



Προτεινόμενοι Μηχανισμοί Έκκρισης της β-Ενδορφίνης κατά τη Διάρκεια της Άσκησης
Αθανάσιος Ζ. Τζιαμούρτας
ΤΕΦΑΑ, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περίληψη

Η β-Ενδορφίνη (β-EN) είναι ένα πεπτιδίο, το οποίο αποτελείται από 31 αμινοξέα. Η σύνθεση της γίνεται στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης και προέρχεται από ένα μεγαλύτερο μόριο, αυτό της προοπιομελανοκορτίνης. Το κάπνισμα, η λήψη αλκοόλ και η άσκηση οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα β-EN στην κυκλοφορία του αίματος. Κατά την άσκηση, η ένταση και η διάρκεια αυτής αποτελούν θεμελιώδεις παράγοντες για την αυξημένη συγκέντρωση της β-EN στο αίμα. Πιθανοί μηχανισμοί, που μπορεί να θεωρηθούν υπεύθυνοι για τις αλλαγές στα επίπεδα της β-EN στο αίμα κατά την άσκηση, συμπεριλαμβάνουν την αναλγησία, το γαλακτικό οξύ, τις μεταβολές στην οξεοβασική ισορροπία και μεταβολικούς παράγοντες, όπως η ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της άσκησης.
Λέξεις κλειδιά: *Οπιοειδή, μηχανισμός, γλυκόζη, γαλακτικό οξύ, προπόνηση*

Potential Mechanisms to Explain the Increased Levels of Beta-Endorphin during Exercise
Athanasios Jamurtas

Department of Physical Education and Sports Sciences, University of Thessaly, Trikala, Hellas

Abstract

Beta endorphin (β-EN) is a 31 aminoacid neuropeptide that is classified as an endogenous opioid, a peptide whose properties are to some degree opium- or morphine-like. β-EN is secreted as part of a larger precursor molecule (pro-opiomelanocortin). Smoking, alcohol intake and exercise are some factors that affect the blood levels of β-EN. The intensity and duration of exercise are determinant factors for elevated levels of β-EN during exercise. The proposed mechanisms to explain the increased levels of β-EN with exercise include analgesia, lactate, acid-base balance and metabolic regulation.

Key words: *opioids, mechanism, glucose, lactic acid, training*

Γενική Εισαγωγή

Η β-Ενδορφίνη (β-EN) είναι ένα πεπτιδίο, το οποίο αποτελείται από 31 αμινοξέα. Η β-EN χαρακτηρίζεται σαν ενδογενές οπιούχο. Οπιούχα είναι τα ενδογενή πεπτιδία τα οποία έχουν χαρακτηριστικά και ιδιότητες παρόμοια με τη μορφίνη. Η σύνθεση της β-EN γίνεται στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης και μπορεί να εκκριθεί στην κυκλοφορία του αίματος από την υπόφυση, όπως και από ορισμένες άλλες περιοχές του εγκεφάλου, διαμέσου νευρικών ινών. Η β-EN προέρχεται από ένα μεγαλύτερο μόριο, αυτό της προοπιομελανοκορτίνης (POMC). Από το μόριο της POMC, πέραν της β-EN, προέρχονται και άλλες ορμόνες, όπως η κορτικοτροπίνη, η μελανοτροπίνη και η β-λιποτροπίνη (Akil et al. 1984). Η β-EN έχει εντοπιστεί επίσης στο γαστρεντερικό σωλήνα (Matsumura, Saito, & Fujino, 1982), το πάγκρεας (Bruni, Watkins, & Yen, 1979) και τα επινεφρίδια (Gononi et al., 1981).

Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που επιδρούν στην αυξημένη έκκριση της β-EN, συμπεριλαμβανομένων του καπνίσματος (Seyler, Pomerleau, Fertig, Hunt, & Parker, 1986; Gilbert, Meliska, Williams, & Jensen, 1992) και του αλκοόλ (Giannoulakis, 2004). Ειδικότερα, τα ενδογενή οπιούχα θεωρεί-

ται ότι συμμετέχουν στα φαινόμενα της ανοχής στο αλκοόλ και της αποχής από αυτό. Είναι ακόμα γνωστό ότι η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει τα επίπεδα της β-ενδορφίνης, δημιουργώντας αυξημένα επίπεδα ευφορίας (Gianoulakis, 2004). Επίσης, έχει αναφερθεί ότι τα επίπεδα της β-ενδορφίνης είναι χαμηλά στην αρχική φάση της αποχής από το αλκοόλ (Inder, Livesey, & Donald, 1998).

Η άσκηση αποτελεί ακόμα έναν παράγοντα αυξημένης έκκρισης της β-EN. Έχει αναφερθεί από διάφορους ερευνητές (De Meirleir et al., 1986; Goldfarb, Hatfield, Sforzo, & Flynn, 1987; Goldfarb, Hatfield, Armstrong, & Potts, 1990,1991; McMurray, Forsythe, Mar, & Hardy, 1987; Rahkila, Hakala, Alen, Salminen, & Laatikainen, 1988; Miller et al., 1993) πως η ένταση της άσκησης είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας για να μπορέσουν να πραγματοποιηθούν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα της β-EN στο αίμα. Οι προηγούμενες έρευνες έδειξαν πως το κρίσιμο επίπεδο κατά το οποίο εντοπίζονται μεταβολές στα επίπεδα της β-EN προσδιορίζεται γύρω στο 60% της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου (VO_{2max}).

Σχετικές θεωρίες

Υπάρχουν αρκετοί μηχανισμοί οι οποίοι προτάθηκαν για να εξηγήσουν την αύξηση της β-EN στην κυκλοφορία του αίματος σαν αποτέλεσμα της άσκησης. Αυτοί συμπεριλαμβάνουν την έκκριση της β-EN για την αντιμετώπιση του πόνου, που μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της άσκησης, μεταβολές στην οξεοβασική ισορροπία που επέρχεται με την αυξημένη συγκέντρωση του γαλακτικού οξέος και την ομοιοστατική ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης. Η απομόνωση της β-EN από ιστούς (πάγκρεας, επινεφρίδια) που εκκρίνουν ορμόνες, οι οποίες ρυθμίζουν την ομοιοστασία της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της άσκησης, αλλά και η παρουσία υποδοχέων β-EN στους συγκεκριμένους ιστούς, υποδεικνύει πως το συγκεκριμένο πεπτιδίο μπορεί να έχει άμεση σχέση με το μεταβολισμό των θρεπτικών ουσιών κατά τη διάρκεια της άσκησης.

