

Revisión

**VALORACIÓN CRÍTICA DE LOS MÉTODOS HORMONALES UTILIZADOS
PARA MONITOREAR EL ESTADO DEL ENTRENAMIENTO DE LOS
ATLETAS**

**A CRITICAL ASSESSMENT OF HORMONAL METHODS USED IN
MONITORING TRAINING STATUS IN ATHLETES**

Víctor M Cabrera Oliva¹, Jorge Pavel Pino Rivero²

¹Investigador Titular, Profesor Titular, Subdirección de Docencia e Investigaciones, Instituto de Medicina del deporte, La Habana, Cuba. vcabrera@infomed.sld.cu

²Director, Especialista en Medicina Deportiva, Instituto de Medicina del Deporte, La Habana, Cuba.

RESUMEN

Ojetivo: Evaluar y discutir los efectos de los ejercicios de entrenamiento deportivo sobre las concentraciones hormonales. **Datos y fuentes:** Los documentos para generar los resultados bibliográficos que se presentan fueron obtenidos a través de MEDLINE (las palabras claves utilizadas fueron: Las hormonas y el ejercicio, aplicación de las determinaciones hormonales, el sobreentrenamiento, la fatiga, la sobrecarga de ejercicios). La selección de los artículos para el estudio fueron extraídos de publicaciones relacionadas con las ciencias deportivas, endocrinología, fisiología y las que guardan relación con las hormonas y el ejercicio. **Conclusiones:** La valoración hormonal óptima requiere de una profunda comprensión de los valores de las concentraciones hormonales medidas, las condiciones bajo las cuales se realizan la toma de muestras, de los métodos analíticos utilizados y cuáles son sus parámetros de precisión, sensibilidad, exactitud y confiabilidad. El conocimiento de estos factores y su correcta interpretación permitirá realizar un mejor seguimiento hormonal del proceso de entrenamiento de los atletas, del control biomédico del entrenamiento deportivo y una mayor eficiencia en la detección de la fatiga temprana y los síntomas iniciales de la sobrecarga y el sobreentrenamiento, así como tomar las medidas preventivas contra el uso de sustancias dopantes, especialmente los compuestos de naturaleza hormonal.

Palabras claves: Hormonas, fisiología de la adaptación a los ejercicios y el entrenamiento, el sobreentrenamiento, los métodos hormonales, análisis hormonales, fatiga, sobrecarga.

ABSTRACT

Objective: To assess and discuss the effects of exercise training on hormonal concentrations. **Data sources:** Papers were identified through MEDLINE (keywords: hormones and exercise, overreaching, overtraining). **Study section and data extraction:** The selected papers examined were from established sports sciences/ endocrine/physiology journals, and specifically related to hormones and exercise. **Conclusions:** Optimal hormonal assessment requires that the physiological, technical and analytical variables that can influence the measured hormonal values are understood by those performing the interpretation of hormonal values. Knowledge of these factors will allow a better hormonal follow-up of athletes, and a higher efficiency in detecting and preventing abnormal fatigue and the overtraining syndrome (OTS), as well as preventing hormonal doping.

Keywords: Hormones, physiology, exercise training, adaptation, overtraining, hormonal methods.

INTRODUCCIÓN

La posibilidad del monitoreo hormonal durante el entrenamiento deportivo es un proyecto que actualmente resulta atractivo para médicos y entrenadores durante el control biomédico del entrenamiento deportivo. Debido a sus sitios múltiples de acción, las hormonas están involucradas en la respuesta intensa al ejercicio y en la adaptación para ejercitar el entrenamiento. El problema central en la decodificación o interpretación de los valores hormonales está relacionado con las características distintivas de los sistemas endocrinos (ritmicidad, retroalimentación, interacciones múltiples entre los ejes endocrinos). Las hormonas y sus acciones son analizadas generalmente en forma individual, pero virtualmente todos los procesos fisiológicos relacionados con la regulación endocrina (la reproducción, el crecimiento y desarrollo, el mantenimiento del medio interno, producción de energía, la utilización y el almacenamiento) están influenciados por más de una hormona (1). Las hormonas se pueden clasificar en dos grandes categorías químicas principales: Los péptidos o los derivados de aminoácidos, que son la mayoría, y el resto, que son los esteroides derivados del colesterol (los esteroides adrenales y gonadales, la vitamina D), además otro grupo de sustancias biológicas importantes como los leucotrienos, prostaglandinas, prostaciclina, eicosanoides y factores de crecimiento. Es necesario tener en cuenta estas diferencias estructurales debido a que las hormonas solubles en agua son transportadas en el plasma en solución y no requieren un mecanismo específico de transporte, mientras que las hormonas de naturaleza esteroideas deberán unirse previamente a las proteínas de transportadoras y sólo entran en las células en su forma libre o no unida (1). Finalmente, la característica

distintiva de los sistemas endocrinos es el control por retroalimentación de la producción de hormonas.

Virtualmente la biosíntesis de todas las hormonas está bajo control por retroalimentación o homeostasis, algunas de ellas por las propias hormonas periféricas o tróficas (los andrógenos, cortisol, hormonas tiroideas), y otras por metabolitos (la glucosa en insulina y glucagón), además otro grupo importante es controlado por otras hormonas (somatostatina sobre la insulina y el glucagón) y algunas por osmolalidad o por el volumen de fluido extracelular (vasopresina, renina y aldosterona) (1). Esta relación de retroalimentación es la razón por la cual frecuentemente se requiere la valoración simultánea de la pareja hormona/efector para la valoración del estado hormonal (los niveles de insulina plasmática pueden ser interpretado en términos del nivel de glucosa en plasma en una prueba realizada en forma simultánea). Finalmente, los ritmos en la liberación de hormonas constituyen un rasgo común de casi todos los sistemas endocrinos, con una periodicidad que oscila entre los segundos, minutos y las horas (la hormona de crecimiento-la hormona GH, hormona luteinizante-LH), los días (cortisol), las semanas (las hormonas del ciclo menstrual) o los meses (la variabilidad estacional en los niveles de cortisol).

En el presente artículo se discutirá cuál es el estado actual de los conocimientos relacionados con los métodos hormonales para monitorear el entrenamiento deportivo y su importancia para el control biomédico del entrenamiento deportivo.

Con este objetivo se analizará cada uno de los ejes endocrino, el modo de secreción y la respuesta durante la práctica de ejercicios de entrenamiento intenso. Debido a que la secreción de hormonas es regulada mediante mecanismos de precisión dirigidos hacia la homeostasis con interacciones múltiples entre los diferentes ejes endocrinos, también se discutirá la probabilidad de coexistencia de situaciones puntuales del desarrollo de los ejercicios de entrenamiento con perfiles hormonales anormales o irregulares.

Las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas (T3 y T4) son producidas por la glándula tiroides bajo el control del hipotálamo y la pituitaria, definiendo el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo (HHT).

