensitivity IL-6 correlated positively with leptin and was the best negative and the second best positive predictor for post-exercise glutathione/oxidized glutathione and protein carbonyls, respectively; leptin was

the best negative predictor for postexercise glutathione; waist to height ratio was the best positive predictor for post-exercise thiobarbitouric acid reactive substances; body mass index z-score and adiponectin were, respectively, the best positive predictor for post-exercise protein carbonyls and catalase. FSH(Folicle Stimulation Hormone), LH(Luteinizing Hormone) baseline concentrations were greater in early pubertal boys. LH became lower after exercise in early pubertal boys. Testosterone increased after exercise in early pubertal obese boys. Testosterone baseline concentration was the best positive predictor for post exercise antioxidation markers. Conclusions In all subjects, leptin and adiponectin predict negatively and positively anti-oxidation, respectively, while high sensitivity IL-6 predicts positively and negatively pro and anti-oxidation, respectively. High-sensitivity C-reactive protein is increased and negatively associated with antioxidation in pre-pubertal obese boys, suggesting that childhood obesity is associated with aseptic inflammation and oxidative stress and anti-oxidation improves in puberty.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rockett, J.C., C.D. Lynch, and G.M. Buck, Biomarkers for assessing reproductive development and health: Part 1--Pubertal development. *Environ Health Perspect*, 2004. 112(1): p. 105-12.
2. Albertsson-Wikland, K., et al., Twenty-four-hour profiles of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone, and estradiol levels: a semilongitudinal study throughout puberty in healthy boys. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(2): p. 541-9.
3. Πρακτική Παιδιατρική Ενδοκρινολογία Γ.Σ.Κατζός Θεσσαλονίκη 1993
4. Sisk, C.L. and D.L. Foster, The neural basis of puberty and adolescence. *Nat Neurosci*, 2004. 7(10): p. 1040-7.
5. Veldhuis, J.D., Neuroendocrine facets of human puberty. *Neurobiol Aging*, 2003. 24 Suppl 1: p. S93-S119; discussion S121-2.
6. Plant, T. Puberty in primates. in *The Physiology of Reproduction* (eds. Knobil, E. & Neill, J.) 453–485 (Raven Press, New York, 1994)
7. Terasawa, E. & Fernandez, D.L. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr. Rev.* 22, 111–151 (2001).
8. 10-45.Sisk, C.L. & Turek, F.W. Developmental time course of pubertal and photoperiodic changes in testosterone negative feedback on gonadotropin secretion in the golden hamster. *Endocrinology* 112, 1208–1216 (1983).
9. Brook, C.G.D., P.E. Clayton, and R.S. Brown, *Brook's clinical pediatric endocrinology*. 6th ed. 2009, Chichester, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell. viii, 624 p., 4 p. of plates.
10. Fechner, P.Y., Gender differences in puberty. *J Adolesc Health*, 2002. 30(4 Suppl): p. 44-8.

11. Rockett, J.C., C.D. Lynch, and G.M. Buck, Biomarkers for assessing reproductive development and health: Part 1--Pubertal development. *Environ Health Perspect*, 2004. 112(1): p. 105-12.
  
12. Albertsson-Wikland, K., et al., Twenty-four-hour profiles of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone, and estradiol levels: a semilongitudinal study throughout puberty in healthy boys. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(2): p. 541-9
  
13. Azahara I. Rupérez, Angel Gil, and Concepción M. Aguilera. Genetics of Oxidative Stress in Obesity. *Int J Mol Sci*. 2014 Feb; 15(2): 3118–3144.
  
14. Fonseca-Alaniz M.H., Takada J., Alonso-Vale M.I., Lima F.B. Adipose tissue as an endocrine organ: From theory to practice. *J. Pediatr*. 2007;83:192–203. doi: 10.1590/S0021-75572007000700011. [PubMed]
  
15. 10.43-32 Hukshorn, C.J.; Lindeman, J.H.; Toet, K.H.; Saris, W.H.; Eilers, P.H.; Westerterp-Plantenga, M.S.; Kooistra, T. Leptin and the proinflammatory state associated with human obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004, 89, 1773–1778.
  
16. Fantuzzi, G.; Faggioni, R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and haematopoiesis. *J. Leukoc. Biol*. 2000, 68, 437–446.
  
17. Frossi, B.; de Carli, M.; Daniel, K.C.; Rivera, J.; Pucillo, C. Oxidative stress stimulates IL-4 and IL-6 production in mast cells by an APE/Ref-1-dependent pathway. *Eur. J. Immunol*. 2003, 33, 2168–2177.
  
18. Furukawa, S.; Fujita, T.; Shimabukuro, M.; Iwaki, M.; Yamada, Y.; Nakajima, Y.; Nakayama, O.; Makishima, M.; Matsuda, M.; Shimomura, I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Investig*. 2004, 114, 1752–1761.