Ανασκόπηση σχετικών ερευνών

Αναλγησία

Ένας από τους προτεινόμενους μηχανισμούς εξήγησης των αυξημένων επιπέδων της β-EN κατά την άσκηση έχει σχέση με την αναλγησία (Taylor et al., 1994). Έρευνες οι οποίες απομόνωσαν οπιοειδείς υποδοχείς με φαρμακευτική παρέμβαση παρατήρησαν μεταβολή των επιπέδων του πόνου, κάτι που υποδεικνύει πως η β-EN έχει σχέση με την αναλγησία (Stein, 1991; Smith & Yancey, 2003; Tseng, 2001). Η β-EN επιφέρει μεταβολές στα επίπεδα του πόνου, δρώντας τόσο στο περιφερικό νευρικό σύστημα όσο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Sprouse-Blum, Smith, Sugai, & Parsa, 2010). Στο περιφερικό νευρικό σύστημα η β-EN προκαλεί αναλγησία επειδή ενώνεται με οπιοειδείς υποδοχείς (κυρίως της μ-κατηγορίας) τόσο σε προσυναπτικό όσο και μετασυναπτικό επίπεδο, αλλά η κύρια επίδραση της επιτελείται εξαιτίας της σύνδεσης με τους υποδοχείς στο προσυναπτικό επίπεδο. Η σύνδεση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την αποτροπή της έκκρισης ουσιών που συνδέονται με τη μετάδοση του αισθήματος του πόνου (ουσία P, substance P) (Stein, 1995). Στο κεντρικό νευρικό σύστημα η β-EN ενώνεται και πάλι με μ-υποδοχείς στο προσυναπτικό επίπεδο. Σε αυτή την περίπτωση όμως δεν επηρεάζονται τα επίπεδα της ουσίας P και τα αναλγητικά αποτελέσματα δημιουργούνται από την αποτροπή της έκκρισης της ουσίας γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA). Το GABA είναι ένας ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής, που οδηγεί σε αυξημένη συγκέντρωση ντοπαμίνης (Brunton, 2006; Miller, 2005), που ως γνωστόν συνδέεται με την ευχαρίστηση. Επομένως, διαμέσου και έμμεσων τρόπων η β-EN μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της εμφάνισης του πόνου. Όσον αφορά την άσκηση, πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η β-EN μειώνει το αίσθημα του πόνου μετά από μικρής διάρκειας κολύμβηση και αποτρέπει την εμφάνιση υπέρμετρου πόνου που μπορεί να προκληθεί από την υπερπροσπάθεια (Parikh et al., 2011). Δεδομένα από έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με σιωπηλή ισχαιμία του μυοκαρδίου (ΣΙΜ) (Jarmukli, Ahn, Iranmanesh, & Russell, 1999; Solomon & Mazurek, 1994; Wu, 1992) και διαβήτη (Hikita et al., 1993, 1998) υποδεικνύουν επίσης πως η β-EN συνεισφέρει στην μεταβολή των επιπέδων της αντίληψης του πόνου κατά την διάρκεια της άσκησης.

Γαλακτικό οξύ, pH, οξεοβασική ισορροπία

Η οξεοβασική ισορροπία (pH ή τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος) έχει προταθεί σαν πιθανός μηχανισμός για την αύξηση της β-EN κατά τη διάρκεια της άσκησης (Schwarz & Kindermann, 1992; De Meirlier et al., 1986; Taylor et al., 1994). Αφού η ένταση της άσκησης πρέπει να είναι πάνω από 60%

VO_{2max} για να αυξηθεί η συγκέντρωση της β-EN, πολλές έρευνες έχουν συνδέσει την αύξηση της β-EN

Πίνακας 1: Η Επίδραση της β-ενδορφίνης και ναλοξόνης σε ορμονικούς και μεταβολικούς παράγοντες

Αναφορά	Άσκηση	Συμμετέχοντες	Αγωγή	Αποτέλεσμα
Angelopoulos et al. 1995	80% VO_{2max}	9, Α, Άνθρωποι	Ναλοξόνη	+ ΓΛΥ, + E, + NE, + ΓΟ
Angelopoulos et al. 1997	80% VO_{2max}	9, Α, Άνθρωποι	Ναλοξόνη	+ ΓΛΚΓ
Brammert et al. 1987	80% MWC	9, Α, Άνθρωποι	Ναλοξόνη	ΜΣ E, ΜΣ NE
Coiro et al. 1994	Αυξανόμενη μέχρι εξάντλησης	7, Α, Άνθρωποι	Ναλοξόνη	ΜΣ ΓΛΥ, ΜΣ ΓΟ
Farrell et al. 1987	70% VO_{2max}	8, Α, Άνθρωποι	Ναλτρεξόνη	ΜΣ ΓΛΥ, ΜΣ ΕΛΟ, ΜΣ I, +E, ΜΣ NE, ΜΣ Κορτιζόλη
Farrell et al. 1988	24m/min, 0%	8/ομάδα, Μ, Επίμους	Ναλοξόνη	ΜΣ ΓΛΥ, ΜΣ I, ΜΣ E, ΜΣ NE
Farrell et al. 1991	Ισομετρική hand- grip	19, Γ, Α, Άνθρωποι	Ναλοξόνη	+ συμπαθητική δραστηριό- τητα
Fatouros et al. 1997	22 m/min, 0%	6, Α, Επίμους	Ναλοξόνη β-E	ΜΣ ΓΛΥ, ΜΣ ΜΣ, ΓΛΚΓ, ΜΣ ΓΟ + ΓΛΥ, - I, + ΓΛΚΓ, + ΓΟ +ΓΛΥ, - I,
Hickey et al. 1994	90% VO_{2max} 70% VO_{2max}	8, Α, Άνθρωποι	Ναλοξόνη	+ ΓΛΚΓ, + E, + NE, ΜΣ ΓΟ + ΓΛΥ, ΜΣ I, ΜΣ ΓΛΚΓ, + E, ΜΣ NE
Imai et al. 1988	5 ΜΑΩ, 6% 2.5 ΜΑΩ, 6%	11, Α, Σκυλιά	Ναλοξόνη	+ E ΜΣ E, ΜΣ NE
Jamurtas et al. 2000	22 m/min, 0%	10, Α, Επίμους	β-E	+ ΓΛΥ, ΜΣ I, + ΓΛΚΓ, ΜΣ E, ΜΣ NE
McMurray et al. 1987	Stair Climbing	8, Α, Άνθρωποι	Ναλοξόνη	ΜΣ E, ΜΣ NE
Staessen et al. 1988	66% VO_{2max}	10, Α, Άνθρωποι	Ναλοξόνη	ΜΣ ΓΛΥ, ΜΣ I, + E, + NE, + κορτιζόλη
Vettor et al. 1987	Κολύμβηση	8, Επίμους	Ναλοξόνη	ΜΣ ΓΛΥ, - ΕΛΟ

MWC = max. work capacity; β-E = Beta-endorphin; Α = Άρσενικό φύλο, Γ = Γυναικείο φύλο, + = σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με το placebo; ΜΣ = Μη σημαντική διαφορά σε σχέση με το placebo; - = σημαντικά μικρότερη σε σχέση με το placebo; ΓΛΥ = Γλυκόζη; I = Ινσουλίνη; ΓΛΚΓ = Γλυκαγόνη; E = Επινεφρίνη; NE = Νορεπινεφρίνη, ΓΟ = Γαλακτικό Οξύ; ΕΛΟ = Ελεύθερα Λιπαρά Οξέα, ΜΑΩ = Μίλια Ανά Ώρα, m/min = μέτρα ανά λεπτό

