

Umor u sportaša

Patrun, Borna

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:378658>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-02**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Borna Patrun

**Umor u sportaša
DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Katedri za zdravstvenu ekologiju i medicinu rada i sporta Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu uz mentorstvo doc. dr. sc. Hane Brborović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020. /2021.

KRATICE KORIŠTENE U DIPLOMSKOM RADU

A- adrenalin

AKTH- adrenokortikotropni hormon

AŽS- autonomni živčani sustav

EC- entereokromafine stanice

EF- ejakcijska frakcija

EŽS- enterički živčani sustav

FP- funkcionalna preopterećenost

FTN- faktor tumorske nekroze

GAMA- gama- aminomaslačna kiselina

GI- gastrointestinalan

HHN- hipotalamus- hipofiza- nadbubrežna žlijezda

HR- hormon rasta

HTP- hidroksitriptamin

IDO- indolamin- 2, 3- dioksigenaza

IFN- interferon

IL- interleukin

K- kortizol

KK- kretin kinaza

LPS- lipopolisaharidi

LV- lijevi ventrikul

NA- noradrenalin

NFP- nefunkcionalna preopterećenost

SAM- simpatoadrenomedularni

SP- sindrom pretreniranosti

T- testosteron

TD- tkivni dopler

TDO- triptofan- 2, 3- dioksidogenaza

TLR- toll like receptor

TPH- triptofan hidroksilaza

TTI- test tolerancije inzulina

VAS- vizualna analogna skala

Sadržaj

1	Sažetak	
2	Summary	
3	Uvod.....	1
4	Metode rada	3
4.1	Strategija pretraživanja literature	3
4.2	Kriterij odabira rada	3
4.3	Kvaliteta istraživanja.....	3
5	Rezultati	7
5.1	Utjecaj stresa uzrokovanim sportom na os mikrobiom-mozak.....	8
5.2	Usporedba subjektivnih s objektivnim mjerama.....	11
5.3	Hormonski aspekti sindroma pretreniranosti	14
5.4	Sindrom pretreniranosti kod vježbi s otporom.....	17
5.5	Sindrom pretreniranosti kod vojnika: Pogled iz domene sporta	19
5.6	Srčani umor uzrokovan vježbanjem- pregled literature ehokardiografije.....	22
5.6.1	Konvencionalna ehokardiografija: 2D i dopler	22
5.6.2	Dopler tkiva i tehnika slikanja naprežanja (eng. <i>strain imaging</i>):	24
5.6.3	Uvjeti treniranja i mehanizmi promjena:	24
6	Zaključak.....	26
7	Zahvale.....	27
8	Literatura.....	28
9	Životopis	42

1 Sažetak

Borna Patrun

Profesionalni sportaši izloženi su napornim treninzima kao dio njihova načina života. Svakodnevni treninzi, koji ih pripremaju za natjecanja i natjecanja sama po sebi, pomiču granice psihičkog i fizičkog napora. Ta je granica često iznad razine sposobnosti tijela da se odgovarajuće oporavi i pripremi za idući napor. Mnogi će sportaši postati kronično umorni zbog ovakvog ponavljajućeg napora. Zbog toga postaju podložni fizičkim ozljedama, psihičkim bolestima, hormonalnim promjenama itd. To može uzrokovati, uobičajeno u duljem razdoblju, nesklad između napornog fizičkog i psihičkog rada te očekivanih rezultata. Budući da karijera sportaša i njihov opći osjećaj zadovoljstva ovise o rezultatima koje ostvaruju, iznimno je bitna prevencija i odgovarajuća dijagnoza ovoga stanja. Glavni je cilj ovog stručnog rada pronaći nove spoznaje povezane s umornim sportašem (moguće uzroke, načine otkrivanja i praćenja te moguće prevencije) odabrati članke povezane s temom te povezati njihove rezultate ako je moguće. To je napravljeno koristeći PRISMA protokol. Pretraženi članci bili su isključivo meta- analize i sustavni pregledi. Korištenjem ovog protokola, odabrano je i obrađeno 6 sustavnih pregleda povezanih s temom. Glavne teme odabranih istraživanja su: utjecaj stresa uzrokovanim sportom na os mikrobiom-mozak, objektivne metode (koje se trenutno najčešće koriste) u usporedbi sa subjektivnim metodama, sindrom pretreniranosti sa stajališta hormona, pretreniranost kod vježbi s otporom, sindrom pretreniranosti kod vojnika i zamor srca uzrokovan vježbanjem. Metodološka kvaliteta svih odabranih sustavnih pregleda ocijenjena je AMSTAR-R instrumentom. Zbog ograničene kvalitete istraživanja, nije moguće dati čvrste preporuke. Međutim, postoje pronalasci čiju primjenu bi trebalo razmotriti. Primjerice, korištenje probiotika prilikom prevencije SP, korištenje subjektivnih mjera (POMS, RESTQ-s i DALDA upitnici) te korištenje objektivnih mjera (kortizola, KK, NA, omjera T/K, koncentracije laktata, AKTH, HR i prolaktina), ali sve uz određene uvjete. Procjena srčanog umora uzrokovanim vježbanjem napreduje evolucijom ehokardiografije, ali su nalazi još uvijek varijabilni.

Ključne riječi: umor, sportaš, pretreniranost

2 Summary

Tired athletes

Borna Patrun

Professional athletes are exposed to strenuous exercises as a part of their lifestyle. Everyday trainings, which prepare them for competitions and even competitions themselves, push the limits of mental and physical effort. This limit is often above body's ability to appropriately heal and prepare for the upcoming effort. Many of athletes will become chronically tired due to this repeating exhaustion. Because of that, they are susceptible to physical injuries, mental illnesses, hormonal changes, etc. This can cause, usually in the long run, impairment between hard work and expected results. As careers of athletes and their wellbeing depend on the results they perform, it is extremely important to prevent and appropriately diagnose this condition. The main goal of this paper is to explore available literature using PRISMA protocol and to select articles connected to tiredness of athletes (possible causes, methods of detection and prevention if possible). Searched articles were only systematic reviews and meta-analyzes. Using this protocol, 6 relevant systematic reviews were selected and analyzed. The main topics of selected reviews are: influence of stress caused by sport on microbiota- brain axis, objective measures (which are currently mostly used) vs. self-reported measures, hormonal aspect of overtraining syndrome, overtraining in resistance exercise, overtraining syndrome in soldiers and exercise-induced cardiac fatigue. Methodological quality of all selected systematic-reviews was scored using AMSTAR-R instrument. Due to limited quality of researches, it is not possible to make firm recommendations. However, there are findings whose application should be considered. For example, the use of probiotics in the prevention of overtraining syndrome, the use of subjective measures (POMS, RESTQ-s and DALDA questionnaires) and the use of objective measures (cortisol, creatine kinase, noradrenaline, testosterone/cortisol ratio, lactate concentration, adrenocorticotrophic hormone, growth hormone and prolactin), but all within certain conditions. Assessment of exercise-induced cardiac fatigue is advancing with the evolution of echocardiography, but the findings are still variable.

Key words: tired, athlete, overtraining

3 Uvod

Jedan od čestih simptoma s kojim se sportaši javljaju liječniku jest umor. Često je opisan kao: dugotrajan umor, letargija, nezadovoljstvo sa sportskim rezultatima (1). To mogu biti primarni razlozi za javljanje doktoru ili sekundarno uz ozljedu, uobičajeno zbog prekomjernog napora (1). Postoji mnogo uzroka trajnog umora koji mogu doći uz pad izvedbe sportaša. Nakon uočavanja simptoma umora, potrebno je napraviti odgovarajuće postupke kojima se utvrđuju uzroci umora (1). Tu spadaju: anamneza, status i dodatne pretrage. Prilikom uzimanja anamneze, potrebno je obratiti pozornost na: trajanje samog umora, stupanj umora, kada se pojavljuju simptomi, povezanost s virusnim bolestima, povezane simptome, dnevnik treniranja, količinu spavanja i odmora, psihološke probleme, unos tekućine, razinu stresa, povezanost s medicinskim problemima te alergije (1). Fizički pregled trebao bi ispitati: prisutnost boli, puls u mirovanju, krvni tlak, prohodnost dišnih puteva, pregled srca, pregled pluća, palpaciju jetre, slezene i limfnih čvorova, palpaciju štitnjače te dodatno u slučaju indikacije (1). Prilikom dijagnostičkih pretraga, potrebno je napraviti testove: urina, krvi, selektivnih testova krvi, rentgen prsa, EKG i spirometriju (1). Sportaši koji teško treniraju konstantno su umorni, ali uobičajeno postoji razlika između normalnog „zdravog” umora te abnormalnog umora, posebice kada je udružena s padom izvedbe (1). „Zdravi” umor uobičajeno nestaje nakon nekoliko dana smanjenog treninga ili odmora (1). Neki od najčešćih trajnih uzroka umora s kojim bi se mogli susresti, opisani su u tablici 1. Prema: Brukner i Khan (2012), str. 1118. Tablica opisuje uobičajene uzroke umora s kojima se liječnik koji radi sa sportašima može susresti (1). Uzroci su poredani od češćih prema onima koji se ponavljaju rjeđe uz poseban stupac sa stanjima koja se nikako ne bi trebala propustiti (1). Sindrom pretreniranosti (SP)(engl. *overtraining syndrome*) i povezana stanja rezultat su kombinacije prekomjernog opterećenja uzrokovanim treningom i neodgovarajućeg oporavka (1). Raspon stanja smanjene izvedbe uključuju: a) funkcionalna preopterećenost (FP)(eng. *Functional overreaching*), kada se radi o vrlo kratkom (dani do nekoliko tjedana) padu izvedbe i superkompenzacija (poboljšanje u izvedbi) nakon oporavka; b) nefunkcionalna preopterećenost (NFP) (engl. *non-functional overreaching*), kada se izvedba pogorša u kratkom razdoblju (dulje od FP, nekoliko tjedana do mjeseci) i dolazi do potpunog oporavka (iako nije uvijek prijašnjeg kapaciteta) nakon odgovarajućeg razdoblja oporavka; c) sindrom pretreniranosti (SP), kada u duljem razdoblju (uobičajeno nekoliko mjeseci, ali moguće i neodređeno) dolazi do pada kapaciteta izvedbe uz psihološke simptome (1). Unatoč ovim opisima, neizvedivo je postaviti neupitnu definiciju i precizne granice između SP, NFP i FP (3). Naizgled ne postoji pouzdan ili precizan marker koji bi pomogao dijagnosticirati NFP/FP/SP, iako su pronađene smanjene maksimalne koncentracije laktata, promjena odgovora KK na ekscentrične i novouvedene vježbe te smanjene razine glutamina u plazmi. Unatoč pokušajima pronalaska alata koji bi poboljšao dijagnostiku NFP/FP/SP, alati još nisu uspješni (3). Cilj

je ovog stručnog rada pretražiti dostupnu literaturu i pronaći najnovije spoznaje povezane s dugotrajnim umorom koji se javlja kod zdravog sportaša, kao i mogućnosti liječenja i prevencije.

Tablica 1. Opis najčešćih trajnih uzroka umora u sportaša. Prema: Brukner i Khan (2012), str. 1118

Uobičajeni uzroci	Manje uobičajeni uzroci	Uzroci na koje uvijek treba obratiti pozornost
Sindrom pretreniranosti	Dehidracija	Maligne bolesti
Virusne bolesti: upale gornjeg dišnog sustava, infektivna mononukleoza	Astma/ astma potaknuta vježbanjem	Srčani problem
Neodgovarajuć unos ugljikohidrata	Manjak: magnezija, cinka, vitamin B, vitamin D	Bakterijski endokarditis
Smanjenje zaliha željeza	Alergije	Srčano zatajenje
Nedovoljan san	Jet lag	Dijabetes
Sindrom kroničnog umora	Anemija	Zatajenje bubrega
	Psihološka stanja: tjeskoba, depresija	Neuromišićni poremećaji
	Lijekovi: beta blokatori, anksiolitici, antihistaminici	Malapsorpcija
	Spondiloartropatije	Infekcije: hepatitis (A,B,C), HIV, malarija
	Hipotireoza	Poremećaji prehrane: anoreksija, bulimija
		Trudnoća
		Sindrom poslije potresa mozga

4 Metode rada

4.1 Strategija pretraživanja literature

Pregled literature napravljen je prema PRISMA 2009 (2) smjernicama. U pregled literature uključene su 4 baze podataka: PubMed, Web of science, ProQuest i Cochrane. Pretraga baze podataka ograničena je na razdoblja: PubMed 1997. -20.2.2021., Web of science: 1955. -2021.1.3., ProQuest 2001. - 1.3.2021 i Cochrane do 1.3.2021. Prilikom pretraživanja svake baze podataka za početno razdoblje korišteno je najstarije moguće razdoblje te baze, a konačno razdoblje ograničeno je datumom pretraživanja baza podataka. U kriterije za odabir dolazile su meta-analize i sustavni pregledi. Jezik istraživanja ograničen je na engleski i hrvatski. Baze su pretražene uz ključne riječi „tired AND athlete”. ProQuest je pretražen na način: tired AND athlete AND (SU.exact("SYSTEMATIC REVIEW") OR SU.exact("META ANALYSIS")). Pretraga je u elektroničkim bazama uključivala pojmove: „tired” i „athlete”, a u PubMedu dodatno: „fatigue”, „overtraining”, „overreaching”, „chronic stress” i „exercise-induced stress”. Ostale baze nisu pretraživane dodatnim terminima zbog malog broja pronađenih istraživanja na temelju početne pretrage (npr. Cochrane 16). Pretragom baze podataka, ukupno je identificirano 419 istraživanja. Nakon izbacivanja duplikata, istraživanja na temelju naslova i sažetka, ostalo je 28 istraživanja. Čitanjem punih tekstova, 14 nije bilo povezano s temom, a u 8 istraživanja se radilo u kratkotrajnom umoru. Na kraju je u obzir došlo 6 sustavnih pregleda, bez meta- analiza. Način pretraživanja opisan je dijagramom (slika 2).

4.2 Kriterij odabira rada

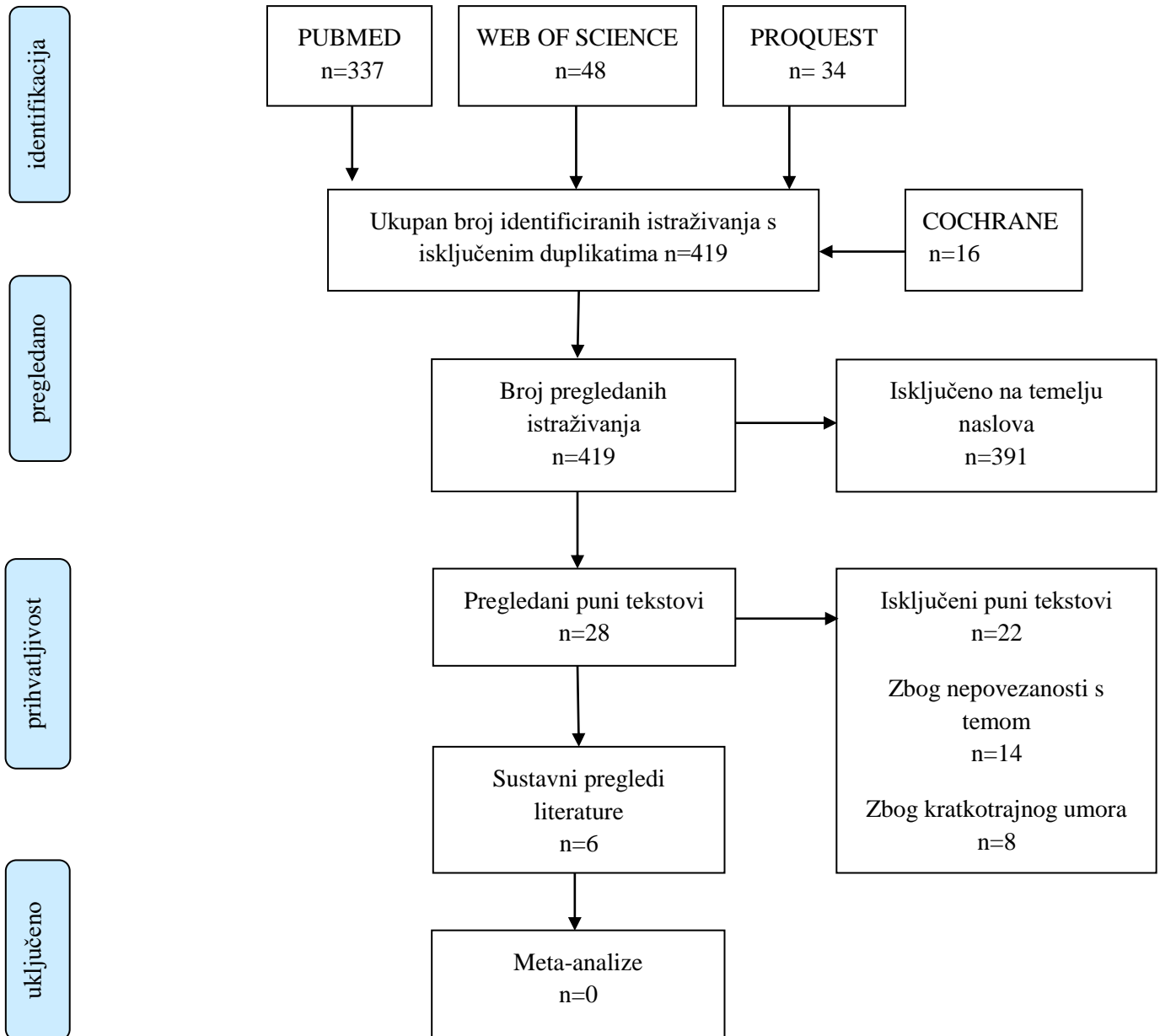
Populacija: zdravi sportaši (u jednom istraživanju iznimno vojnici). Izloženost: svakodnevno profesionalno treniranje ili ekstremno duga sportska aktivnost (maraton). Ishod: subjektivan osjećaj umora, pad u izvedbi. Vrsta istraživanja: meta-analiza i sustavni pregled. Jezik istraživanja ograničen je na hrvatski i engleski. Duplikati su isključeni, a nađeni su programom Excel na temelju traženja istih DOI-a. Literatura je ručno pretražena. Pretraživanje literature napravljeno je u usporedbi s pretraživanjem mentorice.