19. Fujita K., Nishizawa H., Funahashi T., Shimomura I., Shimabukuro M. Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circulation*. 2006;70:1437–1442.
20. Beltowski, J. Apelin and visfatin: Unique beneficial adipokines up-regulated in obesity? *Med. Sci. Monit*. 2006, 12, 112–119.
21. Marseglia, L.; Manti, S.; D’Angelo, G.; Cuppari, C.; Salpietro, V.; Filippelli, M.; Chirico, V.; Gitto, E.; Salpietro, C.; Arrigo, T. The role of visfatin in pregnancy, complications and procreation. *J. Pediatr. Biochem*. 2014. in press.
22. Martos-Moreno G.A., Kratzsch J., Korner A., Barrios V., Hawkins F., Kiess W., Argente J. Serum visfatin and vaspin levels in prepubertal children: Effect of obesity and weight loss after behavior modifications on their secretion and relationship with glucose metabolism. *Int. J. Obes*. 2011;35:1355–1362.
23. Kim S.R., Bae Y.H., Bae S.K., Choi K.S., Yoon K.H., Koo T.H., Jang H.O., Yun I., Kim K.W., Kwon Y.G., et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF- $\kappa$ B activation in endothelial cells. *Biochim. Biophys. Acta*. 2008;1783:886–895. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.01.004.
24. Kawanami, D.; Maemura, K.; Takeda, N.; Harada, T.; Nojiri, T.; Imai, Y.; Manabe, I.; Utsunomiya, K.; Nagai, R. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: A new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2004, 314, 415–419.
25. Moschen, A.R.; Kaser, A.; Enrich, B.; Mosheimer, B.; Theurl, M.; Niederegger, H.; Tilg, H. Visfatin an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J. Immunol*. 2007, 178, 1748–1758.
26. Than, A.; Zhang, X.; Leow, M.K.; Poh, C.L.; Chong, S.K.; Chen, P. Apelin attenuates oxidative stress in human adipocytes. *J. Biol. Chem*. 2014, 289, 3763–3774. [Google Scholar] [CrossRef]



27. Pihl, E.; Zilmer, K.; Kullisaar, T.; Kairane, C.; Magi, A.; Zilmer, M. Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in male former athletes. *Int. J. Obes.* 2006, 30, 141–146.
28. Chrysoshoou, C.; Panagiotakos, D.B.; Pitsavos, C.; Skoumas, I.; Papademetriou, L.; Economou, M.; Stefanadis, C. The implication of obesity on total antioxidant capacity apparently healthy men and women: The ATTICA study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2007, 17, 590–597.
29. Igosheva N, Abramov AY, Poston L, et al, 2014 Maternal diet-induced obesity alters mitochondrial activity and redox status in mouse oocytes and zygotes. *PLoS One* 5: e10074.
30. Chabrolle C, Tosca L, Crochet S, Tesseraud S, Dupont J, 2007 Expression of adiponectin and its receptors (AdipoR1 and AdipoR2) in chicken ovary: potential role in ovarian steroidogenesis. *Domest Anim Endocrinol* 33: 480-487
31. Wu LL, Dunning KR, Yang X, et al, 2013 High-fatdiet causes lipotoxicity responses in cumulus-oocyte complexes and decreased fertilization rates. *Endocrinology* 151: 5438-5445
32. Shen CJ, Tsai EM, Lee JN, Chen YL, Lee CH, Chan TF, 2013, The concentrations of visfatin in the follicular fluids of women undergoing controlled ovarian stimulation are correlated to the number of oocytes retrieved. *Fertil Steril* 93: 1844-1850
33. Christos Tsatsanis, Eirini Dermitzaki, Pavlina Avgoustinaki, Niki Malliaraki, Vasilis Mytaras, Andrew N. Margioris. The impact of adipose tissue-derived factors on the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. *HORMONES* 2015, 14(4):549-562
34. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM, 1994, Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425-432.
35. Burcelin R, Thorens B, Glauser M, Gaillard RC, Pralong FP, 2003 Gonadotropin-releasing hormone secretion from hypothalamic neurons: stimulation by insulin and potentiation by leptin. *Endocrinology* 144: 4484-4491.

36. Quennell JH, Mulligan AC, Tups A, et al, 2009 Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. *Endocrinology* 150: 2805-2812
37. von Schnurbein J, Moss A, Nagel SA, et al, 2014 Leptin substitution results in the induction of menstrual cycles in an adolescent with leptin deficiency and hypogonadotropic hypogonadism. *Horm Res Paediatr* 77: 127-133.
38. Khorram O, Keen-Rinehart E, Chuang TD, Ross MG, Desai M, 2013 Maternal undernutrition induces premature reproductive senescence in adult female rat offspring. *Fertil Steril* 103: 291-298. e2
39. H-36. Ma Y, Chen B, Wang H, Hu K, Huang Y, 2013 Prediction of sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia using artificial neural networks: leptin is a good assistant diagnostic marker. *Hum Reprod* 26:294-298
40. Adam C. Lehnig and Kristin I. Stanford. Exercise-induced adaptations to white and brown adipose tissue. *Journal of Experimental Biology* (2018) 221, jeb161570.
41. Holloszy, J. O. and Coyle, E. F. (1984). Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J. Appl. Physiol.* 56, 831-838.
42. Wang, Y., Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Willett, W. C. and Hu, F. B. (2005). Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am. J. Clin. Nutr.* 18, 555-563.