Cualquier variación, incluso las mínimas, en las concentraciones de T3 libre (T3FT) y T4 libre (T4FT) y/o de la hormona estimuladora de la tiroides (TSH) puede conducir a una disminución significativa de la capacidad y rendimiento de los ejercicios de entrenamiento (2,3). El Hipotiroidismo subclínico (la elevación esporádica de los niveles plasmáticos de TSH con concentraciones plasmáticas de FT3 y FT4 dentro de los rangos normales), así como también un exceso de hormonas tiroideas (incluso las mínimas, tal como sucede en el caso del hipertiroidismo subclínico, dónde los niveles plasmáticos de TSH

están por debajo del rango normal pero las concentraciones plasmáticas de las hormonas tiroideas libres permanecen dentro de rangos de normalidad), se asocian a una disminución en la efectividad y rendimiento en los ejercicios de entrenamiento con un deterioro del metabolismo energético del músculo y la modificación de varias respuestas cardiopulmonares relacionadas con el ejercicio (2-4). Desde un punto de vista fisiológico, estos datos también sugieren que los ejercicios de entrenamiento realizados en forma correcta no deben inducir a cambios significativos en los niveles de FT3 y FT4. De conformidad con esto, el análisis de la literatura demuestra que el entrenamiento asociado con una ingesta nutritiva correcta (ajustado de acuerdo al consumo energético debido a la práctica de ejercicios) no debe estar relacionado con modificaciones significativas en las concentraciones de las hormonas tiroideas plasmáticas (ninguna diferencia entre las concentraciones de FT3 y FT4 plasmática entre los individuos sedentarios y aquellos que están bien entrenados) (5,6). La disminución en los niveles de concentración plasmática de FT3 reportados en algunos atletas no es debido a un efecto del entrenamiento sino más bien a un efecto nutritivo: En estos atletas el aumento del gasto de energético debido al ejercicio no es compensado con una ingesta equivalente de energía.

Hay por consiguiente un déficit de energía (balance energético negativo) al cual el organismo trata de adaptarse disminuyendo el gasto controlable de energía o sea disminuyendo el metabolismo que depende de los niveles circulantes de FT3 (7).

Finalmente, si bien el hipotiroidismo o hipertiroidismo no diagnosticados pueden provocar la aparición del síndrome de sobreentrenamiento, por otra parte, las hormonas tiroideas no se encuentran sistemáticamente relacionadas con la fisiopatología del síndrome de sobreentrenamiento y no pueden ser utilizadas como un indicador de ese síndrome.

En conclusión, la exploración de la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo en las condiciones de reposo no permite distinguir entre sujetos sobreentrenados y sujetos sobrecargados (SC). En contraste con la evidencia anterior, la determinación de las concentraciones de T3 plasmática libre permite la búsqueda de los factores que desencadenan o agravan el síndrome de sobreentrenamiento y permite realizar un diagnóstico diferencial con relación a un sujeto sobrecargado.

Catecolaminas

Los dos catecolaminas principales liberadas por las glándulas suprarrenales (la médula) son la epinefrina (EPI) y la norepinefrina (NOR), y la principal sustancia secretada es la EPI (EPI ~ 85 %). Las principales terminales nerviosas también liberan NOR al torrente sanguíneo y la mayor parte de la NOR en plasma tiene un origen neuronal (lo cual significa que es sintetizada, almacenada y liberada por las terminaciones nerviosas simpáticas). Además, los mayores incrementos en la actividad nerviosa simpática local pueden estar acompañados por cambios mínimos que se producen en los niveles plasmáticos de NOR, y que se encuentran dentro de los rangos del 20 % de las concentraciones de NOR liberadas que se escapa de las células simpáticas y que se difunden hacia la circulación. Por lo tanto, las concentraciones plasmáticas de NOR no son un indicador de la actividad simpática neural ni de la actividad medular adrenal, mientras que la concentración plasmática de EPI (derivadas exclusivamente de una fuente adrenal) se puede considerar como una medida fidedigna y directa de la actividad de la médula adrenal.

La vida media de las catecolaminas (CA) libres en plasma es muy corta (~ 2 min). Además, numerosos factores pueden aumentar en forma aguda los niveles plasmáticos de NOR (por ejemplo la venopunción, la tensión nerviosa psicológica, los cambios en la postura, el estrés) y pueden inducir suposiciones erróneas relacionadas con el entrenamiento deportivo y las concentraciones plasmáticas de NOR. Contrariamente a lo que sucede en la sangre venosa del antebrazo, dónde las concentraciones de NOR también se encuentran influenciadas en forma desproporcional por la actividad simpática del antebrazo (8), la excreción urinaria de CA durante el período de recolección (24-h, de noche) es más práctica y por lo tanto ofrece una información más completa e integral acerca el sistema simpático-adrenal, y es más apropiado para monitorear los efectos producidos por el entrenamiento sobre el sistema simpático-adrenal. Comparada con la excreción de 24-h, la excreción urinaria nocturna del CA es más práctica y quizás aporte mayor información porque el tiempo transcurrido durante el sueño representa el período donde el perfil hormonal es el más anabólico (aumentada la proporción de GH sobre el cortisol y de testosterona sobre cortisol) (9).

No existe un consenso acerca de la utilidad de las concentraciones plasmáticas y la excreción urinaria nocturna de CA durante 24-h, para monitorear el impacto de una carga de entrenamiento y/o la sobrecarga. Debido a la ausencia de pruebas validadas para la determinación de CA en muestras plasmáticas bajo condiciones de reposo (una vida media muy corta), en el presente trabajo sólo se discutirán los resultados correspondientes a la excreción urinaria de CA. Se ha demostrado la disminución en los niveles nocturnos de NOR después de 4 semanas de entrenamiento intensivo en corredores sobrecargados (10), en corredores sobreentrenados (11) y en nadadores sobreentrenados (12) que han mostrado una disminución en su

rendimiento deportivo; mientras que se ha informado la disminución en las concentraciones urinarias de NOR en atletas exitosos en las competencias (13).

Se ha informado sobre la disminución de las concentraciones de NOR y EPI en las muestras de orina de 24 horas en jugadores juveniles de tenis que han resultado sobrecargados durante el período de entrenamiento intensivo concomitantemente con una disminución en el rendimiento deportivo (14). Se han observado aumentos en las concentraciones urinarias nocturnas de NOR en esquiadores de carreras a campo traviesa (15) con buenos resultados en las competencias. En jugadores juveniles de tenis, se ha encontrado una correlación positiva en la proporción EPI/NOR en orinas de 24 horas y el rendimiento deportivo.