4.3 Kvaliteta istraživanja

Kvaliteta pojedinačnih sustavnih pregleda ocijenjena je korištenjem AMSTAR-R instrumenta za ocjenjivanje sustavnih pregleda (3). Raspon mogućih bodova u AMSTAR- R sustavu iznosi od 11-44 moguća boda. Taj sustav bodovanja raspoređen je u ocjene od A-E te svaka ocjena ima svoju oznaku za kvalitetu. Ocjene u sustavu su: A= 37-44 (vrlo dobro); B= 29-36 (dobro); C= 21-28 (umjereno); D=13-20 (loše) (3). Pouzdanost između ocjenjivača određena je Cohenovim kappa koeficijentom(4).



PRISMA 2009 Flow Diagram(2)



Slika 2. Tijek odabira istraživanja.

Tablica 2. Opis karakteristika pojedinih sustavnih pregleda

Autor, godina	AMSTAR-R ocjena	Država	Uključene godine	Broj uključenih istraživanja	A priori kriterij kvalitete	Cilj istraživanja
Clark i dr., 2016.(5)	13/44 (D)	SP, FR	≤ 2016	171	Nepoznato	Sažeti dokaze koji podupiru interakciju stresa uzrokovanim vježbanjem i utjecaja na bakterije u probavnom sustavu te njihov mogući utjecaj na zdravlje i izvedbu vrhunskih sportaša. Drugi je cilj definirati prehrambene planove koji utječu na bakterije u probavnom sustavu i poboljšavaju ukupno zdravlje
Saw i dr., 2015.(6)	29/44 (B)	AU	≤ 2015	56	Proizvoljan kriterij pristranosti	Usporedba objektivnih mjera za vrijeme mirovanja (npr. krvni markeri, puls) te za vrijeme vježbanja (npr. potrošnja kisika, promjena pulsa) sa subjektivnim mjerama (raspoloženje, doživljaj stresa...)

Cadegiani i dr., 2017.(7)	27/44 (C)	BR	1989-2015	38	Nepoznato	Ocijeniti hormonalne promjene kod OTS/NFOR/FOR na temelju objavljenih istraživanja
Grandou i dr., 2019.(8)	31/44 (B)	SW	1994-2017	22	Priznanje pristranosti kod osjetljive analize	Postaviti mjere pretreniranosti te rasvijetliti mehanizam kojim se ostvaruje treningom s otporom. Dodatno, ocijeniti metodološke pristupe literature pretreniranosti.
Vrijkotte i dr., 2019.(9)	19/44 (D)	BE	1992-2011	7	Pristranost prilikom odabira testova	Istražiti vojne pronalaska na temu pretreniranosti i usporediti ih s istraživanjima iz domene sporta.
Oxborough i dr., 2010.(10)	13/44 (D)	UK	1984-2009	61	Nepoznato	Istražiti dodatan uvid u „exercise induced cardiac fatigue” kritičkom procjenom dostupne literature u različitim istraživanjima na terenu ili u laboratoriju.

Korištene skraćenice: AMSTAR-R sustav bodovanja označen slovima (A=37–44 boda; B=29–36 boda; C=21–28 boda; D=13–20 boda); SP=Španjolska, FR=Francuska, AU=Australija, BR=Brazil, SW=Švedska, BE=Belgija, UK=Ujedinjeno Kraljevstvo

5 Rezultati

Rezultati navedenih istraživanja dobiveni su na temelju 6 sustavnih pregleda, bez pronađenih meta-analiza. Istraživanja su objavljena u razdoblju od 2010. - 2019.. Najstarije je istraživanje David Oxborough i dr., 2010.(5), a najnovija Clementine Grandou i ostali, 2019. (4) i Susan Vrijkotte i dr., 2019. (5). Prosječan AMSTAR-R (3) zbroj istraživanja iznosi 22/44 te bi imao ocjenu C (umjerena kvaliteta). Kappa koeficijent međusobnog ocjenjivanja iznosio je 0,97 (standardna pogreška=0,02, 95% CI=0,92-1,00). A priori kvaliteta nekih istraživanja nije bila poznata (5, 7, 10). Tablica 2 sadrži: kratak opis svakog istraživanja, kvalitetu istraživanja, zemlju podrijetla, godinu objavljivanja, cilj istraživanja, a priori kriterij kvalitete te ukupan broj istraživanja uključen u sustavni pregled. Tablica 3 opisuje ponavljanja istraživanja među sustavnim pregledima te se time može vidjeti preklapanje korištene literature. Za to je korištena metoda ispravljenog pokrivenog područja (eng. *Corrected Covered Area (CCA)*). Računa se formulom $CCA = (N-r)/(rc-r)$ (11). N označava ukupan broj primarnih istraživanja uključenih u sustavni pregled (uključujući duplikata), c označava broj sustavnih pregleda te r označava broj primarnih istraživanja (11). CCA za ovaj sustavni pregled iznosi 6.25% što označava umjereno preklapanje (11).

Tablica 3. Opis međusobnog preklapanja istraživanja u pojedinim sustavnim pregledima.

Autor, godina	1	2	3	4	5	6
1. Clark i dr., 2016.(5)	171	0	1	0	0	0
2. Saw i dr., 2015.(6)		56	4	3	3	0
3. Cadegiani i dr., 2017.(7)			38	3	4	0
4. Grandou i dr., 2019.(8)				22	3	0
5. Vrijkotte i dr., 2019.(9)					7	0
6. Oxborough i dr., 2010.(10)						61

Brojevi istraživanja uključeni u pojedini sustavni pregled označeni su zadebljanim brojevima. Ostali brojevi označavaju međusobna ponavljanja istraživanja u sustavnim pregledima.

5.1 Utjecaj stresa uzrokovanim sportom na os mikrobiom-mozak

Naporno treniranje djeluje na procese prilagodbe koji uključuju raspoloženje, psihološki, biokemijski i kognitivno-bihevioralan odgovor u nastojanju održavanja homeostaze (12). Zbog toga je teško odvojiti učinke fizičkog stresa vježbanja od učinaka psihološkog stresa za vrijeme vježbanja (13). Zbog toga, fizički i psihički zahtjevi za vrijeme napornog vježbanja, ovdje se odnose na „stres” (14). Procjenjuje se da 20-60% sportaša pati zbog stresa uzrokovanim napornim vježbanjem i neodgovarajućim oporavkom (14). Dva glavna odvojena, ali međusobno povezana sustava koja utječu na odgovor na stres su: simpatoadrenomedularni (SAM) i os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN). Uključivanje ovih osi rezultira otpuštanjem katekolamina (noradrenalin (NA) i adrenalin (A)) i glukokortikoida u cirkulacijski sustav (15). Stres za vrijeme vježbanja također aktivira autonomni živčani sustav (AŽS) (16), koji omogućuje trenutni odgovor na podražaj stresora djelovanjem simpatikusa i parasimpatikusa te povećava otpuštanje neuronskog NA i ostalih neurotransmitera u perifernom tkivu, kao što su gastrointestinalni (GI) trakt ili kardiovaskularni sustav (15). Dvosmjerna komunikacija između AŽS i enteričkog živčanog sustava (EŽS) u GI traktu (os probava-mozak) uglavnom se odvija pod kontrolom vagusa koji se proteže od moždanog debla kroz probavni sustav, a regulira skoro svaki čimbenik prolaska probavljenih tvari kroz probavu (17). Drugi načini komunikacije između osi probava-mozak su: probavni hormoni (18) (gama-aminomaslačna kiselina (GAMA), neuropeptid Y, dopamin) i molekule mikrobioma probave (npr. kratkolančane masne kiseline, triptofan) (19, 20). Ljudska probava sadrži preko 100 bilijuna mikroorganizama u GI sustavu, što predstavlja otprilike 9 milijuna gena (21). Ukupno, mikrobiom probave obuhvaća 5 koljena i otprilike 160 vrsta u debelom crijevu (22). Mikrobiom probave potiče probavu i apsorpciju hrane za proizvodnju energije domaćina (23-25). U ljudskom se debelom crijevu probavljaju složeni ugljikohidrati, zatim ih anaerobni probavni mikrobiom fermentira u kratkolančane masne kiseline kao što su N-butirat, acetat i propionat (26). Mikrobiom probave također neutralizira lijekove i kancerogene tvari, oblikuje motilitet probave, štiti domaćina od patogena i potiče dozrijevanje imunskog sustava i epitelnih stanica crijeva (26). Dokazi pokazuju da mikrobiom probave također oblikuje ekscitacijske i inhibitorske neurotransmitere (npr. serotonin, GAMA i dopamin) i tvari nalik na neurotransmitere, posebice u odgovoru na fizički i emocionalni stres (27, 28). Odgovarajuća funkcija probavne barijere bitna je za održavanje imunskog sustava i zdravlja (29). Postoji više od 50 proteina koji imaju bitnu ulogu u kontroli čvrste veze mukoze endotela te time kontroliraju propusnost membrane (30). Prekomjerno oslobađanje hormona stresa koji su potaknuti fizičkim i psihološkim stresom mogu uzrokovati translokaciju lipopolisaharida (LPS) izvan probavnog sustava i time potaknuti imunološke i upalne odgovore koji uzrokuju povećanu propusnost membrane (31). CD14 i toll-like receptori 4 (TLR4) omogućuju detekciju translociranih LPS, a to uzrokuje otpuštanje proinflammatoryh citokina kao što su: faktor tumorske nekroze (FTNa), interferon alfa (IFNa), interferon gama (IFNg) i interleukini (IL1b ili IL6), što u konačnici može rezultirati endotoksemijom

(bakterije iz crijeva ulaze u krvotok) (32). Ovaj proupalni učinak citokina može povećati otvor između čvrstih veza djelujući na proteinske komplekse ZO1 i ZO2 (32). Dodatno, aktivacija osi HHA može potaknuti lučenje medijatora upale subepitelnih mastocita, kao što su: histamini, proteaze i proupalni citokini (33), a time se povećava propusnost membrane (34). Ovisno o vrsti vježbe, naporu, dobi i ostalim čimbenicima, 20-50% sportaša ima gastrointestinalne simptome koji se pogoršavaju intenzitetom vježbanja (35). U istraživanju koje je uključivalo 29 visokotreniranih triatlonaca, otkriveno je da je 93% njih prijavilo probavne smetnje te su 2 sudionika odustala od utrke zbog povraćanja i proljeva (36). Prema recenziji, hipertermija, ishemija i hipoperfuzija su dodatni veliki stimulatori koji uzrokuju popuštanje čvrstih veza za vrijeme napornog vježbanja (29). Kod mladih, zdravih, muškaraca biciklista, koji su sudjelovali u aktivnostima izdržljivosti 4-10 sati tjedno, samo jedan sat aktivnosti na 70% maksimalne snage uzrokovao je splahnjčku hipoperfuziju, a ona uzrokuje smanjenu GI cirkulaciju, povećava propusnost membrane i oštećuje tanko crijevo (37). Još jedno istraživanje je pokazalo da ljudi koji vježbaju na 70% max VO₂ imaju 60-70% smanjen splahnjički protok krvi te posljedično ishemiju uzrokovanu vježbanjem koja uzrokuje povećanu propusnost membrane, a ishemija se javlja prilikom smanjenja protoka krvi za 50% (38). Išemija također povećava razinu slobodnih radikala kisika koji aktiviraju proteinske kinaze koje fosforiliraju čvrste veze mukoze, a to dovodi do povećane propusnosti (32). Općenito, stres potaknut vježbanjem može smanjiti funkciju probavne barijere i uzrokovati translokaciju LPS što rezultira poremećajima u GI sustavu, neravnoteži u hidraciji, slaboj apsorpciji hranjivih tvari i elektrolita, kao i termalno oštećenje mukoze, a sve se to negativno odražava na izvedbu sportaša (37). Hipoteza centralnog umora tvrdi da je povećanje otpuštanja neurotransmitera serotonina (5-hidroksitriptamin; 5-HTP) povezana sa spavanjem, smetenošću i centralnim umorom, što pridonosi suboptimalnim fizičkim izvedbama (39). Nadalje, nizak serotonin u mozgu također uzrokuje poremećaje raspoloženja i depresiju, kao i promjene u probavi, krvnom tlaku, srčanoj funkciji te agregaciji trombocita (40). Otprilike 95 % tjelesnog serotonina proizvodi se u enterokromafinim stanicama (EC) probave (17), a one imaju ulogu u enteričnim pokretnim i osjetnim funkcijama kao što su percepcija visceralne boli, što dodatno prikazuje povezanost probave i mozga (41). Otprilike 2% triptofana, kojim se sintetizira serotonin, unese se probavom (39). Međutim, za vrijeme vježbanja, razine serotonina mogu biti povećane drugim poznatim putevima: kiureninski put (28) i sinteza iz mikrobioma probave (42, 43). Kada L- triptofan dođe u CNS, dolazi do pretvorbe iz triptofan hidroksilaze (TPH) u 5-HTP, a to je proces koji određuje brzinu sinteze serotonina (44). 5-HTP se onda brzo dekarboksilira dekarboksilazom aromatskih aminokiselina čime nastaje citosolni serotonin(39). Dugo se vjerovalo da je sinteza 5-TPH kod kralježnjaka pod kontrolom jednog gena, međutim, postoje još dva dodatna TPH gena kod ljudi: TPH1 i TPH2 gen. TPH1 ima ekspresiju u periferiji i u epifizi (*lat. Glandula pinealis*), dok se za TPH2 čini da je odgovoran za sintezu serotonina u ostatku mozga (45). Zbog toga, TPH bi mogao biti odraz prilagodbe na različite potrebe za kontroliranjem proizvodnje serotonina u mozgu i u perifernim organima (44). Proizvodnja serotonina još se može odvijati preko kinureninskog puta