43. Misra, A., Garg, A., Abate, N., Peshock, R. M., Stray-Gundersen, J. and Grundy, S. M. (1997). Relationship of anterior and posterior subcutaneous abdominal fat to insulin sensitivity in nondiabetic men. *Obes. Res.* 5, 93-99
44. Snijder, M. B., Dekker, J. M., Visser, M., Bouter, L. M., Stehouwer, C. D., Kostense, P. J., Yudkin, J. S., Heine, R. J., Nijpels, G. and Seidell, J. C. (2003). Associations of hip and thigh circumferences independent of waist circumference with the incidence of type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 77, 1192-1197.
45. Foster, D. O. and Frydman, M. L. (1979). Tissue distribution of cold-induced thermogenesis in conscious warm- or cold-acclimated rats reevaluated from changes in tissue blood flow: the dominant role of brown adipose tissue in the replacement of shivering by nonshivering thermogenesis. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 57, 257-270.
46. Klingenberg, M. (1990). Mechanism and evolution of the uncoupling protein of brown adipose tissue. *Trends Biochem. Sci.* 15, 108-112.
47. Harms, M. and Seale, P. (2013). Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat. Med.* 19, 1252-1263.
48. Gollisch, K. S. C., Brandauer, J., Jessen, N., Toyoda, T., Nayer, A., Hirshman, M. F. and Goodyear, L. J. (2009). Effects of exercise training on subcutaneous and visceral adipose tissue in normal- and high-fat diet-fed rats. *AJP Endocrinol. Metab.* 297, E495-E504
49. Stanford, K. I., Middelbeek, R. J. W. and Goodyear, L. J. (2015b). Exercise effects on white adipose tissue: beiging and metabolic adaptations. *Diabetes* 64, 2361-2368.
50. Craig, B. W., Hammons, G. T., Garthwaite, S. M., Jarett, L. and Holloszy, J. O. (1981). Adaptation of fat cells to exercise: response of glucose uptake and oxidation to insulin. *J. Appl. Physiol.* 51, 1500-1506.
51. Bonadonna, R. C., Del Prato, S., Saccomani, M. P., Bonora, E., Gulli, G., Ferrannini, E., Bier, D., Cobelli, C. and DeFronzo, R. A. (1993). Transmembrane glucose

transport in skeletal muscle of patients with non-insulin-dependent diabetes. J. Clin. Invest. 92, 486-494.

52. Stanford KI, Middelbeek RJW, Townsend KL, et al. A novel role for subcutaneous adipose tissue in exercise-induced improvements in glucose homeostasis. Diabetes 2015;64:2002–2014
53. Sutherland LN, Bomhof MR, Capozzi LC, Basaraba SA, Wright DC. Exercise and adrenaline increase PGC-1alpha mRNA expression in rat adipose tissue. J Physiol 2009;587:1607–1617
54. E-Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S., Yamashita, S., Noda, M., Kita, S., Ueki, K. et al. (2002). Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nat. Med. 8, 1288-1295.
55. E-Nassis, G. P., Papantakou, K., Skenderi, K., Triandafillopoulou, M., Kavouras, S. A., Yannakoulia, M., Chrousos, G. P. and Sidossis, L. S. (2005). Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. Metabolism. 54, 1472-1479.
56. Sari, R., Balci, M. K., Balci, N. and Karayalcin, U. (2007). Acute effect of exercise on plasma leptin level and insulin resistance in obese women with stable caloric intake. Endocr. Res. 32, 9-17
57. Jürimäe, J., Purge, P. and Jürimäe, T. (2007). Effect of prolonged training period on plasma adiponectin in elite male rowers. Horm. Metab. Res. 39, 519-523.
58. Klimcakova, E., Polak, J., Moro, C., Hejnova, J., Majercik, M., Viguerie, N., Berlan, M., Langin, D. and Stich, V. (2006). Dynamic strength training improves insulin sensitivity without altering plasma levels and gene expression of adipokines in subcutaneous adipose tissue in obese men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 91, 5107-5112.