En general, estos datos no son concluyentes y demuestran que factores de otro tipo no relacionados con las cargas de entrenamiento pueden tener influencia sobre las concentraciones de CA e introducir variaciones entre los diferentes estudios. Estos factores incluyen los métodos de muestreo utilizados, las variaciones diurnas y estacionales de la excreción CA (se ha demostrado que las CA siguen un ritmo diurno de secreción, con una caída durante el sueño y un pico en los inicios de la mañana). Existe una ritmicidad circanual de excreción CA en los periodos de 24-h, con un incremento en la excreción urinaria de 24-h de EPI en junio y julio (durante el verano) comparado con el resto del año donde no se han observado variaciones en las concentraciones (16).

Por consiguiente, la no inclusión de las variaciones estacionales hormonales puede introducir errores en conclusiones acerca de las respuestas de las hormonas al entrenamiento deportivo y/o al sobreentrenamiento (17). Algunos pero no todos los estudios (16) han mostrado efectos de género (16) (se han encontrado concentraciones urinarias de NOR significativamente más elevadas en mujeres que en hombres, y en mujeres los niveles de NOR pueden variar durante el ciclo menstrual).

En conclusión, la relación entre la excreción nocturna de CA de 24-h y el rendimiento o el monitoreo de los entrenamientos es todavía incierta. De igual forma puede ser inapropiado utilizar los cambios en las concentraciones de CA como una herramienta para monitorear el estado real del entrenamiento de los atletas como una norma dentro del control médico y fisiológico del entrenamiento deportivo.

La testosterona

La testosterona (T) es una hormona esteroidea secretada por las células de Leydig en los testículos bajo el control hipotalámico-hipofisario definido por el eje hipotálamo-hipófiso-testicular (HHT).

La T circulante en el suero está principalmente unida a la hormona sexual globulina (SHBG) y a la albúmina. La fracción libre, que constituye 0.5-2 % de la T total, se considera que es la fracción biológicamente activa y por consiguiente mejor indicador de los niveles de concentración de andrógenos en el suero que la T total. La T unida a la SHBG no se encuentra disponible para ser captada por la mayoría de los tejidos, mientras que por otra parte se ha propuesto que la fracción de T unida a la albúmina tiene acceso a los tejidos dianas (porque la T unida a albúmina se disocia rápidamente) (18). Sólo la fracción libre, medida por diálisis de equilibrio, y la fracción unida a la albúmina, medida por precipitación con sulfato de amonio, han sido ampliamente reconocidas como indicadores de la T libre (18).

Por consiguiente los niveles de T libres sólo deberían ser medidos por un método de diálisis de equilibrio. Sin embargo, éste es un método costoso y consumidor de tiempo y es utilizado solamente por unos pocos laboratorios, y por esta razón, la T libre en la mayor parte de los casos se determina por radioinmunoensayo (RIA). El método de RIA, sin embargo, tiene una baja sensibilidad y mala reproducibilidad (18). Otro método para calcular los índices de T libre utiliza algoritmos basados en la concentración de T total y las proteínas de unión. Sin embargo, no se puede dar por supuesto que estos algoritmos para la computación de las concentraciones de T libres, de T total y SHBG sean válidos. Por estas razones en el presente trabajo centraremos la discusión sólo en los resultados obtenidos por determinación de T total.

Las concentraciones de T plasmáticas en condición de reposo son determinadas por una interacción complicada de varias variables del programa de ejercicio (la intensidad, la duración), características individuales (la edad) e ingesta dietética. Varios autores han reportado una disminución de las concentraciones de T plasmática durante el entrenamiento regular de resistencia (pero no con entrenamiento de resistencia) ambos fueron estudios de corte transversal y longitudinales (19, 20). La disminución de las concentraciones de T plasmática parece ser proporcionales a las cargas de entrenamiento, pero está también condicionada por el balance real entre el ejercicio y la recuperación.

Esto explica por qué no se logra proponer un umbral de volumen para este efecto pues numerosos factores pueden interferir con el tiempo dedicado a la recuperación después del ejercicio (por ejemplo el trabajo profesional, la familia, actividades imprevistas, etcétera). En muchos casos, las concentraciones de T plasmática no son muy bajas pero permanecen justamente por debajo de los valores de referencia de los laboratorios, alcanzando 70-85% de las concentraciones en los hombres no entrenados pareados de acuerdo a la edad (19, 21). Este perfil se ha asociado con las concentraciones “normales” de LH plasmática (ni aumento ni disminución de la LH plasmática), sugiriendo un origen central (hipotalámico y/o hipofisario). Los testículos producen T bajo el control por retroalimentación del sistema hipotalámico-hipofisario. La secreción hipofisaria de LH se controla por la acción de retroalimentación de T. La T ejerce una retroalimentación negativa si las concentraciones de T plasmáticas se incrementan y una retroalimentación positiva si las concentraciones de T plasmática disminuyen. En hombres entrenados en deportes de resistencia, las concentraciones de LH plasmática están inadecuadamente disminuidas debido a los niveles deprimidos de T plasmática indicando el origen central (hipotalámico y/o hipofisario) de este déficit. Sin embargo, la disminución de las concentraciones de T plasmática no ocurre siempre con el entrenamiento de resistencia, como parte de un gran conjunto de contradicciones que pueden ser observadas en la respuesta hormonal de los sujetos. La disminución de los niveles de concentración de T plasmática se relaciona principalmente con los sujetos con bajo contenido de grasa corporal y/o con una disminución del tejido graso, sugiriendo por tanto que los factores de tipo nutricional pudieran estar relacionados con este fenómeno. Las relaciones entre la concentración de T plasmática y el potencial de fertilidad es otro elemento que merece tomarse en consideración. Sin embargo, aunque una de las principales repercusiones podría ser la esterilidad, esto es un problema que aparece muy raramente en los atletas masculinos (22, 23).

Ayers et al. (22) evaluaron los perfiles hormonales, parámetros antropométricos y calidad de semen en 20 corredores masculinos de maratones (corriendo un promedio de 74km a la semana): Aunque la T total estaba significativamente disminuida en 14 de los 20 sujetos (comparado con los hombres sedentarios sanos), dieciocho de los 20 sujetos tuvieron parámetros seminales normales, pero las concentraciones de T plasmática total no se correlacionaron con la calidad del semen. Estos autores llegaron a la conclusión de que a pesar de los niveles de esteroides gonadales significativamente deprimidos, la carrera competitiva de maratón en estos hombres no estuvo relacionada con una disminución en el potencial de fertilidad. De forma curiosa los autores informaron del hallazgo de dos corredores con oligospermia.