kojega regulira enzim za ragradnju triptofana, indolamin 2, 3- dioksigenaza (IDO) i triptofan- 2, 3- dioksigenaza (TDO) (28). IDO se potiče oksidativnim stresom i proupalnim citokinima, kao što su IL& I TNFa, koji se otpuštaju zbog LPS potaknute probavne propusnosti koja se događa zbog napornog vježbanja (46). Nasuprot tome, glukokortikoidi mogu aktivirati TDO (47, 48) i postoji sve veći broj dokaza koji govore da prekomjerna aktivnost osi hipotalamus- hipofiza često dolazi uz depresiju zbog povećane razine glukokortikoida, sustavne upale i povećane proizvodnje proupalnih citokina, a svi oni su povećani zbog stresa koji je potaknut vježbanjem i povećanom propusnosti probave (47). Posljedično, glukokortikoidi i proupalni citokini aktiviraju TDO i IDO enzime što dovodi do smanjene sinteze serotonina te mogućeg umora i depresije zbog koje pati mnogo sportaša koji pate od stresa (5). Nedavna istraživanja opisuju da mikrobiom također utječe na proizvodnju serotonina (17). Kod interakcije između vježbanja i serotonina, čini se da trčanje malim brzinama povećava razinu serotonina u mozgu i smanjuje depresivno ponašanje i tjeskobu, dok trčanje velikom brzinom uzrokuje povećanje genske ekspresije kortikotropin-oslobađajućeg hormona (47). Dodatno, za akutnu aerobnu vježbu je pokazano da povećava 5-HTP razine u moždanom deblu i hipotalamusu kod štakora nakon plivanja 30min/dan 6 dana tjedno kroz 4 tjedna (49). Tvrdi se da je povišenje triptofana u mozgu uzrokovan vježbanjem koje uzrokuje povišenje neesterificiranih masnih kiselina u serumu, a one razdvajaju triptofan od albumina u krvi te povećavaju triptofan koji je slobodan u serumu (50). S druge strane, mnogo dokaza pokazuje da triptofan slobodan u serumu ne diktira unos triptofana u mozak ni serumske razine tirozina i razgranatih masnih kiselina (npr. leucin, izoleucin i valin), a za njih se tvrdi da se natječu s triptofanom u prijelazu krvno- moždane barijere (5). Međutim, istraživanje na 22 serumska metabolita 14 mladih sportaša pokazuje drugačije rezultate (51). Kod interminetnog treninga sprinta, s kratkim intervalima odmora i drugi program s duljim razdobljima odmora kroz 8 tjedana na 80% VO₂ max. otkriveno je da su se leucin, valin i izoleucin snizili nakon uvodnog vježbanja prije treninga u obje grupe, što predlaže da su aminokiseline razgranatog lanca vjerojatno iskoristili mišići za vrijeme vježbanja, čime se omogućio veći prolaz triptofana kroz krvno- moždanu barijeru i time je omogućena sinteza serotonina (51). Osim hipoteze centralnog umora, postoje dokazi da uključenje drugih molekula može pridonijeti centralnom umoru (52). Predloženo je da promijenjeni dopaminergički putevi koji uključuju pokret vode do umora (52). Umor se može pojaviti za vrijeme vježbanja kada razine dopamina počinju padati, dok su razine serotonina još uvijek povišene (53). Točan mehanizam kako nastalo smanjenje dopamina u mozgu može smanjiti izvedbu vježbanja, još nije u potpunosti razjašnjen (5). Drugi neuromodulatori koji bi mogli utjecati na umor i raspoloženje za vrijeme vježbanja uključuju proupalne citokine i amonijak (5). Rast proupalnih citokina kao IFNgama i IL6 povezan je sa smanjenom tolerancijom na vježbu, akutnu bakterijsku ili virusnu infekciju i povećan katabolizam triptofana što može ograničiti sintezu serotonina u mozgu (54), a to dovodi do depresivnog ponašanja (5). Nakupljanje amonijaka u krvi u mozgu za vrijeme vježbanja također bi moglo negativno utjecati na funkciju CNS-a te uzrokovati umor (55). Istraživanje na štakorima otkrilo da je prilikom treniranja do iscrpljena došlo do porasta amonijaka u serumu kod

treniranih i netreniranih štakora, što može smanjiti energiju u mozgu poticanjem Krebsovog ciklusa i glikolize (55). Trenirana je grupa imala 50% više amonijaka nego netrenirana grupa te niže razine ekscitacijskog neurotransmitera glutamata, kao i sniženu GAMA-u u striatumu mozga (55). Ovi nalazi pokazuju da vježbanje potiče sintezu glutamina koji se koristi za detoksikaciju amonijaka što rezultira smanjenom proizvodnjom neurotransmitera glutamata, a to moguće uzrokuje umor u sportaša koji se bave sportovima izdržljivosti (55). Glutamin, neesencijalna aminokiselina koje ima najviše u ljudskom tijelu (56), nije samo bitna za sintezu glutamata i GAMA-e, nego i optimalno funkcioniranje leukocita, kao što su limfociti i makrofagi, funkciju te proliferaciju T-stanica (57) i rast enterocita probave (56). Stoga bi produljeno naporno vježbanje moglo negativno utjecati na homeostazu i imunosni odgovor (58, 59) kada su razine glutamata snižene zbog detoksikacije amonijaka u mozgu (5). Dodatno, snižena razina glutamata u serumu znači manji unos u probavi zbog čega enterociti postaju međusobno propusniji (58). Učinak mikrobioma na ponašanje postaje sve očitiji (42). Kao što je objašnjeno u prijašnjem tekstu, mikrobiom probave služi kao endokrini organ koji potiče proizvodnju i regulaciju različitih neurotransmitera i hormona (5). Oni mogu utjecati na raspoloženje sportaša, motivaciju te osjet umora (5). Prilikom testiranja na štakorima, korištenjem probiotika je došlo do značajnog smanjenja IFN γ , IFN α i IL-6 prilikom korištenja probiotika, u usporedbi s kontrolom (60). Također je došlo do povećanja razine triptofana u plazmi, ali i kinureninske kiseline prilikom suplementacije bifidobakterijama (60). Autori zaključuju da bi ovaj probiotik mogao imati antidepresivne učinke i pokazuje kako bakterije probave mogu u konačnici modulirati razine serotonina (60). Dodatna su istraživanja potrebna da bi se dokazalo kako određeni sojevi bakterija moduliraju metabolizam neurotransmitera kod ljudi, dok povećavaju serumsku razinu glutamina i proizvodnje GAMA-e (5).

5.2 Usporedba subjektivnih s objektivnim mjerama

Izvedba, psihološke, biokemijske i subjektivne mjere opcije su za nadziranje sportaša. Trenutno je razumijevanje, koja mjera je najbolja, slabo (61). Najbolji je pokazatelj fizičkog i psihološkog blagostanja izvedba te spremnost sportaša na natjecanje, ali je nepraktično svakodnevno testirati sportaše testovima izvedbe (62). Hormonski, imunološki i hematološki parametri, zajedno s kardiovaskularnim odgovorom, predloženi su kao markeri pretreniranosti, ali su ti pronalasci nekonzistentni (63-67). Dok postoji rasprava o specifičnim fiziološkim mehanizmima koji su zaslužni za sindrom pretreniranosti, postoji složnost da je napredak prema sindromu pretreniranosti povezan sa psihološkim znakovima kao što su poremećaji raspoloženja i simptomi nalik na kliničku depresiju (68, 69). Ove bi znakove i simptome mogli prijaviti sami sportaši kao percipirano fizičko i psihološko blagostanje te zajedno čine subjektivne mjere (70). Subjektivne mjere relativno su jeftine i jednostavne za svakodnevno korištenje u usporedbi s objektivnim mjerama (70). Objektivne mjere mogu biti: za vrijeme mirovanja (npr. krvni marker, frekvencija srca) i za vrijeme vježbanja (npr. potrošnja kisika, odgovor srčane frekvencije) (6). Zbog toga, ovaj sustavni pregled ocjenjuje

sposobnost subjektivnih mjera u procjeni promjena blagostanja sportaša i kako se mogu učinkovito primijeniti u praksi (6).

Unutar istraživanja (pod istim uvjetima), subjektivne mjere bile su osjetljivije i konzistentnije nego objektivne mjere u 22 od 54 istraživanja (6). Objektivne mjere općenito nemaju odziv na akutne promjene opterećenja prilikom treninga u tri mjere (KK, kratka i duga održivost izvedbe) (6). Prilikom neprekidnog treniranja, postoje umjereni do čvrsti dokazi odziva za 5 objektivnih mjera, uključujući nesklad epinefrin/norepinefrin i leukocite(6).

Subjektivne su mjere imale veći odziv na trening nego objektivne mjere. Postoje umjereni do čvrsti dokazi nesklada između blagostanja s akutnim povećanjem opterećenja treninga za 17 subjektivnih mjera (6). Postoje umjereni do čvrsti dokazi nesklada između blagostanja i neprekidnog treniranja za 13 subjektivnih mjera. 6 od RESTQ-S mjera (stres, umor, oporavak, fizički odmor, općenito blagostanje, ostanak u formi) pokazalo je umjereni do čvrste dokaze odziva na sve tri razine opterećenja (akutno povećano opterećenje, akutno smanjeno opterećenje i neprekidno treniranje kao kronično opterećenje) (6). Konsolidacijom subjektivnih mjera u ukupan rezultat uobičajeno je rezultiralo smanjenjem osjetljivosti, nije došlo do promjene ukupnog rezultata, a do promjene je došlo samo u subskali kod 1 od 5 istraživanja (6).

Ovaj sustavni pregled procjenjuje mogućnost individualnog subjektivnog mjerenja, a mjere su samostalno procijenjene, kao odraz promjene blagostanja sportaša (6). Ovi rezultati daju potporu subjektivnom mjerenju za praćenje promjena akutnog i kroničnog blagostanja sportaša povezanog s treningom(6). Mjere ometenosti raspoloženja (POMS), percipiranog stresa i oporavka (RESTQ-s) i simptomi stresa (DALDA) široko su istraživani testovi te se čine korisnima za nadzor sportaša (6).

Subjektivne mjere također su uočile nesklad blagostanja u odgovoru na kronično opterećenje treningom (71-81). To je posebno bitno za neprekidno nadziranje zbog toga što napredak prema SP može biti postepen i ne toliko lak za uočiti, kao što je slučaj s akutnim preopterećenjem (70). Međutim, bitno je naglasiti da ove izjave ne uzimaju u obzir različite uvjete u istraživanjima ili utjecaj stresora koji nije povezan s treningom na dobrobit sportaša (6). Posljedično, nastojanje povezivanja nesklada između dobrobiti i neprekidnog treninga trebalo bi tumačiti s oprezom jer nije moguće razlučiti u kojem su se možda stanju blagostanja sportaši nalazili kada je počelo istraživanje (6).

Manjak povezanosti između KK i subjektivnih mjera moguće je objasniti drugačijim odgovorom ovih mjera na kroničan trening (6). Pronađeno je da KK nema odziv na kroničan trening, vjerojatno zbog minimalnog oštećenja mišića koji je prilagođen na trening (6). Kronični odgovori u slučaju pretreniranosti također su nekonzistentni, što dovodi u pitanje korištenje KK za nadzor blagostanja sportaša (6). Pronađeni su umjereni dokazi da smanjenje opterećenja u akutnom treningu dovodi do poboljšanja VO₂max (6). Označena pozitivna povezanost između VO₂max i subjektivnog blagostanja

može indicirati da subjektivne mjere odražavaju sportaševu mogućnost izvedbe održanog, maksimalnog napora (6). Alternativno, subjektivne bi mjere mogle odražavati psihološku spremnost sportaša na izvedbu, sa psihološkim stanjem koje provjereno utječe izvedbu (82). Smanjen VO₂max mogao bi se također pripisati smanjenom vremenu vježbanja za vrijeme testa, prije nego smanjenje fiziološke funkcije (70, 83). Slična povezanost s neprekidnom izvedbom nije pronađena (6).

Utvrđena je potencijalna učinkovitost subjektivnih mjera za nadziranje sportaša, međutim, optimalnu implementaciju u praksi još treba utvrditi (6). Utvrđeno je da je RESTQ-S jedina samoprijavljujuća mjera koja ima odziv na akutno i kronično opterećenje treninga. Jedna subskala stresa (umora) i 3 oporavka (fizički oporavak, općenito blagostanje, ostanak u formi) imale su odziv na akutan i kroničan trening (6). MTDS mjera nedavno je razvijena i stoga je manje istražena kao samoprijavljujuća mjera(6). Jačina MTDS-a nad RESTQ-S je u uključivanju poremećaja raspoloženja, stresa i subskale simptoma ponašanja s manjim brojem čestica (22 u usporedbi sa 76 za RESTQ-S) (6). Širina i nizak broj čestica bitne su stavke prilikom korištenja u praksi (84). U praksi, svaki bi sportski program trebao razmotriti koje subskale bi bile od veće koristi za nadzor blagostanja sportaša (6). Za nadzor akutnih promjena blagostanja sportaša, mogle bi biti korisne: energičnost/motivacija, fizički simptomi/ozljeda, stres koji nije povezan s treningom, umor, fizički oporavak, općenito zdravlje/blagostanje i ostanak u formi(6). Ove subskale omogućuju uvid u sportaševu spremnost na trening iz dana u dan, zbog čega bi mogle biti korisne za promjene u treningu na individualnoj razini. Ove su subskale konzistentne s prijašnjim preporukama (85-87).

Tri subskale (konflikti/pritisak, samoregulacija, manjak energije), imaju korist za nadziranje kroničnog blagostanja, međutim nije jasno bi li njihovo uključivanje pridonijelo dodatnu korist u odnosu na subskale koje se koriste u dugotrajnom nadzoru: stres nepovezan s treningom, umor, fizički oporavak, općenito zdravlje/ blagostanje i ostanak u formi (6).

Bitno, uočene su subskale koje nisu imale odziv: depresija, zbunjenost, emocionalni stres, društveni oporavak, kvaliteta sna, samoučinkovitost (6). Ove subskale možda ne bi mogle biti korisne za nadzor blagostanja sportaša (6). Zanimljivo, skala depresije (POMS) nije imala odziv, unatoč tome što je depresija simptom SP (68, 69). To bi se moglo pripisati različitim oblicima poremećaja raspoloženja između preopterećenosti i pretreniranosti, s tim da depresija raste samo u SP (88).

Jedno od ograničenja ovog sustavnog pregleda bilo je uzimanje podataka (6). Subjektivne mjere bile su retrospektivne zbog same vrste mjerenja (npr. za vrijeme prošloga tjedna) dok su objektivne mjere uvijek vrijedile za isti trenutak, a to bi moglo utjecati na njihovu međusobnu povezanost (6). Dodatno bi ograničenje moglo biti uspoređivanje i interpretacija rezultata istraživanja. Većina je istraživanja koristila p vrijednosti (6), čime je povećan rizik za grešku tipa II, pogotovo zbog malog broja sudionika (89).

Zbog heterogenosti podataka, nije bilo moguće izvesti meta-analizu te su rezultati povezani opisno (6). Povezanost dokaza određena je kao: niska ($r < 0.3$), umjerena ($r = 0.3 - 0.5$) i velika ($r > 0.5$) (6). Čvrsti dokazi: konstantno potvrđeni u 2 ili više istraživanja s više od 75% pridonosenih zaključaka. Umjereni dokazi: konstantno potvrđeni u 2 ili više istraživanja, s više od 50% pridonosenih zaključaka (6). Ograničeni dokazi: pronađeni u 1 istraživanju, s preko 50% pridonosenih zaključaka (6). Konfliktni dokazi: nekonzistentnost u 2 ili više istraživanja. Postoji umjeren dokaz za negativnu povezanost između stresa i kortizola te pozitivnu povezanost između energičnosti i leukocita (6). Postoji umjeren dokaz za pozitivnu povezanost između RESTQ-S subskale stresa i KK, ali su dokazi konfliktni za ukupan stres ove subskale (6). Između POMS i maksimalne potrošnje kisika ($VO_2 \max$), postoji čvrst dokaz za pozitivnu povezanost subskale energičnosti i umjereni dokazi za negativnu povezanost sa subskalom umora, koja se također odražava na čvrst dokaz za negativnu povezanost s ukupnom ometenošću raspoloženja (6). Postoje čvrsti dokazi za negativnu povezanost između simptoma stresa (mjereno DALDA instrumentom) i održivosti izvedbe (6).