59. O'Leary, V. B., Marchetti, C. M., Krishnan, R. K., Stetzer, B. P., Gonzalez, F. and Kirwan, J. P. (2006). Exercise-induced reversal of insulin resistance in obese elderly is associated with reduced visceral fat. *J. Appl. Physiol.* 100, 1584-1589
60. Hara, T., Fujiwara, H., Nakao, H., Mimura, T., Yoshikawa, T. and Fujimoto, S. (2005). Body composition is related to increase in plasma adiponectin levels rather than training in young obese men. *Eur. J. Appl. Physiol.* 94, 520-526.
61. Lim, S., Choi, S. H., Jeong, I.-K., Kim, J. H., Moon, M. K., Park, K. S., Lee, H. K., Kim, Y.-B. and Jang, H. C. (2008). Insulin-sensitizing effects of exercise on adiponectin and retinol-binding protein-4 concentrations in young and middle-aged women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 2263-2268.
62. Kondo, T., Kobayashi, I. and Murakami, M. (2006). Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. *Endocr. J.* 53, 189-195.
63. Wayne Chris Hawkes & Zeynep Alkan. Regulation of Redox Signaling by Selenoproteins. *Biol Trace Elem Res* (2010) 134:235–251
64. Toren Finkel & Nikki J. Holbrook. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* volume 408, pages 239–247 (09 November 2000)
65. . Lambert AJ, Brand MD (2009) Reactive oxygen species production by mitochondria. *Methods Mol Biol* 554:165–181
66. 106. 7. DeYulia GJ Jr, Carcamo JM, Borquez-Ojeda O, Shelton CC, Golde DW (2005) Hydrogen peroxide generated extracellularly by receptor–ligand interaction facilitates cell signaling. *Proc Natl Acad Sci US A* 102:5044–5049
67. .Fisher-Wellman K1, Bloomer RJ.Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dyn Med.* 2009 Jan 13;8:1
68. Halliwell B, Cross CE. Oxygen-derived species: their relation to human disease and environmental stress. *Environ Health Perspect.* 1994;102:5–12

69. 107.Trevisan M1, Browne R, Ram M, Muti P, Freudenheim J, Carosella AM, Armstrong D. Correlates of markers of oxidative status in the general population. *Am J Epidemiol.* 2001 Aug 15;154(4):348-56.
70. Jakob Moskovitz and Derek B. Oien. Protein Carbonyl and the Methionine Sulfoxide Reductase System. *Antioxidants & Redox Signaling* VOL. 12, NO. 3 :p.405-15
71. 41.109. Barlow, S.E., Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*, 2007. 120 Suppl 4: p. S164-92.
72. Chiotis, D., et al., Body mass index and prevalence of obesity in subjects of Hellenic origin aged 0–18 years living in the Athens area. *Ann Clin Pediatr Unive Atheniensis*, 2004(51): p. 139-54.
73. Cole, T.J., et al., Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*, 2000. 320(7244): p. 1240-3.
74. Lucia Marseglia, Sara Manti, Gabriella D’Angelo, Antonio Nicotera, Eleonora Parisi, Gabriella Di Rosa, Eloisa Gitto, and Teresa Arrigo. Oxidative Stress in Obesity: A Critical Component in Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2015 Jan; 16(1): 378–400.
75. Cristancho AG, Lazar MA. Forming functional fat: A growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2011;12:722–734.
76. . Fernández-Sánchez A., Madrigal-Santillán E., Bautista M., Esquivel-Soto J., Morales-González A., Esquivel-Chirino C., Durante-Montiel I., Sánchez-Rivera G., Valadez-Vega C., Morales-González J.A. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int. J. Mol. Sci.* 2011;12:3117–3132.
77. . Lavrovsky Y., Chatterjee B., Clark R.A., Roy A.K. Role of redox-regulated transcription factors in inflammation, aging and age-related diseases. *Exp. Gerontol.* 2000;35:521–532.

78. . Shoelson S.E., Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*. 2007;132:2169–2180.
79. Frossi B., de Carli M., Daniel K.C., Rivera J., Pucillo C. Oxidative stress stimulates IL-4 and IL-6 production in mast cells by an APE/Ref-1-dependent pathway. *Eur. J. Immunol*. 2003;33:2168–2177.
80. 118.25. Ozata M., Mergen M., Oktenli C., Aydin A., Sanisoglu S.Y., Bolu E., Yilmaz M.I., Sayal A., Isimer A., Ozdemir I.C. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin. Biochem*. 2002;35:627–631.
81. Hukshorn C.J., Lindeman J.H., Toet K.H., Saris W.H., Eilers P.H., Westerterp-Plantenga M.S., Kooistra T. Leptin and the proinflammatory state associated with human obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004;89:1773–1778.
82. .Tereshin EV[A role of fatty acids in the development of oxidative stress in aging. A hypothesis]. *Adv Gerontol*. 2007; 20(1):59-65.
83. Khan N., Naz L., Yasmeen G. Obesity: An independent risk factor systemic oxidative stress. *Pak. J. Pharm. Sci*. 2006;19:62–69.
84. (101) Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest*. 2000 Aug;118(2):503-8.
85. Jürgen Schellera ,AthenaChalaris,DirkSchmidt-Arras,StefanRose-John.The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6*Chest*. 2000 Aug;118(2):503-8.
86. 121. S. Dominitzki, M.C. Fantini, C. Neufert, A. Nikolaev, P.R. Galle, J. Scheller, G. Monteleone, S. Rose-John, M.F. Neurath, C. Becker, Cutting edge: trans-signaling via the soluble IL-6R abrogates the induction of FoxP3 in naïve CD4+ CD25 T cells, *J. Immunol*. 179 (2007) 2041–2045
87. H-1. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A, 2004 Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 25: 4-7.