Aunque los dos corredores con oligospermia estaban dentro del rango promedio semanal de kilometraje para el grupo de maratonistas, los mismos mostraron ser más delgados, tuvieron un IMC inferior y tuvieron una pérdida de peso estadísticamente significativa así como también un porcentaje inferior de grasa que los corredores normo-espérmicos. Los valores de concentración de T plasmáticas de esos sujetos fueron los más bajos registrados en el estudio. Lucia et al. (23) han estudiado los efectos de las variaciones al entrenar volumen e intensidad durante varios meses sobre el eje HHT de atletas de elite (el perfil hormonal y las características de semen) durante una temporada competitiva (precompetición, la competición y los períodos de descanso). Los resultados fueron comparados con los de un grupo de hombres sedentarios. Bajo condiciones normales (las hormonas del eje HHT y ningún sobreentrenamiento, ninguna alimentación especial), el entrenamiento de resistencia no influyó adversamente sobre la función reproductiva masculina (la espermatogénesis y las hormonas del eje HHT). Debe enfatizarse que ambas características cuantitativas y cualitativas seminales se mantuvieron dentro del rango de normalidad para varones adultos durante la duración del estudio.

Finalmente, la suposición que se ha hecho de que el entrenamiento de resistencia es la simple causa de la disminución de las concentraciones plasmáticas de T no es del todo válida, al menos que elementos tales como la calidad del sueño o la pérdida del sueño (el sueño interrumpido reduce o altera la elevación nocturna de las concentraciones de T) (24) y la nutrición (balance energético negativo, pero además la calidad y tipo de nutrición) sean controlados como todos los efectos, por las concentraciones de hormonales.

Los nutrientes dietéticos pueden tener una influencia significativa sobre las concentraciones de T en estado de reposo. Se ha mostrado que el reemplazo de carbohidrato dietético con proteínas disminuye las concentraciones de T (25). Wang et al. (26), en un estudio bien controlado, reportaron que disminuyendo las grasas (desde un alto contenido de grasa-más del 30 % en forma de calorías, hasta un régimen bajo en grasa, cerca del 15 % en forma de calorías como grasa), y aumentando el contenido de fibras de la dieta en hombres sanos (sin reducir el peso corporal) produjo una reducción en los niveles de T circulantes y en orina (- 12 %) y T libre (medida por diálisis de equilibrio) (- 10 %) y SHBG (- 8 %).

También se determinó la velocidad de aclaramiento (no hubo ningún cambio) y la producción de T con una tendencia que sugiere una disminución en la producción endógena de T. Como confirmación de estos resultados, Volek (27) reportó que en hombres atléticos jóvenes el porcentaje de energía proveniente de las proteínas ($r=-0.71$), grasa ($r=0.72$), ácidos grasos saturados ($r=0.77$), ácidos grasos mono saturados ($r=0.79$), y la proporción proteína a carbohidrato ($r=-0.59$) estaban todos significativamente correlacionados con las concentraciones de T en estado de reposo. Estos resultados deben ser

considerados cuando se interpreten las concentraciones plasmáticas de T de muestras que se han tomado en atletas que han estado consumiendo una dieta con un bajo contenido tanto en grasa como en carbohidratos (los luchadores, los fisiculturistas, los gimnastas) o sólo muy bajo contenido en grasa (los corredores de fondo).

En conclusión, es importante realizar una consideración cuidadosa del contexto nutricional cuando se analizan las concentraciones de T en hombres entrenados en deportes de resistencia. Una disminución de las concentraciones de T plasmática durante el seguimiento longitudinal es una señal para controlar las variables nutricionales (el balance de energía, la cantidad y la composición de los nutrientes dietéticos) y variación del contenido de grasa. Por otra parte, la fatiga anormal o la disminución en el rendimiento deportivo no se pueden relacionar necesariamente con las disminuciones en las concentraciones de T plasmática.

El eje gonadal en las mujeres

Algunas atletas hembras están en riesgo de presentar trastornos menstruales. Probablemente todas las causas de los trastornos menstruales en la población general ocurren entre las atletas, pero las incidencias de una cierta cantidad de estos trastornos son más altas en las mujeres atletas (28-30). El rango de disfunción menstrual varía desde la amenorrea primaria, retraso en la edad de la menarquia, amenorrea secundaria, oligomenorrea, anovulación y defecto de la fase lútea (fase lútea corta) (28-30).

Los trastornos reproductivos en mujeres físicamente activas no son causados por el nombrado estrés del ejercicio sino más bien por el “drenaje de energía” (28). El ejercicio, el peso corporal bajo, la disponibilidad inadecuada de energía y la tensión psicológica nerviosa han sido investigadas como causas potenciales de la interrupción del proceso endocrino normal.

La mayoría de datos hasta la fecha sugieren que la disponibilidad de energía es la causa principal de los trastornos menstruales asociados (28,31-33). Los trastornos menstruales tienen un origen central (hipotalámico) con una interrupción y/o una inhibición del pulso generador de GnRH en el hipotálamo (induciendo la disminución de la pulsatilidad de LH y los niveles bajos de estrógenos). El mecanismo neuroendocrino que media la influencia del ejercicio de entrenamiento sobre el generador de pulsos de GnRH aun no ha sido identificado, pero se ha acumulado conocimientos sobre los mecanismos de desencadenamiento (para una revisión ver la cita (28)). Muchas mujeres adquieren sus trastornos menstruales en el atletismo debido a que no incrementan el contenido dietético necesario para compensar los gastos energéticos que produce el ejercicio (31-33). El ejercicio no tiene impacto sobre la función reproductiva más allá del costo energético sobre la disponibilidad de energía (28).

De acuerdo con esta hipótesis, numerosos estudios han reportado un alto predominio de disfunción menstrual en los deportes que exigen una figura esbelta y/o la disminución del peso corporal (en resistencia, las corredoras de largas distancias, en deportes de tipo estético, la danza, gimnástica y en deportes que se clasifican por divisiones de peso).

En las atletas que practican estos deportes, se observa una prevalencia de disfunción menstrual más alta que en los deportes que no requieren “bajo peso corporal” y en los controles no atléticos (32).

Dentro de las consecuencias del hipoestrogenismo debido a la baja disponibilidad de energía se incluyen el deterioro de la vasodilatación arterial dependiente del endotelio lo cual reduce la perfusión de los músculos que realizan trabajo durante el ejercicio, deterioro del metabolismo del músculo esquelético y disminución de la densidad mineral ósea (la densidad mineral ósea disminuye a medida que se acumula el número de ciclos menstruales perdidos (amenorrea secundaria) con el riesgo de osteoporosis la cual está relacionada con los siguientes efectos clínico: fracturas por estrés y/o fracturas regulares) (33). Todas estas consecuencias pueden tener repercusiones sobre la capacidad de entrenamiento y sobre el rendimiento deportivo en los ejercicios y la peor y más común consecuencia es la fractura por estrés. La asociación entre la baja disponibilidad de energía, trastornos menstruales y disminución en la densidad mineral ósea se reconoce como la tríada de la mujer atleta (30). La ACSM (Escuela Americana de Medicina Deportiva) en sus posiciones ha establecido que “ las atletas deberían ser evaluadas para esta condición (tríada) durante la preparación física mediante el reconocimiento médico y/o exámenes de tamizaje de salud con frecuencia anual ” (30).