στο αίμα με το αναερόβιο κατώφλι ή την παραγωγή του γαλακτικού οξέος (De Meirlier et al., 1986; Rahkila et al., 1988; Brooks et al., 1988). Οι Taylor et al. (1994) εξέτασαν την επίδραση της οξέωσης στην έκκριση της β-EN κατά τη διάρκεια της άσκησης. Στην έρευνα έλαβαν μέρος επτά άνδρες, οι οποίοι ασκήθηκαν με ένταση 85% VO_{2max} για 20 λεπτά. Παράλληλα, οι συμμετέχοντες έλαβαν είτε εικονικό συμπλήρωμα (placebo) ή 0.3 gr·kg⁻¹ σωματικού βάρους διτανθρακικό νάτριο (500 ml), μία ώρα πριν από την έναρξη της άσκησης. Ακόμη, κατά τη διάρκεια της άσκησης γινόταν έκχυση με ρυθμιστικό διάλυμα (buffer) ή φυσιολογικό ορό. Το ρυθμιστικό διάλυμα ανέβασε σημαντικά το pH του αίματος πριν από την άσκηση και κατά τη διάρκεια ολόκληρης της δοκιμασίας συγκριτικά με το εικονικό συμπλήρωμα. Τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος ήταν σημαντικά μειωμένα όταν χορηγήθηκε το ρυθμιστικό διάλυμα συγκριτικά με το εικονικό συμπλήρωμα. Η β-EN αυξήθηκε σημαντικά διαχρονικά και στις δύο ομάδες κατά τη διάρκεια της άσκησης, αλλά υπήρχε μία τάση (p=0.08) για μικρότερα επίπεδα β-EN στην ομάδα του ρυθμιστικού διαλύματος. Τα επίπεδα των βάσεων ήταν υψηλότερα

στην ομάδα του ρυθμιστικού διαλύματος. Οι συγγραφείς της συγκεκριμένης έρευνας συμπέραναν πως η αύξηση της έκκρισης της β-EN κατά τη διάρκεια της άσκησης είχε σχέση με τη μεταβολική οξέωση, και πως τα μεγαλύτερα επίπεδα των βάσεων αποτελούν καλύτερο τρόπο πρόγνωσης της έκκρισης της. Με τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν και αυτά που προέρχονται από την εργασία των Maresh και των συνεργατών του (2006) που δείχνουν πως άσκηση που πραγματοποιήθηκε με ένταση 80% VO_{2max}, που επέφερε και μεγαλύτερες συγκεντρώσεις γαλακτικού οξέος, οδήγησε και σε σημαντική αύξηση στα επίπεδα της β-EN, κάτι που δεν επετεύχθη με άσκηση έντασης 60% της VO_{2max} (Maresh et al, 2006). Αντίθετα, άσκηση αντοχής μεγαλύτερης διάρκειας των 30 λεπτών, με υψηλή ένταση, έχει δείξει πως οδηγεί σε μεγαλύτερη αύξηση στη συγκέντρωση των επιπέδων β-EN, χωρίς απαραίτητα μεγάλη συγκέντρωση επιπέδων γαλακτικού οξέος (Heitkamp, Schmid, & Scheib, 1996; Dearman & Francis, 1983). Άτομα που έτρεξαν μαραθώνιο βρέθηκε να έχουν αυξημένα επίπεδα β-EN καθώς πέρανε ο χρόνος παρά τα σταθερά επίπεδα γαλακτικού οξέος της τάξεως του 3.3 έως 3.5 mmol/L (Heitkamp et al., 1996). Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία πως τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος δεν έχουν σχέση με τα επίπεδα β-EN κατά τη διάρκεια ποδηλασίας με σταθερό ρυθμό (Goldfarb, Hatfield, Potts, & Armstrong, 1991). Τα επίπεδα της β-EN αυξήθηκαν καθώς πέρανε ο χρόνος της άσκησης ποδηλασίας με σταθερό ρυθμό, αλλά τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος παρέμειναν τα ίδια ή είχαν την τάση να μειώνονται. Απαιτούνται περισσότερες έρευνες έτσι ώστε να μπορέσει να διαπιστωθεί και να ξεκαθαριστεί ο ρόλος των βάσεων, του pH, και του γαλακτικού οξέος στην έκκριση β-EN κατά την διάρκεια της άσκησης.

Ρύθμιση του μεταβολισμού

Ένας άλλος παράγοντας, ο οποίος μπορεί να είναι υπεύθυνος για την έκκριση της β-EN κατά τη διάρκεια της άσκησης είναι ο μεταβολικός παράγοντας ή η ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης (Goldfarb & Jamurtas, 1997). Η β-EN και άλλα οπιοειδή μόρια έχουν εντοπισθεί σε μέρη του οργανισμού τα οποία είναι υπεύθυνα για την ομοιοστασία της γλυκόζης, όπως είναι τα επινεφρίδια, το στομάχι και ο υποθαλαμικός-υποφυσικός άξονας (Giugliano, Torella, Lefebvre, & D'Onofrio, 1988, Bruniet al., 1979; Krieger, 1983). Υπάρχουν αρκετές έρευνες οι οποίες προσπάθησαν να διαλευκάνουν τον ρόλο της β-EN στην ομοιοστασία της γλυκόζης, τόσο στην ηρεμία (Fatouros, Goldfarb, & Jamurtas, 1995) όσο και κατά τη διάρκεια της άσκησης. Οι συγκεκριμένες έρευνες χρησιμοποίησαν είτε ουσίες που μπλοκάρουν τη δράση των υποδοχέων της β-EN και γενικότερα των οπιοειδών μορίων ή έκαναν κατευθείαν έκχυση β-EN στο αίμα του ασκούμενου. Ο Πίνακας 1 δείχνει περιληπτικά τις έρευνες οι οποίες εξέτασαν την επίδραση της β-EN στο μεταβολισμό κατά τη διάρκεια της άσκησης. Μερικές από τις έρευνες εξέτασαν ενεργειακά μόρια ή μέτρησαν τα επίπεδα ορμονών που σχετίζονται με τη χρησιμοποίηση ενεργειακών μορίων.