5.3 Hormonski aspekti sindroma pretreniranosti

U pogledu trenutne literature na endokrine aspekte NFP/FP/SP, mjerenje bazalnih (hormona u mirovanju) ne može razlučiti između sportaša koji su se uspješno prilagodili na FP i onih koji se nisu uspjeli prilagoditi te su razvili simptome SP, iako bi smanjene zalihe hormona i posljedični nesklad odgovora hormona na akutnu stresnu situaciju mogao biti jedan od okidača simptoma NFP/FP/SP, pogotovo kod pogoršanja izvedbe, ključnog simptoma sindroma smanjene izvedbe (7). Unatoč hormonskim aspektima NFP/FP/SP, posljednje smjernice (70) preporučuju da su daljnja istraživanja potrebna da bi se otkrio mogući hormonski dijagnostički test. Stoga, cilj je ovog istraživanja odrediti ako i koji se bazalni ili stimulirani hormonski marker može povezati s NFP/FP/SP te koji je njihov najprecizniji prediktor (7).

Procijenjene su 3 razine hormona: 1. bazalna razina kod sportaša koji su izloženi otprije; 2. razine hormona prilikom odmaranja nakon izloženosti; 3. akutan odgovor hormona kod SP/NFP/FP (7). Od 38 odabranih istraživanja, procijenjeno je 26 različitih hormona i parametara povezanih s hormonima, bazalno i stimulirano (7). Izvedene testove ne preporučuju endokrinološka društva te nisu ocjenjivani prethodno, osim 2 koja su napravila test tolerancije inzulina (TTI) (7). TTI funkcijski je „zlatni standard” kojeg preporučuju endokrinološka društva za ocjenu odgovora hormona stresa na stimulaciju stresne situacije, hipoglikemiju (7). Da bi nastao normalan odgovor, potrebna je odgovarajuća funkcija cijele osi funkcije, na svakoj razini, zbog čega manjkav odgovor odražava realne stresne situacije koje bi mogle dovesti do smanjenja izvedbe kod sportskih napora, kada je

potreban integritet ove osi (7). Iako ne potvrđuju endokrinološka društva, neki autori pokazuju da se odgovor hormona na intenzivno treniranje čini prikladnijim za procjenu SP/NFP/FP, što je potvrđeno pronalascima ovog istraživanja (7). Korišteno je 5 stimulacijskih testova za procjenu odziva hormona, od toga 3 koja procjenjuju akutan odziv (maksimalno vježbanje, vježbanje u 2 ciklusa i TTI) i 2 koja mjere u odmaranju nakon treninga s opterećenjem (OTP i CSP) (7). Prema najnovijim smjernicama za SP/NFP/FP (70), najcitiranije je vježbanje u 2 ciklusa, ali je ovdje korišteno maksimalno vježbanje, zbog toga što je najproučavanije i ima značajnu sposobnost razlučivanja između SP/NFP/FP i zdravih sportaša (7). Međutim, nijedno istraživanje nije uspostavilo točne granice za neki od testiranih hormona te većina zaključuje da su potrebna dodatna istraživanja za uspostavljanje granica i uvjeta (7). SP/NFP/FP povezani sa sportovima izdržljivosti čine 92.1% od ukupnih istraživanja, a ostalo čine istraživanja s vježbama otpora (7). Suprotno od sportova izdržljivost, kod kojih je došlo do smanjenja razine katekolamina, kod dizača utega pod utjecajem SP/NFP došlo je do porasta razine. Ovaj je porast primijećen u 3 istraživanja s opterećenjem što ih odvaja od ostalih istraživanja (7). U njima je također pronađena snižena razina beta- receptora u mišićima, kao posljedica smanjene osjetljivosti na katekolamine (90). To je potvrđeno i drugim istraživanjem čiji koeficijent korelacije predlaže smanjen odziv skeletnih mišića na aktivnost SŽS i stoga potvrđuje simpatičke aspekte otpornog FP (90). Zbog toga bi naziv simpatički SP/NFP/FP bio prikladniji za sportaše koji treniraju s otporom (70, 91), iako su potrebna dodatna istraživanja koja bi to potvrdila (7).

Granične razine osmišljene za SP/NFP/FP trebaju biti različite od razina koje se normalno koriste za dijagnozu endokrinoloških stanja (70, 92-95), zbog toga što dijagnoza endokrine disfunkcije inicijalno isključuje SP/NFP/FP i simptomi bi mogli biti objašnjeni endokrinološkom bolesti (70, 91). Zbog toga, bez obzira na normalan raspon, kadgod se sportaš sa SP/NFP/FP prezentira sa značajno različitim razinama hormona u usporedbi sa zdravim sportašem, bazalne bi razine hormona mogle biti dobar marker predikcije SP/NFP/FP te njihove granice određene koristeći specifične statističke mehanizme (7). U svim istraživanjima, bazalne razine 17 testiranih hormona bile su normalne između zahvaćenih sportaša i zdravih, najmanje u 75% istraživanja za svaki hormon, osim za katekolamine u plazmi (2 istraživanja) kod kojih je došlo do porasta te u jednom istraživanju smanjena razina IGFBP-3(7). Na temelju toga, nijedno povišenje bazalnih hormona, kao ni povezanih parametara, nije dobro za predviđanje SP/NFP/FP(7).

U kontrastu s bazalnim razinama, smanjenje razine hormona je uočeno u SP/NFP/FP, posebice za prolaktin (67.1% istraživanja), hormon rasta (57.1%) i AKTH (57.1%), dok je kod konfliktnih rezultata došlo kod mjerenja katekolamina (kod 50% je došlo do smanjenja, 25% povišenje i 25% normalno) te razina kortizola (54.6% normalno i 45.4% smanjeno), sve u usporedbi sa zdravima (7). Zamjetno, akutno smanjeni odgovor opažen je bez obzira na vrstu izvedenog testa, iako većinu testova nije ocijenilo ili odobrilo neko endokrinološko društvo (7). Stoga, daljnja su istraživanja

potrebna za utvrđivanje pouzdanih markera i specifičnih graničnih razina za svaki potencijalni precizni marker (7).

Manjak promjene u bazalnim i odmarajućim razinama kod SP/NFP/FP, može se objasniti kapacitetom prilagodbe sportaša na ekstremne uvjete (7). Unatoč ograničenjima pronađenim u ovom sustavnom pregledu, konzistentni pronalasci smanjenja razine AKTH, HR i prolaktina zaslužuju pozornost (7). Fiziologija žlijezda i hormona predstavlja sličnosti među njima u pogledu bazalne i stimulirane razine hormona (7). Čini se da u ovom slučaju, početne faze disfunkcije hormona očuvaju bazalne razine proizvodnje hormona na podražaje, kao što su stresne situacije (7). Promjene hormona bi se stoga mogle jedino vidjeti u akutnom odgovoru na funkcijske testove, ali ne u bazalnim i odmarajućim razinama, kao što je opaženo u relativnoj adrenalnoj insuficijenciji, manjku HR, predijabetesu i dijabetesu (7). Relativna adrenalna insuficijencija pokazuje se kao manjak nedovoljnog porasta razine kortizola na TTI ili na ACTH- stimulacijski test (7). Manjak HR dijagnosticira se kada dolazi do smanjenog odgovora HR na ITT i predijabetes; predijabetes ili dijabetes preciznije se dijagnosticiraju koristeći test oralnog opterećenja glukozom (7). Teška adrenalna insuficijencija i zadnji stadiji dijabetesa potrebni su za prisutnost bazalnog hipokortizolizma i hipoglikemiju u gladovanju s neodgovarajućom hipoinzulinemijom (7). Tireotropin oslobađajući hormon, stimulacijski test za funkciju štitnjače i gonadotropin oslobađajući hormon, stimulacijski test za funkciju jajnika, imaju mogućnost pokazati smanjenje funkcije ovih žlijezda prije bazalnih razina (7). Stoga, moguće je, ako ne vjerojatno, da su kompromitirane žlijezde s relativnom disfunkcijom hormona prisutne kod SP, iako su potrebna daljnja istraživanja, posebno pri povezivanju akutnog odgovor hormona na vježbanje s funkcionalnim testovima koje su standardizirala endokrinološka društva (7). Primjetno, hormonske promjene kod SP/NFP/FP vjerojatno nisu okidači ovih poremećaja, ali mogu imati ulogu u pogoršanju i pokretanju simptoma (7). Stoga, jednom identificirani kao marker, hormoni ne bi trebali biti zamijenjeni, već bi njihove razine pri oporavku mogle koristiti kao marker poboljšanja SP/NFP/FP (7). Dodatno, jednom kada su bazalne razine promijenjene, dijagnoza SP/NFP/FP nije vjerojatna jer se ta stanja ne bi trebala dijagnosticirati u prisutnosti endokrinih promjena (70, 92, 96).

Neka od ograničenja ovog istraživanja su: nemogućnost izvođenja meta-analize zbog različitih metodologija istraživanja, velika raznolikost procijenjenih sportova, manjak kriterija standardizacije prilikom razlučivanja SP/NFP/FP, nedostatak istraživanja koja uspoređuju SP/NFP/FP sa zdravim sportašima, mali broj ispitanika, manjak istraživanja sa simpatičkim SP/NFP/FP (kao kod dizača utega) te manjak standardiziranih testova koje odobravaju endokrinološka društva (7). Nadalje, da se pratio PRISMA protokol, bilo bi odabrano samo 12 istraživanja, stoga je bila potrebna pretraga istraživanja izvan protokola (7). Zbog razlike u metodologiji, nije moguće izvesti precizniji zaključak (7).

5.4 Sindrom pretreniranosti kod vježbi s otporom

Pretreniranost je predložena kao značajan problem za sportaše snage koji primarno treniraju treningom otpora (97). Određivanje točke u kojoj trening postaje nesavladiv izazov je za sportaše i trenere u njihovim pokušajima dostizanja najbolje izvedbe (86). Trenutno, nema sustavnih pregleda istraživanja koja su istražila FP/NFP/SP u treningu otpora sportaša i odredila jasne smjernice ili dijagnostičke alate, osim smanjene izvedbe (70). Stoga, cilj ovog sustavnog pregleda kritizirati je i procijeniti rezultate i metodologije istraživanja koja su pokušala potaknuti FP/NFP/SP treningom otpora kod zdravih odraslih osoba (8). Dodatno, ovaj pregled pokušava rasvijetliti fiziološke promjene i potencijalne mehanizme pretreniranosti te odrediti ako se neki marker (izvedbe, biokemije ili psihološki) može koristiti za nadzor FP/NFP/SP prilikom treniranja s otporom (8).

12 istraživanja pokazalo je smanjenje u najmanje jednoj mjeri izvedbe do koje je došlo nakon opterećenje prilikom treniranja (8). Među tim istraživanjima, 8 je uključilo mjere praćenja stanja izvedbe (8). Većina istraživanja prijavila je da je izvedba očuvana unutar perioda praćenja (8). Međutim, mnogo istraživanja nije uspjelo prijaviti slijed događaja unutar perioda praćenja (90, 98-102). Najčešća proučavana mjera bila je maksimalna mišićna snaga (primarna mjera) (8). 6 istraživanja pokazalo je značajno smanjenje u snazi (8). Suprotni rezultati pronađeni su za sekundarne mjere izvedbe (90, 98, 99, 103-106). Primjerice, 6 istraživanja mjerilo je vertikalni skok (90, 98-102). Od toga, 3 su imala smanjenje izvedbe (98-100). Dodatno, dva su istraživanja prijavila smanjenje izvedbe sprinta (101, 102). Fry i dr. (102) prijavili su smanjenje u izvedbi sprinta, međutim, test snage maksimalnog jednog ponavljanja poboljšao je nakon intervencije treninga. Druge, sekundarne mjere izvedbe, uključivale su analize maksimalnog ponavljanja do iscrpljenja (99, 100, 106).

Biokemijski odgovori prijavljeni su u 9 istraživanja koja su pokazala smanjenje u izvedbi (8). Prijavljeni su različiti biomarkeri krvi i urina, uključujući hormone i markere mišićnog oštećenja, kao i oksidativni stres te markere upale (8). 4 su istraživanja prijavila biokemijske odgovore na opterećenje između grupa, u usporedbi s kontrolom (7). Dodatno, 9 istraživanja omogućilo je rezultate prije i nakon intervencije za sudionike koji su trenirali s opterećenjem (8). Uobičajeno prijavljene mjere uključivale su: kortizol (99, 103, 107), testosteron/slobodni testosteron (99, 103, 107), testosteron/kortizol (T:K) (99, 103, 107) i omjer slobodni T/K (99, 103, 107), bazalni hormon rasta (99, 103, 105) i hormon rasta potaknut vježbanjem (99, 103), katekolamine, KK (90, 104, 107) te laktat/mlječna kiselina (99, 100, 104, 106) prije i nakon vježbanja. U usporedbi s kontrolom, sudionici koji su trenirali s preopterećenjem, pokazali su pogoršan odgovor kortizola (107), KK (106) i NA (104). Smanjen odgovor prijavljen je kod: omjera T/K (103) i koncentracije laktata potaknuti vježbanjem (106).

Među istraživanjima koja su pokazale pad u izvedbi, 5 je mjerilo fiziološke adaptacije (8). Primjerice, jedno je prijavilo da nije došlo do značajne promjene u srčanoj frekvenciji prilikom odmaranja, nakon

buđenja (106). Smanjenje u rasponu pokreta pokazano je nakon 3 tjedna treninga s otporom s opterećenjem (98). 3 su istraživanja istraživala fiziološke mehanizme koji bi mogli biti odgovorni za pad u izvedbi, karakteristične za pretreniranost (90, 107, 108). Nije pronađeno značajnih promjena u ekspresiji jednakih oblika kontraktilnih proteina (90, 108). Prijavljena je i smanjena regulacija sustava beta-2-adrenergičnih receptora s istovremenim porastom gustoće epinefrin: beta2- adrenergični receptor koja je pratila trening opterećenja (90, 107). Dodatno, Nicoll i dr. (108) prijavili su promijenjenu protein kinazu aktiviranu mitogenom (MPPK), kao odgovor na pretreniranost vježbama otpora. Fiziološki i percipirani odgovor prijavljeni su u 3 istraživanja koja pokazuju pad u izvedbi (8). Markonis i dr. (98) pokazali su odgođenu mišićnu bolnost koja je uslijedila nakon povećanja opterećenja treninga. Prijavljeni su različiti rezultati za percipiranu bol u donjem dijelu leđa te bol u koljenu (8). Nije bilo povećanja boli kada su ispitanici trenirali 3 dana u tjednu 9. Međutim, porast boli je uočen prilikom treniranja 7 dana u tjednu (106). Fry i dr. (106) također su prijavili smanjenje u percipiranom oporavku i status snage nakon treninga s opterećenjem. Međutim, nije došlo do promjene u uzorku spavanja (kvaliteta sna i trajanje) za vrijeme istraživanja (106).

Zasljepljivanje sudionika odgovarajuće je napravljeno u 7 istraživanja (99, 107, 109-113) (8). Međutim, kako su u ovom istraživanju dodavane grupe, rezultati sudionika s placebo mogu se koristiti samo za raspravu (8). Ukupno 8 istraživanja (90, 98, 103-108) odražavaju mogući SP/NFP/FP (8). Ta istraživanja pokazuju odgovarajuće smanjenje u najmanje jednoj mjeri izvedbe i uključuju praćenje nakon razdoblja opterećenja (8). Od tih istraživanja, samo je 1 (98) odgovarajuće uzelo u obzir nutritivne čimbenike (8). Dodatna bi pristranost mogla biti zbog toga što većina istraživanja uključuje iste skupine autora (8).

Zbog heterogenosti metodologija i ishoda, nije bilo moguće napraviti meta-analizu (8). Dodatno, moguć rizik pristranosti mogao bi nastati prilikom odabira traženih pojmova i kriterija isključivanja koje su definirali autori (8). Međutim, ovaj je pregled pratio preporučene AMSTAR 2 i PRISMA smjernice (8). Rizik pristranosti nije procijenjen odgovarajućim alatima (npr. eng. *Cochrane risk of bias assessment tool.*) te je korišten prilagođeni alat (8). Mnoga istraživanja nisu pokazala slabiju izvedbu ili vremenski tijek promjena u izvedbi za vrijeme razdoblja praćenja. Zbog ovih ograničenja, točna dijagnoza SP/NFP/FP nije bila moguća. Manjak standardiziranih kriterija i nekonzistentnost varijabli prilikom mjerenja izvedbe, biokemije, fiziologije i psihologije među sudionicima (8). Zbog svega navedenog, bilo je teško uspostaviti odnos između pretreniranosti i vježbe s otporom (8).