Cortisol

El Cortisol es una hormona esteroidea secretada por las glándulas adrenocorticales bajo el control hipotalámico-pituitario definido por el eje hipotálamo-Hipófiso-adrenal (HPA). El eje HPA juega un papel de pivote tanto en la respuesta al ejercicio intenso como a la adaptación al ejercicio de resistencia. Por esta razón, el ejercicio representa un estímulo fisiológico potente del eje HPA. El cortisol ejerce muchas acciones beneficiosas en el ejercicio de las personas, dentro de las cuales se encuentran aumentar la disponibilidad de sustratos metabólicos para las necesidades energéticas del músculo, manteniendo la integridad vascular y la sensibilidad normal, y protegiendo al organismo de cualquier reacción de exacerbación del sistema inmunológico del músculo inducida por el ejercicio.

El cortisol también prepara al organismo para la siguiente serie de ejercicio (34), lo cual explica por qué cuando se detiene una serie de ejercicios de resistencia, los niveles de concentración de cortisol regresan a los niveles basales previos al ejercicio y en los casos de ejercicios prolongado, este evento puede aparecer con algún retraso (aproximadamente 2 horas después del ejercicio) (35, 36).

La adaptación del eje HPA a los ejercicios de entrenamiento normal se caracteriza por un aumento de la relación entre ACTH/cortisol durante la recuperación de los ejercicios (debido a la disminución de la sensibilidad hipofisaria al cortisol) (19, 37-39), y por la modulación de la sensibilidad del tejido para los glucocorticoides (35,36). Sin embargo, se debe resaltar que durante un día de descanso, entre los atletas entrenados en resistencia, la secreción de cortisol de 24-h bajo condiciones de poco ejercicio es normal (35, 36). Consecuentemente, los niveles matutinos del cortisol urinario libre (CUL) de 24-h y el cortisol plasmático en los hombres entrenados en ejercicios de resistencia son similares a los de los sujetos sedentarios pareados por edad (9,39). El cortisol urinario libre (UFC) representa una medida integrada de la secreción de cortisol de 24-h, lo cual está en concordancia con el ritmo diurno normal del eje HPA previamente reportado en hombres entrenados en ejercicios de resistencia (39).

Finalmente los hombres entrenados en ejercicios de resistencia mantienen la ritmicidad estacional de excreción del cortisol; como en los hombres sedentarios las mayores concentraciones de cortisol urinario, el cortisol plasmático durante las mañanas y el cortisol en muestras de saliva se mantiene durante el otoño y el invierno en comparación con los niveles observados en primavera y verano (17, 40).

Los estudios de cortisol en muestras plasmáticas son limitados porque bajo las condiciones de niveles normales o subnormales del cortisol plasmático, pueden ocurrir variaciones extracelulares y/o disponibilidad del cortisol intra-celular. La biodisponibilidad extracelular depende de la fracción libre de la hormona, es decir, del cortisol libre. El Cortisol se une principalmente a las proteínas plasmáticas y especialmente a la globulina de unión al cortisol (CBG, Cortisol Binding Globulin) (41). Así los niveles plasmáticos de cortisol son modulados mediante las variaciones de CBG y se correlacionan débilmente con tasas de producción del cortisol al menos que se corrijan las diferencias con relación a la CBG (42).

Las concentraciones de cortisol en saliva, por el contrario, son independientes de las concentraciones CBG y así reflejan de una forma muy estrecha, las concentraciones de cortisol plasmático libre biológicamente activo (43). Duclos et al. (17, 19, 35, 36) investigaron cómo la respuesta del cortisol libre, (el cual en realidad afecta los tejidos dianas), puede diferir en los atletas que practican ejercicios de resistencia de hombre sedentarios, ambos durante las etapas de descanso y durante la práctica de los ejercicios, y no encontraron diferencias que pudieran ser relacionadas con la práctica de los ejercicios de resistencia.

Además de la CBG, la cual modula la disponibilidad extracelular de cortisol, recientemente se ha descrito que otro nivel de control de los efectos del cortisol sobre las células blanco es ejercido por el pre-metabolismo del receptor por las enzimas tejido-específicas 11 beta hidroxisteroides deshidrogenasas (11 β -HSD) (44). El principio fisiológico crucial expresado por la acción de 11 β - HSD es que la acción de cortisol sobre las células diana está determinada por la actividad de la enzima dentro de las células, más que por los niveles circulantes del cortisol en forma aislada. Se ha demostrado que el metabolismo periférico de cortisol puede ser evaluado exactamente a partir de la proporción cortisol urinario libre / cortisona, lo cuál es un buen índice de la actividad de 11 β - la HSD de todo el organismo (45).

Utilizando este nuevo procedimiento, se reportó que la relación urinaria de cortisona de 24-h / cortisol está positivamente relacionada con la carga total de entrenamiento en una población de nadadores (46). En otro estudio, como el período nocturno es esencial para la recuperación de ejercicio (9), Gouarne Et al. (17) han enfocado la atención a la producción nocturna de glucocorticoides para monitorear el delicado balance entre la fatiga acumulativa en triatletas que se produce como resultado de los ejercicios de entrenamiento y los períodos de recuperación durante una temporada de entrenamiento de 10 meses. Para separar los efectos producidos por el entrenamiento de aquellos que se producen por las variaciones hormonales estacionales, los hombres entrenados en ejercicios de resistencia en este estudio fueron comparados con hombres no entrenados (HNE).

Se ha reportado una variación paralela de las concentraciones de cortisol y de cortisona urinaria nocturna durante las variaciones estacionales en los HNE y en los hombres bien entrenados, lo cual sugiere que cualquier incremento significativo en la secreción nocturna de cortisol puede ser balanceada por una inactivación paralela en producción de cortisona. La importancia fisiológica de este mecanismo puede ser la protección contra los efectos deletéreos del incremento prolongado de la secreción de cortisol inducida por el ejercicio prolongado. Este fenómeno se observa en triatletas que presentan, durante el reposo, una mayor inactivación del cortisol en cortisona que en las contrapartes no entrenadas (17). La importancia de este mecanismo también se resalta en los dos triatletas sobreentrenados observados durante el

seguimiento los cuales presentaron una fuerte disminución de la inactivación del cortisol en cortisona (17). De forma conjunta, estos resultados reflejan la diversidad de mecanismos potenciales desarrollados por los hombres entrenados para proteger sus tejidos contra el hipercortisolismo prolongado. La sobre-actividad del eje HPA reportado por los otros autores puede representar un paso más de la tensión de la actividad física, para llegar a alcanzar el estado de la sobrecarga y/o el sobreentrenamiento, y las adaptaciones patológicas del eje HPA (47, 48). Los mecanismos mediante los cuales se producen los aumentos de la secreción de cortisol, recientemente han sido clasificados por De Souza y Loucks (28, 30-31, 49) quienes han demostrado repetidamente de forma exitosa que es el estrés de la deficiencia energética crónica (balance energético negativo) y no solamente el estrés del ejercicio, lo que conduce al hipercortisolismo crónico.