Φαίνεται πως η β-EN έχει άμεση σχέση με τη ρύθμιση των ορμονών, αφού η απομόνωση των οπιοειδών υποδοχέων διαμέσου της ναλοξόνης ή ναλτρεξόνης μπορεί να επιφέρει αλλαγές στα επίπεδα ορμονών κατά τη διάρκεια της άσκησης (Angelopoulos, Denys, & Weikart, 1995; Angelopoulos, Robertson, & Goss, 1997; Angelopoulos, 2001; Farrell et al. 1986; Farrell, Kjaer, Bach, & Galbo, 1987; Farrell, Ebert, & Kampine, 1991; Hickey et al., 1994; Imai, Stone, Woolf, & Liang, 1988). Οι Angelopoulos et al. (1995) ανέφεραν πως τα επίπεδα των κατεχολαμινών ήταν σημαντικά υψηλότερες κατά τη διάρκεια άσκησης έντασης 80% VO_{2max}, όταν χρησιμοποιήθηκε ναλοξόνη για να μπλοκαρισθεί η δράση των ενδογενών οπιοδίων, συγκριτικά με τα επίπεδα των κατεχολαμινών της ομάδας ελέγχου. Ο Farrell και οι συνεργάτες του (1991) ανέφεραν αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, όταν χρησιμοποιήθηκε ναλοξόνη και οι συμμετάσχοντες πραγματοποίησαν ένα ισομετρικό τεστ δύναμης των χεριών (handgrip test). Το ίδιο γκρουπ είχε αναφέρει νωρίτερα πως η χρήση ναλτρεξόνης αύξησε τα επίπεδα της επινεφρίνης μετά από άσκηση 70% VO_{2max} (Farrell et al., 1986). Έκχυση ναλοξόνης σε οχτώ άνδρες, οι οποίοι έλαβαν μέρος σε ασκήσεις έντασης 70 ή 90% VO_{2max}, απέφερε αυξημένη συγκέντρωση επινεφρίνης κατά την διάρκεια της άσκησης (Hickey et al., 1994). Δέκα άνδρες οι οποίοι ασκήθηκαν με ένταση 66% VO_{2max} και ταυτόχρονη χρήση ναλοξόνης, βρέθηκε να έχουν αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών (Hickey et al., 1994). Έκχυση ναλοξόνης σε σκυλιά κατά τη διάρκεια της άσκησης βρέθηκε να οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα επινεφρίνης συγκριτικά με την έκχυση φυσιολογικού ορού (Imai et al., 1988). Ωστόσο, η χρήση ναλοξόνης κατά την διάρκεια της άσκησης δεν έχει οδηγήσει πάντοτε σε αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών (Brammert & Hokfelt, 1985; Farrell, Sonne, Mikines, & Galbo, 1988; McMurray, Newbould, Bouloux, Besser, & Grossman, 1991). Έκχυση β-EN σε επίμυες τόσο στην ηρεμία αλλά και κατά την διάρκεια της άσκησης (90 λεπτά) δεν οδήγησε σε σημαντικές διαφορές στα επίπεδα κατεχολαμινών συγκριτικά με την ομάδα έκχυσης φυσι-

ολογικού ορού (Jamurtas, Goldfarb, Chung, Hegde, & Marino, 2000). Η έλλειψη αντίδρασης στις τελενταίες έρευνες μπορεί να σχετίζεται με την ένταση της άσκησης ή τον τύπο της άσκησης. Είναι πολύ πιθανόν η β-EN να έχει επίδραση στο συμπαθητικο-επινεφριδιακό άξονα, αφού υποδοχείς οπιοειδών έχουν εντοπιστεί σε αυτή την περιοχή του σώματος (Krieger, 1983; Viveros, Diliberto, Hazum, & Chang, 1979).

Οι παγκρεατικές ορμόνες ινσουλίνη και γλυκαγόνη φαίνεται πως επηρεάζονται είτε από τη χρήση ναλοξόνης ή την έκχυση β-EN στην ηρεμία (Feldman, Kiser, Unger, & Li, 1983; Ipp, Dobbs, & Unger, 1978; Reid & Yen, 1981) και κατά τη διάρκεια της άσκησης (Angelopoulos et al., 1995, 1997; Fatouros, Goldfarb, Jamurtas, Angelopoulos, & Gao, 1997; Hickey et al., 1994; Jamurtaset al., 2000). Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα δεν λαμβάνονται σε όλες τις περιπτώσεις (Hickey et al., 1994; Farrellet al., 1988) και φαίνεται πως εξαρτώνται πάρα πολύ από τη δόση της β-EN και ναλοξόνης που χρησιμοποιούνται. Έχει αναφερθεί πως τα επίπεδα της ινσουλίνης και γλυκαγόνης ήταν υψηλότερα όταν πραγματοποιήθηκε έκχυση β-EN στην ηρεμία (Feldman et al., 1983; Reid et al., 1981; Fatouros et al., 1997) και σε άτομα τα οποία έκαναν άσκηση κάτω από την επίδραση της ναλοξόνης (Angelopoulos et al., 1997; Hickey et al., 1994). Επίσης, βρέθηκε πως η έκχυση β-EN αύξησε τα επίπεδα της γλυκαγόνης και μείωσε τα επίπεδα της ινσουλίνης μετά από 60 και 90 λεπτά άσκησης σε επίμνες συγκριτικά με πειραματόζωα στα οποία χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός (Fatouros et al., 1997). Η σημαντικά αυξημένη συγκέντρωση γλυκαγόνης, χωρίς την ταυτόχρονη μείωση της ινσουλίνης, παρατηρήθηκε και σε μία ακόμα έρευνα (Jamurtas et al., 2000). Στην τελευταία έρευνα η συγκέντρωση της γλυκόζης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα έκχυσης β-EN απ' ό,τι στην ομάδα έκχυσης φυσιολογικού ορού. Είναι πολύ πιθανόν η β-EN, με τη σημαντική επίδραση που παρουσιάζει στα επίπεδα της γλυκαγόνης, να επηρεάζει είτε το μεταβολικό μονοπάτι της γλυκογονόλυσης ή της γλυκονεογένεσης. Εξέταση των επιπέδων μυϊκού και ηπατικού γλυκογόνου σε επίμνες μετά από άσκηση μεγάλης χρονικής διάρκειας, στην οποία χορηγήθηκε β-EN με έκχυση, έδειξε πως δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της πειραματικής ομάδας και της ομάδας ελέγχου (Jamurtas et al., 2001). Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν πως η πιθανότερη εκδοχή είναι η β-EN να επηρεάζει το μεταβολικό μονοπάτι της γλυκονεογένεσης, λειτουργώντας σαν μια ορμόνη αργής δράσης όσον αφορά το μεταβολισμό της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της άσκησης. Επιπρόσθετες έρευνες σε αυτό το ερευνητικό πεδίο θα μπορούσαν να ξεκαθαρίσουν το ρόλο της β-EN στα επίπεδα των παγκρεατικών ορμονών κατά την διάρκεια της άσκησης.