88. 2. Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B, 2005 Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher Effects of adipose tissue on reproduction 559 in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2282-2289
89. 3. Suganami T, Nishida J, Ogawa Y, 2005 A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 2062-2068.
90. 4. Marra F, Valente AJ, Pinzani M, Abboud HE, 1993 Cultured human liver fat-storing cells produce monocyte chemotactic protein-1. Regulation by proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 92: 1674-1680
91. Frank W. Booth, Ph.D.,<sup>1</sup> Christian K. Roberts, Ph.D.,<sup>2</sup> and Matthew J. Laye, Ph.D. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*. 2012 Apr; 2(2): 1143–1211.
92. Hawley JA<sup>1</sup>, Hargreaves M<sup>2</sup>, Joyner MJ<sup>3</sup>, Zierath JR<sup>4</sup>. Integrative biology of exercise. *Cell*. 2014 Nov 6;159(4):738-49.
93. Bassel-Duby, R. and Olson, E.N Signaling pathways in skeletal muscle remodeling. *Annu. Rev. Biochem.* 2006; 75: 19–37
94. Joyner, M.J. and Green, D.J Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *J. Physiol*. 2009; 587: 5551–5558
95. .Bauer, U.E., Briss, P.A., Goodman, R.A., and Bowman, B.A Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *Lancet*. 2014; 384: 45–52
96. Myers, J., Prakash, M., Froelicher, V., Do, D., Partington, S., and Atwood, J., E. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N. Engl. J. Med*. 2002; 346: 793–801



97. van Loon, L.J., Thomason-Hughes, M., Constantin-Teodosiu, D., Koopman, R., Greenhaff, P.L., Hardie, D.G., Keizer, H.A., Saris, W.H., and Wagenmakers, A.J. (2005). Inhibition of adipose tissue lipolysis increases intramuscular lipid and glycogen use in vivo in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 289, E482–E493.
98. Wasserman, D.H. (2009). Four grams of glucose. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 296, E11–E21.
99. Gaitanos, G.C., Williams, C., Boobis, L.H., and Brooks, S. (1993). Human muscle metabolism during intermittent maximal exercise. *J. Appl. Physiol.* 75, 712–719.
100. Jeukendrup, A.E. (2003). Modulation of carbohydrate and fat utilization by diet, exercise and environment. *Biochem. Soc. Trans.* 31, 1270–1273.
101. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem.* 2006;52:601–623.
102. Berggren JR, Hulver MW, Houmard JA. Fat as an endocrine organ: influence of exercise. *J Appl Physiol* 99: 757–764, 2005.
103. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 88: 1379–1406, 2008.
104. George Mastorakos, Maria Pavlatou, Evanthia Diamanti-Kandarakis, George P. Chrousos. Exercise and the Stress System. *HORMONES* 2005, 4(2):73-89
105. Elenkov IJ, Webster EL, Torpy DJ, et al, 1999 Stress, corticotrophin-releasing hormone, glucocorticoids, and the immune/inflammatory response: Acute and chronic effects. *Ann N Y Acad Sci* 876: 1-13.
106. Gionis D, Ilias I, Moustaki M, et al, 2003 Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and interleukin-6 activity in children with head trauma and syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *J Ped Endocrinol Metab* 16: 49-54.

107. Crofford LJ, Kalogeras KT, Mastorakos G, et al, 1997 Circadian relationships between interleukin-6 (IL-6) and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones: Failure of IL-6 to cause sustained hypercortisolism in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 1279-1283.
108. Tilders FJ, DeRijk RH, Van Dam AM, et al, 1994 Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by bacterial endotoxins: routes and intermediate signals. *Psychoneuroendocrinology* 19: 209-232.
109. Rhodes JS, Hosasack GR, Girard I, et al, 2001 Differential sensitivity to acute administration of cocaine, GBR 12909, and fluoxetine in mice selectively bred for hyperactive wheel-running behavior. *Psychopharmacology* 158: 120-131
110. Abou-Samra A-B, Harwood JP, Manganiello VC, Catt KJ, Aguilera G, 1987 Phorbol 12-myristate 13-acetate and vasopressin potentiate the effect of corticotrophin-releasing factor on cyclic AMP production in rat anterior pituitary cells. *J Biol Chem* 262: 1129-36.
111. Ulisse S, Fabbri A, Dufau M, 1989 Corticotropin-releasing factor receptors and actions in rat Leydig cells. *J Biol Chem* 264: 2156-2163.
112. Bonen A, Ling WY, MacIntyre KP, Neil R, McGrail JC, Belcastro AN. Effects of exercise on the serum concentrations of FSH, LH, progesterone, and estradiol. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1979 Sep;42(1):15-23.
113. Elenkov IJ, Webster EL, Torpy DJ, et al, 1999 Stress, corticotrophin-releasing hormone, glucocorticoids, and the immune/inflammatory response: Acute and chronic effects. *Ann N Y Acad Sci* 876: 1-13
114. Frisch RE, Gotz-Welbergen AV, McArthur JW, et al, 1981 Delayed menarche and amenorrhea of college athletes in relation to age of onset of training. *JAMA* 246: 1559-1563.
115. Blanca AJ, Ruiz-Armenta MV, Zambrano S, Salsoso R, Miguel-Carrasco JL, Fortuño A, Revilla E, Mate A, Vázquez CM. Leptin Induces Oxidative Stress Through Activation of NADPH Oxidase in Renal Tubular Cells: Antioxidant Effect of L-Carnitine. *J Cell Biochem*. 2016 Oct;117(10):2281-8.