La hormona de crecimiento/factor de crecimiento insulínico como ejes de (GH/IGF-I)

La hormona de crecimiento (hGH) es secretada por la hipófisis anterior en forma pulsátil bajo la regulación de dos hormonas hipotalámicas: GHRH y somatostatina. La hGH actúa en múltiples tejidos para regular funciones metabólicas (y el crecimiento en niños). La hGH también estimula la expresión del gen del IGF-I en todos los tejidos. En la mayoría de tejidos, el IGF-I tiene acciones locales autocrinas y paracrinas, pero el hígado secreta activamente IGF-I (y sus proteínas unidoras: IGF-BPS, siendo IGFBP3 la forma principal de proteína de unión) en la circulación. Los niveles circulantes de IGF-I son considerados como un marcador de las acciones de la hGH en el hígado y puede ser utilizado como un índice integral de la secreción hGH. Sin embargo, la producción hepática de IGF-I está regulada por factores diferentes a la hGH, principalmente por el estado (para una revisión, ver la cita 50) nutritivo y tiroideo. Los efectos metabólicos de hGH incluyen la promoción de la síntesis de proteínas, lipólisis y alteraciones en la utilización de carbohidratos (la resistencia a la insulina y la disminución de la utilización de carbohidrato) (51). La hGH es secretada en una forma pulsátil y tiene una vida media muy corta en la circulación, debido a lo cual se producen concentraciones séricas que varían ampliamente durante todo el día. La secreción de hGH ocurre generalmente como respuesta a la tensión nerviosa (estrés), ejercicio, sueño, e ingestas. El ejercicio representa la mayor parte del potente estímulo fisiológico para la liberación hGH (52), con una relación dosis respuesta lineal entre la intensidad de ejercicio y la respuesta secretoria de hGH, con niveles plasmáticos de hGH que permanecen elevados hasta dos horas posteriores a la finalización del ejercicio (53).

Actualmente se conoce que el eje hGH/IGF-I también juega un papel crucial en la adaptación al ejercicio (54). Los Resultados de los estudios prospectivos sobre los efectos del entrenamiento sobre los niveles de IGF-I están muy lejos de ser concluyentes, pues muchos de esos estudios no muestran cambios, o indistintamente muestran aumento o reducción de IGF-I (55). Estos descubrimientos aparentemente contradictorios podrían ser esclarecidos en parte por el papel sustancial que juega el balance energético global sobre la regulación del IGF-I circulante. El balance energético negativo causado ya sea por el gasto creciente de energía a través de un programa de ejercicios de entrenamiento, o por reducción del consumo energético sin incrementar la carga de ejercicios, causa una reducción en el IGF-I circulante durante los próximos días (56, 57). La mayoría de los estudios sobre las tasas de secreción de hGH durante 24-h y los niveles plasmáticos de IGF-I se correlacionan positivamente con el consumo máximo de oxígeno (VO₂máx) y este efecto está particularmente acentuado en sujetos mayores, dónde el VO₂máx también se correlaciona con la actividad física lúdica (58, 59). Sin embargo, aunque los niveles de IGF-BP-3, y IGF-I libre total pueden aumentar después del entrenamiento, los niveles de IGF-I permanecen dentro de los rangos normales.

La evidencia más fuerte de que el eje intacto de GH/IGF-I ejerce un efecto a largo plazo sobre el rendimiento de los ejercicios se desprende de los estudios de la fisiología del ejercicio en adultos deficientes en hGH y su respuesta a la terapia de reemplazo con hGH (55, 60,61). Esta deficiencia en la producción de hGH conduce a la disminución de la masa magra corporal, aumento del tejido graso, disminución de la aptitud hacia el ejercicio, y aumento de la fatiga. La utilización de hGH de reemplazo en adultos con una producción deficiente de esta hormona mejora el rendimiento en los ejercicios y en la fuerza (60). Sin embargo, las pruebas de que la hGH es anabólica en adultos sanos son muy pocas (55, 61).

Solo un estudio logró demostrar mejorías en el rendimiento atlético en individuos sanos como resultado de la administración de hGH, mientras que un grupo de numeroso de estudios controlados no reportaron efecto en el incremento del rendimiento relacionado con la administración de concentraciones suprafisiológica de hGH en adultos sanos (55, 61).

El incremento y/o la disminución de la hGH es perjudicial para la salud a largo plazo, lo cual sugiere que la actividad de este eje hormonal está sintonizada en forma precisa con la homeostasis, tolerando la interrupción prolongada limitada de la homeostasis. Finalmente, la mayor parte de la literatura coincide en que el eje de GH/IGF-I no puede ser utilizado como un indicador de sobreentrenamiento, ni que su disregulación está involucrada directamente con la fisiopatología del sobreentrenamiento (40).

Las hormonas y el sobreentrenamiento

Un elemento fundamental del síndrome de sobreentrenamiento (SSE) es la incapacidad para realizar ejercicios intensos de forma sostenida, y una aptitud deportiva específicamente disminuida cuando las cargas de entrenamiento son mantenidas o aun incrementadas (62). Los atletas que sufren los efectos del SSE pueden usualmente iniciar una secuencia normal de entrenamiento o una carrera de velocidad a su paso normal de entrenamiento pero no pueden completar la carga de entrenamiento que reciben, o correr al máximo como lo hacen de costumbre. Sin embargo, no se dispone de indicadores diagnósticos confiables para distinguir a los atletas bien entrenados, de aquellos que están sobrecargados (SC) y sobreentrenados.

Durante varios años, se ha hipotetizado que durante la patogénesis del sobreentrenamiento ocurre una desregulación central mediada por las hormonas, y que las determinaciones de las concentraciones hormonales en sangre podrían ayudar a detectar los signos del sobreentrenamiento. Barron et al. (63) fueron los primeros en probar la existencia de una disfunción hipotalámica en cuatro corredores de maratones sobreentrenados. Para investigar la posibilidad de que el sobreentrenamiento fuera el resultado de una respuesta hormonal, estudiaron la respuesta hormonal para la hipoglucemia inducida por insulina en 5 corredores masculinos asintomáticos y en 4 atletas masculinos sobreentrenados. En comparación con la respuesta de los corredores asintomáticos, los 4 atletas sobreentrenados habían disminuido significativamente las respuestas a hGH, ACTH y cortisol.

Después de 4 semanas de descanso las respuestas para niveles de hGH, ACTH y cortisol fueron significativamente mayores que los resultados mostrados en la etapa de sobreentrenamiento y fueron diferentes a las observadas en los corredores asintomáticos. Como la hipoglucemia inducida por la insulina actúa alterando la secreción de factores hipotalámicos que estimulan la liberación de las hormonas de la hipófisis anterior, este estudio aportó evidencias sobre la disfunción hipotalámica en atletas sobreentrenados, tal como lo indica el deterioro de la respuesta hormonal a la hipoglucemia inducida por insulina, la cual fue reversible después de un adecuado descanso de entrenamiento.