Αποτελέσματα ερευνών στις οποίες χρησιμοποιήθηκε ναλοξόνη και αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις αυτής της ουσίας στη γλυκόζη κατά τη διάρκεια της άσκησης έδειξαν πως δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές (Farrell et al., 1986, 1988; Staessen et al., 1988; Fatouros et al., 1997; Corio et al., 1994; Vettor et al., 1993) ή πως τα επίπεδα της γλυκόζης αυξάνονται (Angelopoulos et al., 1995; Hickey et al., 1994). Η ασυμφωνία που παρατηρείται μεταξύ των αποτελεσμάτων μπορεί να έχει σχέση με το είδος και την διάρκεια της άσκησης και τη δόση της ουσίας που χρησιμοποιήθηκε για να μπλοκάρει τη δράση της β-EN. Η δόση του ανταγωνιστή των ενδογενών οπιούχων που χρησιμοποιείται έχει πολύ μεγάλη σημασία, αφού έχει αναφερθεί πως εάν αυτή είναι πολύ μεγάλη μερικές φορές αντί να μπλοκάρει τους υποδοχείς των ενδογενών οπιούχων μπορεί να τους δραστηριοποιήσει ακόμα περισσότερο (Giugliano et al., 1988; Sforzo, 1988). Και στις δύο έρευνες, οι οποίες ανέφεραν αυξημένα επίπεδα γλυκόζης όταν χρησιμοποιήθηκε ναλοξόνη (Angelopoulos et al., 1995; Hickey et al., 1994), η ένταση της άσκησης ήταν 80 και 90% VO₂max αντίστοιχα. Αντίθετα, όταν χρησιμοποιήθηκε ναλοξόνη κατά την διάρκεια αυξανόμενης έντασης άσκησης (Corio et al., 1994) και άσκησης έντασης 66 VO₂max (Farrell et al., 1986) και 70% VO₂max (Staessen et al., 1988) δε βρέθηκαν διαφορές στα επίπεδα της γλυκόζης. Είναι πολύ πιθανόν η ένταση και η διάρκεια της άσκησης να επηρεάζει τα επίπεδα της β-EN, που με την σειρά τους να επηρεάζουν τους παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για την ομοιοστασία της γλυκόζης. Άλλωστε, έχει βρεθεί ότι η υπογλυκαιμία αποτελεί σημαντικό ερέθισμα για την αύξηση της β-EN τόσο σε κεντρικό όσο και σε περιφερικό επίπεδο (Fatouros et al., 1995). Έχει βρεθεί ακόμα πως οι κεντρομόλες νευρικές ίνες τύπου III και VI, οι οποίες δραστηριοποιούνται κατά την διάρκεια μυϊκών συστολών, επηρεάζουν την παραγωγή γλυκόζης, τα επίπεδα γλυκόζης και β-EN στο πλάσμα. Η ένταση με την οποία δραστηριοποιούνται αυτές οι νευρικές ίνες εξαρτάται από το κατώφλι διέγερσης (Vissing, Iwamoto, Fuchs, Galbo, & Mitchell, 1994). Είναι απαραίτητο το ξεπέραςμα του κατώφλιου διέγερσης, έτσι ώστε να δραστηριοποιηθούν οι κεντρομόλες νευρικές ίνες τύπου IV για να αυξηθούν τα επίπεδα της β-ενδορφίνης, κορτικοτροπίνης (αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη), γλυκόζης και να μειωθούν τα επίπεδα της ινσουλίνης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Έχει ακόμα προταθεί πως οι κεντρομόλες νευρικές ίνες (III, IV) έχουν σχέση με τη δραστηριοποίηση ορμονικών και μεταβολικών παραγόντων κατά τη διάρκεια της άσκησης.

Έρευνες έχουν γίνει επίσης για να αξιολογηθεί η σχέση της β-EN με το μεταβολισμό των λιπιδίων. Έχει βρεθεί, τόσο σε εργαστηριακές έρευνες όσο και σε έρευνες με πειραματόζωα, πως η β-EN και το σύστημα οπιοειδών έχουν λιπολυτική δραστηριότητα (Vettor et al., 1993; Richter, Naude, Oelofsen, & Schwandt, 1987; Vettor et al., 1987). Υπάρχουν πολύ λίγα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της β-EN στη λιπόλυση κατά τη διάρκεια της άσκησης (Farrell et al., 1986, Vettor et al., 1987). Η χρησιμοποίηση ναλτρεξόνης για την απομόνωση των οπιοειδών υποδοχέων βρέθηκε να μην έχει καμία σημαντική επίδραση στα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων σε 8 άνδρες, οι οποίοι ασκήθηκαν με ένταση 70% VO_{2max} (Farrell et al., 1986). Αντίθετα, η χρήση ναλοξόνης βρέθηκε να μειώνει τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων σε 8 επίμυες που κολύμησαν για μεγάλο χρονικό διάστημα (Vettor et al., 1987). Αντίθετα, σε μία άλλη έρευνα βρέθηκε πως η άσκηση μεγάλης χρονικής διάρκειας με ταυτόχρονη έκχυση β-EN δε μετέβαλε σημαντικά τόσο τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων όσο και τα επίπεδα των τριακυλογλυκερολών του πλάσματος συγκριτικά με μια ομάδα ελέγχου στην οποία γινόταν έκχυση φυσιολογικού ορού (Jamurtas et al., 2000). Είναι φανερό πως χρειάζεται περισσότερη έρευνα για να διαπιστωθεί ποιος είναι ο ρόλος της β-EN στο μεταβολισμό των λιπιδίων.

Άλλοι μηχανισμοί

Είναι γνωστό πως οι γυναίκες αθλήτριες, οι οποίες συμμετέχουν σε έντονες σωματικές δραστηριότητες και προπονούνται σκληρά σε καθημερινή βάση, συχνά παρουσιάζουν προβλήματα εμμήνου ρύσης. Αν και τα χαμηλά επίπεδα του ποσοστού λίπους αυτών των γυναικών έχουν αναφερθεί σαν ένας πιθανός λόγος εμφάνισης αυτών των προβλημάτων, υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία που υποδεικνύουν πως η β-EN, και γενικότερα τα ενδογενή οπιούχα, μπορεί να επηρεάζουν αυτή τη διαδικασία (Howlett et al., 1984) είτε διαμέσου της αρνητικής επίδρασης που δημιουργούν στην υποθαλαμική εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών και κατ' επέκταση μειώνονται και τα επίπεδα της ωχρινότροπου ορμόνης (De Cree, 1990) είτε επειδή επηρεάζουν τη δράση της ντοπαμίνης, η οποία με τη σειρά της καταστέλλει την έκκριση της προλακτίνης (De Cree, 1989). Ωστόσο, ο Goldfarb και οι συνεργάτες του (1998) δε βρήκαν σημαντικές διαφορές στη β-EN μεταξύ της ωχρινικής και της θυλακοειδούς φάσης της εμμήνου ρύσης σε νεαρές γυναίκες (27 ετών), υποδεικνύοντας πως δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα της β-EN κατά τη διάρκεια του μηνιαίου κύκλου μιας γυναίκας, τόσο σε επίπεδα ηρεμίας όσο και μετά από άσκηση διαφορετικών εντάσεων (60 και 80% VO_{2max}). Οποσδήποτε, απαιτούνται επιπρόσθετες έρευνες για την εξεύρεση πιθανής σχέσης μεταξύ των ενδογενών οπιούχων και δυσλειτουργιών της εμμήνου ρύσης σε αθλήτριες που ασκούνται επίμονα.

Υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία οι οποίες υποδεικνύουν πως τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος μπορούν και εκκρίνουν τη β-EN στην κυκλοφορία του αίματος (Mousa, Shakibaei, Sitte, Schafer, & Stein, 2004) ενώ ο Sulowska και οι συνεργάτες του (2002) αναφέρουν πως η β-EN επηρεάζει την απόπτωση των ουδετερόφιλων και επομένως το χρόνο ζωής αυτών των κυττάρων. Επίσης αναφέρεται πως η β-EN μειώνεται σαν αποτέλεσμα της έντονης και χρονοβόρας προπόνησης και αυτό σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες μπορεί να αποτελεί έναν από τους λόγους δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος των αθλητών σε περιόδους υπερπροπόνησης (Reijie, Hongwu, Fengpeng, Jie, & Jie, 2003). Στις ανωτέρω παρατηρήσεις συνηγορούν και τα δεδομένα της εργασίας του Di Luigi και των συνεργατών του. (2001), που αναφέρουν πως η λήψη ακετυλοσοαλικυλικού οξέος επηρέασαν τα επίπεδα της β-EN στην ηρεμία καθώς επίσης και την απέκκρισή της κατά τη διάρκεια της άσκησης. Φαίνεται λοιπόν πως η β-EN, και γενικότερα το οπιούχο σύστημα, να συνδέεται με το σύστημα άμυνας του οργανισμού.