116. A.F. Soares M. Guichardant D. Cozzzone N. Bernoud-Hubac N. Bouzaïdi-Tiali M. Lagarde A. Gélouën. Effects of oxidative stress on adiponectin secretion and lactate production in 3T3-L1 adipocytes. *Free Radical Biology and Medicine* Vol 38, Issue 7, 1 April 2005, Pages 882-889
117. Mocanu V, Luca VC, Stoica AR, Zbranca E, 2001 The influence of body weight upon the function of ovarian axis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 105: 469-474.
118. DeCree C, 1998 Sex steroid metabolism and menstrual irregularities in the exercising female. A review. *Sports Med* 25: 369-406.
119. Dylan Thompson, Fredrik Karpe, Max Lafontan, and Keith Frayn. Physical Activity and Exercise in the Regulation of Human Adipose Tissue Physiology. *Physiol Rev* 92: 157–191, 2012
120. A. Luger, P.A. Deuster, S.B. Kyle, W.T. Gallucci, L.C. Montgomery, P.W. Gold, D.L. Loriaux, G.P. Chrousos, Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. Physiologic adaptations to physical training. *N. Engl. J. Med.* 316(21), 1309–1315 (1987). doi:10.1056/NEJM1987 05213162105 23.
121. G. Mastorakos, M. Pavlatou, Exercise as a stress model and the interplay between the hypothalamus-pituitary-adrenal and the hypothalamus-pituitary-thyroid axes. *Horm. Metab. Res.* 37(9), 577–584 (2005). doi:10.1055/s-2005-870426
122. G. Mastorakos, M. Pavlatou, E. Diamanti-Kandarakis, G.P. Chrousos, Exercise and the stress system. *Hormones (Athens)* 4 (2), 73–89 (2005)
123. T.J. Cole, M.C. Bellizzi, K.M. Flegal, W.H. Dietz, Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 320(7244), 1240–1243 (2000)
124. D. Chiotis, X. Krikos, G. Tsiftis, M. Hatzisymeon, M. Maniati Christidi, A. Dacou-Voutetaki, Body mass index and prevalence of obesity in subjects of Hellenic

- origin aged 0–18 years living in the Athens area. *Ann. Clin. Pediatr. Unive Athen.* 51, 139–154 (2004)
125. J.D. Veldhuis, S.M. Pincus, R. Mitamura, K. Yano, N. Suzuki, Y. Ito, Y. Makita, A. Okuno, Developmentally delimited emergence of more orderly luteinizing hormone and testosterone secretion Endocrine Author's personal copy during late prepuberty in boys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86(1), 80–89 (2001)
126. K. Albertsson-Wikland, S. Rosberg, B. Lannering, L. Dunkel, G. Selstam, E. Norjavaara, Twenty-four-hour profiles of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone, and estradiol levels: a semilongitudinal study throughout puberty in healthy boys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82(2), 541–549 (1997). doi:10.1210/jcem.82.2.3778
127. A.S. Kelly, J. Steinberger, T.P. Olson, D.R. Dengel, In the absence of weight loss, exercise training does not improve adipokines or oxidative stress in overweight children. *Metabolism* 56 (7), 1005–1009 (2007). doi:10.1016/j.metabol.2007.03.009
128. K. Margonis, I.G. Fatouros, A.Z. Jamurtas, M.G. Nikolaidis, I. Douroudos, A. Chatzinikolaou, A. Mitrakou, G. Mastorakos, I. Papassotiriou, K. Taxildaris, D. Kouretas, Oxidative stress biomarkers responses to physical overtraining: implications for diagnosis. *Free Radic. Biol. Med.* 43(6), 901–910 (2007). doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.022
129. Germanou, A. Chatzinikolaou, P. Malliou, A. Beneka, A.Z. Jamurtas, C. Bikos, D. Tsoukas, A. Theodorou, I. Katrabasas, K. Margonis, I. Douroudos, A. Gioftsidou, I.G. Fatouros, Oxidative stress and inflammatory responses following an acute bout of isokinetic exercise in obese women with knee osteoarthritis. *Knee.* 20(6), 581–590 (2013). doi:10.1016/j.knee.2012.10.020
130. I. Barbas, I.G. Fatouros, Douroudos II, A. Chatzinikolaou, Y. Michailidis, D. Draganidis, A.Z. Jamurtas, M.G. Nikolaidis, C. Parotsidis, A.A. Theodorou, I. Katrabasas, K. Margonis, I. Papassotiriou, K. Taxildaris, Physiological and performance adaptations of elite Greco-Roman wrestlers during a one-day tournament. *Eur. J. Appl. Physiol.* 111(7), 1421–1436 (2011). doi:10.1007/s00421-010-1761-7