A partir de este estudio han aparecido numerosas propuestas (62-65) en las cuales se refiere la posibilidad de que las determinaciones hormonales pudieran indicar SC o SSE. Sin embargo, los resultados de las investigaciones dedicadas a este aspecto aun están lejos de contar con un respaldo unánime de los investigadores, lo cual está relacionado, principalmente con la diversidad de métodos y diseños experimentales que se han aplicado y/o por las diferencias observadas en los límites de detección de los equipos analíticos utilizados (62).

Otro candidato sobreusado con la finalidad de detectar los signos del sobreentrenamiento en los atletas, es la proporción de cortisol/testosterona plasmática. Por mucho tiempo la relación cortisol/testosterona plasmática estuvo considerada como un buen marcador de los síntomas de sobreentrenamiento. Esta proporción decrece en relación a la intensidad y la duración de los entrenamientos, y es evidente que esta proporción indica solamente el estado fisiológico real de entrenamiento de una forma puntual y no puede ser utilizada para el diagnóstico del estado de sobrecarga o sobreentrenamiento (64, 65).

Las implicaciones de la utilización de las determinaciones hormonales para monitorear el estado de entrenamiento de los atletas.

Todos los datos reportados en este trabajo de revisión bibliográfica indican las ventajas e insuficiencias que tienen las determinaciones hormonales para monitorear la práctica de ejercicios. Las lecciones aprendidas de sujetos que padecen trastornos endocrinos demuestran que estos sujetos sufren un deterioro significativo en su aptitud hacia la práctica de ejercicios debido a las múltiples acciones que tienen las hormonas sobre los componentes cardiorespiratorios de adaptabilidad, metabolismo de los substratos, corporales, y termorregulación. Estos datos están ampliamente de acuerdo con los principales resultados de la literatura y proporcionan las pruebas de que el ejercicio de entrenamiento bien realizado no puede asociarse a las modificaciones anormales del perfil hormonal.

La suposición de que los ejercicios de entrenamiento por si solo producen el aumento o disminución en la concentración de ciertas hormonas (por ejemplo, la testosterona y el cortisol, respectivamente) no es válida a menos que ocurra una confusión de las variables, dentro de las cuales se incluyen los ritmos de secreción hormonal, nutrición (balance energético negativo y calidad de la nutrición), los trastornos del dormir, los cuales son controlables, así como todas las variables que pudieran afectar las concentraciones hormonales. La interpretación de los valores de las concentraciones hormonales también es complicada por las interacciones que ocurren entre los diferentes ejes endocrinos. Finalmente, la valoración óptima de los valores de concentraciones hormonales requiere que las características principales de los métodos analíticos utilizados (las limitaciones y el umbral de detección de la prueba) sean bien comprendidos por parte de los especialistas que realizan la interpretación de los resultados.

A pesar de la disponibilidad creciente de métodos para realizar las determinaciones hormonales, que posibilitan la colección de los datos hormonales de rutina en un laboratorio, es necesario considerar las variables fisiológicas, técnicas y analíticas que pudieran afectar los valores hormonales medidos. El conocimiento de todos estos factores posibilitará un mejor seguimiento hormonal de los atletas, y una eficiencia superior de detección lo

cual impedirá la aparición de los síntomas iniciales de fatiga y el sobreentrenamiento, así como también impedirá la utilización de sustancias hormonales con fines de dopaje.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. 9th edition. W.B. Saunders Company, 1998, pp.1-10
2. Mercurio G, Panzuto MG, Bina A, et al. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: Effect of individual dose tailoring. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 159-164.
3. Caraccio N, Natali A, Sironi A, et al. Muscle metabolism and exercisetolerance in subclinical hypothyroidism: A controlled trial of levothyroxine. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4057-4062.
4. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, et al. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. J.Clin.Endocrinol.Metab 1997; 82:3315-3318.
5. Terjung RL, Tipton CM. Plasma thyroxine and thyroid-stimulating hormone levels during submaximal exercise in humans. Am J Physiol 1971; 220: 1840-1845.
6. Hackney AC, Cracken-Compton MA, Ainsworth B. Substrate responses to submaximal exercise in the midfollicular and midluteal phases of the menstrual cycle. Int J Sport Nutr 1994; 4: 299-308.
7. Loucks AB, Callister R. Induction and prevention of low-T3 syndrome in exercising women. Am J Physiol 1993;264: R924-R930.
8. Hjemdahl P. Plasma catecholamines -Analytical challenges and physiological limitations. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1993; 7: 307-353.
9. Kern W, Perras B, Wodick R, et al. Hormonal secretion during nighttime sleep indicating stress of daytime exercise. J Appl Physiol 1995; 79:1461-1468.
10. Lehmann M, Foster C, Dickhuth HH, et al. Autonomic imbalance hypothesis and overtraining syndrome. Med Sci Sports Exerc 1998; 30: 1140-1145.
11. Lehmann M, Schnee W, Scheu R et al. Decreased nocturnal catecholamine excretion: Parameter for an overtraining syndrome in athletes? Int J Sports Med 1992; 13:236-242.
12. Mackinnon LT, Hooper SL, Jones S et al. Hormonal, immunological, and hematological responses to intensified training in elite swimmers. Med Sci Sports Exerc 1997; 29: 1637-1645.

13. Lehmann MJ, Lormes W, Opitz-Gress A, et al. Training and overtraining: An overview and experimental results in endurance sports. *J Sports Med Phys Fitness* 1997; 37: 7-17.
14. Rouveix M, Duclos M, Gouarne C et al. 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: 856-863.
15. Knopfli B, Calvert R, Bar-Or O, et al. Competition performance and basal nocturnal catecholamine excretion in cross-country skiers. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 1228-1232.
16. Hansen AM, Garde AH, Skovgaard LT, et al. Seasonal and biological variation of urinary epinephrine, norepinephrine, and cortisol in healthy women. *Clinica Chimica Acta* 2001;309: 25-35.
17. Gouarne C, Groussard C, Gratas- Delamarche A, et al. Overnight urinary cortisol and cortisone add new insights into adaptation to training. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37: 1157-1167.
18. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666-3672.
19. Duclos M, Corcuff JB, Arsac L, et al. Corticotroph axis sensitivity after exercise in endurance-trained athletes. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 493-501.
20. Hackney AC. The male reproductive system and endurance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 180-189.
21. Wheeler GD, Wall SR, Belcastro AN, et al. Reduced serum testosterone and prolactin levels in male distance runners. *JAMA* 1984; 252: 514-516.
22. Ayers JW, Komesu V, Romani T, et al. Anthropomorphic, hormonal, and psychologic correlates of semen quality in endurance-trained male athletes. *Fertil Steril* 1985; 43: 917-921.
23. Lucia A, Chicharro JL, Perez M, et al. Reproductive function in male endurance athletes: Sperm analysis and hormonal profile. *J Appl Physiol* 1996; 81: 2627-2636.
24. Axelsson J, Ingre M, Akerstedt T, et al. Effects of acutely displaced sleep on testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4530-4535.
25. Anderson KE, Rosner W, Khan MS, et al. Diet-hormone interactions: Protein/carbohydrate ratio alters reciprocally the plasma levels of testosterone and cortisol and their respective binding globulins levels in man. *Life Sci* 1987; 40: 1761-1768.