Σχόλια και συζήτηση

Το ενδογενές οπιούχο σύστημα συνδέεται με πολλές λειτουργίες του οργανισμού του ανθρώπου. Στην ηρεμία, υπάρχουν περιπτώσεις όπου η β-EN αυξάνεται σημαντικά και η αύξηση αυτή συνδέεται με το αίσθημα της ευφορίας. Έχει βρεθεί για παράδειγμα ότι η λήψη του αλκοόλ, σε περιορισμένες ποσότητες δημιουργεί αισθήματα ευφορίας εξαιτίας της αυξημένης έκκρισης της β-EN. Το ίδιο ισχύει και για το κάπνισμα. Επίσης, κάτω από καταστάσεις στρες, όπως είναι η άσκηση, τα επίπεδα της β-EN παρουσιάζονται αυξημένα. Τα επίπεδα της β-EN αυξάνονται όταν η ένταση της άσκησης είναι υψηλή και η διάρκειά της μεγάλη. Ακόμα, τα επίπεδα της β-EN μπορεί να επηρεαστούν από την προπονητική κατάσταση του ξεταζόμενου και την ξεταζόμενη ομάδα ατόμων. Από τους παράγοντες επηρεασμού της αυξημένης έκκρισης της β-EN κατά τη διάρκεια της άσκησης, φαίνεται πως η αναλγησία αποτελεί έναν πολύ σημαντικό παράγοντα. Επίσης, η διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, με τη μετα-

βολή των επιπέδων των βάσεων και του γαλακτικού οξέος, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκκριση της β-EN κατά τη διάρκεια της άσκησης αυξανόμενης έντασης. Η σημαντική μεταβολή των επιπέδων του γαλακτικού οξέος δε φαίνεται να αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την έκκριση της β-EN σε προσπάθειες χαμηλότερης έντασης αλλά μεγάλης χρονικής προσπάθειας. Στις τελευταίου είδους προσπάθειες φαίνεται πως μεταβολικοί παράγοντες μπορεί να αποτελούν το ρυθμιστικό παράγοντα για την αυξημένη έκκριση της β-EN. Πιο συγκεκριμένα, πιθανολογείται πως η β-EN μπορεί να παίζει το ρόλο μιας ορμόνης αργής δράσης και να επηρεάζει το μεταβολικό μονοπάτι της γλυκονογένεσης για τη διατήρηση της ομοιοστασίας των επιπέδων της γλυκόζης.

Σημασία για την Ποιότητα Ζωής

Η έκκριση της β-EN έχει βρεθεί πως είναι αυξημένη τόσο στα φυσιολογικά όσο και σε άτομα με διάφορες μεταβολικές και καρδιοαγγειακές παθήσεις. Επίσης, η β-EN συνδέεται με την ευφορία ενώ τα επίπεδα της παρουσιάζονται αυξημένα μετά τη λήψη αλκοόλ και καπνίσματος. Η υποτροπή στα αλκοολικά άτομα κυμαίνεται μεταξύ 60-90% και ένας από τους πιθανούς λόγους για τον οποίο ένα αλκοολικό άτομο ή καπνιστής υποτροπιάζει μπορεί να συνδέεται με την ένδεια ευχαρίστησης, που συνδέεται με την απουσία της έκκρισης της β-EN. Θα μπορούσε επομένως, θεωρητικά, η άσκηση να χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματικό μέσο για τη θεραπεία των αλκοολικών ατόμων και τη διακοπή του καπνίσματος, αφού αυξάνει τα επίπεδα της β-EN, τα οποία με τη σειρά τους θα μπορούσαν να προσδώσουν το αίσθημα της ευχαρίστησης σε αυτά τα άτομα. Επομένως, η γνώση των λόγων της αυξημένης έκκρισης της β-EN κατά τη διάρκεια της άσκησης και ο ρόλος τον οποίο επιτελούν θα μας δώσει τη δυνατότητα καλύτερης κατανόησης των διαφόρων καταστάσεων και παθήσεων και θα μπορέσει να μας οδηγήσει στη δημιουργία αποτελεσματικότερων προγραμμάτων άσκησης για αυτά τα άτομα. Επίσης, είναι γνωστό πως η ομοιοστασία της γλυκόζης και η διατήρηση των επιπέδων του μυϊκού γλυκογόνου σε αυξημένα επίπεδα αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες επιτυχίας για αθλητές αγωνισμάτων που έχουν μεγάλη διάρκεια. Η πιθανή συμμετοχή της β-EN στην ομάδα των ορμονών που συνεισφέρουν στη διατήρηση της ομοιοστασίας της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της άσκησης θα βοηθήσει τον αθλητή και προπονητή για την καλύτερη δόμηση προπονητικών προγραμμάτων.

Βιβλιογραφία

- Akil, H., Watson, S. J., Young, E., Lewis, M. E., Khachaturian, H., & Walker, J. M. (1984). Endogenous opioids: biology and function. *Annual Review of Neuroscience*(7), 223-255.
- Angelopoulos, T. J. (2001). Beta-endorphin immunoreactivity during high-intensity exercise with and without opiate blockade. *European Journal of Applied Physiology* 86(1), 92-96.
- Angelopoulos, T. J., Denys, B. G., & Weikart, C. (1995). Endogenous opioids may modulate catecholamine secretion during high intensity exercise. *European Journal of Applied Physiology* (70), 195-199.
- Angelopoulos, T. J., Robertson, R. J., & Goss, F. L. (1997). Insulin and glucagon immunoreactivity during high intensity exercise under opiate blockade. *European Journal of Applied Physiology* (75), 132-135.
- Brammert, M., & Hokfelt, B. (1985). Lack of effect of naloxone in a moderate dosage on the exercise-induced increase in blood pressure, heart rate, plasma catecholamines, plasma renin activity and plasma aldosterone in healthy males. *Clinical science*, 68(2), 185-191.
- Brooks, S., Burrin, J., Cheetham, M. E., Hall, G. M., Yeo, T., & Williams, C. (1988). The responses of the catecholamines and beta-endorphin to brief maximal exercise in man. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 57(2), 230-234.
- Bruni, J. F., Watkins, W. B., & Yen, S. S. (1979). beta-Endorphin in the human pancreas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 49(4), 649-651.
- Brunton, L. (2006). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (11th ed ed.): New York: McGraw-Hill, 547-559.
- Carr, D. B., Bullen, B. A., Skrinar, G. S., Arnold, M. A., Rosenblatt, M., Beitins, I. Z., et al. (1981). Physical conditioning facilitates the exercise-induced secretion of beta-endorphin and beta-lipotropin in women. *The New England journal of medicine*, 305(10), 560-563.
- Coiro, V., Volpi, R., Maffei, M. L., Caiazza, A., Caffarri, G., Capretti, L., et al. (1994). Opioid modulation of the gamma-aminobutyric acid-controlled inhibition of exercise stimulated growth hormone and prolactin secretion in