5.5 Sindrom pretreniranosti kod vojnika: Pogled iz domene sporta

Za vrijeme obuke, vojnici su izloženi ekstremnim uvjetima da bi se pripremili za borbene uvjete (9). Po definiciji, vojnici se guraju iznad njihovih kapaciteta, zbog čega je pojava SP i NFP realno moguća (103). Prevencija NFP i SP može rezultirati smanjenjem ozljeda i bolesti te stoga dostupniju radnu snagu te dulje trajanje službe vojnika, koje predstavlja skupu investiciju (9). Identificirano je nekoliko potencijalnih markera za dijagnozu SP (70) te ih se može razvrstati u: mjere fizičke (izdržljivosti) izvedbe, stanja raspoloženja, test psihomotorike, mjere AŽS, metaboličke mjere, hormoni i imunološki parametri (9). Pregled i kritička analiza onoga što je poznato u vezi sa SP i markerima kod sportaša, opisano je u zajedničkoj izjavi (70). Cilj je ovog članka sustavno pregledati istraživanja za FP/NFP/SP kod vojnika i raspraviti pronalaskes s literaturom za FP/NFP/SP u sportu, da bi se odredilo jesu li rezultati primjenjivi u području vojske (9).

Nijedno istraživanje nije ocijenjeno kao visokokvalitetno (9). Zbog umjerenih do niskih kvaliteta te velikih razlika između metoda izabranih istraživanja, meta-analiza nije provedena (9). Osim dva istraživanja, ostala istraživanja su omogućila definiciju SP (114, 115) . Definicije za pretreniranost/NFP/FP dogovorene su zajedničkim konsenzusom (9), a kao zlatni standard je postavljen SP (70). Sva odabrana istraživanja provedena su prije objave izjave konsenzusa, što objašnjava različitost u korištenim definicijama (9).

Jedno je istraživanje uspoređivalo rezultate sudionika koji su trenirali pod opterećenjem (n=10, 23.8%) i zdravih ispitanika (9). Razlike između grupa za VO₂max i izvedbu testa nisu pronađene (9). Sudionici koji su bili klasificirani kao pretrenirani, imali su značajno manju najjaču snagu i prosječnu snagu u usporedbi sa zdravim ispitanicima (9). Dodatno, zdravi ispitanici su poboljšali prosječnu snagu na kraju obuke, dok sudionici s preopterećenjem nisu (9). Podizanje nogu i hvat desne ruke bili su značajno sniženi kod sudionika s klasificiranom pretreniranosti, ali nisu pronađene razlike za snagu podizanja leđima, vertikalni skok i test maksimalnog podizanja na klupi (9). Zdravi su ispitanici poboljšali izdržaj desne ruke, snagu podizanja nogu i 1 maksimalno podizanje na klupi na kraju obuke, u usporedbi s početnom razinom (9). U jednom su istraživanju prijavili 5 kriterija od kojih su 3 morala biti zadovoljena za klasifikaciju pretreniranosti (116). Ukupno je 33% (19/57) zadovoljilo najmanje 3 kriterija (116). Ispitanici kod kojih je klasificirana pretreniranost, imali su povišenu razinu kortizola u serumu nakon 7 tjedana, došlo je do različitog odgovora testosteron/kortizol između 4. i 7. tjedna te različit maksimalni laktat/stopa percipiranog napora (La/SPN) između početne razine i nakon obuke (116). Dodatno, autori su istražili bazalnu razinu VO₂max u usporedbi s uzimanjem bolovanja (116). Bazalna razina VO₂max bila je značajno niža kod sudionika s 10-24% uzimanja bolovanja za vrijeme obuke (116). Usporedba izvedbe onih koji su završili obuku otkriva informacije o poboljšanju (ili ne) uzrokovanim treningom kao i kapacitet opterećenja sudionika (116). Unatoč

istom opterećenju, pojedinci odgovaraju drugačije. Stoga, usporedba izvedbe prije i nakon obuke otkriva individualne potrebe za oporavkom (116).

Moore i dr. (115) otkrili su značajno smanjenje maksimalnog podizanja kod ispitanika nakon obuke (77.4kg početno do 58.7kg nakon obuke). Pronađeno je da su: testosteron, LH i inzulin-sličan faktor rasta značajno sniženi nakon obuke, u usporedbi s početnim razinama, dok je HR značajno porastao (115). Nije bilo značajnih razlika kod snage izometričnog izdržaja i izdržaja hvata u usporedbi s početnim razinama (115).

Friedl i dr. (117) objavili su da je u prosjeku došlo do smanjenja od 14% VO₂max nakon treninga u usporedbi s početnim razinama, što je u skladu s 3 ostala istraživanja koja su provedena. Istraživanje Friedla i dr. (117) pokazuje smanjenu brzinu dekodiranja (33%), analiziranje uzoraka (15%) i smanjenje sposobnosti zaključivanja za 20%, nakon obuke u usporedbi s početnim razinama. Maksimalna snaga podizanja i vertikalni skok smanjili su se za 20% u usporedbi s početnom razinom (117). Dodatno, proliferacija T i B limfocita te IL-6 bili su značajno sniženi nakon obuke, dok su razine kortizola i HR bili znatno povišeni (117). Također, došlo je do porasta infektivnih bolesti nakon obuke (117). 5 tjedana nakon obuke, svi kognitivni, hormonski i imunološki parametri vratili su se na početne razine ili je čak došlo do poboljšanja (117). Prema autorima, rezultati pokazuju da je samo kratko razdoblje s dovoljno sna i hrane dovoljno za spremnost na borbu nakon obuke (117).

U istraživanju Walkera i dr. (118, 119), VO₂max se značajno poboljšao s 4.23% nakon 8 tjedana treninga (s 58.9 mL/kg/min na 61.40 mL/kg/min) i procijenjen ventilacijski prag poboljšao se 3.84% (od 3.91 L/min na 4.06 L/min). Vrijeme do iscrpljenja za vrijeme VO₂max testa značajno se poboljšalo (od 826 sekundi do 858 sekundi nakon obuke) kao i test na ergometru (od 8.06W/kg do 8.71 W/kg nakon obuke) (9, 118). Vrijeme reakcije, na uređaju koji procjenjuje brzinu reakcije pojedinca na podražaj, značajno se poboljšalo (7%) za vrijeme proaktivnog testa (0.57 sekundi u usporedbi s 0.53 sekundi nakon 8 tjedana), dok se preciznost poboljšala s 61% na 76% (118, 119). Nije bilo značajnih razlika u anaerobnom testu trčanja s opterećenjem, vertikalnom skoku i ergometriji nakon programa koji je trajao 8 tjedana. Walker i dr. (118, 119) prijavili su 67% smanjenje ozljeda uzrokovanim prekomjernom upotrebom nakon primjene prilagođenog programa. To je dovelo do povećanog broja osoba koje su završile obuku (119). Tanskanen i dr. (116) pronašli su da je došlo do poboljšanja od 11% VO₂ max, nakon 5 tjedana treninga, na temelju 21 osobe koje su završile obuku, bez porasta u iduća 3 tjedna praćenja. Test submaksimalnog marširanja od 45min otkrio je značajno smanjenje frekvencije srca i laktata nakon treniranja, nakon 5 i 8 tjedana treninga (na temelju 35 kompleta podataka) (116). Nakon 8 tjedana, došlo je do značajnog smanjenja subjektivnog umora i razine kortizola pri mirovanju te se inzulin-sličan faktor rasta smanjio u 7. tjednu treninga, u usporedbi s početnim razinama. Nije pronađena razlika u razinama testosterona (116).

Definicija pretreniranosti u odabranim istraživanjima ne odgovara definiciji koja je nastala zajedničkim konsenzusom (70), koja je objavljena nekoliko godina nakon provođenja istraživanja (9). Autori odabranih istraživanja naizgled definiraju pretreniranost s negativnim ishodom prema NFP i SP, dok pretreniranost ne dovodi nužno do smanjenja u izvedbi, ali čini trening kojim se poboljšava izvedba (9). U odabranim istraživanjima, najvjerojatnije je da su bili istraženi učinci treninga FP, umjesto NFP/SP (9). Nije bilo perioda praćenja nakon razdoblja treniranja (osim u 2 istraživanja) za ispitivanje SP/NFP/FP. Ta 2 istraživanja (114, 117) tipičan su primjer superkompencijacije za FP, u kojem je došlo do povratka svih parametara na početne vrijednosti te čak poboljšanje 5 tjedana nakon obuke (9). U uključenim istraživanjima, čini se da je središte istraživanja usmjereno na akutne ozljede i u manjem opsegu na NFP/SP (9). Budući da istraživanja nisu usredotočena na NFP/SP, time se naglašava sporedna uloga koja se pridonosi prevenciji vojnika od razvijanja NFP/SP(9). Međutim, odgovarajuća ravnoteža između treninga i oporavka ključ je za optimalnu izvedbu (120). Vojnicima koji pate od NFP/SP, možda neće biti ispravno dijagnosticirano stanje te neće dobiti odgovarajuću terapiju (9). Korisno je i uključivanje subjektivnih mjera za utvrđivanje NFP/SP(9). POMS (69) test najčešće je korišten upitnik u sportskim zajednicama (9). Za vrijeme napornih treninga, ocjene depresije sudionika koji pate od SP pokazuju značajan rast, dok kod zdravih sudionika dolazi do slabog rasta (69). Iako su subjektivne informacije podložne učinku društvene poželjnosti prilikom odgovaranja, POMS se smatra vrlo informativnim s jasnim promjenama raspoloženja sportaša koji pate od SP (70). POMS zahtijeva malo truda i vremena te je korišten u nekoliko vojnih istraživanja (121-124). Pronađen je pozitivan odnos između povišenog kortizola i razine upale s povišenim umorom, depresivnim raspoloženjem i doživljenim stresom (125). Zbog toga bi invazivne metode mogle postati nepotrebne (125). Vizualna analogna skala (VAS) dobiva sve više pozornosti u domeni sporta zbog toga što je kratka i laka za provesti (126). Potrebno je još istražiti, može li se VAS skala koristiti za objektiviziranje raspoloženja sudionika ili MTDS skala za predviđanje NFP/SP (9). Ovo istraživanje predlaže korištenje kratkih, jednostavnih psihomotornih testova, kao test pozornosti. Iako ishod testa ovisi o motivaciji, neovisno o kojem testu se radi, na test ne utječe učenje i već se koristi u vojsci (121, 123, 127). Nedavno je zaključeno da odgovor AKTH i HR mogu razlučiti FP/NFP i SP (7). Odgovori ACTH i HR promijenjeni su za vrijeme 2 ciklusa vježbanja (70) koji se učestalo koristi za određivanje NFP/SP kod elitnih sportaša (128). Ovaj specifični protokol testa sastoji se od 2 testa maksimalnog vježbanja, a isprekidan je s 4 sata odmora. Time je moguće razlučiti između zdravog ispitanika i onog s FP/NFP i SP (128). Kod sudionika sa SP, doći će do povišenja hormona nakon prvog ciklusa vježbanja te do supresije nakon 2 ciklusa vježbanja (70). Budući da je ovakav protokol skup, potrebna su intenzivna laboratorijska testiranja i osoblje, ovakav protokol bi se trebao koristiti samo kada se sumnja na to da sudionik ima NFP i SP (9). Metabolički i upalni marker trebali bi se samo koristiti kao druga razina procesa dijagnostike, kada nije sigurno radi li se o: virusnoj, upalnoj, endokrinoj, bakterijskoj infekciji, ozljedi te poremećaju prehrane koji negativno utječu na izvedbu (70).

Sva istraživanja imaju ograničenje da su rezultati interpretirani na temelju nalaza grupe, umjesto individualnog odgovora, a to je bitno zbog individualnih razina promjene (129). U nekim istraživanjima (116) ispitanici nisu mogli dovršiti testiranje, što dovodi do pristranosti odabira, a to bi moglo dovesti do moguće precijenjenosti izvedbe zdravih ispitanika (9).

Zaključno, preporučuje se testirati vojnike na fizičku izdržljivost (trčanje 2.4km) te POMS skala. PVT se treba dodatno istražiti za ranu detekciju NFP/SP (9). Samo kada se sumnja na NFP/SP, trebao bi se koristiti protokol vježbanja u 2 ciklusa, uz metabolička i imunološka mjerenja za isključivanje drugih medicinskih stanja koja uzrokuju nesklad u izvedbi (9).

5.6 Srčani umor uzrokovan vježbanjem- pregled literature ehokardiografije

Postoje dokazi da umjereno, redovito vježbanje ima zaštitne i terapijske učinke na srčanožilni sustav (130-132). Suprotno od toga, utjecaj napornog, produljenog vježbanja te oporavak nisu sasvim jasni (133). Jedan od potencijalnih učinaka napornog, produljenog vježbanja jest srčani umor uzrokovan vježbanjem (134). On se opisuje kao trenutno smanjenje sistoličke i dijastoličke funkcije ventrikula koje prati takvo vježbanje (134) te je sve veći broj dokaza koji opisuju taj fenomen u različitim okruženjima s različitim načinom i trajanjem vježbi (133). Postoji određeni broj istraživanja koja pokazuju moguće kliničke posljedice, kao što su: kongestivno zatajenje srca (135), abnormalnosti pokretnosti srčanog zida ventrikula (136) te dokazi fibroze miokarda kod starijih sportaša izdržljivosti (137).

5.6.1 Konvencionalna ehokardiografija: 2D i dopler

5.6.1.1 Funkcija lijevog ventrikula

Čini se da vježbanje kratkog trajanja ima malo negativnih učinaka na funkciju ventrikula i posljedično povećanje aktivnosti simpatikusa, povećano preopterećenje, promjene u krvotoku te je ejeckijska frakcija (EF) bila poboljšana ili nepromijenjena (134, 138-144). Učinak dugotrajnog vježbanja na EF kontroverzan je, bez promjena u EF nakon bicikliranja 80km (141), ironman triatlona (141, 145) i maratona (146, 147). Na temelju dostupnih podataka, vrsta vježbe naizgled nema jasan učinak (133). U kontrastu, ostala istraživanja su pokazala smanjenu EF nakon trčanja 20km (138), nakon vježbanja do iscrpljenja (144) te nakon duljih vježbanja (134, 139, 146, 148-151). Ovaj bi nesklad mogao biti posljedica malog broja sudionika, razlikama u trajanju/intenzitetu vježbi te širokom rasponu subjektivnog stanja treninga(133). Nedavno provedena meta-analiza (152) napravljena je s ciljem svladavanja ograničenja statističke snage zbog malog uzorka individualaca, kao i omogućavanja analize poduzoraka trajanja vježbanja i vrste treninga. U uzroku od 294 netreniranih i treniranih ispitanika koji su imali dugotrajne vježbe (60-1440 min), ukupan učinak na EF bio je mal, ali značajno smanjen, 2% (152). Netrenirani individualci koji su završavali umjereno dugačke vježbe (>3h) i trenirani individualci koji su završavali ultraduge vježbe (>10h), omogućili su dokaze smanjenja EF od 4.5-6% (152). Stoga bi koncept, da dulje trajanje vježbe ima veći učinak na EF, bio

djelomično potvrđen (133). Unatoč tome, postoji malo eksperimentalnih dokaza koji podupiru to (153). Jedno je istraživanje (149) prijavilo povećanu abnormalnost pokreta pregrade srca nakon ironman triatlona s pojavom slabopokretnih dijelova nakon utrke kod nekih pojedinaca. Postoje još neka istraživanja koja su prijavila slične promjene (133). Čini se da je dijastolička funkcija prilikom odmaranja i treniranja nadmoćnija u populaciji sportaša (154) te se misli da značajno doprinosi udarnom volumenu i kapacitetu izdržljivosti (155). Akutni utjecaj produljenog vježbanja na standardnom dopleru indicira da je dijastolička funkcija dosljednija nego podaci za EF (133). Uobičajeno je objavljeno da se E/A omjer smanjuje nakon vježbanja zbog pada E vala i porasta A vala (133). Ovo je opaženo bez promjene u sistoličkoj funkciji nakon kraćeg trajanja vježbe izdržljivosti, kao što je maraton, ili je bilo povezano sa smanjenjem sistoličke funkcije LV-a (lijevi ventrikul) nakon ozbiljnijih produljenih vježbi (147, 156-161). Ovi su pronalasci upotpunjeni podacima za dopler plućnih vena koji su pokazali smanjenje atrijskog punjenja za vrijeme dijastole (162, 163). U jednom je istraživanju (164) uočeno smanjenje u E/A nakon bicikliranja 161km u sobnoj temperaturi, ali ne u hladnim uvjetima, što potencijalno predlaže da postoji zaštitna uloga sobne temperature od ekstremnih uvjeta (133). U daljnjim su istraživanjima pokazane dijastoličke i sistoličke promjene korištenjem ehokardiografije nakon trčanja pola ironman triatlona (164). Interpretacija ovih podataka složena je (133). Produljeno vježbanje ima utjecaj na ukupan volumen krvi i krvotok (165, 166) te bi zbog toga promjene nastale nakon produljenog vježbanja mogle utjecati na stvaran nesklad u relaksaciji miokarda, smanjenje punjenja ventrikula uslijed smanjenog preopterećenja, promjene srčane frekvencije ili kombinacije ovih čimbenika (133). Nedavna meta-analiza iz 2006. godine (152) pokazala je značajno smanjenje E/A kod 294 ispitanika koji su završili vježbu izdržljivosti bez povezanosti između E/A i indeksa punjenja srca ili frekvencije srca te bez utjecanja vrste ili trajanja vježbe.