131. J. Mi, M.N. Munkonda, M. Li, M.X. Zhang, X.Y. Zhao, P.C. Fouejeu, K. Cianflone, Adiponectin and leptin metabolic biomarkers in chinese children and adolescents. *J. Obes.* 2010, 892081 (2010). doi:10.1155/2010/892081
132. A.D. Aygun, S. Gungor, B. Ustundag, M.K. Gurgoze, Y. Sen, Proinflammatory cytokines and leptin are increased in serum of prepubertal obese children. *Mediators Inflamm.* 2005(3), 180–183 (2005). doi:10.1155/MI.2005.180
133. A. Jmal, O. Bouyahya, I. Ayadi, H. Occhi, M. Feki, N. Kaabachi, A. Sammoud, M. Abdennebi, S. Boukthir, Serum leptin concentration in Tunisian non obese children. *Ann. Biol. Clin. (Paris)* 68(3), 311–315 (2010). doi:10.1684/abc.2010.0433
134. G. Paltoglou, I.G. Fatouros, G. Valsamakis, M. Schoina, A. Avloniti, A. Chatzinikolaou, A. Kambas, D. Draganidis, A. Mantzou, M. Papagianni, C. Kanaka-Gantenbein, G.P. Chrousos, G. Mastorakos, Antioxidation improves in puberty in normal weight and obese boys, in positive association with exercisestimulated growth hormone secretion. *Pediatr. Res.* 78(2), 158–164 (2015). doi:10.1038/pr.2015.85
135. E. Erhardt, R. Foraita, I. Pigeot, G. Barba, T. Veidebaum, M. Tornaritis, N. Michels, G. Eiben, W. Ahrens, L.A. Moreno, E. Kovacs, D. Molnar, Reference values for leptin and adiponectin in children below the age of 10 based on the IDEFICS cohort. *Int. J. Obes. (Lond)*. 38(Suppl 2), S32–38 (2014). doi:10.1038/ijo.2014.
136. G.A. Martos-Moreno, V. Barrios, J. Argente, Normative data for adiponectin, resistin, interleukin 6, and leptin/receptor ratio in a healthy Spanish pediatric population: relationship with sex steroids. *Eur. J. Endocrinol.* 155(3), 429–434 (2006). doi:10.1530/eje. 1.02227
137. T. Reinehr, C. Roth, T. Menke, W. Andler, Adiponectin before and after weight loss in obese children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89(8), 3790–3794 (2004). doi:10.1210/jc.2003-031925
138. R.R. Kraemer, V.D. Castracane, Effect of acute and chronic exercise on ghrelin and adipocytokines during pubertal development. *Med. Sport Sci.* 55, 156–173 (2010). doi:10.1159/ 000321979000321979

139. A.Z. Jamurtas, V. Theocharis, G. Koukoulis, N. Stakias, I.G. Fatouros, D. Kouretas, Y. Koutedakis, The effects of acute exercise on serum adiponectin and resistin levels and their relation to insulin sensitivity in overweight males. *Eur. J. Appl. Physiol.* 97 (1), 122–126 (2006). doi:10.1007/s00421-006-0169-x
140. C. Maziere, G. Alimardani, F. Dantin, F. Dubois, M.A. Conte, J. C. Maziere, Oxidized LDL activates STAT1 and STAT3 transcription factors: possible involvement of reactive oxygen species. *FEBS Lett.* 448(1), 49–52 (1999). doi:S0014-5793(99)00324-5
141. L. Gong, F. Yuan, J. Teng, X. Li, S. Zheng, L. Lin, H. Deng, G. Ma, C. Sun, Y. Li, Weight loss, inflammatory markers, and improvements of iron status in overweight and obese children. *J. Pediatr.* 164(4), 795–800 (2014). doi:10.1016/j.jpeds.2013.12.004
142. E. Cholez, V. Debuysscher, J. Bourgeais, C. Boudot, J. Leprince, F. Tron, B. Brassart, A. Regnier, E. Bissac, E. Pecnard, F. Gouilleux, K. Lassoued, V. Gouilleux-Gruart, Evidence for a protective role of the STAT5 transcription factor against oxidative stress in human leukemic pre-B cells. *Leukemia* 26(11), 2390–2397 (2012). doi:10.1038/leu.2012.112
143. W.S. Hahn, J. Kuzmicic, J.S. Burrill, M.A. Donoghue, R. Foncea, M.D. Jensen, S. Lavandero, E.A. Arriaga, D.A. Bernlohr, Proinflammatory cytokines differentially regulate adipocyte mitochondrial metabolism, oxidative stress, and dynamics. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 306(9), E1033–1045 (2014). doi:10.1152/ajpendo.00422.2013
144. S. Araki, K. Dobashi, K. Kubo, Y. Yamamoto, K. Asayama, A. Shirahata, N-acetylcysteine attenuates TNF-alpha induced changes in secretion of interleukin-6, plasminogen activator inhibitor-1 and adiponectin from 3T3-L1 adipocytes. *Life Sci.* 79(25), 2405–2412 (2006). doi:10.1016/j.lfs.2006.08.004
145. B. Frossi, M. De Carli, K.C. Daniel, J. Rivera, C. Pucillo, Oxidative stress stimulates IL-4 and IL-6 production in mast cells by an APE/Ref-1-dependent pathway. *Eur. J. Immunol.* 33(8), 2168–2177 (2003). doi:10.1002/eji.200323995