- normal men. *European Journal of Endocrinology*(131), 50-55.
- De Cree, C. (1989). Endogenous opioid peptides in the control of the normal menstrual cycle and their possible role in athletic menstrual irregularities. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 44(10), 720-732.
- De Cree, C. (1990). The possible involvement of endogenous opioid peptides and catecholestrogens in provoking menstrual irregularities in women athletes. *International journal of sports medicine*, 11(5), 329-348.
- de Meirleir, K., Naaktgeboren, N., Van Steirteghem, A., Gorus, F., Olbrecht, J., & Block, P. (1986). Beta-endorphin and ACTH levels in peripheral blood during and after aerobic and anaerobic exercise. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 55(1), 5-8.
- Dearman, J., & Francis, K. T. (1983). Plasma levels of catecholamines, cortisol, and beta-endorphins in male athletes after running 26.2, 6, and 2 miles. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 23(1), 30-38.
- Di Luigi, L., Guidetti, L., Romanelli, F., Baldari, C., & Conte, D. (2001). Acetylsalicylic acid inhibits the pituitary response to exercise-related stress in humans. *Medicine and science in sports and exercise*, 33(12), 2029-2035.
- Farrell, P. A., Ebert, T. J., & Kampine, J. P. (1991). Naloxone augments muscle sympathetic nerve activity during iso-metric exercise in humans. *American Journal of Physiology* (242), E317-E322.
- Farrell, P. A., Gustafson, A. B., Garthwaite, T. L., Kalkhoff, R. K., Cowley Jr, A. W., & Morgan, W. P. (1986). Influence of endogenous opioids on the response of selected hormones, to exercise in humans. *Journal of Applied Physiology* (61), 1051-1057.
- Farrell, P. A., Kjaer, M., Bach, F. W., & Galbo, H. (1987). Beta-endorphin and adrenocorticotropin response to supramaximal treadmill exercise in trained and untrained males. *Acta Physiologica Scandinavica*(130), 619-625.
- Farrell, P. A., Sonne, B., Mikines, K., & Galbo, H. (1988). Stimulatory role of endogenous opioids on postexercise insulin secretion in rats. *Journal of Applied Physiology* (65), 744-749.
- Fatouros, I. G., Goldfarb, A. H., & Jamurtas, A. Z. (1995). Low carbohydrate diet induces changes in central and peripheral beta-endorphins. *Nutrition Research*, 15(11), 1683-1694.
- Fatouros, I. G., Goldfarb, A. H., Jamurtas, A. Z., Angelopoulos, T. J., & Gao, J. (1997). Beta-endorphin infusion alters pancreatic hormone and glucose levels during exercise in rats. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 76(3), 203-208.
- Feldman, M., Kiser, R. S., Unger, R. H., & Li, D. K. (1983). Beta-endorphin and the endocrine pancreas: studies in healthy and diabetic human beings. *The New England Journal of Medicine* (308), 5349-5343.
- Gianoulakis, C. (2004). Endogenous opioids and addiction to alcohol and other drugs of abuse. *Current topics in medicinal chemistry*, 4(1), 39-50.
- Gilbert, D. G., Meliska, C. J., Williams, C. L., & Jensen, R. A. (1992). Subjective correlates of cigarette-smoking-induced elevations of peripheral beta-endorphin and cortisol. *Psychopharmacology*, 106(2), 275-281.
- Giugliano, D., Torella, R., Lefebvre, P. J., & D'Onofrio, F. (1988). Opioid peptides and metabolic regulation. *Diabetologia*, 31(1), 3-15.
- Goldfarb, A. H., Hatfield, B. D., Armstrong, D., & Potts, J. (1990). Plasma beta-endorphin concentration: response to intensity and duration of exercise. *Medicine and science in sports and exercise*, 22(2), 241-244.
- Goldfarb, A. H., Hatfield, B. D., Potts, J., & Armstrong, D. (1991). Beta-endorphin time course response to intensity of exercise: effect of training status. *International journal of sports medicine*, 12(3), 264-268.
- Goldfarb, A. H., Hatfield, B. D., Sforzo, G. A., & Flynn, M. G. (1987). Serum beta-endorphin levels during a graded exercise test to exhaustion. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 19(2), 78-82.
- Goldfarb, A. H., & Jamurtas, A. Z. (1997). Beta-endorphin response to exercise. An update. *Sports medicine*, 24(1), 8-16.
- Goldfarb, A. H., Jamurtas, A. Z., Kamimori, G. H., Hegde, S., Otterstetter, R., & Brown, D. A. (1998). Gender effect on beta-endorphin response to exercise. *Medicine and science in sports and exercise*, 30(12), 1672-1676.
- Govoni, S., Hanbauer, I., Hexum, T. D., Yang, H. Y., Kelly, G. D., & Costa, E. (1981). In vivo characterization of the mechanisms that secrete enkephalin-like peptides stored in dog adrenal medulla. *Neuropharmacology*, 20(7), 639-645.
- Heitkamp, H.-C., Schmid, K., & Scheib, K. (1996). Beta-endorphin and adrenocorticotrophic hormone production during marathon and incremental exercise. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 66(3), 269-274.
- Hickey, M. S., Trappe, S. W., Blostein, A. C., Edwards, B. A., Goodpaster, B., & Craig, B. W. (1994). Opioid antagonism alters blood glucose homeostasis during exercise in humans. *Journal of applied physiology*, 76(6), 2452-2460.
- Hikita, H., Etsuda, H., Takase, B., Satomura, K., Kurita, A., & Nakamura, H. (1998). Extent of