5.6.1.2 Funkcija desnog ventrikula

Procjena funkcije desnog ventrikula iznimno je problematična korištenjem 2D ehokardiografije, zbog geometrije, lokacije te zbog povećane trabekulacije desnog ventrikula (167). Prije se koristila tehnika promjene dijela površine za procjenu srčanog umora, ali s nepouzdanim zaključcima (168, 169). 2 su istraživanja utvrdila porast promjene dijela površine nakon triatlona (148) i brzog klizanja na 2000m (170), dok su ostala istraživanja pokazala smanjenje nakon triatlona, utrke od 6h i ultramaratona (146, 150, 168). Nejasno je zašto dolazi do razlike rezultata, a moguće je da je to zbog različitog mjerenja rezultata (133). Pronađeno je samo 1 istraživanje (148) koje je zapazilo dijastoličku disfunkciju desnog ventrikula korištenjem doplera. Ovo je istraživanje označilo smanjenje E/A desnog ventrikula nakon ironman triatlona, što predlaže smanjenu dijastoličku funkciju desnog ventrikula (133). Međutim, nije moguće donijeti čvrst zaključak te su potrebna daljnja istraživanja koja koriste dopler (133). Zbog ograničenog broja istraživanja, nema jasnog učinka vrste ili trajanja vježbanja na funkciju desnog ventrikula (133).

5.6.2 Dopler tkiva i tehnika slikanja naprezanja (eng. *strain imaging*):

5.6.2.1 Brzine miokarda

Zbog mogućnosti pristupa regionalnim i općim sistoličkim i dijastoličkim funkcijama ventrikula te relativne neovisnosti o opterećenju, tkivni dopler (TD) koristio se u velikom broju istraživanja za procjenu srčanog umora uzrokovanim vježbanjem (141, 142, 158, 159, 162, 169, 170). Mjerenjem TD lijevog ventrikula, čini se da nema promjena ili dolazi do poboljšanja (142, 161, 171), ali bitno je naznačiti da u istraživanjima nije bilo većeg napora (bez većeg napora od maratona) (133). Pronalasci tkivnih brzina za vrijeme dijastole dosljedni su prilikom pokazivanja smanjene brzine i E/A omjera (159, 162, 165, 171) dijastole lijevog ventrikula, za što se čini da se pojavljuje u različitim oblicima i intenzitetu vježbe (133). Slični pronalasci TD opaženi su u desnom ventrikulu (169, 171). TD nudi potencijal mjerenja akceleracije pokreta miokarda unutar razdoblja izovolumne kontrakcije (133). Istraživanja su pokazala da bi promjene u opterećenju (172-174) mogle manje utjecati na ovaj parameter, iako postoje određene kontraindikacije (175).

5.6.2.2 Tehnika praćenje prošaranosti miokarda (eng. *myocardial speckle tracking*)

Relativno je nova ultrazvučna tehnika koja se može koristiti za računanje naprezanja srca neovisno o kutu (133). Jedna specifična korist koju pruža ova tehnika sposobnost je mjerenja rotacije lijevog ventrikula te stoga torzije, što omogućuje obuhvatniju procjenu funkcije lijevog ventrikula (176, 177). Pokazana je važnost odvrnuća lijevog ventrikula kao korist za vrijeme dijastole (178, 179) te stoga ima potencijalnu ulogu u doprinosu daljnjih dokaza za srčani umor uzrokovan vježbanjem (133). Jasno je da ova tehnika nudi jedinstvenu procjenu ventrikularne funkcije (133). Ona nadilazi mnoga ograničenja konvencionalne ehokardiografije omogućavanjem kvantitativnih podataka (133). Tehnika je ograničena kvalitetom slike i brojem slika u sekundi (133). Unatoč tome, jasan je potencijal postojanja alata s velikim potencijalom procjene ventrikularne funkcije te njegovim prihvaćanjem u budućim istraživanjima srčanog umora uzrokovanim vježbanjem (133).

5.6.3 Uvjeti treniranja i mehanizmi promjena:

Ukupno, istraživanja do ovoga koristila su različita okruženja vježbanja (133). To je dovelo da istraživanja imaju značajno različita trajanja vježbi, udaljenosti, te su istraživanja provedena u svom uskom području (133). Zbog toga, nije bilo empirijskog usporednog istraživanja (133). Mehanizmi odgovorni za promjene srčane funkcije nisu u potpunosti razjašnjeni (133). Ehokardiografija je bila korisna pri uočavanju promjena srčane funkcije, za vrijeme sistole i dijastole u oba ventrikula, ali ograničena je u omogućavanju uvida u mehanizme, iako je korištenjem složenih analiza i statističkih usporedbi moguće procijeniti učinak hemodinamskog opterećenja i srčanog ritma za koje se čini da ne pridonose promjenama u srčanoj funkciji nakon produljenog vježbanja (133). Zbog višestране prirode srčanog umora, predložene su dvije hipoteze: 1) reverzibilan proces oštećenja kardiomiocita; 2) desenzitizacija smanjenjem broja srčanih beta receptora (133). Brojna su istraživanja uočila porast biomarkera ozljede miokarda nakon produljenog vježbanja te ih povezala s promjenom funkcije (146,

149, 171, 180). Druga nisu mogla povezati porast s promjenama funkcije sistole i dijastole lijevog ventrikula (133). Smanjenje osjetljivosti srčanih beta-receptora također je predložena kao mogući mehanizam promjena (181). Vjeruje se da trajna izloženost katekolaminima rezultira desenzitizacijom (138) te je to uočeno nakon maratona (182). U jednom je istraživanju pokazano da smanjenje funkcije lijevog ventrikula nakon produljenog vježbanja ima značajnu povezanost sa smanjenom osjetljivošću beta-receptora na vanjski podražaj (181). Druga su istraživanja pokazala smanjenu regulaciju beta-receptora nakon napornog vježbanja kod štakora (183) i ljudi (184).

Zaključno, parametri vježbanja koji utječu na srčani umor uzrokovan vježbanjem, kao vrsta i trajanje napora nisu bili izmjereni u kontroliranim eksperimentalnim istraživanjima, ali se čini da trajanje vježbe ima utjecaj na sistoličku funkciju (133). Promjene se čine prolaznima, iako noviji podaci predlažu trajnije promjene (133). Postoje dokazi za dijastolički nesklad, sistolički nesklad lijevog i desnog ventrikula pojedinačno i zajedno, iako neka istraživanja pokazuju da nema dokaza o negativnom učinku (133). Procjena srčanog umora uzrokovanim vježbanjem napreduje evolucijom ehokardiografije, ali su nalazi još uvijek varijabilni. To bi mogla biti posljedica heterogenosti istraživanja, predmeta proučavanja te vrste ehokardiografije (133). Iako istraživanja koriste različite ispitanike, male uzorke, različita okruženja, različite vrste napora, utjecaj valjanosti također ne bi trebao biti podcijenjen (133). Vjerojatno će se novim tehnikama ehokardiografije rasvijetliti mehanizmi srčanog umora uzrokovanim vježbanjem (133).

6 Zaključak

Zbog nedovoljno visoke kvalitete odabranih istraživanja, malih ispitanih grupa i različitih metoda istraživanja, nije moguće provesti meta-analizu od navedenih rezultata. Također, nije moguće donijeti čvrste zaključke o najboljim metodama prevencije i detekcije umornog sportaša koji pati od pretreniranosti. Međutim, na temelju dostupnih rezultata, moguće je donijeti određene preporuke koje bi mogle koristiti u svakodnevnoj praksi. Kada se govori o prevenciji, postoji mogućnost korištenja probiotika. Prilikom suplementacije bifidobakterijama, dolazi do povećanja razine triptofana u plazmi, ali i kinureninske kiseline. To bi moglo imati antidepresivne učinke i pokazuje kako bakterije probave mogu modulirati razine serotonina te utječu na raspoloženje. Prilikom detekcije pretreniranosti, postoje opcije detektiranja subjektivnih mjera, objektivnih mjera te njihova kombinacija. Prilikom detektiranja subjektivnih mjera, najčešće su se spominjale skale: ometenosti raspoloženja (POMS), percipiranog stresa i oporavka (RESTQ-s) i simptomi stresa (DALDA). Radi se testovima koji su široko istraživani te se čine korisnima za nadzor sportaša. Prednost subjektivnih mjera je u tome što su relativno lako provedive, nisu skupe i omogućuju praćenje postepenog prijelaza prema SP. To je posebno bitno za neprekidno nadziranje zbog toga što napredak prema SP može biti postepen i ne toliko lak za uočiti, kao što je slučaj s akutnim preopterećenjem. RESTQ-S samoprijavljujuća je mjera koja ima odziv na akutno i kronično opterećenje treninga. Prilikom korištenja objektivnih mjera, najčešće se radi o određenim markerima u krvi ili promjeni određenih hormona. Prilikom treniranja s preopterećenjem došlo je do smanjenog odgovora: kortizola, KK, NA, omjera T/K i koncentracije laktata. Odgovori AKTH i HR promijenjeni su za vrijeme 2 ciklusa vježbanja koji se učestalo koristi za određivanje NFP/SP i njime je moguće razlučiti između zdravog ispitanika i onog s FP/NFP i SP. Smanjenje razine hormona je uočeno u SP/NFP/FP, posebice za prolaktin, HR i AKTH, dok je kod konfliktnih rezultata došlo kod mjerenja katekolamina te razina kortizola. Postoje dokazi za dijastolički nesklad, sistolički nesklad lijevog i desnog ventrikula pojedinačno i zajedno, iako neka istraživanja pokazuju da nema dokaza o negativnom učinku. Procjena srčanog umora uzrokovanim vježbanjem napreduje evolucijom ehokardiografije, ali su nalazi još uvijek varijabilni. Iako istraživanja koriste različite ispitanike, male uzorke, različita okruženja, različite vrste napora, utjecaj valjanosti također ne bi trebao biti podcijenjen. Konačno, postoje istraživanja koja preporučuju kombinaciju različitih mjera. Preporučuje se testiranje fizičke izdržljivosti (trčanje 2.4km) te POMS skala. Test psihomotorike treba se dodatno istražiti za ranu detekciju NFP/SP. Samo kada se sumnja na NFP/SP, trebao bi se koristiti protokol vježbanja u 2 ciklusa, uz metabolička i imunološka mjerenja za isključivanje drugih medicinskih stanja koja uzrokuju nesklad u izvedbi. Odgovarajuću kombinaciju pretraga treba procijeniti individualno za svakog sportaša u skladu s mogućnostima kluba u kojem trenira te ovisi o suradnji sportaša i osoblja.

7 Zahvale

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Hani Brborović na materijalima, uputama i na volji za rješavanje problema.

Zahvaljujem roditeljima Aniti i Frani na bezuvjetnoj potpori u svim vremenima. Na istome zahvaljujem: bratu Marku i njegovoj ženi Marini, bakama Ljubici i Luci, ostaloj obitelji, prijateljima iz Đakova, Zagreba, i ostatka svijeta. Zahvaljujem djevojci Josipi na potpori i strpljenju, pogotovo u razdobljima prije velikih ispita.

8 Literatura

1. Brukner P. Brukner & Khan's clinical sports medicine: McGraw-Hill North Ryde; 2012.
2. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
3. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *Open Dent J.* 2010;4:84-91.
4. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. *The handbook of research synthesis and meta-analysis.* 2009;2:237-53.
5. Clark A, Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *J Int Soc Sports Nutr.* 2016;13:43.
6. Saw AE, Main LC, Gatin PB. Monitoring the athlete training response: subjective self-reported measures trump commonly used objective measures: a systematic review. *Br J Sports Med.* 2016;50(5):281-91.
7. Cadedgiani FA, Kater CE. Hormonal aspects of overtraining syndrome: a systematic review. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2017;9:14.
8. Grandou C, Wallace L, Impellizzeri FM, Allen NG, Coutts AJ. Overtraining in Resistance Exercise: An Exploratory Systematic Review and Methodological Appraisal of the Literature. *Sports Med.* 2020;50(4):815-28.
9. Vrijkotte S, Roelands B, Pattyn N, Meeusen R. The Overtraining Syndrome in Soldiers: Insights from the Sports Domain. *Mil Med.* 2019;184(5-6):e192-e200.
10. Oxborough D, Birch K, Shave R, George K. "Exercise-Induced Cardiac Fatigue"—A Review of the Echocardiographic Literature. *Echocardiography.* 2010;27(9):1130-40.
11. Pieper D, Antoine SL, Mathes T, Neugebauer EA, Eikermann M. Systematic review finds overlapping reviews were not mentioned in every other overview. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(4):368-75.
12. Galley JD, Nelson MC, Yu Z, Dowd SE, Walter J, Kumar PS, et al. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiol.* 2014;14:189.
13. Lin TW, Chen SJ, Huang TY, Chang CY, Chuang JI, Wu FS, et al. Different types of exercise induce differential effects on neuronal adaptations and memory performance. *Neurobiol Learn Mem.* 2012;97(1):140-7.
14. Purvis D, Gonsalves S, Deuster PA. Physiological and psychological fatigue in extreme conditions: overtraining and elite athletes. *Pm r.* 2010;2(5):442-50.

15. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(6):397-409.
16. Martins AS, Crescenzi A, Stern JE, Bordin S, Michelini LC. Hypertension and exercise training differentially affect oxytocin and oxytocin receptor expression in the brain. *Hypertension.* 2005;46(4):1004-9.
17. Eisenstein M. Microbiome: Bacterial broadband. *Nature.* 2016;533(7603):S104-6.
18. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(5):306-14.
19. Lyte M, Vulchanova L, Brown DR. Stress at the intestinal surface: catecholamines and mucosa-bacteria interactions. *Cell Tissue Res.* 2011;343(1):23-32.
20. Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav.* 2014;13(1):69-86.
21. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol.* 2014;32(8):834-41.
22. Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev.* 2014;38(5):996-1047.
23. Hsu YJ, Chiu CC, Li YP, Huang WC, Huang YT, Huang CC, et al. Effect of intestinal microbiota on exercise performance in mice. *J Strength Cond Res.* 2015;29(2):552-8.
24. Mach N, Berri M, Estellé J, Levenez F, Lemonnier G, Denis C, et al. Early-life establishment of the swine gut microbiome and impact on host phenotypes. *Environ Microbiol Rep.* 2015;7(3):554-69.
25. Ramayo-Caldas Y, Mach N, Lepage P, Levenez F, Denis C, Lemonnier G, et al. Phylogenetic network analysis applied to pig gut microbiota identifies an ecosystem structure linked with growth traits. *ISME J.* 2016;10(12):2973-7.
26. Flint HJ, Bayer EA, Rincon MT, Lamed R, White BA. Polysaccharide utilization by gut bacteria: potential for new insights from genomic analysis. *Nat Rev Microbiol.* 2008;6(2):121-31.
27. Moloney RD, Desbonnet L, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: stress, health and disease. *Mamm Genome.* 2014;25(1-2):49-74.
28. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol.* 2014;28(8):1221-38.
29. de Oliveira EP, Burini RC, Jeukendrup A. Gastrointestinal complaints during exercise: prevalence, etiology, and nutritional recommendations. *Sports Med.* 2014;44 Suppl 1(Suppl 1):S79-85.
30. Gareau MG, Silva MA, Perdue MH. Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. *Curr Mol Med.* 2008;8(4):274-81.