26. Wang C, Catlin DH, Starcevic B, et al. Low-fat high-fiber diet decreased serum and urine androgens in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3550-3559.
27. Volek JS, Kraemer WJ, Bush JA, et al. Testosterone and cortisol in relationship to dietary nutrients and resistance exercise. *J Appl Physiol* 1997; 82: 49-54.
28. Redman LM, Loucks AB. Menstrual disorders in athletes. *Sports Med* 2005; 35: 747-755.
29. Torstveit MK, Sundgot-Borgen J. Participation in leanness sports but not training volume is associated with menstrual dysfunction: A national survey of 1276 elite athletes and controls. *Br J Sports Med* 2005; 39:141-147.
30. Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, et al. American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 1867-1882.
31. Hilton LK, Loucks AB. Low energy availability, not exercise stress, suppresses the diurnal rhythm of leptin in healthy young women. *Am J Physiol* 2000; 278: E43-E49.
32. Loucks AB, Thuma JR. Luteinizing hormone pulsatility is disrupted at a threshold of energy availability in regularly menstruating women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 297-311.
33. De Souza MJ, Van Heest J, Demers LM, et al. Luteal phase deficiency in recreational runners: Evidence for a hypometabolic state. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 337-346.
34. Sapolsky RM, Romero M, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21: 55-89.
35. Duclos M, Minkhar M, Sarrieau A, et al. Reversibility of endurance training-induced changes on glucocorticoid sensitivity of monocytes by an acute exercise. *Clin Endocrinol* 1999; 51:749-756.
36. Duclos M, Gouarne C, Bonnemaïson D. Acute and chronic effects of exercise on tissue sensitivity to glucocorticoids. *J Appl Physiol* 2003;94: 869-875.
37. Lehmann M, Knizia K, Gastmann U, et al. Influence of 6-week, 6 days per week, training on pituitary function in recreational athletes. *Br J Sports Med* 1993; 27: 186-192.
38. Stauch M, Liu Y, Giesler M, Lehmann M. Physical activity level during a round of golf on a hilly course. *J Sports Med Phys Fitness* 1999; 39:321-327.

39. Duclos M, Corcuff JB, Rashedi M, et al. Trained versus untrained men: Different immediate post-exercise responses of pituitary-adrenal axis. *Eur J Appl Physiol* 1997; 75: 343-350.
40. Duclos M, Guinot M, Le Bouc Y. Cortisol and GH: Odd and controversial ideas. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007; 32: 895-903.
41. Hammond GL. Molecular properties of corticosteroid binding globulin and sex-steroid binding proteins. *Endocr Rev* 1990; 11: 65-67.
42. Bright GM. Corticosteroid-binding globulin influences kinetic parameters of plasma cortisol transport and clearance. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 770-77.
43. Umeda T, Hiramatsu R, Iwaoka T, et al. Use of saliva for monitoring unbound free cortisol levels in serum. *Clinica Chimica Acta* 1981; 110: 245-25
44. Seckl JR, Walker BR. Mini review: 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 - A tissue specific amplifier of glucocorticoid action. *Endocrinol* 2001;142: 1371-1376.
45. Walker BR, Best R, Noon JP, et al. Seasonal variation in glucocorticoid activity in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4015-4019.
46. Atlaoui D, Duclos M, Gouarne C, et al. The 24-h urinary cortisol/cortisone ratio for monitoring training in eliteswimmers. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 218-224.
47. Luger A, Deuster PA, Kyle SB, et al. Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. *N Engl J Med* 1987; 316:1309-1315.
48. Villanueva AL, Schlosser C, Hopper B, et al. Increased cortisol production in women runners. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 133-13.
49. De Souza MJ, Luciano AA, Arce JC, et al. Clinical tests explain blunted cortisol responsiveness but not mild hypercortisolism in amenorrheic runners. *J Appl Physiol* 1994; 76:1302-1309.
50. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 1998; 19: 717-797.
51. Davidson MB. Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Endocr Rev* 1987; 8: 115-131.
52. Sutton J, Lazarus L. Growth hormone in exercise: comparison of physiological and pharmacological stimuli. *J Appl Physiol* 1976; 41: 523-527.

53. Pritzlaff CJ, Wideman L, Weltman JY, et al. Impact of acute exercise intensity on pulsatile growth hormone release in men. *J Appl Physiol* 1999; 87: 498-504
54. Adams GR. Exercise effects on muscle insulin signaling and action. Invited review: Autocrine/paracrine IGF-I and skeletal muscle adaptation. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1159-1167.
55. Gibney J, Healy ML, Sonksen PH. The growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in exercise and sport. *Endocr Rev* 2007; 28: 603-624.
56. Ross RJ. GH, IGF-I and binding proteins in altered nutritional states. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 Suppl 2: S92-S95.
57. Connolly PH, Caiozzo VJ, Zaldivar F, et al. Effects of exercise on gene expression in human peripheral blood mononuclear cells. *J Appl Physiol* 2004; 97: 1461-1466.
58. Poehlman ET, Copeland KC. Influence of physical activity on insulin-like growth factor-I in healthy younger and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1468-1473.
59. Weltman A, Weltman JY, Schurrer R, et al. Endurance training amplifies the pulsatile release of growth hormone: Effects of training intensity. *J Appl Physiol* 1992; 72: 2188-2196.
60. Woodhouse LJ, Mukherjee A, Shalet SM, et al. The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. *Endocr Rev* 2006; 27: 287-317.
61. Sonksen PH. Insulin, growth hormone and sport. *J Endocrinol* 2001; 170; 13-25.
62. Meeusen R, Duclos M, Gleeson M., et al. Prevention, diagnosis and treatment of the overtraining syndrome. ECSS Position Statement "Task Force". *Eur J Sport Science* 2006; 6: 1-14.
63. Barron JL, Noakes TD, Levy W, et al. Hypothalamic dysfunction in overtrained athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 803-806.
64. Urhausen A, Gabriel H, Kindermann W. Blood hormones as markers of training stress and overtraining. *Sports Med* 1995; 20: 251-276.
65. Hoogeveen AR, Zonderland ML. Relationships between testosterone, cortisol and performance in professional cyclists. *Int J Sports Med* 1996; 17: 423-428.