- ischemic stimulus and plasma beta-endorphin levels in silent myocardial ischemia. *American heart journal*, 135(5 Pt 1), 813-818.
- Hikita, H., Kurita, A., Takase, B., Nagayoshi, H., Uehata, A., Nishioka, T., et al. (1993). Usefulness of plasma beta-endorphin level, pain threshold and autonomic function in assessing silent myocardial ischemia in patients with and without diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*, 72(2), 140-143.
- Howlett, T. A., Tomlin, S., Ngahfoong, L., Rees, L. H., Bullen, B. A., Skrinar, G. S., et al. (1984). Release of beta endorphin and met-enkephalin during exercise in normal women: response to training. *British medical journal*, 288(6435), 1950-1952.
- Imai, N., Stone, C. K., Woolf, P. D., & Liang, C. S. (1988). Effects of naloxone on systemic and regional hemodynamic responses to exercise in dogs. *Journal of applied physiology*, 64(4), 1493-1499.
- Inder, W. J., Livesey, J. H., & Donald, R. A. (1998). Peripheral plasma levels of beta-endorphin in alcoholics and highly trained athletes and the relationship to a measure of central opioid tone. *Hormone and metabolic research* 30(8), 523-525.
- Ipp, E., Dobbs, R., & Unger, R. H. (1978). Morphine and beta-endorphin influence the secretion of the endocrine pancreas. *Nature*, 276(5684), 190-191.
- Jamurtas, A. Z., Goldfarb, A. H., Chung, S. C., Hegde, S., & Marino, C. (2000). Beta-endorphin infusion during exercise in rats: blood metabolic effects. *Medicine and science in sports and exercise*, 32(9), 1570-1575.
- Jamurtas, A. Z., Goldfarb, A. H., Chung, S. C., Hegde, S., Marino, C., & Fatouros, I. G. (2001). Beta-endorphin infusion during exercise in rats does not alter hepatic or muscle glycogen. *Journal of sports sciences*, 19(12), 931-935.
- Jarmukli, N. F., Ahn, J., Iranmanesh, A., & Russell, D. C. (1999). Effect of raised plasma beta endorphin concentrations on peripheral pain and angina thresholds in patients with stable angina. *Heart*, 82(2), 204-209.
- Krieger, D. T. (1983). Brain peptides: what, where, and why? *Science*, 222(4627), 975-985.
- Maresh, C. M., Sokmen, B., Kraemer, W. J., Hoffman, J. R., Watson, G., Judelson, D. A., et al. (2006). Pituitary-adrenal responses to arm versus leg exercise in untrained man. *European Journal of Applied Physiology*, 97(4), 471-477.
- Matsumura, M., Saito, S., & Fujino, M. (1982). Effects of solution of low pH and taurocholate on release of beta-endorphin-like immunoreactivity from human duodenal mucosa in vitro. *Regulatory peptides*, 3(3-4), 173-181.
- McMurray, R. G., Forsythe, W. A., Mar, M. H., & Hardy, C. J. (1987). Exercise intensity-related responses of beta-endorphin and catecholamines. *Medicine and science in sports and exercise*, 19(6), 570-574.
- McMurray, R. G., Newbould, E., Bouloux, P., Besser, G. M., & Grossman, A. (1991). High-dose naloxone modifies cardiovascular and neuroendocrine function in ambulant subjects. *Psychoneuroendocrinology*, 16(5), 447-455.
- Miller, P. F., Light, K. C., Bragdon, E. E., Ballenger, M. N., Herbst, M. C., Maixner, W., et al. (1993). Beta-endorphin response to exercise and mental stress in patients with ischemic heart disease. *Journal of psychosomatic research*, 37(5), 455-465.
- Miller, R. (2005). *Miller's Anesthesia* (6th ed ed.). Pennsylvania: Elsevier, 382-386.
- Mousa, S. A., Shakibaei, M., Sitte, N., Schafer, M., & Stein, C. (2004). Subcellular pathways of beta-endorphin synthesis, processing, and release from immunocytes in inflammatory pain. *Endocrinology*, 145(3), 1331-1341.
- Parikh, D., Hamid, A., Friedman, T. C., Nguyen, K., Tseng, A., Marquez, P., et al. (2011). Stress-induced analgesia and endogenous opioid peptides: the importance of stress duration. *European journal of pharmacology*, 650(2-3), 563-567.
- Peijie, C., Hongwu, L., Fengpeng, X., Jie, R., & Jie, Z. (2003). Heavy load exercise induced dysfunction of immunity and neuroendocrine responses in rats. *Life sciences*, 72(20), 2255-2262.
- Rahkila, P., Hakala, E., Alen, M., Salminen, K., & Laatikainen, T. (1988). Beta-endorphin and corticotropin release is dependent on a threshold intensity of running exercise in male endurance athletes. *Life sciences*, 43(6), 551-558.
- Reid, R. L., & Yen, S. S. (1981). beta-Endorphin stimulates the secretion of insulin and glucagon in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 52(3), 592-594.
- Richter, W. O., Naude, R. J., Oelofsen, W., & Schwandt, P. (1987). In vitro lipolytic activity of beta-endorphin and its partial sequences. *Endocrinology*, 120(4), 1472-1476.
- Schwarz, L., & Kindermann, W. (1992). Changes in beta-endorphin levels in response to aerobic

- and anaerobic exercise. *Sports medicine*, 13(1), 25-36.
- Seyler, L. E., Jr., Pomerleau, O. F., Fertig, J. B., Hunt, D., & Parker, K. (1986). Pituitary hormone response to cigarette smoking. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 24(1), 159-162.
- Sforzo, G. A. (1988). Opioids and exercise: an update. *Sports medicine*, 7(2), 109-124.
- Smith, M. A., & Yancey, D. L. (2003). Sensitivity to the effects of opioids in rats with free access to exercise wheels: mu-opioid tolerance and physical dependence. *Psychopharmacology*, 168(4), 426-434.
- Solomon, P., & Mazurek, W. (1994). Levels of β -endorphin in patients with silent myocardial ischemia. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 91(6), 446-450.
- Sprouse-Blum, A. S., Smith, G., Sugai, D., & Parsa, F. D. (2010). Understanding endorphins and their importance in pain management. *Hawaii medical journal*, 69(3), 70-71.
- Staessen, J., Fiocchi, R., Bouillon, R., Fagard, R., Hespel, P., Lijnen, P., et al. (1988). Effects of opioid antagonism on the haemodynamic and hormonal responses to exercise. *Clinical science*, 75(3), 293-300.
- Stein, C. (1991). Opioid analgesia at peripheral sites. In O. F. X. Almedia & T. S. Shippenberg (Eds.), *Neurobiology of opioids*. Berlin: Springer Verlag, 273-85.
- Stein, C. (1995). The control of pain in peripheral tissue by opioids. *The New England journal of medicine*, 332(25), 1685-1690.
- Sulowska, Z., Majewska, E., Krawczyk, K., Klink, M., & Tchorzewski, H. (2002). Influence of opioid peptides on human neutrophil apoptosis and activation in vitro. *Mediators of inflammation*, 11(4), 245-250.
- Taylor, D. V., Boyajian, J. G., James, N., Woods, D., Chicz-Demet, A., Wilson, A. F., et al. (1994). Acidosis stimulates beta-endorphin release during exercise. *Journal of applied physiology*, 77(4), 1913-1918.
- Tseng, L. F. (2001). Evidence for epsilon-opioid receptor-mediated beta-endorphin-induced analgesia. *Trends in pharmacological sciences*, 22(12), 623-630.
- Vettor, R., Manno, M., De Carlo, E., & Federspil, G. (1987). Evidence for an involvement of opioid peptides in exercise-induced lipolysis in rats. *Hormone and metabolic research* 19(6), 282-283.
- Vettor, R., Pagano, C., Fabris, R., Lombardi, A. M., Macor, C., & Federspil, G. (1993). Lipolytic effect of beta-endorphin in human fat cells. *Life sciences*, 52(7), 657-661.
- Vissing, J., Iwamoto, G. A., Fuchs, I. E., Galbo, H., & Mitchell, J. H. (1994). Reflex control of glucoregulatory exercise responses by group III and IV muscle afferents. *The American journal of physiology*, 266(3 Pt 2), R824-830.
- Viveros, O. H., Diliberto, E. J., Jr., Hazum, E., & Chang, K. J. (1979). Opiate-like materials in the adrenal medulla: evidence for storage and secretion with catecholamines. *Molecular pharmacology*, 16(3), 1101-1108.
- Wu, L. (1992). Assessment of plasma catecholamine and beta-endorphin contents in patients with silent myocardial ischemia and angina pectoris. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi* 20(2), 90-92, 133-134.