31. Brown WM, Davison GW, McClean CM, Murphy MH. A Systematic Review of the Acute Effects of Exercise on Immune and Inflammatory Indices in Untrained Adults. *Sports Med Open*. 2015;1(1):35.
32. Zuhl M, Schneider S, Lanphere K, Conn C, Dokladny K, Moseley P. Exercise regulation of intestinal tight junction proteins. *Br J Sports Med*. 2014;48(12):980-6.
33. Ferrier L. Significance of increased human colonic permeability in response to corticotrophin-releasing hormone (CRH). *Gut*. 2008;57(1):7-9.
34. Wallon C, Yang PC, Keita AV, Ericson AC, McKay DM, Sherman PM, et al. Corticotropin-releasing hormone (CRH) regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies in vitro. *Gut*. 2008;57(1):50-8.
35. Lamprecht M, Bogner S, Schippinger G, Steinbauer K, Fankhauser F, Hallstroem S, et al. Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr*. 2012;9(1):45.
36. Jeukendrup AE, Vet-Joop K, Sturk A, Stegen JH, Senden J, Saris WH, et al. Relationship between gastro-intestinal complaints and endotoxaemia, cytokine release and the acute-phase reaction during and after a long-distance triathlon in highly trained men. *Clin Sci (Lond)*. 2000;98(1):47-55.
37. van Wijck K, Lenaerts K, Grootjans J, Wijnands KA, Poeze M, van Loon LJ, et al. Physiology and pathophysiology of splanchnic hypoperfusion and intestinal injury during exercise: strategies for evaluation and prevention. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303(2):G155-68.
38. Holland AM, Hyatt HW, Smuder AJ, Sollanek KJ, Morton AB, Roberts MD, et al. Influence of endurance exercise training on antioxidant enzymes, tight junction proteins, and inflammatory markers in the rat ileum. *BMC Res Notes*. 2015;8:514.
39. Best J, Nijhout HF, Reed M. Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model. *Theor Biol Med Model*. 2010;7:34.
40. Evans JM, Morris LS, Marchesi JR. The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host. *J Endocrinol*. 2013;218(3):R37-47.
41. Stasi C, Rosselli M, Bellini M, Laffi G, Milani S. Altered neuro-endocrine-immune pathways in the irritable bowel syndrome: the top-down and the bottom-up model. *J Gastroenterol*. 2012;47(11):1177-85.
42. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(11):735-42.
43. El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Gut Microbiota: The Conductor in the Orchestra of Immune-Neuroendocrine Communication. *Clin Ther*. 2015;37(5):954-67.
44. McKinney J, Knappskog PM, Haavik J. Different properties of the central and peripheral forms of human tryptophan hydroxylase. *J Neurochem*. 2005;92(2):311-20.

45. Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hörtnagl H, Voits M, Fink H, et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science*. 2003;299(5603):76.
46. Xie W, Cai L, Yu Y, Gao L, Xiao L, He Q, et al. Activation of brain indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to epilepsy-associated depressive-like behavior in rats with chronic temporal lobe epilepsy. *J Neuroinflammation*. 2014;11:41.
47. Otsuka T, Nishii A, Amemiya S, Kubota N, Nishijima T, Kita I. Effects of acute treadmill running at different intensities on activities of serotonin and corticotropin-releasing factor neurons, and anxiety- and depressive-like behaviors in rats. *Behav Brain Res*. 2016;298(Pt B):44-51.
48. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(10):701-12.
49. Dey S, Singh RH, Dey PK. Exercise training: significance of regional alterations in serotonin metabolism of rat brain in relation to antidepressant effect of exercise. *Physiol Behav*. 1992;52(6):1095-9.
50. Fernstrom JD, Fernstrom MH. Exercise, serum free tryptophan, and central fatigue. *J Nutr*. 2006;136(2):553s-9s.
51. Pechlivanis A, Kostidis S, Sarasilanidis P, Petridou A, Tsalis G, Veselkov K, et al. 1H NMR study on the short- and long-term impact of two training programs of sprint running on the metabolic fingerprint of human serum. *J Proteome Res*. 2013;12(1):470-80.
52. Foley TE, Fleshner M. Neuroplasticity of dopamine circuits after exercise: implications for central fatigue. *Neuromolecular Med*. 2008;10(2):67-80.
53. Bailey SP, Davis JM, Ahlborn EN. Serotonergic agonists and antagonists affect endurance performance in the rat. *Int J Sports Med*. 1993;14(6):330-3.
54. Dunn AJ. Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry. *Clin Neurosci Res*. 2006;6(1-2):52-68.
55. Guezennec CY, Abdelmalki A, Serrurier B, Merino D, Bigard X, Berthelot M, et al. Effects of prolonged exercise on brain ammonia and amino acids. *Int J Sports Med*. 1998;19(5):323-7.
56. Desvergne B, Michalik L, Wahli W. Transcriptional regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2006;86(2):465-514.
57. Mul JD, Stanford KI, Hirshman MF, Goodyear LJ. Exercise and Regulation of Carbohydrate Metabolism. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;135:17-37.
58. Gleeson M. Dosing and efficacy of glutamine supplementation in human exercise and sport training. *J Nutr*. 2008;138(10):2045s-9s.
59. Matsumoto M, Inoue R, Tsukahara T, Ushida K, Chiji H, Matsubara N, et al. Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-butyrate concentration in the rat cecum. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2008;72(2):572-6.

60. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res.* 2008;43(2):164-74.
61. Morgan JA, Corrigan F, Baune BT. Effects of physical exercise on central nervous system functions: a review of brain region specific adaptations. *Journal of molecular psychiatry.* 2015;3(1):1-13.
62. Currell K, Jeukendrup AE. Validity, reliability and sensitivity of measures of sporting performance. *Sports Med.* 2008;38(4):297-316.
63. Hug M, Mullis PE, Vogt M, Ventura N, Hoppeler H. Training modalities: over-reaching and over-training in athletes, including a study of the role of hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003;17(2):191-209.
64. Petibois C, Cazorla G, Poortmans JR, Déléris G. Biochemical aspects of overtraining in endurance sports : the metabolism alteration process syndrome. *Sports Med.* 2003;33(2):83-94.
65. Urhausen A, Gabriel H, Kindermann W. Blood hormones as markers of training stress and overtraining. *Sports Med.* 1995;20(4):251-76.
66. Fry AC, Kraemer WJ. Resistance exercise overtraining and overreaching. *Neuroendocrine responses.* *Sports Med.* 1997;23(2):106-29.
67. Lac G, Maso F. Biological markers for the follow-up of athletes throughout the training season. *Pathol Biol (Paris).* 2004;52(1):43-9.
68. Armstrong LE, VanHeest JL. The unknown mechanism of the overtraining syndrome: clues from depression and psychoneuroimmunology. *Sports Med.* 2002;32(3):185-209.
69. Morgan WP, Brown DR, Raglin JS, O'Connor PJ, Ellickson KA. Psychological monitoring of overtraining and staleness. *Br J Sports Med.* 1987;21(3):107-14.
70. Meeusen R, Duclos M, Foster C, Fry A, Gleeson M, Nieman D, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of the overtraining syndrome: joint consensus statement of the European College of Sport Science and the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(1):186-205.
71. Raglin JS, Koceja DM, Stager JM, Harms CA. Mood, neuromuscular function, and performance during training in female swimmers. *Med Sci Sports Exerc.* 1996;28(3):372-7.
72. O'Connor PJ, Morgan WP, Raglin JS, Barksdale CM, Kalin NH. Mood state and salivary cortisol levels following overtraining in female swimmers. *Psychoneuroendocrinology.* 1989;14(4):303-10.
73. Faude O, Kellmann M, Ammann T, Schnittker R, Meyer T. Seasonal changes in stress indicators in high level football. *Int J Sports Med.* 2011;32(4):259-65.
74. Filaire E, Ferreira JP, Oliveira M, Massart A. Diurnal patterns of salivary alpha-amylase and cortisol secretion in female adolescent tennis players after 16 weeks of training. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(7):1122-32.

75. Filaire E, Bernain X, Sagnol M, Lac G. Preliminary results on mood state, salivary testosterone:cortisol ratio and team performance in a professional soccer team. *Eur J Appl Physiol.* 2001;86(2):179-84.
76. Rouveix M, Duclos M, Gouarne C, Beauvieux MC, Filaire E. The 24 h urinary cortisol/cortisone ratio and epinephrine/norepinephrine ratio for monitoring training in young female tennis players. *Int J Sports Med.* 2006;27(11):856-63.
77. Kumae T, Suzukawa K, Ishii T. Effects of 6 months of endurance training on neutrophil functions to produce reactive oxygen species and mental states in male long-distance runners. *Luminescence.* 2013;28(1):23-9.
78. Elloumi M, Ben Ounis O, Tabka Z, Van Praagh E, Michaux O, Lac G. Psychoendocrine and physical performance responses in male Tunisian rugby players during an international competitive season. *Aggress Behav.* 2008;34(6):623-32.
79. Liederbach M, Gleim GW, Nicholas JA. Monitoring training status in professional ballet dancers. *J Sports Med Phys Fitness.* 1992;32(2):187-95.
80. Dodson DL. Over-training syndrome: a study to determine the correlation between the physiological symptoms and the psychological signs in college wrestlers: Oklahoma State University; 2007.
81. Rama L, Alves F, Teixeira A. Hormonal, immune, autonomic and mood state variation in the initial preparation phase of a winter season. *Portuguese Male Swimmers.* 2010.
82. Jokela M, Hanin YL. Does the individual zones of optimal functioning model discriminate between successful and less successful athletes? A meta-analysis. *J Sports Sci.* 1999;17(11):873-87.
83. Halson SL, Jeukendrup AE. Does overtraining exist? An analysis of overreaching and overtraining research. *Sports Med.* 2004;34(14):967-81.
84. Gastin PB, Meyer D, Robinson D. Perceptions of wellness to monitor adaptive responses to training and competition in elite Australian football. *J Strength Cond Res.* 2013;27(9):2518-26.
85. Fry RW, Morton AR, Keast D. Overtraining in athletes. An update. *Sports Med.* 1991;12(1):32-65.
86. Kuipers H, Keizer HA. Overtraining in elite athletes. Review and directions for the future. *Sports Med.* 1988;6(2):79-92.
87. Hooper SL, Mackinnon LT. Monitoring overtraining in athletes. Recommendations. *Sports Med.* 1995;20(5):321-7.
88. Raglin JS, Morgan WP. Development of a scale for use in monitoring training-induced distress in athletes. *Int J Sports Med.* 1994;15(2):84-8.
89. Batterham AM, Hopkins WG. Making meaningful inferences about magnitudes. *Int J Sports Physiol Perform.* 2006;1(1):50-7.

90. Fry AC, Schilling BK, Weiss LW, Chiu LZ. beta2-Adrenergic receptor downregulation and performance decrements during high-intensity resistance exercise overtraining. *J Appl Physiol* (1985). 2006;101(6):1664-72.
91. Snell P. Changes in Selected Parameters during Overtraining. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1986;18.
92. Le Meur Y, Hausswirth C, Natta F, Couturier A, Bignet F, Vidal PP. A multidisciplinary approach to overreaching detection in endurance trained athletes. *J Appl Physiol* (1985). 2013;114(3):411-20.
93. Schmikli SL, Brink MS, de Vries WR, Backx FJ. Can we detect non-functional overreaching in young elite soccer players and middle-long distance runners using field performance tests? *Br J Sports Med*. 2011;45(8):631-6.
94. Slivka DR, Hailes WS, Cuddy JS, Ruby BC. Effects of 21 days of intensified training on markers of overtraining. *J Strength Cond Res*. 2010;24(10):2604-12.
95. Nederhof E, Zwerver J, Brink M, Meeusen R, Lemmink K. Different diagnostic tools in nonfunctional overreaching. *Int J Sports Med*. 2008;29(7):590-7.
96. Uusitalo AL, Huttunen P, Hanin Y, Uusitalo AJ, Rusko HK. Hormonal responses to endurance training and overtraining in female athletes. *Clin J Sport Med*. 1998;8(3):178-86.
97. Kraemer WJ, Ratamess NA. Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(4):674-88.
98. Margonis K, Fatouros IG, Jamurtas AZ, Nikolaidis MG, Douroudos I, Chatzinikolaou A, et al. Oxidative stress biomarkers responses to physical overtraining: implications for diagnosis. *Free Radic Biol Med*. 2007;43(6):901-10.
99. Fry AC, Kraemer WJ, Stone MH, Warren BJ, Kearney JT, Maresh CM, et al. Endocrine and performance responses to high volume training and amino acid supplementation in elite junior weightlifters. *Int J Sport Nutr*. 1993;3(3):306-22.
100. Warren BJ, Stone MH, Kearney JT, Fleck SJ, Johnson RL, Wilson GD, et al. Performance measures, blood lactate and plasma ammonia as indicators of overwork in elite junior weightlifters. *Int J Sports Med*. 1992;13(5):372-6.
101. FRY AC, WEBBER JM, WEISS LW, FRY MD, LI Y. Impaired performances with excessive high-intensity free-weight training. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2000;14(1):54-61.
102. Koziris LP. Does short-term near-maximal intensity machine resistance training induce overtraining? *Journal of Strength and Conditioning Research*. 1994;8(3):188-91.
103. Fry AC, Kraemer WJ, Ramsey LT. Pituitary-adrenal-gonadal responses to high-intensity resistance exercise overtraining. *J Appl Physiol* (1985). 1998;85(6):2352-9.

104. Fry AC, Kraemer WJ, Van Borselen F, Lynch JM, Triplett NT, Koziris LP, et al. Catecholamine responses to short-term high-intensity resistance exercise overtraining. *J Appl Physiol* (1985). 1994;77(2):941-6.
105. Hecksteden A, Skorski S, Schwindling S, Hammes D, Pfeiffer M, Kellmann M, et al. Blood-Borne Markers of Fatigue in Competitive Athletes - Results from Simulated Training Camps. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148810.
106. Fry AC, Kraemer WJ, van Borselen F, Lynch JM, Marsit JL, Roy EP, et al. Performance decrements with high-intensity resistance exercise overtraining. *Med Sci Sports Exerc*. 1994;26(9):1165-73.
107. Sterczala A, Fry A, Chiu L, Schilling B, Weiss L, Nicoll J. β 2-adrenergic receptor maladaptations to high power resistance exercise overreaching. *Human Physiology*. 2017;43(4):446-54.
108. Nicoll JX, Fry AC, Galpin AJ, Sterczala AJ, Thomason DB, Moore CA, et al. Changes in resting mitogen-activated protein kinases following resistance exercise overreaching and overtraining. *Eur J Appl Physiol*. 2016;116(11-12):2401-13.
109. Fahey T, Pearl M. The hormonal and perceptible effects of phosphatidylserine administration during two weeks of resistive exercise-induced overtraining. *Biology of Sport*. 1998;15(3):135-44.
110. Kraemer WJ, Ratamess NA, Volek JS, Häkkinen K, Rubin MR, French DN, et al. The effects of amino acid supplementation on hormonal responses to resistance training overreaching. *Metabolism*. 2006;55(3):282-91.
111. Lowery RP, Joy JM, Rathmacher JA, Baier SM, Fuller JC, Jr., Shelley MC, 2nd, et al. Interaction of Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate Free Acid and Adenosine Triphosphate on Muscle Mass, Strength, and Power in Resistance Trained Individuals. *J Strength Cond Res*. 2016;30(7):1843-54.
112. Raastad T, Glomsheller T, Bjørø T, Hallén J. Changes in human skeletal muscle contractility and hormone status during 2 weeks of heavy strength training. *Eur J Appl Physiol*. 2001;84(1-2):54-63.
113. Wilson JM, Lowery RP, Joy JM, Andersen JC, Wilson SM, Stout JR, et al. The effects of 12 weeks of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate free acid supplementation on muscle mass, strength, and power in resistance-trained individuals: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114(6):1217-27.
114. Nindl BC, Friedl KE, Frykman PN, Marchitelli LJ, Shippee RL, Patton JF. Physical performance and metabolic recovery among lean, healthy men following a prolonged energy deficit. *Int J Sports Med*. 1997;18(5):317-24.
115. Moore RJ, Friedl KE, Kramer TR, Martinez-Lopez LE, Hoyt RW. Changes in soldier nutritional status and immune function during the Ranger training course. *Army Research Inst of Environmental Medicine Natick Ma*; 1992.