146. E.S. Ford, D.A. Galuska, C. Gillespie, J.C. Will, W.H. Giles, W. H. Dietz, C-reactive protein and body mass index in children: findings from the third national health and nutrition examination survey, 1988–1994. *J. Pediatr.* 138(4), 486–492 (2001). doi:10. 1067/mpd.2001.112898
147. B.H. Lourenco, M.A. Cardoso, C-reactive protein concentration predicts change in body mass index during childhood. *PLoS One* 9(3), e90357 (2014). doi:10.1371/journal.pone.0090357
148. S.V. Galcheva, V.M. Iotova, Y.T. Yotov, S. Bernasconi, M.E. Street, Circulating proinflammatory peptides related to abdominal adiposity and cardiometabolic risk factors in healthy prepubertal children. *Eur. J. Endocrinol.* 164(4), 553–558 (2011). doi:10. 1530/eje-10-1124
149. L. Marseglia, S. Manti, G. D’Angelo, A. Nicotera, E. Parisi, G. Di Rosa, E. Gitto, T. Arrigo, Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 16(1), 378–400 (2015). doi:10.3390/ijms16010378
150. S. Furukawa, T. Fujita, M. Shimabukuro, M. Iwaki, Y. Yamada, Y. Nakajima, O. Nakayama, M. Makishima, M. Matsuda, I. Shimomura, Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 114(12), 1752–1761 (2004). doi:10.1172/JCI21625
151. A. Korner, J. Kratzsch, R. Gausche, M. Schaab, S. Erbs, W. Kiess, New predictors of the metabolic syndrome in children-role of adipocytokines. *Pediatr. Res.* 61(6), 640–645 (2007). doi:10.1203/ 01.pdr.0000262638.48304.ef
152. N. Mauras, C. Delgiorno, C. Kollman, K. Bird, M. Morgan, S. Sweeten, P. Balagopal, L. Damaso, Obesity without established comorbidities of the metabolic syndrome is associated with a proinflammatory and prothrombotic state, even before the onset of puberty in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95(3), 1060–1068 (2010). doi:10.1210/jc.2009-1887
153. A. Nappo, L. Iacoviello, A. Fraterman, E.M. Gonzalez-Gil, C. Hadjigeorgiou, S. Marild, D. Molnar, L.A. Moreno, J. Peplies, I. Sioen, T. Veidebaum, A. Siani, P. Russo, High-sensitivity C-reactive protein is a predictive factor of adiposity in children: results of the identification and prevention of dietary- and lifestyle-

- induced health effects in children and infants (IDEFICS) study. *J. Am. Heart. Assoc.* 2(3), e000101 (2013). doi:10.1161/JAHA.113.0001012/3/e000101
154. H. Liu, Y. Yang, G. Huang, S. Tan, Y. Liu, Positive association of pro-inflammatory biomarkers and increased oxidative stress in the healthy elderly. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 54(2), e8–e12 (2012). doi:10.1016/j.archger.2011.05.016
155. A. Mohn, D. Marzio, C. Giannini, R. Capanna, M. Marcovecchio, F. Chiarelli, Alterations in the oxidant-antioxidant status in prepubertal children with growth hormone deficiency: effect of growth hormone replacement therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 63 (5), 537–542 (2005). doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02378.x
156. R.J. Alleman, L.A. Katunga, M.A. Nelson, D.A. Brown, E.J. Anderson, The “Goldilocks Zone” from a redox perspective adaptive vs. deleterious responses to oxidative stress in striated muscle. *Front Physiol.* 5, 358 (2014). doi:10.3389/fphys.2014.00358
157. Gerra, G., et al., Noradrenergic and hormonal responses to physical exercise in adolescents. Relationship to anxiety and tolerance to frustration. *Neuropsychobiology*, 1993. 27(2): p. 65-71.
158. Elias, A.N. and A.F. Wilson, Exercise and gonadal function. *Hum Reprod*, 1993. 8(10): p. 1747-61.
159. Mastorakos, G., et al., Exercise and the stress system. *Hormones (Athens)*, 2005. 4(2): p. 73-89.
160. Tonkonogi, M., et al., Mitochondrial function and antioxidative defence in human muscle: effects of endurance training and oxidative stress. *J Physiol*, 2000. 528 Pt 2: p. 379-88.
161. Denzer, C., et al., Pubertal development in obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*, 2007. 31(10): p. 1509-19.



162. Mogri, M., et al., Testosterone concentrations in young pubertal and post-pubertal obese males. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013. 78(4): p. 593-9.