116. Tanskanen MM, Kyröläinen H, Uusitalo AL, Huovinen J, Nissilä J, Kinnunen H, et al. Serum sex hormone-binding globulin and cortisol concentrations are associated with overreaching during strenuous military training. *J Strength Cond Res.* 2011;25(3):787-97.
117. Friedl KE, Mays MZ, Kramer TR, Shippee RL. Acute recovery of physiological and cognitive function in US Army Ranger students in a multistressor field environment. ARMY RESEARCH INST OF ENVIRONMENTAL MEDICINE NATICK MA; 2001.
118. Walker TB, Lennemann LM, Anderson V, Lyons W, Zupan MF. Adaptations to a new physical training program in the combat controller training pipeline. *J Spec Oper Med.* 2011;11(2):37-44.
119. Walker TB, Lennemann L, Zupan MF, Anderson V, Lyons W. Adaptations to a new physical training program in the combat controller training pipeline. AIR FORCE RESEARCH LAB BROOKS AFB TX HUMAN EFFECTIVENESS DIRECTORATE; 2010.
120. Knapik JJ. Extreme Conditioning Programs: Potential Benefits and Potential Risks. *J Spec Oper Med.* 2015;15(3):108-13.
121. Lieberman HR, Karl JP, Niro PJ, Williams KW, Farina EK, Cable SJ, et al. Positive effects of basic training on cognitive performance and mood of adult females. *Hum Factors.* 2014;56(6):1113-23.
122. Lieberman HR, Karl JP, McClung JP, Williams KW, Cable S. Improved Mood State and Absence of Sex Differences in Response to the Stress of Army Basic Combat Training. *Appl Psychol Health Well Being.* 2016;8(3):351-63.
123. Lieberman HR, Farina EK, Caldwell J, Williams KW, Thompson LA, Niro PJ, et al. Cognitive function, stress hormones, heart rate and nutritional status during simulated captivity in military survival training. *Physiol Behav.* 2016;165:86-97.
124. Shattuck NL, Matsangas P, Eriksen E, Kulubis S. Comparison of Two Watch Schedules for Personnel at the White House Military Office President's Emergency Operations Center. *Hum Factors.* 2015;57(5):864-78.
125. Wolkow A, Aisbett B, Ferguson SA, Reynolds J, Main LC. Psychophysiological relationships between a multi-component self-report measure of mood, stress and behavioural signs and symptoms, and physiological stress responses during a simulated firefighting deployment. *Int J Psychophysiol.* 2016;110:109-18.
126. Ten Haaf T, van Staveren S, Oudenhoven E, Piacentini MF, Meeusen R, Roelands B, et al. Prediction of Functional Overreaching From Subjective Fatigue and Readiness to Train After Only 3 Days of Cycling. *Int J Sports Physiol Perform.* 2017;12(Suppl 2):S287-s94.
127. Kamimori GH, McLellan TM, Tate CM, Voss DM, Niro P, Lieberman HR. Caffeine improves reaction time, vigilance and logical reasoning during extended periods with restricted opportunities for sleep. *Psychopharmacology (Berl).* 2015;232(12):2031-42.

128. Meeusen R, Nederhof E, Buysse L, Roelands B, de Schutter G, Piacentini MF. Diagnosing overtraining in athletes using the two-bout exercise protocol. *Br J Sports Med.* 2010;44(9):642-8.
129. Kreher JB. Diagnosis and prevention of overtraining syndrome: an opinion on education strategies. *Open Access J Sports Med.* 2016;7:115-22.
130. Owen A, O'Donovan G, Bird S. Sedentary, active and athletic lifestyles: right and left ventricular long axis diastolic function. *Int J Cardiol.* 2008;127(1):112-3.
131. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol.* 2004;561(Pt 1):1-25.
132. Rodrigues AC, de Melo Costa J, Alves GB, Ferreira da Silva D, Picard MH, Andrade JL, et al. Left ventricular function after exercise training in young men. *Am J Cardiol.* 2006;97(7):1089-92.
133. Oxborough D, Birch K, Shave R, George K. "Exercise-induced cardiac fatigue"--a review of the echocardiographic literature. *Echocardiography.* 2010;27(9):1130-40.
134. Douglas PS, O'Toole ML, Hiller WD, Hackney K, Reichek N. Cardiac fatigue after prolonged exercise. *Circulation.* 1987;76(6):1206-13.
135. McKechnie JK, Leary WP, Noakes TD, Kallmeyer JC, MacSearraigh ET, Olivier LR. Acute pulmonary oedema in two athletes during a 90-km running race. *S Afr Med J.* 1979;56(7):261-5.
136. Damm S, Andersson LG, Henriksen E, Niklasson U, Jonason T, Ahrén T, et al. Wall motion abnormalities in male elite orienteers are aggravated by exercise. *Clin Physiol.* 1999;19(2):121-6.
137. Rowe WJ. Endurance exercise and injury to the heart. *Sports Med.* 1993;16(2):73-9.
138. Vanoverschelde JL, Younis LT, Melin JA, Vanbutsele R, Leclercq B, Robert AR, et al. Prolonged exercise induces left ventricular dysfunction in healthy subjects. *J Appl Physiol* (1985). 1991;70(3):1356-63.
139. Eysmann SB, Gervino E, Vatner DE, Katz SE, Decker L, Douglas PS. Prolonged exercise alters beta-adrenergic responsiveness in healthy sedentary humans. *J Appl Physiol* (1985). 1996;80(2):616-22.
140. Ketelhut R, Losem CJ, Messerli FH. Is a decrease in arterial pressure during long-term aerobic exercise caused by a fall in cardiac pump function? *Am Heart J.* 1994;127(3):567-71.
141. Neilan TG, Yoerger DM, Douglas PS, Marshall JE, Halpern EF, Lawlor D, et al. Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. *Eur Heart J.* 2006;27(9):1079-84.
142. Scharhag J, Urhausen A, Schneider G, Herrmann M, Schumacher K, Haschke M, et al. Reproducibility and clinical significance of exercise-induced increases in cardiac troponins and N-terminal pro brain natriuretic peptide in endurance athletes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(3):388-97.
143. Shave R, Dawson E, Whyte G, George K, Ball D, Collinson P, et al. The cardiospecificity of the third-generation cTnT assay after exercise-induced muscle damage. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(4):651-4.

144. Seals DR, Rogers MA, Hagberg JM, Yamamoto C, Cryer PE, Ehsani AA. Left ventricular dysfunction after prolonged strenuous exercise in healthy subjects. *Am J Cardiol.* 1988;61(11):875-9.
145. Perrault H, Péronnet F, Lebeau R, Nadeau RA. Echocardiographic assessment of left ventricular performance before and after marathon running. *Am Heart J.* 1986;112(5):1026-31.
146. La Gerche A, Connelly KA, Mooney DJ, MacIsaac AI, Prior DL. Biochemical and functional abnormalities of left and right ventricular function after ultra-endurance exercise. *Heart.* 2008;94(7):860-6.
147. Hassan MY, Noakes TD, Berlyn P, Shave R, George K. Preload maintenance protects against a depression in left ventricular systolic, but not diastolic, function immediately after ultraendurance exercise. *Br J Sports Med.* 2006;40(6):536-40; discussion 40.
148. Douglas PS, O'Toole ML, Woolard J. Regional wall motion abnormalities after prolonged exercise in the normal left ventricle. *Circulation.* 1990;82(6):2108-14.
149. Rifai N, Douglas PS, O'Toole M, Rimm E, Ginsburg GS. Cardiac troponin T and I, echocardiographic [correction of electrocardiographic] wall motion analyses, and ejection fractions in athletes participating in the Hawaii Ironman Triathlon. *Am J Cardiol.* 1999;83(7):1085-9.
150. Carrió I, Serra-Grima R, Berná L, Estorch M, Martínez-Duncker C, Ordoñez J. Transient alterations in cardiac performance after a six-hour race. *Am J Cardiol.* 1990;65(22):1471-4.
151. Middleton N, Shave R, George K, Whyte G, Simpson R, Florida-James G, et al. Impact of repeated prolonged exercise bouts on cardiac function and biomarkers. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(1):83-90.
152. Middleton N, Shave R, George K, Whyte G, Hart E, Atkinson G. Left ventricular function immediately following prolonged exercise: A meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(4):681-7.
153. Whyte GP, George K, Sharma S, Lumley S, Gates P, Prasad K, et al. Cardiac fatigue following prolonged endurance exercise of differing distances. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(6):1067-72.
154. Baggish AL, Wang F, Weiner RB, Elinoff JM, Tournoux F, Boland A, et al. Training-specific changes in cardiac structure and function: a prospective and longitudinal assessment of competitive athletes. *J Appl Physiol (1985).* 2008;104(4):1121-8.
155. Krip B, Gledhill N, Jamnik V, Warburton D. Effect of alterations in blood volume on cardiac function during maximal exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(11):1469-76.
156. Alshaher M, El-Mallakh R, Dawn B, Siddiqui T, Longaker RA, Stoddard MF. Cardiac manifestations of exhaustive exercise in nonathletic adults: does cardiac fatigue occur? *Echocardiography.* 2007;24(3):237-42.
157. Lucía A, Serratos L, Saborido A, Pardo J, Boraita A, Morán M, et al. Short-term effects of marathon running: no evidence of cardiac dysfunction. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31(10):1414-21.

158. Whyte G, George K, Shave R, Dawson E, Stephenson C, Edwards B, et al. Impact of marathon running on cardiac structure and function in recreational runners. *Clin Sci (Lond)*. 2005;108(1):73-80.
159. Hart E, Shave R, Middleton N, George K, Whyte G, Oxborough D. Effect of preload augmentation on pulsed wave and tissue Doppler echocardiographic indices of diastolic function after a marathon. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(12):1393-9.
160. Dawson EA, Shave R, George K, Whyte G, Ball D, Gaze D, et al. Cardiac drift during prolonged exercise with echocardiographic evidence of reduced diastolic function of the heart. *Eur J Appl Physiol*. 2005;94(3):305-9.
161. George K, Shave R, Oxborough D, Whyte G, Dawson E. Longitudinal and radial systolic myocardial tissue velocities after prolonged exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2006;31(3):256-60.
162. George K, Oxborough D, Forster J, Whyte G, Shave R, Dawson E, et al. Mitral annular myocardial velocity assessment of segmental left ventricular diastolic function after prolonged exercise in humans. *J Physiol*. 2005;569(Pt 1):305-13.
163. George K, Whyte G, Stephenson C, Shave R, Dawson E, Edwards B, et al. Postexercise left ventricular function and cTnT in recreational marathon runners. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(10):1709-15.
164. Shave R, Dawson E, Whyte G, George K, Gaze D, Collinson P. Altered cardiac function and minimal cardiac damage during prolonged exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(7):1098-103.
165. González-Alonso J, Calbet JA, Nielsen B. Muscle blood flow is reduced with dehydration during prolonged exercise in humans. *J Physiol*. 1998;513 (Pt 3)(Pt 3):895-905.
166. Roy BD, Green HJ, Grant SM, Tarnopolsky MA. Acute plasma volume expansion alters cardiovascular but not thermal function during moderate intensity prolonged exercise. *Can J Physiol Pharmacol*. 2000;78(3):244-50.
167. Bleeker GB, Steendijk P, Holman ER, Yu CM, Breithardt OA, Kaandorp TA, et al. Assessing right ventricular function: the role of echocardiography and complementary technologies. *Heart*. 2006;92 Suppl 1(Suppl 1):i19-26.
168. Dávila-Román VG, Guest TM, Tuteur PG, Rowe WJ, Ladenson JH, Jaffe AS. Transient right but not left ventricular dysfunction after strenuous exercise at high altitude. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(2):468-73.
169. Oxborough D, Shave R, Middleton N, Whyte G, Forster J, George K. The impact of marathon running upon ventricular function as assessed by 2D, Doppler, and tissue-Doppler echocardiography. *Echocardiography*. 2006;23(8):635-41.
170. Poh KK, Ton-Nu TT, Neilan TG, Tournoux FB, Picard MH, Wood MJ. Myocardial adaptation and efficiency in response to intensive physical training in elite speedskaters. *Int J Cardiol*. 2008;126(3):346-51.

171. Neilan TG, Januzzi JL, Lee-Lewandrowski E, Ton-Nu TT, Yoerger DM, Jassal DS, et al. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation*. 2006;114(22):2325-33.
172. Pauliks LB, Vogel M, Mädler CF, Williams RI, Payne N, Redington AN, et al. Regional response of myocardial acceleration during isovolumic contraction during dobutamine stress echocardiography: a color tissue Doppler study and comparison with angiocardiographic findings. *Echocardiography*. 2005;22(10):797-808.
173. Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB, Cheung M, White PA, Sorensen K, et al. Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model. *Circulation*. 2002;105(14):1693-9.
174. Vogel M, Cheung MM, Li J, Kristiansen SB, Schmidt MR, White PA, et al. Noninvasive assessment of left ventricular force-frequency relationships using tissue Doppler-derived isovolumic acceleration: validation in an animal model. *Circulation*. 2003;107(12):1647-52.
175. Andersen NH, Terkelsen CJ, Sloth E, Poulsen SH. Influence of preload alterations on parameters of systolic left ventricular long-axis function: a Doppler tissue study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(9):941-7.
176. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation*. 2005;112(20):3149-56.
177. Notomi Y, Srinath G, Shiota T, Martin-Miklovic MG, Beachler L, Howell K, et al. Maturation and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics: Doppler tissue imaging observation from infancy to adulthood. *Circulation*. 2006;113(21):2534-41.
178. Tischler M, Niggel J. Left ventricular systolic torsion and exercise in normal hearts. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(6):670-4.
179. Notomi Y, Martin-Miklovic MG, Oryszak SJ, Shiota T, Deserranno D, Popovic ZB, et al. Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation*. 2006;113(21):2524-33.
180. Siegel AJ, Lewandrowski EL, Chun KY, Sholar MB, Fischman AJ, Lewandrowski KB. Changes in cardiac markers including B-natriuretic peptide in runners after the Boston marathon. *Am J Cardiol*. 2001;88(8):920-3.
181. Scott JM, Esch BT, Haykowsky MJ, Isserow S, Koehle MS, Hughes BG, et al. Sex differences in left ventricular function and beta-receptor responsiveness following prolonged strenuous exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 2007;102(2):681-7.
182. Dearman J, Francis KT. Plasma levels of catecholamines, cortisol, and beta-endorphins in male athletes after running 26.2, 6, and 2 miles. *J Sports Med Phys Fitness*. 1983;23(1):30-8.

183. Werle EO, Strobel G, Weicker H. Decrease in rat cardiac beta 1- and beta 2-adrenoceptors by training and endurance exercise. *Life Sci.* 1990;46(1):9-17.

184. Butler J, O'Brien M, O'Malley K, Kelly JG. Relationship of beta-adrenoreceptor density to fitness in athletes. *Nature.* 1982;298(5869):60-2.

9 Životopis

Rođen sam 17.04.1997. u Osijeku. Osnovnu školu završio sam u Đakovu 2011. godine nakon čega sam upisao Gimnaziju Antuna Gustava Matoša u Đakovu. Nakon završetka srednje škole, 2015. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.